

CEFDINIR

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

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

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc.

Nội độ tổ vi khuẩn

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ cefazolin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độ tổ của dung dịch A là 1,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch chứa 0,277 % dinatri hydrophosphat và 0,186 % acid citric (10 : 90).

Dung dịch thử: Cân nhanh thuốc trong 10 đơn vị chế phẩm, tính khối lượng trung bình (Phụ lục 11.3). Cân chính xác và hòa tan một lượng chế phẩm trong nước để được dung dịch có nồng độ cefazolin khoảng 0,1 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cefazolin natri chuẩn trong nước có nồng độ tương ứng khoảng 0,1 % cefazolin.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,01 % cefazolin natri chuẩn và 0,005 % cefuroxim natri chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt 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 phân giải, độ phân giải giữa pic cefazolin và pic cefuroxim ít nhất là 2,0. Điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng cefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ trong cefazolin natri chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

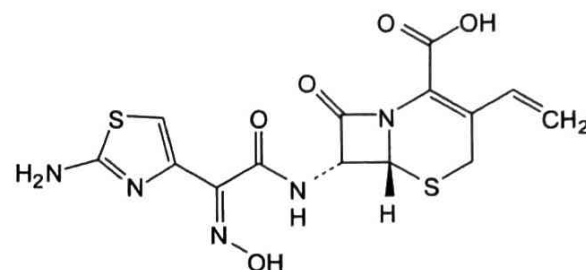
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg, 1000 mg.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

CEFDINIR



$C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$

P.t.l: 395,4

Cefdinir là acid (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetylamin]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, phải chứa từ 940 μg/mg đến 1030 μg/mg $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng đến vàng nhạt.

Thực tế không tan trong nước, trong ethanol 96 % và trong diethylether. Hơi tan trong dung dịch đệm phosphat hỗn hợp 0,1 M pH 7,0.

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 cefdinir chuẩn.

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

Góc quay cực riêng

Từ -61° đến -67°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong dung dịch đệm trong phần Định lượng và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng hỗn hợp formamid - methanol (2 : 1) làm dung môi pha mẫu.

Tro sulfat

Không được quá 0,20 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch A, dung dịch B, dung dịch C, dung dịch D và dung dịch đệm chuẩn bị như mô tả trong phần Định lượng.

Pha động E: Thêm 0,4 ml dung dịch D vào 1000 ml dung dịch C.

Pha động F: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 500 : 0,4).

Dung dịch thử gốc: Hòa tan 200,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

CEFDINIR

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 1,5 mg/ml. Dung dịch này chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 15 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 1,5 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch có chứa 1,5 mg/ml cefdinir chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch C (ban đầu có thể hòa tan trong dung dịch đậm nhưng dung dịch đậm chỉ được chiếm 15 % trong thể tích cuối cùng).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động E (% tt/tt)	Pha động F (% tt/tt)
0	95	5
2	95	5
22	75	25
32	50	50
37	50	50
38	95	5
58	95	5

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,8 lần thời gian lưu của cefdinir.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tạp chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir; độ phân giải giữa pic cefdinir và pic thứ 3 của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (3) không lớn hơn 2,0 %.

Tỷ số đáp ứng của diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) từ 7 % đến 13 % so với diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Hàm lượng của mỗi tạp riêng được đánh giá dựa trên diện tích pic của từng tạp so với tổng diện tích tất cả các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Thời gian lưu tương đối và giới hạn của từng tạp chất thể hiện ở bảng sau:

Tên tạp	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn, không lớn hơn (%)
Thiazolylacetyl glycin oxim ^a	0,10	0,5
Thiazolylacetyl glycin oxim acetal ^b	0,12	0,5
3-Methyl cefdinir ^c	0,74	0,7
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton a) ^{d,e}	0,85	
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton b) ^{d,e}	0,93	
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton c) ^{d,e}	1,11	0,7
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton d) ^{d,e}	1,14	
Cefdinir lacton ^f	1,22	0,5
Cefdinir isoxazol analog ^g	1,36	0,5
E-Cefdinir ^h	1,51	0,7
Cefdinir decarboxy mở vòng lacton a ^{i,j}	1,61	
Cefdinir decarboxy mở vòng lacton b ^{i,j}	1,64	0,5
Tạp đơn khác	—	0,2
Tổng tạp chất	—	3,0

Ghi chú:

^a 1N-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetyl]glycin.

^b (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-N-(2,2-dihydroxyethyl)-2-(hydroxyimino)acetamid.

^c Acid (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

^d Acid 2(R)-2-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-2-[(2RS,5RS)-5-methyl-7-oxo-2,4,5,7-tetrahydro-1H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-yl]acetic.

^e Tạp chất A của cefdinir là hỗn hợp của 4 đồng phân: cefdinir mở vòng lacton a, b, c và d. Tổng diện tích 4 pic là giá trị báo cáo. Giới hạn của tổng 4 đồng phân là 0,7 %.

^f (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-N-[(3RS,5aR,6R)-3-methyl-1,7-dioxo-1,3,4,5a,6,7-hexahydroazeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl]acetamid.

^g Acid (6R,7R)-7-(4-hydroxyisoxazole-3-carboxamido)-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

^h Acid (6R,7R)-7-[(E)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

ⁱ (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-N-[(2RS,5RS)-5-methyl-7-oxo-2,4,5,7-tetrahydro-1H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-yl]methyl]acetamid.

^j Cefdinir decarboxy mở vòng lacton là hỗn hợp của 2 đồng phân: cefdinir decarboxy mở vòng lacton a và b. Tổng diện tích 2 pic là giá trị báo cáo. Giới hạn của tổng 2 đồng phân là 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong vừa đủ 1000 ml nước.

Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước.

Dung dịch C: Pha loãng dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT) với nước để được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 5,5 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g natri edetat (TT) trong vừa đủ 100 ml nước.

Dung dịch đệm: Phối hợp dung dịch A và dung dịch B với lượng thích hợp (khoảng 2 : 1) để được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 4500 : 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 20,0 mg cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch có chứa 0,2 mg/ml cefdinir chuẩn và 0,5 mg/ml tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, tạp chất A phải cho 4 pic đáp ứng; độ phân giải giữa pic thứ 2 của tạp chất A chuẩn và pic cefdinir ít nhất là 1,2; hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ của cefdinir chuẩn.

Bảo quản

Đề trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFDINIR

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefdinir. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch,...

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Hỗn dịch thuốc” (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc bột” (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô to, không bị ẩm, không vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (Trộn 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) với 112,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, lấy toàn bộ lượng thuốc của từng đơn vị, phân tán trong 5 ml nước. Đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác 5 ml hỗn dịch thuốc đã pha như hướng dẫn ghi trên nhãn để thử.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 μg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefdinir chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 290 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch cefdinir chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ trong cefdinir chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

pH

Từ 3,2 đến 4,8 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn để đo.