

0,05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefixim chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim tương đương với nồng độ cefixim của dung dịch thử. Có thể sử dụng một lượng methanol (TT) không quá 0,1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lắc siêu âm.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefixim chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 500 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat.

Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ

đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.

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

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefixim là 1,0 và của cefixim E-isomer là 0,9; độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

VIÊN NÉN CEFIXIM

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cefixim.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, 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 trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cefixim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Cân một lượng bột viên và hòa tan bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (xem phần Định lượng) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg cefixim trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có cực đại ở bước sóng 288 nm (Phụ lục 4.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefixim chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim tương đương với nồng độ cefixim của dung dịch thử. Có thể sử dụng một lượng methanol (TT) không quá 0,1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lắc siêu âm.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefixim chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,0, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g cefixim vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch đệm phosphat pH 7,0.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được ít nhất là 50 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6,0 %).

Nước

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột viên đã nghiền mịn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 500 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat.

Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefixim là 1,0 và của cefixim E-isomer là 0,9; độ phân giải giữa pic cefixim và pic cefixim E-isomer ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000; hệ số đối xứng của pic cefixim không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefixim chuẩn.

Bảo quản

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

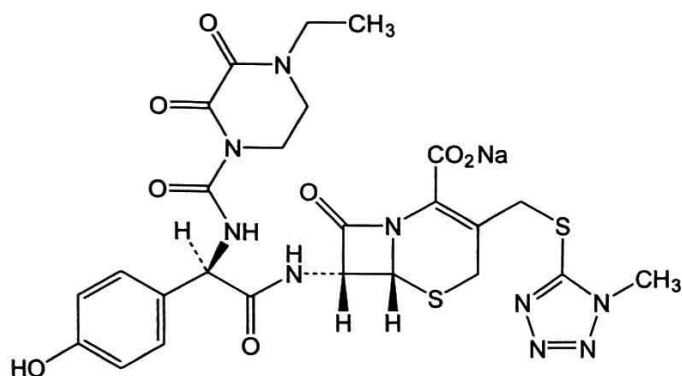
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

CEFOPERAZON NATRI



$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$

P.t.l.: 668,0

Cefoperazon natri là (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-[[[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Cefoperazon natri là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng hay hơi vàng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %.

Chế phẩm thể hiện tính đa hình nếu ở dạng kết tinh.

Định tính

A. Hòa tan chế phẩm trong *methanol* (TT) và làm bay hơi đến khô. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cefoperazon natri.

B. Kiểm tra sắc ký đồ thu được ở phần Định lượng. Thời gian lưu và độ lớn của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải tương tự với pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn (1).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,15.

pH

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như mô tả trong phần Định lượng. Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Tiêm dung dịch chuẩn (2) và điều chỉnh thang đo sao cho chiều cao của pic chính không thấp hơn 50 % của toàn thang đo. Tiêm dung dịch thử (2). Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (1,5 %); tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 4,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (0,1 %).

Aceton

Không được quá 2,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng phương pháp thêm chuẩn.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch aceton: Hòa tan 0,350 g *aceton* (TT) trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *nước*.

Chuẩn bị 4 mẫu dung dịch để tiêm theo bảng sau:

Dung dịch	Dung dịch thử (ml)	Dung dịch aceton (ml)	Nước (ml)
1	1,0	0	4,0
2	1,0	1,0	3,0
3	1,0	2,0	2,0
4	1,0	3,0	1,0

Tiến hành sắc ký theo phép thử Xác định dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14) với hệ sắc ký B và các điều kiện tiêm mẫu head-space tĩnh như sau:

Thời gian cân bằng: 15 min.

Nhiệt độ đường dẫn: 110 °C.

Duy trì nhiệt độ cột ở 40 °C trong 10 min.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).