

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm trong chén platin.

Sulfat

Không được quá 0,04 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,6 g chế phẩm trong 30 ml đến 40 ml nước, nếu cần thiết, trung hòa dung dịch bằng dung dịch acid hydrocloric. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT), 3 ml dung dịch bari clorid 0,5 M (TT), thêm nước vừa đủ 50 ml sau đó trộn đều và để yên trong 10 min.

Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu chuẩn bị song song trong cùng điều kiện dùng 0,25 ml dung dịch acid sulfuric 0,02 N (CĐ) thay cho chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với moxifloxacin khoảng 1,2; độ phân giải giữa pic moxifloxacin và pic tạp chất A ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 0,73 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm moxifloxacin hydroclorid, $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic moxifloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT MOXIFLOXACIN

Thuốc nhỏ mắt moxifloxacin là dung dịch vô khuẩn của moxifloxacin hydroclorid trong nước tinh khiết.

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:

THUỐC NHỎ MẮT MOXIFLOXACIN

Hàm lượng moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong khoảng từ 200 nm đến 400 nm phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

6,3 đến 7,9 (Phụ lục 6.2).

Độ thẩm thấu

260 - 370 mOsm/kg (Phụ lục 6.9).

Tạp chất liên quan

Các tạp chất có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 1,8

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử cần tránh ánh sáng. Tiêm dung dịch thử ngay sau khi pha. Pha động, dung dịch thử, dung dịch chuẩn gốc, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 2 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch chuẩn bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 0,05 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn. Bảo quản dung dịch trong tủ lạnh, tránh ánh sáng.

Mẫu trắng: Pha động A.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như mô tả trong phần Định lượng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của moxifloxacin và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.

Chú ý: Xác định thời gian lưu tương đối (độ lưu giữ tỷ đối) của mỗi thành phần trong Bảng 1 có tính đến thời gian chết (t_M) là thời gian xuất hiện thay đổi tín hiệu đầu tiên trên đường nền.

Phần trăm mỗi tạp chất được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (401,43/437,89) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:

r_u là diện tích của mỗi tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

THUỐC NHỎ MẮT MOXIFLOXACIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

r_s là diện tích của moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C_s là nồng độ của moxifloxacin hydroclorid trong dung dịch chuẩn (mg/ml).

C_u là nồng độ của moxifloxacin trong dung dịch thử (mg/ml).

401,43 và 437,89 là phân tử lượng tương ứng của moxifloxacin và moxifloxacin hydroclorid

F là hệ số đáp ứng tương đối của tạp chất (xem Bảng 1).

Giới hạn: Xem Bảng 1:

Bảng 1 - Các tạp chất có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 1,8

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Tạp chưa định danh 1	0,3	1,0	0,2
Decarboxy moxifloxacin ^a	0,4	0,16	0,3
Tạp chưa định danh 2	0,9	1,0	0,3
Moxifloxacin	1,0	—	—
Tạp chất A ^b	1,1	—	—
Dẫn xuất 8-hydroxy ^{c,d}	1,8	—	—
Các tạp đơn khác	—	1,0	0,1
Tạp xác định và định danh khác	—	1,0	1,0

Ghi chú:

^a 1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-1H-quinolin-4-on.

^b Bỏ qua pic này vì tạp chất đã được kiểm soát ở nguyên liệu.

^c Tạp chất E.

^d Bỏ qua pic này vì được định lượng ở phần sau.

Các tạp chất có thời gian lưu tương đối lớn hơn hoặc bằng 1,8

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch chuẩn, dung dịch thử cần tránh ánh sáng.

Tiêm dung dịch thử ngay sau khi pha.

Pha động A, dung dịch thử, dung dịch chuẩn, dung dịch thử độ nhạy, mẫu trắng và điều kiện sắc ký như phần Các tạp chất có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 1,8.

Pha động: Pha động A - methanol (60 : 40).

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thời gian chạy sắc ký: Không ít hơn 5 lần thời gian lưu của moxifloxacin.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.

Tính phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm áp dụng công thức ở phần trên.

Giới hạn: Xem Bảng 2:

Bảng 2 - Các tạp chất có thời gian lưu tương đối lớn hơn hoặc bằng 1,8

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Moxifloxacin	1,0	—	—
Dẫn xuất 8-hydroxy	1,8	0,29	0,2
Tạp chưa định danh 3	3,4	1,0	0,2
Floxacin amin ^a	3,9	0,42	0,2
Các tạp đơn khác	—	1,0	0,1

Ghi chú:

^a Acid 7-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic.

Tổng tạp chất của cả hai phép thử không lớn hơn 1,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, thêm 2 ml acid phosphoric (TT) và lọc.

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 6 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong nước.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 1 µg/ml tạp chất A của moxifloxacin trong pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm, dùng detector chuỗi diod trong khoảng 200 nm đến 400 nm cho Định tính B.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Tốc độ dòng (ml/min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	0,5	69	31
30	0,5	69	31
31	0,9	60	40
36	0,9	60	40
37	0,5	69	31
42	0,5	69	31

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic moxifloxacin và pic tạp chất A của moxifloxacin không nhỏ hơn 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm của moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, 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 $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn. Phân tử lượng của moxifloxacin và moxifloxacin hydroclorid lần lượt là 401,43 và 437,89.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,5 %.

VIÊN NÉN MOXIFLOXACIN

Là viên nén chứa moxifloxacin hydroclorid.

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 moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có các cực đại hấp thụ tương ứng với các cực đại hấp thụ của dung dịch chuẩn.

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 moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đã được loại khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ moxifloxacin tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch moxifloxacin hydroclorid chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 4,5 µg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 296 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, 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).

Pha động A: Methanol - dung dịch đệm (20 : 80).

Pha động B: Methanol - dung dịch đệm (80 : 20).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Thêm 2 ml acid phosphoric (TT) và chỉnh pH đến 2,5 bằng triethylamin (TT).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Thêm 2,0 ml acid phosphoric (TT). Thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc đều.

Dung dịch tạp chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,02 mg/ml mỗi tạp chất F và tạp chất A của moxifloxacin trong acetonitril (TT).

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml moxifloxacin hydroclorid, 0,3 µg/ml mỗi tạp chất F và tạp chất A của moxifloxacin trong dung môi pha mẫu được chuẩn bị như sau: cân chính xác 82 mg moxifloxacin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 4,0 ml dung dịch tạp chuẩn gốc và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 3,3 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 82 mg moxifloxacin hydroclorid, chuyển vào bình định mức 250 ml. Thêm 150 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 30 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, ly tâm và lọc dung dịch thu được.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm và 317 nm.