

Nghiên cứu

DOI: 10.59715/ontjimp.3.3.21

## Xây dựng quy trình định lượng đồng thời đồng phân cefpodoxim proxetil trong viên nén bằng phương pháp HPLC với đầu dò PDA

Phạm Thị Bảo Ngọc<sup>1</sup>, Trần Thị Phương Anh<sup>1</sup>, Trương Quốc Kỳ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Nghiên cứu này nhằm đưa ra phương pháp định lượng đồng thời các đồng phân của cefpodoxim proxetil trong viên nén bằng phương pháp HPLC với đầu dò PDA.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng của nghiên cứu này là viên nén có chứa hoạt chất cefpodoxim proxetil dưới dạng hỗn hợp đồng phân. Đồng phân R của cefpodoxim proxetil đã được điều chế và kiểm tra độ tinh khiết theo chuyên luận USP 44. Điều kiện sắc ký đã được khảo sát và tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert sử dụng mô hình thiết kế CCD với hai yếu tố bao gồm nhiệt độ cột và tỷ lệ methanol trong pha động. Phương pháp này đã được thẩm định theo ICH Q2 (R1) và "Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc" của Bộ Y tế.

**Kết quả:** Phương pháp HPLC-PDA đã được phát triển thành công để định lượng các đồng phân của cefpodoxim proxetil trong viên nén. Các điều kiện sắc ký tối ưu được liệt kê như sau: cột Sunfire C18 (150 x 4,6 mm; 5 µm), nhiệt độ cột 33 °C với pha động là hỗn hợp methanol-nước (51:49, tt/tt), tốc độ dòng 1 ml/phút và bước sóng phát hiện là 235 nm. Phương pháp đạt tính tuyến tính trong khoảng nồng độ 25-250 µg/ml đối với cả hai đồng phân. Độ đúng của đồng phân R trong khoảng từ 100,74-102,71% và đồng phân S trong khoảng từ 100,25-101,48%. Độ lặp lại của đồng phân R và đồng phân S có RSD lần lượt là 1,62%, 1,54% và độ chính xác trung gian của đồng phân R và đồng phân S có RSD lần lượt là 1,24%, 1,14%.

**Kết luận:** Đề tài này đã xây dựng thành công quy trình định lượng đồng thời viên nén cefpodoxim proxetil bằng phương pháp HPLC-PDA. Quy trình này đạt các chỉ tiêu thẩm định, có tính chọn lọc, độ đúng và độ chính xác cao.

**Từ khóa:** Methanol, viên nén cefpodoxim proxetil, HPLC.

### Abstract

#### Simultaneous determination of cefpodoxime proxetil epimers in tablets by HPLC with PDA detector

**Objectives:** This research aimed to quantify cefpodoxime proxetil (CFP) epimers in tablets by HPLC-PDA.

**Methods:** The subject of this study was cefpodoxime proxetil tablets in the form of an epimers mixture. Cefpodoxime proxetil epimers were quantified by HPLC with a PDA detector, while the R-isomer of cefpodoxime proxetil was prepared and tested for purity according to USP 44 monograph. The chromatographic condition was optimized by the Design Expert program using central composite design (CCD) with

Ngày nhận bài:

20/5/2024

Ngày phản biện:

20/6/2024

Ngày đăng bài:

20/7/2024

Tác giả liên hệ:

Phạm Thị Bảo Ngọc

Email: ptbngoc160301@

gmail.com

ĐT: 0767211288

two factors: column temperature and mobile phase ratio. The developed method was validated according to ICH Q2 (R1) and the “Handbook for Drug Registration” of the Ministry of Health.

**Results:** An HPLC-PDA method was successfully developed to quantify cefpodoxime proxetil epimers in tablets. The optimal chromatographic conditions were listed as follows: the Sunfire C18 (150 x 4.6 mm; 5  $\mu$ m) column was set at 33°C, the mobile phase was the mixture of solvent methanol-water (51:49, v/v), the flow rate of 1 ml per minute, and the detection wavelength was 235 nm. The method was validated over the concentration range of 25-250  $\mu$ g/ml for both epimers. The accuracy of R-epimer ranged between 100.74 to 101.71%, and S- epimer ranged between 100.25 to 101.48%. The intra-day precision varied 1.62% for R- epimer and 1.54% for S- epimer and the inter-day precision varied 1.24% for R- epimer and 1.14% for S- epimer.

**Conclusion:** This study has developed a process to simultaneously quantify cefpodoxime proxetil tablets using the HPLC-PDA method. This method was validated, and has high selectivity, precision, and accuracy.

**Keywords:** Methanol, cefpodoxim proxetil tablets, HPLC.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cephalosporin là kháng sinh phổ rộng thuộc nhóm kháng sinh beta - lactam, dựa vào phổ kháng khuẩn chia cephalosporin thành 5 thế hệ. Trong đó, các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 đã được nghiên cứu và phát triển tác động kháng khuẩn ưu thế hơn trên vi khuẩn Gram (-) [1]. Cefpodoxim proxetil là một este cephalosporin thế hệ 3, được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do Streptococcus pyogenes nhạy cảm, đường tiết niệu do các chủng nhạy cảm E.coli, Klebsiella pneumoniae, viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp,... Cefpodoxim proxetil là một tiền chất este của axit cefpodoxim, trong đó một gốc proxetil được gắn vào axit cefpodoxim. Cefpodoxim proxetil được hấp thu qua đường uống, trải qua quá trình thủy phân este và được chuyển thành axit cefpodoxim để thể hiện hoạt tính kháng sinh của nó [2, 3]. Cefpodoxim proxetil có carbon bất đối xứng ở vị trí 4 và được bào chế dưới dạng hỗn hợp racemic của 2 đồng phân đối quang R và S.

Một số phương pháp được dùng để phân tích đồng phân như sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC), cộng hưởng từ hạt nhân hoặc sử dụng tác nhân chuyển dịch Mosher. Trong đó, Đề tài sử dụng phương pháp HPLC với nhiều ưu điểm như là kỹ thuật được sử dụng rộng rãi trong phân tích và kiểm nghiệm được phẩm do có

độ nhạy, độ chính xác cao, thích hợp để phân tích các chất khó bay hơi, ổn định nhiệt và phù hợp với đối tượng nghiên cứu của đề tài [4]. Để xây dựng và phát triển phương pháp phân tích, có thể rút ngắn thời gian và tiết kiệm chi phí thì quy trình phân tích được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert với mô hình thiết kế hỗn hợp trung tâm (Central Composite Design - CCD).

Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xây dựng quy trình định lượng đồng thời đồng phân cefpodoxim proxetil trong viên nén bằng phương pháp HPLC với đầu dò PDA, được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert, được thẩm định theo ICH Q2 (R1) và “Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc” của Bộ Y tế. Quy trình sau khi thẩm định có thể sử dụng để phân tích đánh giá chất lượng thuốc có chứa cùng hoạt chất và nghiên cứu phát triển phương pháp bào chế thuốc ở dạng đồng phân để tăng hiệu quả điều trị.

## II. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các chế phẩm viên nén chứa hoạt chất cefpodoxim proxetil đang lưu hành trên thị trường.

### 2.2. Trang thiết bị, hóa chất, dung môi

Trang thiết bị

Các trang thiết bị sử dụng trong đề tài được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Trang thiết bị sử dụng trong đề tài

Trang thiết bị, dụng cụ	Model	Nhà sản xuất
Máy HPLC điều chế	Pure C-810 Flash	Buchi
Máy HPLC	e2695	Waters
Đầu dò PDA	2998 PDA Detector	Waters
Cột sắc ký	C18 (150 × 4,6 mm; 5 μm)	Waters
Cột sắc ký điều chế	C-810 Flash	Buchi
Máy siêu âm	Elmasonic S100H	Elma
Máy đo pH	Orion star A211	Thermo Fisher
Cân phân tích	Sartorius QUINTIX224	Sartorius
Các dụng cụ thủy tinh và dụng cụ hỗ trợ khác		

*Hóa chất, dung môi*

Các hóa chất và dung môi sử dụng trong đề tài được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2.** Hóa chất, dung môi sử dụng trong nghiên cứu

Hóa chất, dung môi	Tiêu chuẩn	Nhà sản xuất/ Nước sản xuất
Methanol	HPLC	Merck
Nước siêu sạch	HPLC	
Chất chuẩn cefpodoxim proxetil	Hàm lượng 69,8%	Viện kiểm nghiệm thuốc TPHCM

**2.3. Điều chế đồng phân R hoặc S từ cefpodoxim proxetil****2.3.1. Dung dịch điều chế**

Dung dịch gốc

Dung dịch gốc của cefpodoxim proxetil được hòa tan trong methanol để được nồng độ 2000μg/ml và các dung dịch này được bảo quản trong tủ mát ở nhiệt độ 2°C.

Dung dịch điều chế

Từ dung dịch gốc, tiến hành pha loãng với methanol để đạt được nồng độ 200μg/ml dùng cho điều chế đồng phân R hoặc S.

**2.3.2. Điều kiện điều chế**

Điều kiện sắc ký điều chế đồng phân cefpodoxim proxetil như sau: cột bán điều chế C18 (250 x 70 mm; 10μm), nhiệt độ cột 30°C, pha động gồm methanol - nước (90 : 10), tốc độ dòng 5 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 200μl, bước sóng phát hiện 240 nm.

**2.3.3. Kiểm tra đồng phân điều chế**

Tiến hành sắc ký phân đoạn đã được điều chế theo điều kiện sắc ký trong dược điển Mỹ (USP 44 - NF 39 2021), với điều kiện sắc ký như sau: cột C18 (4,6 mm x 25 cm; 5μm), nhiệt độ cột 30°C, pha động gồm amoni acetat 0,02M - acetonitril (60: 40, tt/tt), tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 10μl, bước sóng phát hiện 235 nm.

Yêu cầu: Thời gian lưu tương đối của đồng phân S là 0,9 và đồng phân R là 1,0. Độ phân giải giữa 2 đồng phân không nhỏ hơn 2,5. Hệ số kéo đuôi của đồng phân R không quá 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối được xác định từ tổng diện tích pic của đồng phân S và đồng phân R khi tiêm lặp lại không quá 1,0%.

**2.4. Thẩm định quy trình phân tích đồng thời đồng phân cefpodoxim proxetil****2.4.1. Chuẩn bị mẫu**

Dung dịch gốc

Các dung dịch gốc của cefpodoxim proxetil được hòa tan trong methanol để được nồng độ 2000µg/ml và các dung dịch này được bảo quản trong tủ mát ở nhiệt độ 2°C.

Dung dịch chuẩn

Từ dung dịch gốc, tiến hành pha loãng với methanol để đạt được nồng độ thích hợp dùng cho tối ưu hóa và thẩm định quy trình.

Dung dịch thử

Cân 20 viên (loại bỏ lớp bao phim, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg cefpodoxim proxetil vào bình định mức 200 ml, thêm 70 ml methanol, siêu âm 10 phút, để nguội, sau đó thêm methanol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Dung dịch thu được lọc qua màng lọc 0,45µm trước khi phân tích.

Mẫu trắng: Methanol

#### 2.4.2. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm

Quy trình phân tích đồng phân cefpodoxim proxetil được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert version 12 (StatEase), sử dụng mô hình thiết kế hỗn hợp trung tâm (Central composite design - CCD).

Hai biến độc lập là nhiệt độ cột và nồng độ methanol trong pha động, mỗi yếu tố có 5 mức, chi tiết trong Bảng 3. Các điều kiện sắc ký còn lại duy trì cố định như sau: Cột Sunfire C18 (150 × 4,6 mm; 5 µm), tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 10 µl, bước sóng phát hiện 240 nm. Bốn biến phụ thuộc là những thông số để đánh giá hiệu quả của quá trình tách và hiệu lực cột như thời gian lưu pic 1, 2 (tR1, tR2), độ phân giải giữa pic 1 và tạp (Rs1) và độ phân giải giữa pic 1 với pic 2 (Rs2).

**Bảng 3.** Các mức của từng biến độc lập

	-α	-1	0	+1	+α
Nhiệt độ cột (°C)	25,7574	27	30	33	34,2426
Tỷ lệ Methanol (%)	45,8579	50	60	70	74,1421

Dựa vào các dữ liệu thực nghiệm, phần mềm Design Expert sử dụng phân tích phương sai (ANOVA) để đánh giá ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc và đề xuất điều kiện sắc ký tối ưu.

#### 2.4.3. Thẩm định quy trình

Sau khi thực nghiệm kiểm chứng, thu được điều kiện sắc ký tối ưu, sẽ tiến hành thẩm định theo hướng dẫn của ICH Q2 (R1) và “Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc” của Bộ Y tế, bao gồm khảo sát tính phù hợp hệ thống, độ đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng.

### III. KẾT QUẢ

#### 3.1. Khảo sát và tối ưu hóa điều kiện sắc ký

Khảo sát điều kiện sắc ký

Tiến hành cài đặt giới hạn dưới, giới hạn trên của từng biến độc lập và thực hiện thí nghiệm theo các điều kiện phần mềm đề xuất. Dữ liệu của 13 thực nghiệm được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4.** Dữ liệu thực nghiệm theo mô hình CCD

STT Thí nghiệm	Biến độc lập		Biến phụ thuộc			
	Nhiệt độ cột (°C)	Tỷ lệ methanol trong pha động (%)	tR1	Rs1	tR2	Rs2
1	25,8	60	5,5	0	6,5	2,51
2	27	50	15,5	1,05	19,6	3,18
3	27	70	2,7	0	3,1	1,2

STT Thí nghiệm	Biến độc lập		Biến phụ thuộc			
	Nhiệt độ cột (°C)	Tỷ lệ methanol trong pha động (%)	tR1	Rs1	tR2	Rs2
4	30	74,1	2,4	0	2,5	0,79
5	30	45,9	24,7	1,99	32,1	3,75
6	30	60	5,2	0	6,1	2,55
7	30	60	5,2	0	6,1	2,59
8	30	60	5,2	0	6,1	2,62
9	30	60	5,2	0	6,1	2,67
10	30	60	5,2	0	6,1	2,66
11	33	70	2,7	0	2,9	1,2
12	33	50	13,5	1,9	17,2	3,59
13	34,2	60	4,9	0	5,7	2,51

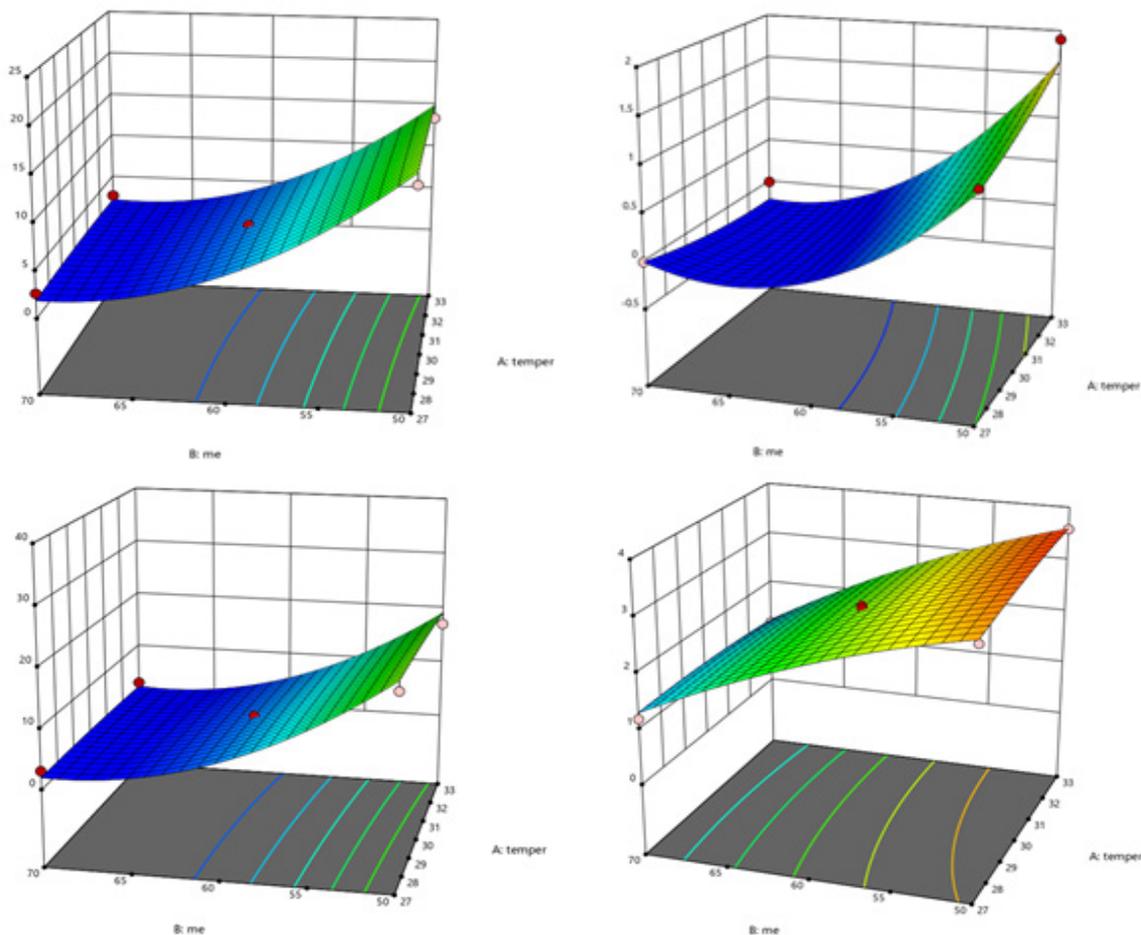
Phân tích kết quả

Kết quả phân tích phương sai được trình bày trong Bảng 5. Trị số p-value < 0,005 với tất cả các biến, cho thấy mô hình có ý nghĩa về mặt thống kê. Các thông số còn lại trong giới hạn cho phép.

**Bảng 5.** Kết quả phân tích phương sai của biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	p-value của mô hình	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> hiệu chỉnh	R <sup>2</sup> dự đoán	Độ chính xác thích hợp
tR1	7,4606 x 10 <sup>-6</sup>	0,9808	0,9671	0,8634	26,2357
Rs1	3,7440 x 10 <sup>-5</sup>	0,9694	0,9476	0,7825	20,0184
tR2	8,3660 x 10 <sup>-6</sup>	0,9801	0,9660	0,8588	25,6578
Rs2	9,9808 x 10 <sup>-8</sup>	0,9944	0,9904	0,9661	50,9562

Ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc được thể hiện trong Hình 1.



**Hình 1.** Ảnh hưởng của nhiệt độ cột và tỉ lệ methanol lên: (a): tR1, (b): Rs1, (c): tR2, (d): Rs2

Dựa vào kết quả thực nghiệm, kết hợp với điều kiện ràng buộc cho các biến độc lập và phụ thuộc, các thực nghiệm tối ưu với các chỉ số mong muốn (Desirability value) khác nhau được phần mềm đề xuất. Chỉ số mong muốn càng cao phản ánh khả năng tái lập càng cao khi so sánh giữa các dữ liệu được đề xuất bởi phần mềm và các dữ liệu thực nghiệm kiểm chứng. Thực nghiệm có chỉ số mong muốn cao nhất 1,000 có nhiệt độ cột và tỷ lệ methanol trong pha động tương ứng là 32,9837°C và 50,6542%.

Thực nghiệm kiểm chứng

Tiến hành lặp lại 6 lần thực nghiệm tối ưu đã được đề xuất. Dữ liệu đánh giá được thể hiện trong Bảng 6.

**Bảng 6.** Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Biến phụ thuộc	Giá trị trung bình dự đoán	Khoảng tin cậy 95% cho giá trị dự đoán		Giá trị trung bình thực nghiệm
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
tR1	13,6266	11,2972	15,9561	12,5767
Rs1	1,45756	1,11623	1,79889	1,79167
tR2	17,3587	14,2155	20,5018	15,595
Rs2	3,5195	3,34639	3,69261	3,425

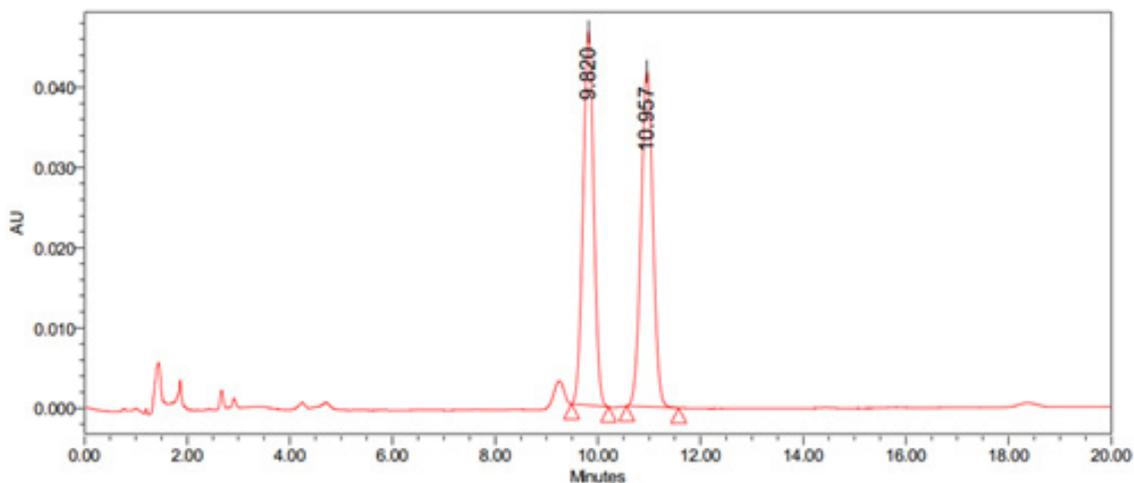
Giá trị trung bình thực nghiệm nằm trong khoảng tin cậy của giá trị dự đoán, do đó mô hình được kiểm chứng.

Điều kiện sắc ký tối ưu

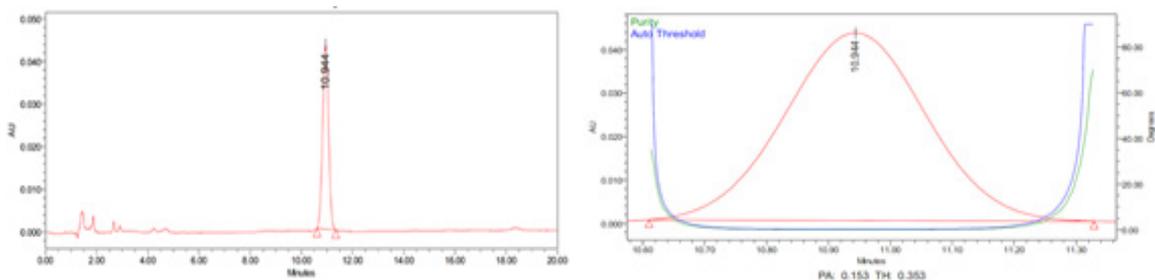
Các kết quả khảo sát và tối ưu hóa thực nghiệm cho thấy điều kiện sắc ký tối ưu để định lượng cefpodoxim proxetil như sau: cột Sunfire C18 (150 x 4,6 mm; 5 $\mu$ m), nhiệt độ cột 33°C, pha động gồm methanol - nước (51 : 49), tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 10 $\mu$ l, bước sóng phát hiện 240 nm.

### 3.2. Điều chế đồng phân R

Tiến hành sắc ký phân đoạn đã được điều chế theo điều kiện sắc ký trong dược điển Mỹ (USP 44 - NF 39 2021) [5], thu được sắc ký đồ và dữ liệu phổ được thể hiện ở Hình 2, Hình 3.



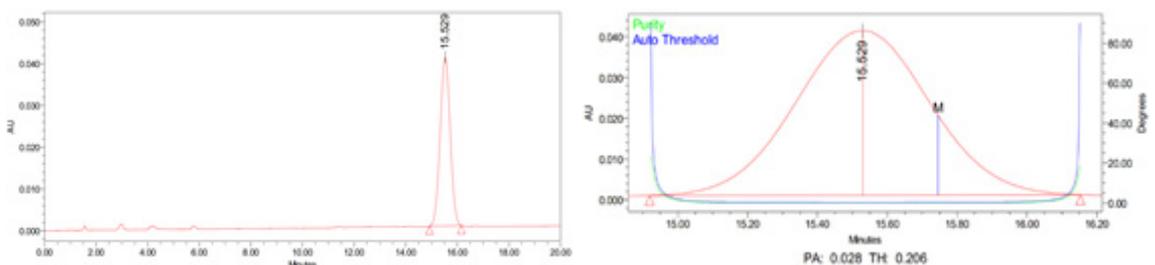
Hình 2. Sắc ký đồ mẫu chuẩn (A) theo điều kiện sắc ký USP



Hình 3: Sắc ký đồ điều chế (B) và phổ tinh khiết (C) của đồng phân R theo điều kiện sắc ký USP

Từ sắc ký đồ mẫu chuẩn và sắc ký đồ điều chế, xác định đồng phân điều chế được là đồng phân R với các thông số sắc ký tương ứng.

Tiến hành sắc ký phân đoạn đã điều chế chứa đồng phân R theo điều kiện sắc ký tối ưu, thu được sắc ký đồ và dữ liệu phổ được thể hiện ở Hình 4.



Hình 4. Sắc ký đồ điều chế (D) và phổ tinh khiết (E) của đồng phân R theo điều kiện sắc ký tối ưu

Từ sắc ký đồ và dữ liệu phổ của đồng phân R sau kiểm tra cho thấy điều kiện sắc ký tối ưu đã điều chế thành công, đạt độ tinh khiết pic và các thông số sắc ký theo yêu cầu của dược điển Mỹ.

### 3.3. Thẩm định quy trình

#### Tính phù hợp hệ thống

Tiến hành sắc ký 6 lần với dung dịch chuẩn nồng độ 100µg/ml của cefpodoxim proxetil. Kết quả thu được trong Bảng 7.

**Bảng 7.** Tính phù hợp hệ thống của đồng phân cefpodoxim proxetil

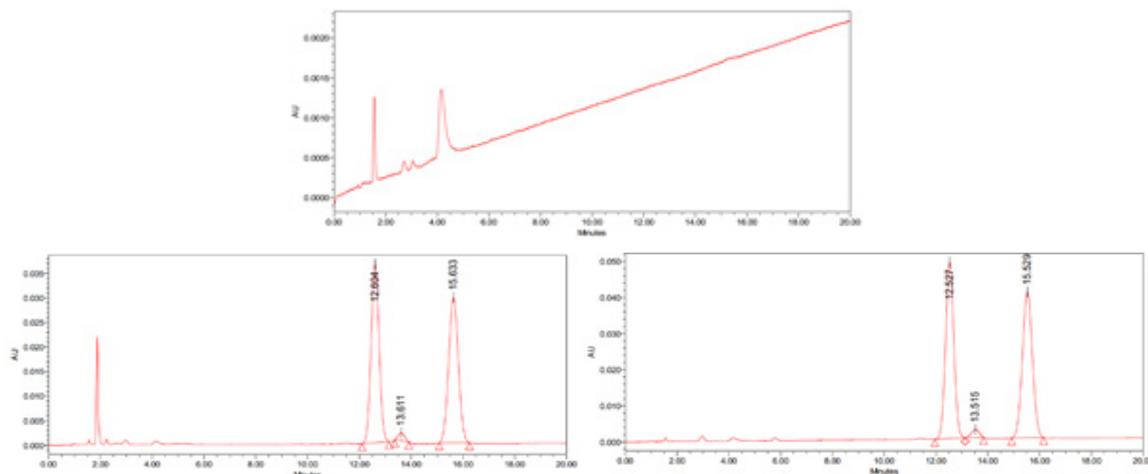
	RSD% của tR	RSD% của S pic	As trung bình	N trung bình
Đồng phân S	0,25	0,22	1,03	7640
Đồng phân R	0,22	0,04	1,03	9400

Các số liệu thu được cho thấy: RSD (%) của diện tích pic và thời gian lưu của 2 đồng phân nhỏ hơn 2,0%. Hệ số bất đối của pic đồng phân từ 0,8 đến 1,5. Như vậy điều kiện sắc ký phù hợp cho việc định lượng đồng phân cefpodoxim proxetil.

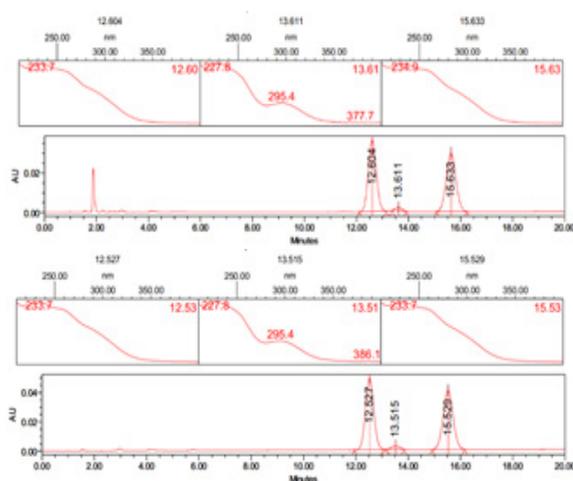
#### Độ đặc hiệu

Tiến hành sắc ký mẫu trắng, mẫu chuẩn và mẫu thử, thu được sắc ký đồ như Hình 5 và các dữ liệu phổ được thể hiện ở Hình 6 và Hình 7.

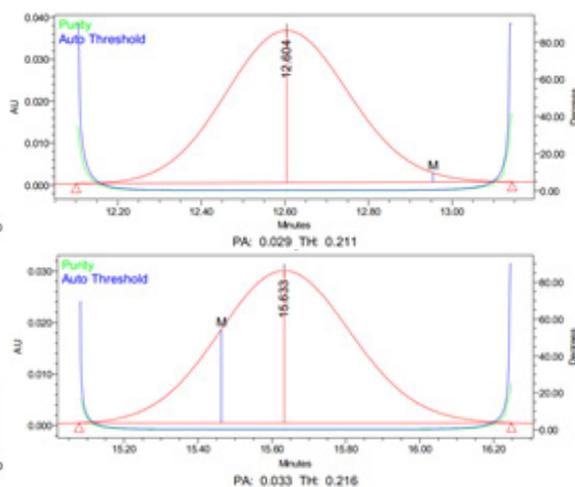
Sắc ký đồ cũng như dữ liệu phổ cho thấy, thời gian lưu của pic chính trên mẫu thử và mẫu chuẩn tương đương nhau ở cả 2 đồng phân. Mẫu trắng không phát hiện pic có thời gian lưu trùng với pic của mẫu chuẩn. Phổ UV của mẫu thử giống phổ UV của mẫu chuẩn đối với cả 2 đồng phân. Pic chính trong mẫu thử tinh khiết đối với cả 2 đồng phân. Do đó quy trình đặc hiệu.



**Hình 5.** Sắc ký đồ mẫu trắng (F), mẫu chuẩn (G), mẫu thử (H)



**Hình 6.** Phổ UV-Vis của mẫu chuẩn (I), mẫu thử (K)



**Hình 7.** Phổ tinh khiết của đồng phân S (L), đồng phân R (M)

*Tính tuyến tính*

Pha 6 dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 50 - 500µg/ml . Tiến hành sắc ký ở điều kiện khảo sát thu được diện tích pic tương ứng với từng nồng độ. Xử lý dữ liệu bằng Excel cho thấy sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic. Với hệ số tương quan  $R^2 \geq 0,999$ . Kết quả được thể hiện trong Bảng 8. Quy trình đạt tính tuyến tính.

**Độ chính xác và độ đúng**

Quy trình có độ chính xác cao ( $RSD \leq 2,0\%$ ). Độ phục hồi trung bình của đồng phân R từ 100,74 - 102,71% và của đồng phân S từ 100,25 - 101,48%, độ phục hồi của phương pháp đều nằm trong khoảng cho phép từ 98 - 102% và có  $RSD \leq 2,0\%$ . Từ kết quả Bảng 8 thấy rằng quy trình đạt độ chính xác và độ đúng.

**Bảng 8.** Kết quả khảo sát độ đúng, độ chính xác và tính tuyến tính của 2 đồng phân

Chỉ tiêu thẩm định	Giá trị thống kê	
	Đồng phân R	Đồng phân S
Phương trình hồi quy	$y = 7476,6x$ $R^2 = 0,997$	$y = 7503,9x$ $R^2 = 0,998$
Khoảng tuyến tính	25 - 250 µg/ml	25 - 250 µg/ml
Độ lặp lại (n=6)	RSD = 1,62%	RSD = 1,54%
Độ đúng	100,74 - 102,71%	100,25 - 101,48%

**IV. BÀN LUẬN**

Đề tài sử dụng phương pháp HPLC với nhiều ưu điểm về độ nhạy, độ chính xác cao, khả năng phân tích các chất khó bay hơi, ổn định nhiệt và được áp dụng phổ biến trong ngành Dược hiện nay [4]. Bên cạnh đó, để xây dựng và phát triển phương pháp phân tích, rút ngắn thời gian nghiên cứu và tiết kiệm chi phí thì quy trình phân tích được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert với mô hình CCD giúp thiết kế các thí nghiệm một cách khoa học. Điều kiện sắc ký tối ưu với các thông số sắc ký đều nằm trong giới hạn cho phép. Phương pháp sử dụng hệ pha động đơn giản là methanol - nước mà không cần sử dụng dung dịch đệm và có độ phân giải (3,27) cao hơn so với điều kiện sắc ký trong dược điển Mỹ - USP 44 (2,5). Qua đó có thể áp dụng quy trình này trong phân tích kiểm nghiệm các đồng phân của cefpodoxim proxetil.

**V. KẾT LUẬN**

Từ các kết quả thực nghiệm cho thấy, phương pháp HPLC-PDA được xây dựng thành công trong việc định lượng đồng thời đồng phân của

cefpodoxim proxetil trong viên nén. Phương pháp đạt các chỉ tiêu thẩm định có độ đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác cao và tính tuyến tính phù hợp với nồng độ định lượng.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ.  $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. European journal of medicinal chemistry. 2020;208:112829.
2. Vasu KK, Vinod A, Arvind KB. Investigation on physicochemical and biological differences of cefpodoxime proxetil enantiomers. European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals. 2006;64(2):255-259.
3. Borin MT. A review of the pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil. Drugs.1991.
4. Michael D. HPLC and UHPLC for Practicing Scientists. John Wiley & Sons. 2019.
5. United State Pharmacopeia. 44 - NF 39. United States Pharmacopeial Covention. Rockville. 2021. 8760 pages.