

CEFOTAXIM NATRI

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

pic sulbactam và có thời gian lưu tương đối là 0,9 so với sulbactam, độ phân giải giữa pic sulbactam và pic tạp chất phân hủy của cefoperazon không được nhỏ hơn 1,5. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic cefoperazon không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng tính trên pic cefoperazon không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, và sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ của cefoperazon chuẩn và $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

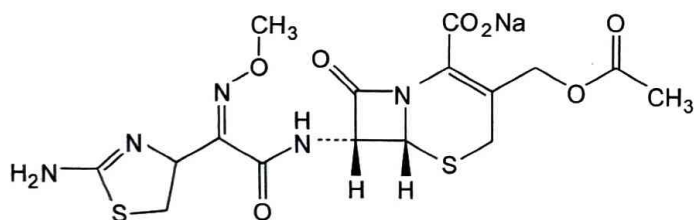
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

Cefoperazon 0,5 g; sulbactam 0,5 g.

Cefoperazon 1 g; sulbactam 1 g.

CEFOTAXIM NATRI



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$

P.t.l: 477,4

Cefotaxim natri là (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

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

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. 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 cefotaxim natri chuẩn.

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

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 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). Thêm 1 ml acid acetic băng (TT) vào 10 ml dung dịch S. Quan sát ngay, dung dịch thu được phải trong.

pH

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +58,0° đến +64,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được để đo.

Độ hấp thụ

Không được quá 0,40 (Phụ lục 4.1).

Dùng dung dịch S để đo độ hấp thụ ở bước sóng 430 nm.

Độ hấp thụ riêng

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Giá trị A (1 %, 1 cm) đo ở bước sóng 235 nm phải từ 360 đến 390, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch dinatri hydrophosphat 0,71 % (TT) được điều chỉnh đến pH 6,25 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Hỗn hợp dung môi: Pha động B - pha động A (14 : 86).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 8,0 mg acid cefotaxim chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) vào 4,0 ml dung dịch thử. Đun nóng dung dịch thu được ở 40 °C trong 2 h. Thêm 5,0 ml dung dịch đệm pH 6,6 (TT) và 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg cefotaxim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, C, E và F) trong 5 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 7	86	14
7 - 9	86 → 82	14 → 18
9 - 16	82	18
16 - 45	82 → 60	18 → 40
45 - 50	60	40
50 - 55	60 → 86	40 → 14
55 - 60	86	14

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefotaxim chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, B, C, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với cefotaxim (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,9; tạp chất D khoảng 2,3; tạp chất F khoảng 2,4; tạp chất G khoảng 3,1. Kiểm tra tính thích hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của cefotaxim ít nhất là 3,5; hệ số đối xứng của pic cefotaxim không quá 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*Z*)-2-[(formylamino)thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*N*-formylcefotaxim).

Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*E*-cefotaxim).

Tạp chất E: (5*aR*,6*R*)-6-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]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 (deacetylcefotaxim lacton).

Tạp chất F: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*Z*)-2-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl]methyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefotaxim dimer).

Tạp chất G: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*Z*)-2-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (ATA cefotaxim).

Ethanol

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.14, hệ sắc ký A).

***N,N*-Dimethylanilin**

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

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,05 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng trong 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). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

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

Hàm lượng của C₁₆H₁₆N₃NaO₇S₂ trong chế phẩm bằng hàm lượng của cefotaxim nhân với 1,048.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFOTAXIM

Bột pha tiêm cefotaxim là bột thuốc vô khuẩn chứa cefotaxim natri, có thể có tá dược và đóng trong đồ đựng kín. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau: