

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,13 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

Dung dịch B: Hòa tan 6,967 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch B (14 : 86).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của cefalotin (thời gian lưu của cefalotin natri khoảng 10 min).

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng cefalotin natri, $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$, từ diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ của cefalotin natri chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

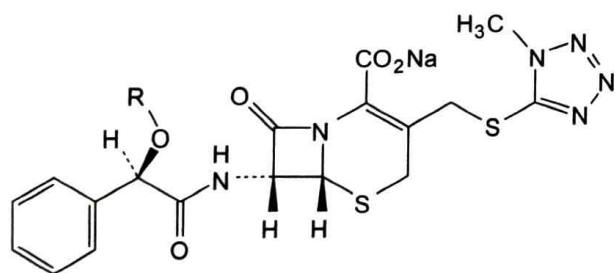
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAMANDOL NAFAT



Thành phần	R	Công thức phân tử	P.t.l
Cefamandol nafat	CHO	$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$	512,5
Cefamandol natri	H	$C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$	484,5

Cefamandol nafat là hỗn hợp muối natri (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat] và natri (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-hydroxy-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-

methyl-1H-tetrazol-5-yl) sulphonyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (cefamandol natri) với natri carbonat.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Hàm lượng

Cefamandol nafat, $C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$, phải từ 93,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat) tổng hàm lượng cefamandol nafat và cefamandol natri tính theo cefamandol nafat;

Cefamandol natri, $C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$, không được quá 10,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat);

Natri carbonat, Na_2CO_3 , từ 4,8 % đến 6,4 %.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefamandol nafat chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở 475 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,03.

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0, đo sau khi pha 30 min (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -45° đến -35,0°, (Phụ lục 6.4, tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,7* (TT₁) và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch triethylamin phosphat: Hòa tan 2,0 g *natri pentansulfonat* (TT) trong 350 ml *nước*, thêm vào 40 ml *triethylamin* (TT), chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 700 ml bằng *nước*.

Pha động A: Dung dịch triethylamin phosphat - *nước* (1 : 2).

Pha động B: Dung dịch triethylamin phosphat - *methanol* - *acetonitril* (1 : 1 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp gồm 18 thể tích *acetonitril* (TT) và 75 thể tích dung dịch *triethylamin* (TT) 10 % (tt/tt) được chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.

CEFAMANDOL NAFAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 10 ml với hỗn hợp dung môi sau đó đun nóng ở 60 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 1	100	0
1 - 35	100 → 0	0 → 100

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối của cefamandol so với cefamandol nafat (thời gian lưu khoảng 24 min) khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cefamandol và pic cefamandol nafat không nhỏ hơn 5,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, từng tạp chất, mỗi tạp có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (acid formylmandeloyl-7-amino-desacetoxycycephalosporanic).

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(acetyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*O*-acetyl-cefamandol).

Tạp chất D: 1-methyl-1*H*-tetrazol-5-thiol.

Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (formylmandeloyl-7-ACA).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,3 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,15 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Cefamandol nafat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 25 thể tích acetonitril (TT) và 75 thể tích dung dịch triethylamin (TT) 10 % (tt/tt) được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg cefamandol nafat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 10 ml với pha động sau đó đun nóng ở 60 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được độ phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 7,0.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic không lớn hơn 0,8 %, xác định trên các lần tiêm lặp lại của ít nhất 3 dung dịch chuẩn mới pha.

Tiêm dung dịch chuẩn và dung dịch thử, từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng của cefamandol nafat chuẩn, tính hàm lượng phần trăm cefamandol nafat (C₁₉H₁₇N₆NaO₆S₂) trên tổng hàm lượng của cefamandol nafat và cefamandol natri (được tính theo cefamandol nafat).

1 mg cefamandol natri tương đương với 1,0578 mg cefamandol nafat.

Natri carbonat

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 50 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 10,6 mg Na₂CO₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

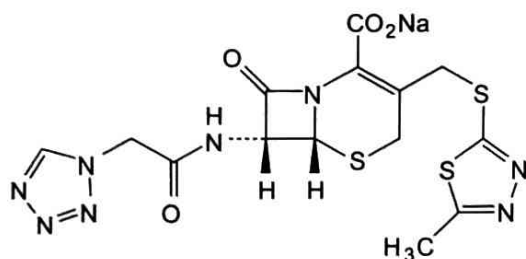
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAZOLIN NATRI



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$

P.t.l: 476,5

Cefazolin natri là natri (6R,7R)-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulphanyl]-methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,5 ml acid acetic loãng (TT), khuấy đều và để yên trong nước đá 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 1 ml đến 2 ml nước. Hòa tan tủa trong hỗn hợp nước - aceton (1 : 9). Bay hơi dung môi đến cạn, sau đó sấy cạn ở 60 °C trong 30 min.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefazolin chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm không lớn hơn 0,15.

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -15° đến -24°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT). Đo độ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm. Dung dịch phải có cực đại hấp thụ tại bước sóng 272 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ phải từ 260 đến 300 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 14,54 g dinatri hydrophosphat (TT) và 3,53 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 % (TT). Để yên 15 min đến 30 min. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	98	2
2 - 4	98 → 85	2 → 15
4 - 10	85 → 60	15 → 40
10 - 11,5	60 → 35	40 → 65
11,5 - 12	35	65
12 - 15	35 → 98	65 → 2
15 - 21	98	2

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefazolin với pic của tạp chất L ít nhất là 2,0 (Hình 1).

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,5 %).