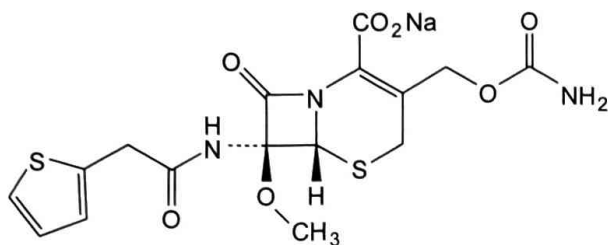


CEFOXITIN NATRI



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$

P.t.l: 449,4

Cefoxitin natri là natri (6R,7S)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-methoxy-8-oxo-7-[[thiophen-2-yl]acetyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 927 µg/mg đến 970 µg/mg cefoxitin ($C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$), tương đương với từ 97,5 % đến 102,0 % cefoxitin natri ($C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$), tính theo chế phẩm khan, không tính đến aceton và methanol.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Rất tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. 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.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).
Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 1,0 g/L kali dihydrophosphat (TT) và 1,8 g/L dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước.
Dung dịch thử: Dung dịch chứa 20 µg/ml chế phẩm trong dung dịch đệm.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 20 µg/ml cefoxitin chuẩn trong dung dịch đệm.

Phổ hấp thụ tử ngoại trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 350 nm của dung dịch thử phải tương ứng với phổ của dung dịch đối chiếu.

C. Dung dịch chứa 50 mg/ml chế phẩm trong nước phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,2 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chứa 100 mg/ml chế phẩm trong nước để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +206° đến +214°, tính theo chế phẩm khan, không tính đến aceton và methanol (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong methanol (TT) để đo. Nhiệt độ đo: 25 °C.

Giới hạn aceton và methanol

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Cân chính xác 5,0 g chế phẩm vào bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng nước đến thể

tích. Lấy 3,0 ml dung dịch thu được, cho vào ống ly tâm dung tích 15 ml, làm lạnh trong nước đá trong 2 min và thêm 3,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,24 M (TT), vừa thêm vừa lắc xoáy mạnh. Ly tâm để thu được dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,5 % (tt/tt) aceton (TT) trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,5 % (tt/tt) methanol (TT) trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Lấy 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) vào bình định mức 100 ml và thêm nước đến vạch (dung dịch chứa 0,05 % (tt/tt) aceton và 0,005 % (tt/tt) methanol).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1,8 m × 6,3 mm) được nhồi styren-divinylbenzen copolymer có diện tích bề mặt nhỏ hơn 50 m²/g và đường kính lỗ xốp trung bình từ 0,3 µm đến 0,4 µm.

Tiền cột được nhồi hạt thủy tinh đã được silan hóa có kích thước từ 60 mesh đến 80 mesh.

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 50 ml/min.

Nhiệt độ: Cột 110 °C, buồng tiêm 100 °C, detector 200 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), số đĩa lý thuyết tính trên pic aceton không nhỏ hơn 160 và tính trên pic methanol không nhỏ hơn 200; hệ số đối xứng của pic aceton không lớn hơn 1,3 và của pic methanol không lớn hơn 2,3; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5 %.

Tính hàm lượng µg/mg của aceton và methanol trong chế phẩm dựa vào diện tích pic aceton và methanol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và nồng độ aceton và methanol (đã đổi từ nồng độ tt/tt sang kl/tt) trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Aceton: Không được quá 0,7 %.

Methanol: Không được quá 0,1 %.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng hỗn hợp dung môi ethylen glycol - pyridin (3 : 1).

Nội độc tố vi khuẩn

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

Nếu trên nhãn ghi là chế phẩm vô khuẩn hoặc chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Thử vô khuẩn

Nếu trên nhãn ghi là chế phẩm vô khuẩn thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử vô khuẩn, phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,8 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH $7,1 \pm 0,1$ bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), và pha loãng thành 1 L bằng nước. Lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 1 μm hoặc nhỏ hơn.

Pha động: Nước - acetonitril - acid acetic băng (840 : 160 : 10). Lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 1 μm hoặc nhỏ hơn.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml chế phẩm trong dung dịch đệm.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml cefoxitin chuẩn trong dung dịch đệm, nếu cần, siêu âm để hòa tan.

Dung dịch thử và dung dịch chuẩn chỉ dùng trong vòng 5 h sau khi pha xong.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm đến 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không nhỏ hơn 2800; hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng của cefoxitin, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cefoxitin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2$ trong cefoxitin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFOXITIN

Bột pha tiêm cefoxitin là bột vô khuẩn của cefoxitin natri đóng trong lọ thủy tinh nút 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 cefoxitin, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$, 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 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.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 1,0 g/l kali dihydrophosphat (TT) và 1,8 g/l dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước.

Dung dịch thử: Cân một lượng chế phẩm thích hợp, hòa tan trong dung dịch đệm để thu được dung dịch chứa 20 $\mu\text{g/ml}$ cefoxitin.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 20 $\mu\text{g/ml}$ cefoxitin chuẩn trong dung dịch đệm.

Phổ hấp thụ tử ngoại trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 350 nm của dung dịch thử phải tương ứng với phổ của dung dịch đối chiếu.

C. Dung dịch chế phẩm chứa 50 mg/ml cefoxitin trong nước phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) có chứa 10,0 % cefoxitin phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 5 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH từ 4,2 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm trong nước chứa 100 mg/ml cefoxitin để đo.

Nội độc tố vi khuẩn

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

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng (160 : 840 : 10).

Dung dịch thử: Lấy 10 lọ thuốc, cân khối lượng bột thuốc và trộn đều. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 60 mg cefoxitin vào bình định mức 200 ml, hòa tan trong nước, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Dùng trong vòng 5 h sau khi pha.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa cefoxitin natri chuẩn trong nước có nồng độ 0,3 mg/ml cefoxitin. Dùng trong vòng 5 h sau khi pha.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.