

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g ciprofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và siêu âm 20 min. Thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin khoảng 0,2 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (cột Nucleosil 120-C18 là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Thể tích tiêm: 10 μl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic ciprofloxacin không nhỏ hơn 2500, hệ số đối xứng của pic ciprofloxacin không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ciprofloxacin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

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

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

1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg, 750 mg.

CITICOLIN NATRI

Citicolin natri là cytidin-5'-diphosphocholin natri, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể hoặc bột kết tinh màu trắng, không mùi. Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol và acetone.

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 citicolin natri chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Clorid

Không được quá 150 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong 10 ml nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong 15 ml nước và tiến hành thử.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 8 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) và 2,13 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 20 %.

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 2,4 mg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 2,4 μg/ml citicolin natri chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 4,8 μg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 24 μg/ml citicolin natri chuẩn và 48 μg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

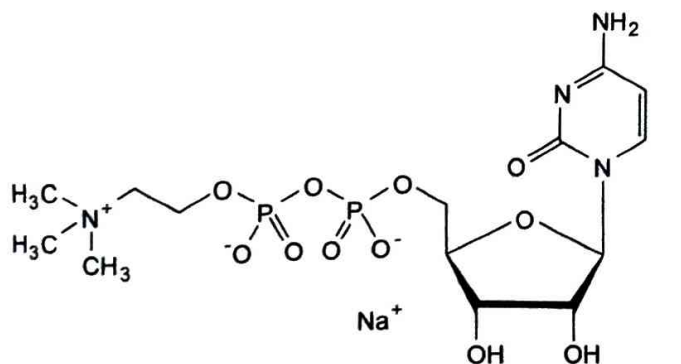
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 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
15	85	15



$C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$

P.t.l: 510,3

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
20	85	15
21	100	0
35	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic citicolin và pic acid 5'-cytidylic ít nhất là 12; số đĩa lý thuyết tính theo pic citicolin không nhỏ hơn 5000.

Tính hàm lượng phần trăm của acid 5'-cytidylic trong chế phẩm dựa vào diện tích pic acid 5'-cytidylic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ acid 5'-cytidylic chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp đơn khác (nếu có) trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic citicolin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), nồng độ citicolin natri chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1); chia hệ số đáp ứng tương đối cho trong Bảng 1.

Bảng 1

Tên	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Citicolin	1,0	-	-
Acid 5'-cytidylic	2,2	-	0,2
Ester cytidin-5'- monophosphat methyl	3,2	1,51	0,15
Tạp đơn khác	-	1,0	0,1
Tổng các tạp chất	-	-	0,7

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dùng pha động A trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 24 µg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 24 µg/ml citicolin natri chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký: Như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính theo pic citicolin không nhỏ hơn 5000; hệ số đối xứng của pic citicolin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của citicolin natri, $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của citicolin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử; dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$ trong citicolin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tăng chuyển hóa ở tế bào thần kinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CITICOLIN NATRI

Là dung dịch vô khuẩn có chứa citicolin natri trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng citicolin, $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

pH của chế phẩm phải từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,30 EU/mg citicolin natri (Phụ lục 13.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,1 M và dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (TT) 0,01 M, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm thích hợp bằng nước để thu được dung dịch chứa 2,5 mg/ml citicolin natri.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 7,5 µg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,125 mg/ml citicolin natri chuẩn và 0,125 mg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl, riêng dung dịch đối chiếu (3) tiêm 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic citicolin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của