

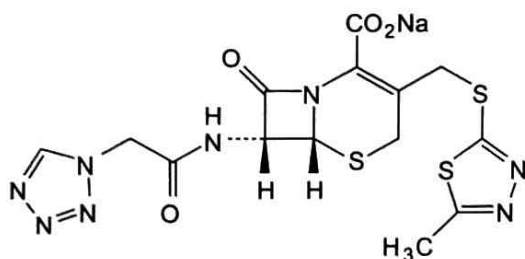
Loại thuốc

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 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2- carboxylic.

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

Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất E: 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (MMTD).

Tạp chất G: (5*aR*,6*R*)-6-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5*a*,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion.

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

Tạp chất I: Acid 2-[carboxy[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]methyl]-5-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-4-carboxylic (acid cefazoloic).

Tạp chất J: Acid 2-[carboxy[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]methyl]-5-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazine-4-carboxylic (Acid hydrolysed cefazoloic).

Tạp chất K: (6*R*,7*R*)-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxamid (cefazolinamid).

Tạp chất L: Acid (6*R*,7*S*)-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

***N,N*-Dimethylanilin**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,15 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

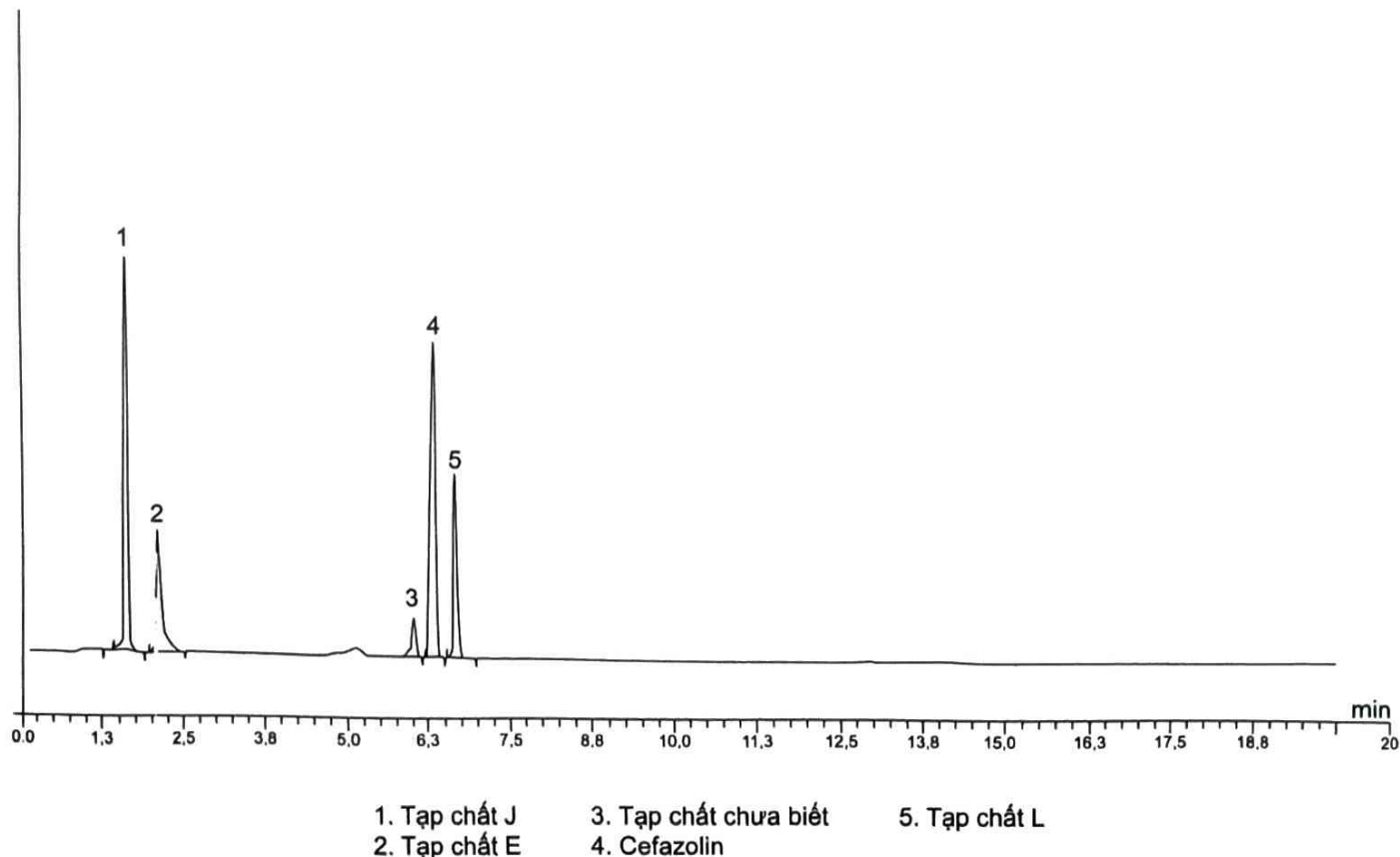
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - *dung dịch đệm phosphat* (10 : 90).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 2,77 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 1,86 g *acid citric (TT)* trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefazolin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.



Hình 1 - Sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) của phép thử Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), độ phân giải giữa pic của cefazolin với pic của cefuroxim ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng của cefazolin dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefazolin (C₁₄H₁₄N₈O₄S₃) trong cefazolin chuẩn.

Hàm lượng phần trăm của cefazolin natri trong chế phẩm bằng hàm lượng phần trăm của cefazolin nhân với 1,048.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải bảo quản trong đồ đựng vô trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm, dung dịch nhỏ mắt.

BỘT PHA TIÊM CEFAZOLIN

Bột pha tiêm cefazolin là bột kết tinh vô khuẩn của cefazolin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefazolin, C₁₄H₁₄N₈O₄S₃, phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cefazolin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

Giới hạn acid - kiềm

pH của dung dịch chế phẩm tương ứng với 10,0 %

cefazolin trong nước không có carbon dioxyl (TT) từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch chế phẩm tương ứng với 10,0 % cefazolin trong nước không có carbon dioxyl (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ của dung dịch trên ở bước sóng 430 nm không quá 0,15 (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động A: Dung dịch chứa 1,454 % dinatri hydrophosphat (TT) và 0,353 % kali dihydrophosphat (TT).

Pha động B: Acetonitril dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch thử: Pha dung dịch chế phẩm có nồng độ cefazolin 0,25 % trong pha động A.

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 cefazolin chuẩn trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 % (TT), để yên 15 min đến 30 min. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm) (Cột Nucleosil 120-3 C18 là phù hợp).

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)	Ghi chú
0 - 2	98	2	Đẳng dòng
2 - 4	98 → 85	2 → 15	Gradient tuyến tính
4 - 10	85 → 60	15 → 40	Gradient tuyến tính
10 - 11,5	60 → 35	40 → 65	Gradient tuyến tính
11,5 - 12	35	65	Đẳng dòng
12 - 15	35 → 98	65 → 2	Gradient tuyến tính
15 - 21	98	2	Cân bằng lại cột

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic cefazolin và pic tạp cefazolin L (có thời gian lưu tương đối khoảng 1,1 so với cefazolin) ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).