

CIPROFLOXACIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp chất B: Acid 1-cyclopropyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất desfluoro).

Tạp chất C: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất ethylendiamin).

Tạp chất D: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-4-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất E: 1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-(piperazin-1-yl)quinolin-4(1H)-on (hợp chất decarboxylat).

Tạp chất F: Acid 1-cyclopropyl-6-hydroxy-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 120 °C, trong chân không).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm và chén nung platin.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,300 g chế phẩm trong 80 ml acid acetic băng (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 33,14 mg C₁₇H₁₈FN₃O₃.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

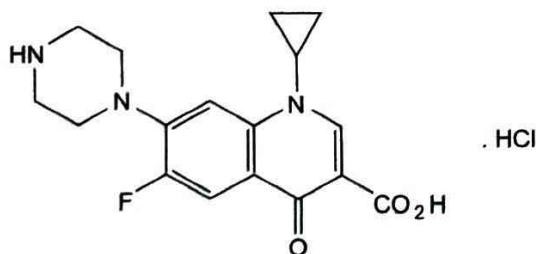
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt, dung dịch tiêm truyền.

CIPROFLOXACIN HYDROCLORID



C₁₇H₁₈FN₃O₃.HCl

P.t.l: 367,8

Ciprofloxacin hydroclorid là acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₇H₁₈FN₃O₃.HCl, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt, hút ẩm nhẹ. Tan trong nước,

khó tan trong methanol, rất khó tan trong ethanol, thực tế không tan trong acetone, ethyl acetat và methylen clorid.

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 ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

B. Chế phẩm cho phản ứng định tính (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml với nước không có carbon dioxyl (TT). Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Acid fluoroquinolonic

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acetonitril - amoniac - methanol - methylen clorid (10 : 20 : 40 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid fluoroquinolonic chuẩn trong hỗn hợp gồm 0,1 ml amoniac (TT) và 90 ml nước, thêm nước vừa đủ 100 ml. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch. Trong một bình sắc ký khác, đặt ở đáy bình một chiếc cốc miệng rộng, trong cốc có chứa 50 ml amoniac (TT). Đặt bản mỏng vào bình, đậy kín bình và để bản mỏng tiếp xúc với hơi amoniac trong 15 min. Nhấc bản mỏng ra và triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với acid fluoroquinolonic không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 13 thể tích acetonitril (TT) và 87 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,245 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg ciprofloxacin hydroclorid dùng để định tính pic trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của ciprofloxacin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và thông số thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin để xác định các pic tạp chất.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin (thời gian lưu khoảng 9 min) là: Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7 và tạp chất D khoảng 1,2. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic của tạp chất B và tạp chất C ít nhất là 1,3.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic đáp ứng của các tạp chất với hệ số hiệu chỉnh sau: Tạp chất B bằng 0,7; tạp chất C bằng 0,6; tạp chất D bằng 1,4; tạp chất E bằng 6,7.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Các pic tương ứng với các tạp chất B, C, D và E không được có diện tích (đã hiệu chỉnh) lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất khác: không được có diện tích pic lớn hơn một nửa diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (acid fluoroquinolonic).

Tạp chất B: Acid 1-cyclopropyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất desfluoro).

Tạp chất C: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất ethylendiamin).

Tạp chất D: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-4-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất E: 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(piperazin-1-yl)quinolin-4(1H)-on.

Tạp chất F: Acid 1-cyclopropyl-6-hydroxy-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành

THUỐC NHỎ MẮT CIPROFLOXACIN

30 ml với cùng dung môi, lọc. Lấy dịch lọc thử theo phương pháp 5. Dùng 5 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 6,7 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm trong chén platin.

Định lượng

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

Thể tích tiêm: 10 μl.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tính hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ dựa vào diện tích pic ciprofloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm truyền.

THUỐC NHỎ MẮT CIPROFLOXACIN

Thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ciprofloxacin hydroclorid trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc dùng tại mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan - amoniac - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm thử trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 3 mg ciprofloxacin hydroclorid/ml.