

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.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ 3 mg/ml.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 3 μ l mỗi dung dịch trên. Đặt bản mỏng trong bình chứa amoniac (TT) trong 15 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản sắc ký. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 ciprofloxacin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh tới pH 3 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).

Dung dịch thử: Pha loãng chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 6 mg ciprofloxacin tới vừa đủ 50,0 ml bằng pha động. Lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,14 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m), nhiệt độ cột: 30 $^{\circ}$ C $\pm$ 1 $^{\circ}$ C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ciprofloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

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

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,3 %.

THUỐC TIÊM TRUYỀN CIPROFLOXACIN

Thuốc tiêm truyền ciprofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ciprofloxacin hoặc ciprofloxacin hydroclorid trong dung dịch tiêm truyền glucose 5 % hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9 %, khi pha chế cần dùng acid lactic làm tá dược.

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, 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).

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

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

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,05 % ciprofloxacin.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ 0,055 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải là vết đơn và gọn.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT₁) - dung dịch acid sulfuric 0,0025 M (15 : 85).

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm với nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,2 % ciprofloxacin.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan lithium lactat chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,07 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm $\times$ 7,8 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh với nhóm sulfonat ở dạng liên kết hydrogen (7 μ m - 11 μ m) (Cột Aminex HPX-87H là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 40 $^{\circ}$ C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 208 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Yêu cầu: Pic lactat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.