

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Lichrosorb RP-18 là phù hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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	100	0
5	100	0
40	68	32
65	68	32
66	100	0
75	100	0

Với các điều kiện tiến hành như trên, pic cefadroxil có thời gian lưu khoảng 14 - 20 min (có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B nếu cần để thu được thời gian lưu như trên).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 2000 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

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

Diện tích của bất kỳ pic tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu

được từ phép thử Đồng đều khối lượng) tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil, C₁₆H₁₇N₃O₅S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cefadroxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₆H₁₇N₃O₅S trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

125 mg; 250 mg.

NANG CEFADROXIL

Là nang cứng chứa cefadroxil monohydrat.

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

Hàm lượng cefadroxil khan, C₁₆H₁₇N₃O₅S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi n-hexan - n-tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, 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 6,7 % trong acetone (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn trong nước.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT)* (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng màu sắc, kích thước và giá trị R_f .

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 cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Thêm 200 ml *dung dịch kali hydroxyd 1 M*, 40 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,4 M* và 135 ml *methanol (TT)* vào 1600 ml nước. Thêm nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)* nếu cần.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng khoảng 0,5 g cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D-α-(4-hydroxyphenyl) glycin (tạp chất A) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-aminodesacetoxyccephalosporanic (tạp chất B) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 1500 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối

xung của pic cefadroxil không lớn hơn 1,6; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, riêng dung dịch thử tiến hành trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

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

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT)*.

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil, C₁₆H₁₇N₃O₅S, trong nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₆H₁₇N₃O₅S trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

VIÊN NÉN CEFADROXIL

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cefadroxil.

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 cefadroxil khan, C₁₆H₁₇N₃O₅S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan - *n*-tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, 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 6,7 % trong acetone (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để khô ngoài không khí. *Phun dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT)* (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng kích thước, màu sắc và giá trị R_F.

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 cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefadroxil, C₁₆H₁₇N₃O₅S, so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefadroxil, C₁₆H₁₇N₃O₅S, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Thêm 200 ml dung dịch kali hydroxyd 1 M, 40 ml dung dịch tetrabutylamonium hydroxyd 0,4 M và 135 ml methanol (TT) vào 1600 ml nước. Thêm nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh pH đến 7,0 bằng acid phosphoric (TT) nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D-α-(4-hydroxyphenyl) glycin (tạp chất A) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-aminodesace-