

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 N (CD) và thêm nước vừa đủ 1000 ml).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

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 trong mỗi nang 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.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

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

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

Dung dịch đệm: Trộn một tỷ lệ thích hợp dung dịch A và dung dịch B (khoảng 2 : 1) để thu được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 4500 : 2), điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn và tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 0,2 mg/ml và tạp chất A khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn và trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg cefdinir vào bình định mức

100 ml, thêm 70 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều.

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, có thể điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của cefdinir khoảng 8 min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic 2 của tạp chất A và pic cefdinir không nhỏ hơn 1,2; hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir trong các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ có trong cefdinir chuẩn.

Ghi chú:

Tạp chất A: Hợp chất mở vòng lacton của cefdinir.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

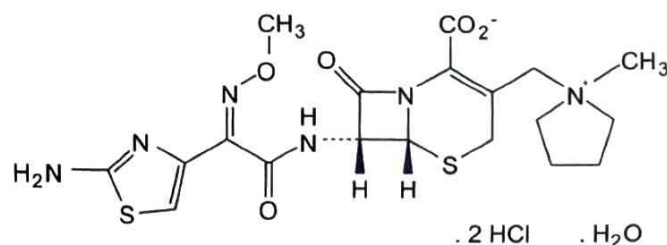
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.

CEFEPIM HYDROCLORID MONOHYDRAT



$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 571,5

Cefepim hydroclorid monohydrat là (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

oct-2-en-2-carboxylat dihydroclorid monohydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm khan.

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

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

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 cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ $+40^\circ$ đến $+45^\circ$, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất G

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid nitric 0,01 M (1 : 100), lọc qua màng lọc 0,2 μm .

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch acid nitric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,250 g N-methylpyrrolidin (TT) (tạp chất G) 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 acid nitric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,250 g pyrrolidin (TT) trong dung dịch acid nitric 0,01 M (TT) 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 acid nitric 0,01 M (TT). Trộn 5 ml dung dịch thu được với 5 ml dung dịch đối chiếu (1).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (5 μm).

Detector điện hóa.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl .

Cách tiến hành:

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

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của cefepim khoảng 50 min, pic đồng.

CEFEPIM HYDROCLORID MONOHYDRAT

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 đối với tạp chất G; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất G của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) giữa pic pyrrolidin và pic tạp chất G không nhỏ hơn 3.

Tính hàm lượng của tạp chất G trong chế phẩm dựa vào dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ $4^\circ C$ đến $8^\circ C$ không quá 12 h.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch A (10 : 90).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch A (50 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 0,68 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 0,5 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A. Siêu âm trong 30 s và khuấy trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A. Siêu âm trong 30 s và khuấy trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 7 mg cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất A, B và F) trong pha động A và pha loãng thành 5 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2 mg tạp chất E chuẩn của cefepim trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

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 A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 30	100 $\rightarrow$ 50	0 $\rightarrow$ 50
30 - 35	50	50
35 - 36	50 $\rightarrow$ 100	50 $\rightarrow$ 0
36 - 45	100	0

BỘT PHA TIÊM CEFEPIM

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với cefepim (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 2,5; tạp chất B khoảng 4,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic cefepim ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,4; tạp chất B là 1,4; tạp chất E là 1,8.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất B, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (*anti*-cefepim).

Tạp chất B: (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-[2-[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]thiazol-4-yl](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất C: (2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-*N*-(formylmethyl)-2-(methoxyimino)acetamid.

Tạp chất D: Acid (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetic.

Tạp chất E: (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất F: (6*R*,7*R*)-7-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl]carbonyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất G: 1-methylpyrrolidin (*N*-methylpyrrolidin).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,04 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của cefepim.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFEPIM

Bột pha tiêm cefepim là hỗn hợp vô khuẩn của cefepim hydroclorid monohydrat và arginin, đóng trong lọ kín.

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 cefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propanol - nước - amoniac 18 M (7 : 5 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 0,4 g cefepim trong vừa đủ 10 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,2 g L-arginin chuẩn trong vừa đủ 10 ml nước.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C đến khi amoniac bay hơi hết. Phun bản mỏng bằng