

CEFUROXIM AXETIL

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (5 %). Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 10 % diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng.

Nước

Không được quá 11,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,2 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2 g *tetradecylamoni bromid* (TT) và 2 g *tetraheptylamoni bromid* (TT) trong một hỗn hợp gồm 440 ml nước và 55 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và 5 ml dung dịch đệm citrat pH 5,0 (điều chế bằng cách hòa tan 20,17 g acid citric (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 N (TT) và pha loãng bằng nước tới 1000 ml), sau đó trộn đều với 500 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm, hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 0,030 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ceftriaxon natri chuẩn 0,030 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Là dung dịch chứa ceftriaxon natri chuẩn 0,0050 % và ceftriaxon natri E-isomer chuẩn 0,0050 % trong pha động.

Dung dịch thử loãng: Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Lichrosphere RP18 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 3,0.

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

Tính hàm lượng ceftriaxon, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ của ceftriaxon natri chuẩn.

1 mg ceftriaxon natri ($C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$) tương ứng với 0,8383 mg ceftriaxon ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

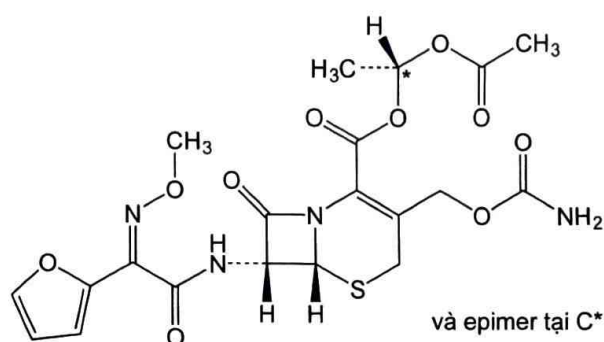
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg và 1000 mg, tính theo ceftriaxon.

Nếu để tiêm bắp thì khi dùng thường phải pha thuốc trong mỗi lọ bằng một ống thuốc tiêm lidocain (3,5 ml, chứa 35 mg lidocain $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$).

CEFUROXIM AXETIL



$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$

P.t.l: 510,5

Cefuroxim acetil là hỗn hợp hai đồng phân đối quang của (1*R,S*)-1-(acetyloxy)ethyl (6*R,7R*)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[*(Z)*]-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tính theo chế phẩm khan.

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

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong aceton, ethyl acetat và 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 cefuroxim acetil chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu và kích thước của các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với thời gian lưu và đáp ứng của pic đồng phân cefuroxim acetil A và cefuroxim acetil B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4) ngay trước khi dùng.

Pha động: Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,23 % (38 : 62).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A, đun nóng 5 ml dung dịch thử ở 60 °C trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất B, đặt 5 ml dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg cefuroxim axetil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định cặp pic của tạp chất A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định cặp pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với đồng phân cefuroxim axetil A: Đồng phân cefuroxim axetil B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,2; tạp chất B khoảng 1,7 và 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,5 % tính theo tổng diện tích cặp pic.

Tạp chất B: Không được quá 1,0 % tính theo tổng diện tích cặp pic.

Tạp chất E: Không được quá 0,5 %.

Tạp đơn khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.

Tổng các tạp chất không được quá 3,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(Acetyloxy)ethyl(6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino] -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ^3 -isomer).
Tạp chất B: (1RS)-1-(Acetyloxy)ethyl(6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[[(E)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat ((E)-isomer).

Tạp chất C: Acid (6R,7R)-7-[[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[[(trichloroacetyl) carbamoyl] oxy] methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Cefuroxim.

Tạp chất E: (5aR,6R)-6-[[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-5a,6-dihydro-3H,7H-azeto [2,1-b]furo [3,4-d][1,3]thiazin-1,7(4H)-dion(descarbamoylcefuroxim lacton).

Tỷ lệ các đồng phân

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

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tỷ lệ diện tích pic của đồng phân cefuroxim axetil A so với tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và B phải từ 0,48 đến 0,55.

Aceton

Không được quá 1,1 % (Phụ lục 10.14).

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

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 (4).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của đồng phân cefuroxim axetil A và pic của đồng phân cefuroxim axetil B ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích của 2 pic đồng phân cefuroxim axetil A và B thu được sau 6 lần tiêm không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFUROXIM

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa cefuroxim axetil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc bột” (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột tơi khô, không bị ẩm, không vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

Trong mục Định lượng, hai pic chính (cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B) trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.