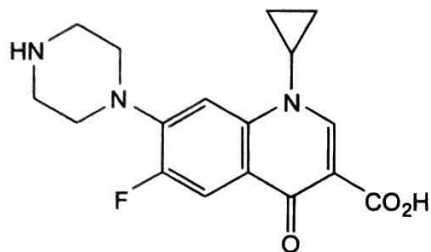


CIPROFLOXACIN



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

P.t.l: 331,4

Ciprofloxacin là acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt, hơi hút ẩm. Thực tế không tan trong nước, rất khó tan trong ethanol khan và methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ciprofloxacin chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄ (TT).

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

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn của ciprofloxacin trong hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch amoniac loãng (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 trên. 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 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với tạp chất A không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

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 (TT) 0,245 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 25,0 mg chế phẩm, thêm 0,2 ml dung dịch acid phosphoric 10 % (TT), hòa tan và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Lắc siêu âm cho tới khi dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg ciprofloxacin hydroclorid chuẩn dùng để định tính pic (chuẩn ciprofloxacin hydroclorid có chứa tạp B, C, D, và E) trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của ciprofloxacin.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ciprofloxacin hydroclorid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính tạp chất B, C, D và E. Thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin (thời gian lưu khoảng 9 min) là: Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 1,2. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C ít nhất là 1,3.

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

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

Tạp chất B, C, D và E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic (đã hiệu chỉnh) không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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 $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

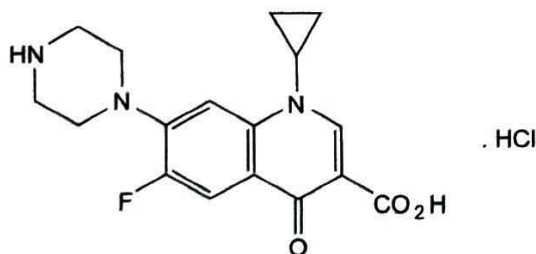
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt, dung dịch tiêm truyền.

CIPROFLOXACIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$

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 % $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, 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.