

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3*RS*)-9,10-difluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (FPA).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Hòa tan 4,0 g *amoni acetat* (TT) và 7,0 g *natri perclorat* (TT) trong 1300 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric* (TT). Thêm 240 ml *acetonitril* (TT) và trộn đều.

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril* - nước (10 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất E chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 10,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch thử và thêm hỗn hợp dung môi thành 50,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của ofloxacin vào khoảng 20 min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với ofloxacin (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của ofloxacin ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

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

Tạp chất 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 pic của tất cả các 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 những pic có diện tích 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 B: (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-7-on.

Tạp chất C: Acid (3*RS*)-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (3*RS*)-10-fluoro-3-methyl-9-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.

Tạp chất E: Acid (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-10-(piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.

Tạp chất F: 4-[(3*RS*)-6-carboxy-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-10-yl]-1-methylpiperazin-1-oxyl.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 100 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc 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 36,14 mg C₁₈H₂₀FN₃O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc nhỏ mắt.

NANG OFLOXACIN

Là nang cứng chứa ofloxacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ofloxacin, C₁₈H₂₀FN₃O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

Dung dịch thử: Lấy một lượng thuốc tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml ofloxacin chuẩn trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. 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 ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng dịch lọc thu được với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 294 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Tính lượng ofloxacin, C₁₈H₂₀FN₃O₄, đã hòa tan từ mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₈H₂₀FN₃O₄ của ofloxacin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin, C₁₈H₂₀FN₃O₄, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat: Dung dịch kali dihydrophosphat 2,72 mg/ml được điều chỉnh đến pH 3,3 ± 0,1 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động A: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 22).

Pha động B: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 2).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml methanol (TT) và lắc siêu âm trong 20 min. Thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ 4 µg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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
8	100	0
25	40	60
26	100	0
40	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %; hệ số đối xứng của pic ofloxacin không lớn hơn 2,0. Thời gian lưu tương đối so với ofloxacin của tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 3,6.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của ofloxacin chuẩn.

Với tạp chất A, hiệu chỉnh diện tích pic bằng cách chia diện tích pic của tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,22.

Giới hạn:

Tạp chất A, C: Không lớn hơn 0,3 %.

Tạp đơn khác: Không lớn hơn 0,2 %.

Tổng các tạp chất: Không lớn hơn 1,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat: Được chuẩn bị như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 22).

Dung môi pha mẫu 1: Methanol - acid acetic băng (3 : 1).

Dung môi pha mẫu 2: Acetonitril - nước (1 : 9).

Dung dịch chuẩn gốc: Hòa tan ofloxacin chuẩn trong dung môi pha mẫu 1 để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung môi pha mẫu 2 để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 20 µg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu 1

DƯỢC ĐIỀN VIỆT NAM VI

và lắc siêu âm khoảng 20 min. Thêm dung môi pha mẫu 1 đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và thêm vừa đủ đến vạch bằng dung môi pha mẫu 2.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

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

Tính hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, trong nang dựa vào diện tích pic ofloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong ofloxacin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

THUỐC NHỎ MẮT OFLOXACIN

Thuốc nhỏ mắt ofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ofloxacin trong nước.

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

Hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm bằng hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

THUỐC NHỎ MẮT OFLOXACIN

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

pH

Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác chế phẩm bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,06 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong ofloxacin chuẩn.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,3 %.