

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg cefradin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefradin chuẩn và cephalixin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml mỗi chất.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của cephalixin khoảng 0,8 và cefradin là 1,0; độ phân giải giữa hai pic cephalixin và cefradin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefradin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalosporin có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cephalixin và cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và tổng hàm lượng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, của cefradin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

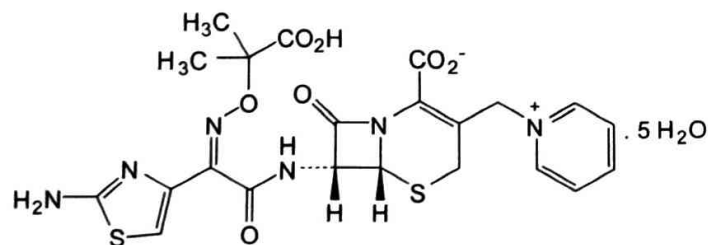
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

CEFTAZIDIM PENTAHYDRAT



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$

P.t.l: 637

Ceftazidim pentahydrat là (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-

thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat pentahydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước và trong methanol, thực tế không tan trong acetone và trong ethanol 96 %. Tan trong dung dịch acid và kiềm.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại của ceftazidim chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S có pH từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 0,36 % dinatri hydrophosphat (TT) và 0,14 % kali dihydrophosphat (TT) được điều chỉnh tới pH 3,4 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).

Dung dịch thử: Phân tán 0,150 g chế phẩm trong 5 ml acetonitril (TT), thêm nước để hòa tan và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,0 ml dung dịch thử, thêm 5 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất B, lấy 5 ml dung dịch thử đặt dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 13 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và G) trong 2,0 ml nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,3 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 - 4	96 → 89	4 → 11
4 - 5	89	11
5 - 8	89 → 84	11 → 16
8 - 11	84 → 80	16 → 20
11 - 15	80 → 50	20 → 50
15 - 18	50 → 20	50 → 80
18 - 22	20	80

Tiến hành sắc ký các dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic tạp chất A và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B. Thời gian lưu tương đối so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 8 min) như sau: pyridin khoảng 0,4; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ceftazidim không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất G với hệ số hiệu chỉnh là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic, đã hiệu chỉnh nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,05%). Bỏ qua pic pyridin.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ-2-ceftazidim).

Tạp chất B: (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất G: Acid 2-[[[(1*Z*)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(oxoethyl)amino]-2-oxoethyliden]amino]oxy]-2-methylpropanoic.

Pyridin (Tạp chất F)

Không được quá 0,05 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).

Pha các dung dịch sau đây ngay trước khi dùng.

Dung môi pha mẫu: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) - nước (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,00 g pyridin (TT) trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml với nước. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, pha loãng thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 200,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian tiến hành sắc ký: 10 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và pic pyridin không nhỏ hơn 7,0.

Giới hạn: Diện tích của pic tương ứng với pyridin trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Nước

Từ 13,0 % đến 15,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,10 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có quy trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 4,3 g dinatri hydrophosphat (TT) và 2,7 g kali dihydrophosphat (TT) trong 980 ml nước, thêm 20 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg ceftazidim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 13 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và G) trong 3,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

BỘT PHA TIÊM CEFTAZIDIM

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Thời gian tiến hành sắc ký: 6 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ceftazidim không nhỏ hơn 1,5. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 4,5 min) khoảng 0,7.

Tính hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ trong ceftazidim chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong đồ đựng vô khuẩn, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFTAZIDIM

Bột pha tiêm ceftazidim là hỗn hợp vô khuẩn của ceftazidim pentahydrat và natri carbonat khan, đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng natri carbonat khan, Na_2CO_3 , từ 8,0 % đến 10,0 %.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt.

Định tính

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

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

pH

Dung dịch chế phẩm có nồng độ ceftazidim 10 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch chế phẩm có nồng độ ceftazidim 10,0 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 13,5 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 0,3 g chế phẩm, làm khô trong chân không với áp suất không quá 0,67 kPa ở 25 °C trong 4 h.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,1 EU/mg ceftazidim (Phụ lục 13.2).

Pyridin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp gồm 10 thể tích dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) và 90 thể tích nước.

Các dung dịch sau pha ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g ceftazidim trong 10 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,0 ml dung dịch pyridin (TT) 0,025 %, thêm 10,0 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 200,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic ceftazidim và pic pyridin không nhỏ hơn 7,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính phải ít nhất bằng 50 % của thang đo.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với pyridin không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic pyridin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,6 g dinatri hydrophosphat (TT) và 1,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,4 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).