

dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 $^{\circ}$ C.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil *R*-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{17}N_3O_6S_2$ trong cefpodoxim proxetil chuẩn, tính hàm lượng $C_{15}H_{17}N_3O_6S_2$ trong viên.

Bảo quản

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

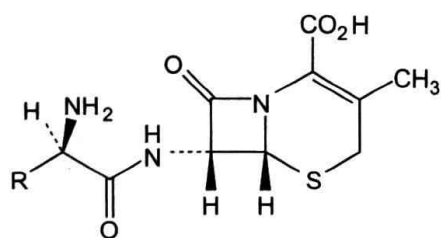
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg tính theo cefpodoxim.

CEFRADIN



Thành phần	R	Công thức	P.t.t
cefradin		$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4
cephalexin		$C_{16}H_{17}N_3O_4S$	347,4
4', 5'-dihydrocefradin		$C_{16}H_{21}N_3O_4S$	351,4

Cefradin có thành phần chính là acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-amino-2-(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa: Cefradin ít nhất là 90,0 %; cephalixin không được quá 5,0 %; 4',5'-dihydrocefradin không được quá 2,0 %, tính theo chế phẩm khan

Tổng hàm lượng của cefradin, cephalixin và 4',5'-dihydrocefradin phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và trong hexan.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefradin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của cefradin chuẩn thì hòa tan riêng biệt 30 mg chế phẩm và chất chuẩn trong 10 ml *methanol* (TT), bay hơi các dung dịch tới khô ở 40 $^{\circ}$ C và áp suất dưới 2 kPa, ghi phổ mới của các cần thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *dung dịch natri carbonat* (TT), pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Để yên dung dịch S trong 5 min. Độ hấp thụ của dung dịch S đo ở bước sóng 450 nm (Phụ lục 4.1) không được quá 0,60.

pH

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH (Phụ lục 6.2) của dung dịch thu được phải từ 3,5 đến 6,0.

Góc quay cực riêng

Từ +80 $^{\circ}$ đến +90 $^{\circ}$, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,6* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Dung dịch kali dihydrophosphat* 0,272 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* 2 M (TT).

Pha động B: *Methanol* (TT₂).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg cyclohexa-1,4-dienylglycin chuẩn (tạp chất B) trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg chế phẩm và 3 mg cephalixin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

CEFRADIN

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 6 mg cefradin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C, D và E) trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của cefradin (chứa tạp chất A và G) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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 - 2,5	99,5 → 97	0,5 → 3
2,5 - 11	97 → 75	3 → 25
11 - 13	75 → 60	25 → 40
13 - 16	60	40
16 - 19	60 → 20	40 → 80
19 - 19,1	20 → 99,5	80 → 0,5
19,1 - 25	99,5	0,5

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefradin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của các tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của cefradin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của các tạp chất A và G.

Thời gian lưu tương đối so với cefradin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,27; tạp chất B khoảng 0,32; tạp chất C khoảng 0,53; tạp chất D khoảng 0,63; tạp chất E khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,92; cephalixin khoảng 0,95; 4',5'-dihydrocefradin khoảng 1,06; tạp chất G khoảng 1,32.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cephalixin và pic của cefradin ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 3,4.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

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

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 (3) (0,05 %), bỏ qua pic của cephalixin và 4',5'-dihydrocefradin.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6R,7R)-7-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (acid 7-amino-deacetoxy-cephalosporanic, 7-ADCA).

Tạp chất B: Acid (2R)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetic (*d*-dihydrophenylglycin, cyclohexa-1,4-dienylglycin).

Tạp chất C: Acid (6R,7R)-7-[(2R)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic 5-oxid (isomer 1).

Tạp chất D: Acid (6R,7R)-7-[(2R)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic 5-oxid (isomer 2)

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

Tạp chất F: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5*H*)-on.

Tạp chất G: Acid (6R,7R)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

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.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 5,0* (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefradin chuẩn (chứa 4',5'-dihydrocefradin) trong dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5,0 mg cephalixin chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (3): Pha loãng 1 ml dung dịch chuẩn (1) thành 10 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT). Trộn 5 ml dung dịch thu được và 5 ml dung dịch chuẩn (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của cefradin.

Thời gian lưu tương đối so với cefradin (thời gian lưu khoảng 3 min): cephalixin khoảng 0,7; 4',5'-dihydrocefradin khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3), độ phân giải giữa pic của cephalixin với pic của cefradin ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng phần trăm của cefradin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, trong cefradin chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của cephalixin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, trong cephalixin chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của 4',5'-dihydrocefradin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và nhân diện tích pic của 4',5'-dihydrocefradin với 1,6.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Nang, hỗn dịch uống.

NANG CEFRADIN

Là nang cứng chứa cefradin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cephalosporin, tính theo tổng của cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với hàm lượng cefradin ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel không có chất kết dính dày 0,25 mm, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan - tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton (TT) có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cefradin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc. *Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch cefradin chuẩn 0,3 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 100 mg bột chế phẩm, sấy trong chân không dưới áp suất giảm 5 mmHg ở 60 °C trong 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,12 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng cephalosporin bằng cách tính tổng lượng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi viên so sánh với dung dịch cefradin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefradin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min, tính theo tổng cefradin và cephalixin.

Cephalixin

Không quá 10,0 % tổng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Tính hàm lượng phần trăm cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cephalixin và diện tích pic cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử trong phần Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol - dung dịch natri acetat 0,5 M - dung dịch acid acetic 0,7 M (782 : 200 : 15 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cefradin chuẩn 0,05 % trong pha động.