

Xây dựng phương pháp phân tích định lượng hàm lượng cefuroxime trong bột pha hỗn dịch zinat 125mg bằng phương pháp HPLC

Huỳnh Tân

Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành.
huynhtan2511@gmail.com

Tóm tắt

Bài báo trình bày quá trình xây dựng và thẩm định phương pháp HPLC với đầu dò PDA định lượng cefuroxime trong bột pha hỗn dịch zinat 125mg. Phương pháp HPLC với đầu dò PDA, cột C18 pha đảo, pha động gồm methanol – dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2M theo tỉ lệ (38:62; v:v) tốc độ dòng 1ml/phút, bước sóng phát hiện 278nm. Khảo sát tính tương thích của hệ thống sắc ký cho thấy hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil diastereoisomer A trong dung dịch chuẩn $\geq 1,5$ (3,734). Hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil delta – 3 isomer $\geq 1,5$ (2,530). Số đĩa lý thuyết đối với Cefuroxim axetil diastereoisomer A > 3000 (9532,2), %RSD các lần tiêm lặp lại không quá 2,0%. Cefuroxim axetil diastereoisomer B: 0,95. Cefuroxim axetil diastereoisomer A: 1,05. Tính đặc hiệu: Độ lệch thời gian lưu của mẫu chuẩn và mẫu thử: 0,066%. Độ lặp lại: hàm lượng mẫu trong khoảng 90% ÷ 115%, với %RSD = 0,11 < 2%. Độ đúng của phương pháp trong khoảng 98,97% ÷ 100,51%. Theo tiêu chuẩn của USP34 thì độ ổn định của thuốc bột cefuroxime, tính tương thích của hệ thống sắc ký, tính tuyến tính, tính đặc hiệu, độ lặp lại, độ dung đạt yêu cầu phân tích.

Nhận 02.05.2018
Được duyệt 29.05.2018
Công bố 19.06.2018

Từ khóa
Định lượng cefuroxime,
hỗn dịch zinat 125mg,
phương pháp HPLC

© 2018 Journal of Science and Technology - NTTU

1. Giới thiệu

Cefuroxime là một kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ thứ 2, có phổ kháng khuẩn rộng, được dùng nhiều trong điều trị những bệnh nhiễm trùng [1]. Cefuroxim được điều chế dưới nhiều dạng chế phẩm như viên để uống, bột pha hỗn dịch uống, dung dịch tiêm. Trong đó bột pha hỗn dịch uống là dạng thuốc thích hợp cho trẻ em.

Năm 2011, nhóm tác giả Dương thị Kim Thanh đã xây dựng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để định lượng cefuroxim trong huyết thanh của người và đồng thời đánh giá độ ổn định mẫu dịch sinh học [2]. Nhằm nhằm tới đối tượng mẫu thuốc là bột pha hỗn dịch và để đảm bảo chất lượng của thuốc trong suốt quá trình bảo quản, lưu thông phân phối và sử dụng, độ ổn định của thuốc phải được công bố khi đăng ký lưu hành sản phẩm. Vì vậy, mục tiêu của đề tài này là xây dựng quy trình định lượng và khảo sát độ ổn định của chế phẩm thuốc bột cefuroxim pha hỗn dịch uống nhằm xác định tuổi thọ của thuốc và cung cấp dữ liệu cho hồ

sơ đăng ký thuốc. Quy trình này áp dụng cho công ty cần xác định hàm lượng cefuroxim trong bột pha hỗn dịch.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên vật liệu

Thuốc bột cefuroxim (Zintat 125mg) pha hỗn dịch uống hàm lượng 125mg. Ba lô thuốc bột được sử dụng trong nghiên cứu độ ổn định là lô 110909, lô 130708 và lô 230508. Chất chuẩn: cefuroxim axetil, số lô: QT126 031007, hàm lượng 98,18% tương ứng 81,82% cefuroxim (Viện Kiểm Nghiệm thuốc TP.HCM); natri dihydrophosphat, natri dihydro phosphat đạt tiêu chuẩn dùng trong phân tích kiểm nghiệm (Prolabo); acetonitril và methanol đạt tiêu chuẩn dùng cho HPLC (Merck).

Thiết bị

Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) WATERS 600E (Mỹ), tủ vi khí hậu CARON (Mỹ), máy đo pH INOLAB pH 720 (Đức).



2.2 Phương pháp nghiên cứu

Xây dựng qui trình định lượng cefuroxim bằng phương pháp HPLC.

Cefuroxim axetil là một hỗn hợp hai đồng phân quang học không đối quang A và B. Hai đồng phân này có thời gian lưu khá gần nhau, vì vậy, điều kiện sắc ký được khảo sát sao cho hệ số phân giải giữa hai đỉnh của đồng phân A và B không nhỏ hơn 2. Do cefuroxim axetil có tính acid yếu (pKa=4,7) và phân cực nên điều kiện sắc ký được chọn là cột pha đảo, pha động gồm acetonitril và dung dịch đệm phosphat pH 4. Phương pháp sẽ được thẩm định và áp dụng trong khảo sát độ ổn định của thuốc bột cefuroxim. Mẫu thuốc bột cũng được bảo quản ở nhiệt độ cao (55⁰C) để tạo sản phẩm phân hủy nhằm chứng minh tính đặc hiệu của qui trình phân tích ngay khi có sự hiện diện của sản phẩm phân hủy trong mẫu[4].

2.2.1 Chuẩn bị mẫu

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng cefuroxim axetil chuẩn tương đương 50mg cefuroxim cho vào bình định mức 100ml, thêm 10ml methanol, lắc hòa tan, thêm dung dịch đệm phosphat pH 4 đến vạch. Lắc đều.

Dung dịch chuẩn định lượng: Hút chính xác 10ml dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 100ml, thêm dung dịch đệm phosphat pH 4 đến vạch. Lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45mm.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50 mg cefuroxim từ 10 gói thuốc bột đã được nghiền trộn kỹ, cho vào bình định mức 100ml, thêm 30ml methanol siêu âm trong 3 phút, bổ sung vừa đủ bằng dung dịch đệm phosphat pH 4. Lắc đều. Lọc (bỏ 10ml dung dịch đầu), hút chính xác 10ml dịch lọc cho vào bình định mức 100ml, bổ sung dung dịch đệm pH 4 vừa đủ. Lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45µm. Bơm mẫu chạy sắc ký.

2.2.2 Thẩm định phương pháp định lượng (HPLC) [3]

Phương pháp được thẩm định về tính phù hợp hệ thống, độ tuyến tính, độ chính xác và độ đúng theo nguyên tắc chung.

2.2.3 Khảo sát độ ổn định của thuốc bột cefuroxim

Để khảo sát độ ổn định, ba lô thuốc bột cefuroxim liên tiếp được bảo quản ở những điều kiện qui định. Các chỉ tiêu chất lượng được dùng để đánh giá độ ổn định của thuốc là cảm quan, hàm lượng nước, pH, hàm lượng cefuroxim và độ hòa tan [5].

Tuổi thọ thực của thuốc được xác định tại thời điểm hàm lượng hoạt chất giảm đến giới hạn dưới theo qui định khi được bảo quản ở điều kiện dài hạn. Trong trường hợp này, tuổi thọ thực của thuốc được xác định khi hàm lượng cefuroxim giảm còn 90% so với hàm lượng nhãn dưới điều kiện bảo quản 30 ± 2⁰C/ 75 ± 5% RH. Tuy nhiên, để phục vụ hồ sơ đăng ký thuốc, tuổi thọ của thuốc có thể được ước tính theo nguyên lý van't Hoff từ kết quả nghiên cứu độ ổn định ở 40 ± 2⁰C/ 75 ± 5% RH.[6]

2.2.4 Khảo sát tính tương thích của hệ thống sắc ký

Tiêm lặp lại 6 lần dung dịch chuẩn

Yêu cầu:

- Thời gian lưu tương đối của các pic lần lượt là:
- 0,8 đối với Cefuroxim axetil diastereoisomer B;
- 0,9 đối với Cefuroxim axetil diastereoisomer A;
- 1,0 đối với Cefuroxim axetil delta – 3 isomer;
- Hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil diastereoisomer A không nhỏ hơn 1,5;
- Hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil delta – 3 isomer không nhỏ hơn 1,5;
- Số đĩa lý thuyết đối với Cefuroxim axetil diastereoisomer A phải lớn hơn 3000;
- % RSD các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

2.2.5 Tính tuyến tính

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 25mg Cefuroxim axetil chuẩn vào bình định mức 50ml, hòa tan và pha loãng với methanol đến vạch.

Lấy 5 bình định mức 50ml: Từ dung dịch chuẩn gốc, hút chính xác lần lượt tương ứng với thể tích 2, 4, 6, 8, 10ml vào bình định mức 50ml, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2 M đến vạch và trộn đều, lọc qua giấy lọc milipore Φ = 0,45µm. Các dung dịch chuẩn có nồng độ tương ứng là 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1mg/ml. Mỗi nồng độ tiêm 3 lần, lấy kết quả trung bình. (vẽ đồ thị)

Khảo sát sự tương quan giữa y (diện tích đỉnh) và x (nồng độ), kết quả cho thấy hệ số tương quan r = ... Yêu cầu R² ≥ 0,99

2.2.6 Tính đặc hiệu

Phương pháp có tính chọn lọc khi trong mẫu trắng không có sắc ký đồ tại vị trí tương ứng với Cefuroxim axetil có trong mẫu thử và mẫu chuẩn đối chiếu.

Tiến hành tiêm 6 lần dung dịch mẫu thử, so sánh kết quả thời gian lưu giữa dung dịch mẫu chuẩn và thử.

Độ lệch thời gian lưu trung bình của mẫu chuẩn và mẫu thử không quá 1%.

Độ lặp lại:

Tiến hành tiêm 6 lần dung dịch mẫu thử, sử dụng kết quả sau khi tiêm dung dịch chuẩn ở trên:

➤ Giá trị trung bình:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{6}$$

➤ Độ lệch chuẩn (Standard Deviation):

$$SD = S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{5}}$$

➤ Độ lệch chuẩn tương đối (Relative Standard Deviation) hay hệ số phân tán (Coefficient of Variation):

$$RSD = CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100\%$$



Độ lệch chuẩn tương đối cho hàm lượng hoạt chất phải không quá 2,0%. Hệ số này càng nhỏ chứng tỏ quy trình định lượng càng chính xác.

2.2.7 Độ đúng

Chuẩn bị 15 mẫu thử (theo quy trình định lượng), thêm chính xác khoảng 60%, 80%, 100%, 120%, 140% tương ứng Cefuroxim axetil chuẩn vào mẫu thử, mỗi nồng độ thêm thực hiện với 3 mẫu và tiến hành định lượng. [7]

2.2.8 Tiến hành

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 25mg Cefuroxim axetil chuẩn vào bình định mức 50ml, hòa tan và pha loãng với methanol cho vừa đủ thể tích. Dung dịch chuẩn có nồng độ 0,5mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác 1 lượng placebo tá dược đã nghiền mịn tương ứng với 50mg Cefuroxim vào bình định mức 50ml, thêm khoảng 25ml methanol, lắc siêu âm 10 phút, bổ sung methanol vừa đủ. Lắc đều và lọc.

Mẫu thử 1: Hút chính xác 5ml dung dịch thử và 6ml dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 50ml, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2M đến vạch và trộn đều. Lọc qua giấy lọc milipore $\Phi = 0,45\mu\text{m}$.

Mẫu thử 2: Hút chính xác 5ml dung dịch thử và 8ml dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 50ml, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2M đến vạch và trộn đều. Lọc qua giấy lọc milipore $\Phi = 0,45\mu\text{m}$.

Mẫu thử 3: Hút chính xác 5ml dung dịch thử và 10ml dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 50ml, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2M đến vạch và trộn đều. Lọc qua giấy lọc milipore $\Phi = 0,45\mu\text{m}$.

Mẫu thử 4: Hút chính xác 5ml dung dịch thử và 12ml dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 50 mL, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2M đến vạch và trộn đều. Lọc qua giấy lọc milipore $\Phi = 0,45\mu\text{m}$.

Mẫu thử 5: Hút chính xác 5ml dung dịch thử và 14ml dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 50ml, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2M đến vạch và trộn đều. Lọc qua giấy lọc milipore $\Phi = 0,45\mu\text{m}$.

+Tiêm 20 μL các dung dịch mẫu thử vào hệ thống sắc ký, mỗi mẫu tiêm 3 lần

+Từ diện tích pic của Cefuroxim axetil thu được từ dung dịch chuẩn ở tính tương thích hệ thống và dung dịch thử, hàm lượng của các chất chuẩn, tính hàm lượng của Cefuroxim có trong mẫu thử

- Lượng thêm vào là m_T (suy từ khối lượng cân và hàm lượng trên nhãn của chất đối chiếu).

- Kết quả định lượng hỗn hợp trên là M

- Hiệu suất thu hồi được tính theo công thức:

$$\frac{M}{m_T} \times 100\%$$

- Trong định lượng tỷ lệ phục hồi phải trong khoảng từ 98,0% đến 102,0%.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1 Khảo sát tính tương thích của hệ thống sắc ký:

Sử dụng dung dịch chuẩn tiêm 6 lần. Kết quả khảo sát 6 lần tiêm

- Cefuroxim axetil diastereoisomer B:

STT	Thời gian lưu	Diện tích đỉnh	Số đĩa lý thuyết	Hệ số kéo đuôi
1	21,013	837882	8972,392	1,027
2	21,018	820503	8986,902	1,026
3	21,009	818877	8986,170	1,027
4	21,022	818325	8982,332	1,021
5	21,015	818111	8978,215	1,019
6	21,046	818632	8945,365	1,025
TB	21,021	822055,0	8975,2	1,024
RSD	0,06	0,95	0,17	0,33

- Cefuroxim axetil diastereoisomer A:

STT	Thời gian lưu	Diện tích đỉnh	Số đĩa lý thuyết	Hệ số kéo đuôi	Hệ số phân giải
1	24,543	882002	9525,235	1,024	3,729
2	24,552	863997	9518,891	1,030	3,733
3	24,545	859585	9528,687	1,027	3,737
4	24,532	859321	9525,333	1,031	3,725
5	24,521	859132	9546,327	1,049	3,739
6	24,536	858956	9548,562	1,038	3,741
TB	24,538	863832,200	9532,200	1,033	3,734
RSD	0,04	1,05	0,13	0,88	0,17

Độ phân giải tiêm 6 lần. Kết quả khảo sát 6 lần tiêm:

- Cefuroxim axetil diastereoisomer B:

STT	Thời gian lưu	Diện tích đỉnh	Số đĩa lý thuyết	Hệ số kéo đuôi
1	21,025	818362	8521,254	1,024
2	21,018	825321	8542,229	1,021
3	21,036	824125	8545,365	1,031
4	21,032	832654	8571,362	1,015
5	21,015	836621	8512,456	1,028
6	21,021	824568	8562,389	1,023
TB	21,025	826941,8	8542,5	1,024



RSD	0,04	0,80	0,27	0,54
-----	------	------	------	------

- Cefuroxim axetil diastereoisomer A:

STT	Thời gian lưu	Diện tích đỉnh	Số đĩa lý thuyết	Hệ số kéo đuôi	Hệ số phân giải
1	24,521	859325	9568,211	1,031	3,742
2	24,515	854256	9521,254	1,029	3,746
3	24,531	852143	9568,333	1,018	3,751
4	24,528	856621	9548,254	1,022	3,752
5	24,512	860232	9585,632	1,032	3,739
6	24,522	860012	9578,251	1,025	3,742
TB	24,522	857098,2	9561,7	1,026	3,745
RSD	0,03	0,39	0,25	0,54	0,14

- Cefuroxim axetil delta – 3 isomer:

STT	Thời gian lưu	Diện tích đỉnh	Số đĩa lý thuyết	Hệ số kéo đuôi	Hệ số phân giải
1	27,321	82331	4523,222	0,936	2,536
2	27,332	82551	4533,215	0,929	2,522
3	27,316	82125	4578,325	0,925	2,533
4	27,341	82632	4514,254	0,931	2,534
5	27,325	82418	4533,632	0,928	2,529
6	27,329	82365	4582,365	0,938	2,526
TB	27,327	82403,7	4544,2	0,931	2,530
RSD	0,03	0,22	0,64	0,53	0,21

Kết quả cho thấy:

- Hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil diastereoisomer A trong dung dịch chuẩn $\geq 1,5$ (3,734).
- Hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil delta – 3 isomer $\geq 1,5$ (2,530).
- Số đĩa lý thuyết đối với Cefuroxim axetil diastereoisomer A > 3000 (9532,2).
- %RSD các lần tiêm lặp lại không quá 2,0%
 - Cefuroxim axetil diastereoisomer B: 0,95
 - Cefuroxim axetil diastereoisomer A: 1,05
 - Đạt yêu cầu để tiến hành định lượng

3.2 Tính đặc hiệu

- Thời gian lưu của Cefuroxim axetil diastereoisomer B:

STT	Thời gian lưu của mẫu chuẩn	Thời gian lưu của mẫu thử
1	21,013	20,954
2	21,018	20,946
3	21,009	20,980
4	21,022	20,979
5	21,015	20,925

6	21,046	20,968
TB	21,021	20,959
RSD	0,063	0,089

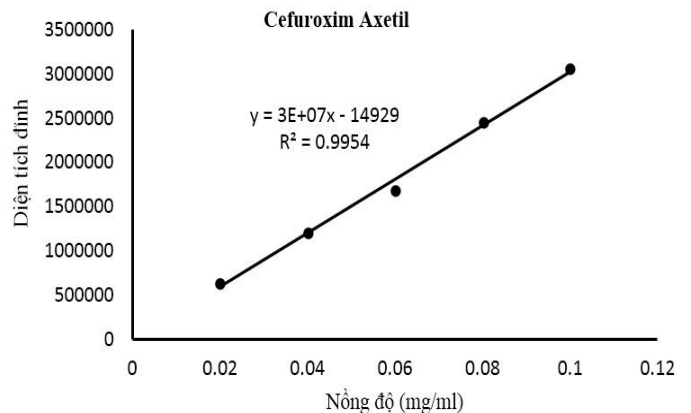
Độ lệch thời gian lưu của mẫu chuẩn và mẫu thử: 0,312 %
 Tiêu chuẩn chấp nhận: Không quá 1% (Đúng)

- Thời gian lưu của Cefuroxim axetil diastereoisomer A:

STT	Thời gian lưu của mẫu chuẩn	Thời gian lưu của mẫu thử
1	24,543	24,535
2	24,552	24,528
3	24,545	24,540
4	24,532	24,518
5	24,521	24,503
6	24,536	24,508
TB	24,538	24,522
%RSD	0,045	0,061

Độ lệch thời gian lưu của mẫu chuẩn và mẫu thử: 0,066%
 Tiêu chuẩn chấp nhận: Không quá 1% (Đúng)

3.3 Tính tuyến tính



Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 25mg Cefuroxim axetil chuẩn vào bình định mức 50ml, hòa tan và pha loãng với methanol đến vạch.

Lấy 5 bình định mức 50ml: Từ dung dịch chuẩn gốc, hút chính xác lần lượt tương ứng với thể tích 2, 4, 6, 8, 10ml vào bình định mức 50ml, thêm 13,8ml methanol và sau cùng thêm dung dịch amoni dihydrogen phosphat 0,2 M đến vạch và trộn đều, lọc qua giấy lọc milipore $\Phi = 0,45\mu\text{m}$. Các dung dịch chuẩn có nồng độ tương ứng là 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1mg/ml. Mỗi nồng độ tiêm 3 lần, lấy kết quả trung bình (vẽ đồ thị).

Khảo sát sự tương quan giữa y (diện tích đỉnh) và x (nồng độ), kết quả cho thấy hệ số tương quan $R^2=0,9999$ Yêu cầu $R^2 \geq 0,99$

3.4 Độ lặp lại

Lượng cân chuẩn: 25,7mg Hàm lượng % chuẩn Cefuroxim axetil: 97,58 %



Độ pha loãng của chuẩn: 416,67

Lượng cân mẫu thử (mg):					
Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	Mẫu 4	Mẫu 5	Mẫu 6
713,2	714,8	714,1	713,8	713,9	713,6

Độ pha loãng của mẫu: 500

Kết quả so với nhãn (%):

Mẫu	1	2	3	4	5	6
Hàm lượng Cefuroxim (mg)	25,22	25,29	25,26	25,19	25,26	25,21
Hàm lượng %	100,9	100,9	100,9	100,6	100,9	100,8

Kết quả trung bình	25,24mg	RSD (%) = 0,11
Tỷ lệ %	100,8 %	

Khoảng tin cậy: 90% < HL% < 115%

%RSD = 0,11 < 2%: Phương pháp đạt độ chính xác

3.5 Độ đúng của phương pháp kiểm nghiệm

Mẫu chuẩn: Cefuroxim axetil

Hàm lượng NT %:	97.58
Lượng cân chuẩn (mg)	25.7

Số lần pha loãng chuẩn	Lấy (ml)	Pha (ml)
1		50
2	6	50
Nồng độ mẫu chuẩn (mg/ml)		0,06

HL nhãn của mẫu thử (mg)	125
Kết quả định lượng %	100,8
M (mg):	3564,8

Số lần pha loãng thử	Lấy (ml)	Pha (ml)
1		50
2	5	50

Bảng kết quả khảo sát độ đúng của phương pháp

% Độ đúng	Nồng độ thêm vào (mg/ml)	Nồng độ tìm thấy(mg/ml)	Hiệu suất thu hồi
60%	0.0250	0.0248	99.31
	0.0250	0.0248	99.19
	0.0250	0.0248	99.30
	0.0250	0.0248	99.30
	0.0250	0.0248	99.28
	0.0250	0.0248	99.22
	0.0250	0.0248	99.33
	0.0250	0.0248	99.25
	0.0250	0.0248	99.21

80%	0.0334	0.0331	99.09
	0.0334	0.0330	99.07
	0.0334	0.0330	99.07
	0.0334	0.0331	99.08
	0.0334	0.0330	98.99
	0.0334	0.0330	99.00
	0.0334	0.0330	99.06
	0.0334	0.0330	98.97
	100%	0.0417	0.0419
0.0417		0.0419	100.44
0.0417		0.0419	100.45
0.0417		0.0419	100.43
0.0417		0.0419	100.51
0.0417		0.0419	100.47
0.0417		0.0419	100.49
0.0417		0.0419	100.47
0.0417		0.0419	100.43
120%	0.0500	0.0499	99.79
	0.0500	0.0499	99.75
	0.0500	0.0498	99.60
	0.0500	0.0498	99.59
	0.0500	0.0498	99.60
	0.0500	0.0499	99.66
	0.0500	0.0499	99.63
	0.0500	0.0499	99.65
	0.0500	0.0500	99.99
140%	0.0584	0.0584	99.96
	0.0584	0.0582	99.78
	0.0584	0.0583	99.85
	0.0584	0.0582	99.74
	0.0584	0.0583	99.79
	0.0584	0.0583	99.85
	0.0584	0.0583	99.83
	0.0584	0.0583	99.95
	0.0584	0.0583	99.81
0.0584	0.0583	99.86	
TB			99.66
RSD (%)			0.5

Yêu cầu: Khoảng tin cậy: 98% < HL% < 102% (98,97 ÷ 100,51%)

%RSD = 0,5 < 2%: Phương pháp đạt độ chính xác

4. Kết luận và đề nghị

Kết quả phương pháp thẩm định quy trình phân tích xác định hợp chất cefuroxime trong bột pha hỗn dịch bằng phương pháp HPLC như sau: Khảo sát tính tương thích của hệ thống sắc ký cho thấy hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil diastereoisomer A trong dung dịch chuẩn $\geq 1,5$ (3,734). Hệ số phân giải giữa Cefuroxim axetil diastereoisomer B và Cefuroxim axetil delta – 3 isomer $\geq 1,5$ (2,530). Số đĩa lý thuyết đối với Cefuroxim axetil diastereoisomer A > 3000 (9532,2), %RSD các lần tiêm lặp lại không quá 2,0%. Cefuroxim axetil diastereoisomer B: 0,95. Cefuroxim axetil diastereoisomer A: 1,05. Tính đặc hiệu: Độ lệch thời gian lưu của mẫu chuẩn và mẫu thử: 0,066%. Độ lặp lại: hàm lượng mẫu trong khoảng 90% ÷ 115%, với %RSD = 0,11 < 2%. Độ đúng của phương pháp

trong khoảng 98,97% ÷ 100,51%. Với kết quả đạt được như trên về độ nhạy, độ chính xác, độ đúng đáp ứng yêu cầu cho việc ứng dụng để định lượng cefuroxime trong thuốc bột. Do nhóm chúng tôi chưa có thời gian để mở rộng phạm vi nghiên cứu, với mong muốn có thể thẩm định hoạt chất cefuroxime trong thuốc tiêm. Từ đó có cái nhìn tổng quát về độ ổn định của quy trình trong nền mẫu là bột pha hỗn dịch và trong thuốc tiêm.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn ĐH Nguyễn Tất Thành đã hỗ trợ kinh phí thực hiện thông qua đề tài nghiên cứu cấp cơ sở với mã số đề tài: 2017.01.31

Tài liệu tham khảo

1. ICH Harmonised Tripartite guideline (2005), Stability Testing of new Drug Substances and Products, QI A, pp. 1-25
2. Trinh, D. T. K., & Loan, T. T. T. (2014). Định lượng cefuroxim trong huyết thanh người bằng phương pháp HPLC. *Tạp chí Dược học*, 51(1), 19-23.
3. Vanovic I, Zivanovic L and Zecevic M (2006), A stability indicating assay method for cefuroxime axetil and its application to analysis of tablets exposed to accelerated stability test conditions, *journal of chromatography A*, 1119: 209-215.
4. File, T. M., Segreti, J., Dunbar, L., Player, R., Kohler, R., Williams, R. R., ... & Rubin, A. (1997). A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(9), 1965-1972.
5. Valizadeh, H., Zakeri-Milani, P., Ghanbarzadeh, S., & Mahboob, M. (2012). Formulation design and optimization of direct compressed tablets of cefuroxime axetil using experimental design. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 7(5), 351.
6. Muhammad, I. N., Shoaib, M. H., Rabia, I. Y., Hanif, M., Jabeen, S., & Ali, T. (2012). Formulation development and optimization of cefuroxime axetil tablets by direct compression method and its stability studies. *Lat. Am. J. Pharm*, 31(2), 271-278.
7. de Macedo Vieir, D. C., & Salgado, H. R. N. (2012). Quantitative Methods for the Identification of Cefuroxime Sodium. *Advances in Analytical Chemistry*, 2(5), 67-73.

Determination of cefuroxime and estimation of its stability in zinnat 125mg powder by HPLC method

Huynh Tan

Faculty of pharmacy, Nguyen Tat Thanh University.
huynhtan2511@gmail.com

Abstract This paper presents the process of developing and validating the HPLC method with PDA detector for the determination of cefuroxime in zinnat suspension 125mg. Under the conditions of reverse phase C18 column, mobile phase consisting of methanol - 0.2M ammonium dihydrogen phosphate solution (38:62; v/v respectively), and flow rate $1\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$, the detector wavelength is 278nm. Examination of chromatographic system compatibility showed the resolution coefficient between Cefuroxime Acetyl Diastereoisomer B and Cefuroxime Acetyl Diastereoisomer A in standard solution is higher than or equal to 1.5 (3.734). The resolution factor between Cefuroxime axetil diastereoisomer B and Cefuroxime axetil delta-3 isomer is higher than or equal to 1.5 (2.530). The number of theoretical plates for Cefuroxime axetil diastereoisomer A > 3000 (9532.2) with % RSD repeated repeat doses not more than 2.0%. Cefuroxime axetil diastereoisomer B: 0.95. Cefuroxime axetil diastereoisomer A: 1.05. Specificity: Time deviation of sample and sample: 0.066%. Repeatability: Sample content is in the range of 90% to 115%, with % RSD = 0.11 < 2%. The correctness of the method is in the range of 98.97% to 100.51%. In accordance with USP34 standards, the stability of cefuroxime powder, the compatibility of the chromatography system, linearity, specificity, repetition, and the correctness meet the desired level of analysis.

Key words determination of cefuroxime, zinnat 125mg suspension, HPLC method,

