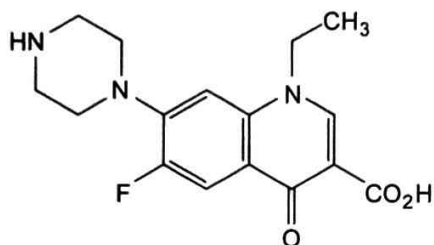


NORFLOXACIN



$C_{16}H_{18}FN_3O_3$

P.t.l: 319,3

Norfloxacin là acid 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt, hút ẩm, nhạy cảm với ánh sáng.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong acetone và ethanol 96 %.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol (TT)* đã được lọc trước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch chuẩn đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch A: Pha động A - pha động B (95 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 25 ml dung dịch A, siêu âm 5 min 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 100,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg norfloxacin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, E và H) trong 5 ml dung dịch A, siêu âm 5 min và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg norfloxacin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất K) trong 5 ml dung dịch A, siêu âm 5 min và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped hexadecylamidysilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm). Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 5	95	5
5 - 7	95 → 93	5 → 7
7 - 10	93 → 87	7 → 13
10 - 15	87 → 47	13 → 53
15 - 20	47 → 10	53 → 90

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo norfloxacin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, E và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo norfloxacin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất K.

Thời gian lưu tương đối so với norfloxacin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất K khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,97; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất H 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 A và pic của tạp chất H ít nhất là 3,0. Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic norfloxacin.

Giới hạn:

Tạp chất E, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính 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 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 0,5 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-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất B: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất C: Acid 1-ethyl-4-oxo-6,7-bis(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

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

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

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

Tạp chất G: Acid 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-formylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất H: Acid 7-[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất I: Acid 7-cloro-6-[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất J: Acid 6,7-bis[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất K: Acid 6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

Không được quá 15 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 3 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; trong chân không; 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm, chén platin.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,240 g chế phẩm, hòa tan trong 80 ml acid acetic khan (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 31,93 mg $C_{16}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc nhô mắt.

VIÊN NÉN NORFLOXACIN

Là viên nén bao phim chứa norfloxacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄ đã được triển khai trước với methanol (TT) và để khô ngoài không khí.

Dung môi khai triển: Nước - diethylamin - toluen - cloroform - methanol (8 : 14 : 20 : 40 : 40).

Dung môi hòa tan: Hỗn hợp có chứa 50 thể tích dicloromethan (TT) và 50 thể tích một dung dịch được pha bằng cách thêm 9 ml acid hydrochloric (TT) vào 1000 ml methanol (TT).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g norfloxacin, thêm 2 ml nước và phân tán bằng lắc siêu âm. Thêm 100 ml dung môi hòa tan, trộn đều. Lắc siêu âm đến khi hình thành hỗn dịch đồng nhất, pha loãng thành 200 ml bằng cùng dung môi. Ly tâm 25 ml dung dịch thu được để có dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan bằng cách lắc siêu âm 50 mg norfloxacin chuẩn trong 15 ml dung môi hòa tan và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Ở cả hai cách phát hiện vết, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic norfloxacin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 750 ml dung dịch đệm acetat.

Dung dịch đệm acetat: Thêm 14,3 ml acid acetic băng (TT) vào 4500 ml nước, trộn đều, khuấy và thêm từ từ 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 50 %, sau đó thêm nước vừa đủ 5000 ml. Nếu cần, điều chỉnh tới pH 4 bằng acid acetic băng (TT) hoặc bằng dung dịch natri hydroxyd 50 %.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ norfloxacin khoảng 0,0016 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 313 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch norfloxacin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Tính lượng norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ trong norfloxacin chuẩn.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) (150 : 850).