

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 F_{254} .

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.

Ghi chú: Sau mỗi lần phân tích cần rửa cột bằng pha động để rửa giải ciprofloxacin ra khỏi cột. Sau đó hồi phục bằng dung dịch acid sulfuric 0,025 M (TT).

C. 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 trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 3,5 đến 4,6 (phụ lục 6.2).

Màu sắc của dung dịch

Chế phẩm không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

5-Hydroxymethylfurfural

Chế phẩm pha trong dung dịch tiêm truyền glucose phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm thành 4 thể tích bằng pha động để thu được dung dịch thử có nồng độ 1,25 % glucose.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa hydroxymethylfurfural trong pha động có nồng độ 0,000625 %.

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

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic hydroxymethylfurfural không được lớn hơn diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %, tính theo lượng glucose).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,245 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm với pha động để được dung dịch thử có nồng độ 0,01 % ciprofloxacin.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chuẩn ciprofloxacin (có chứa ciprofloxacin và các tạp chất B, C, D, E, F) có nồng độ 0,01 % trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của ciprofloxacin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic các tạp chất B, C, D, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C ít nhất là 1,3. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic chính ít nhất là 20.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,7; tạp chất C là 0,6; tạp chất D là 1,4; tạp chất E là 6,7.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ 0,001 % ciprofloxacin.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,0011 % ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động.

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

Tính hàm lượng ciprofloxacin, C₁₇H₁₈FN₃O₃, 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 C₁₇H₁₈FN₃O₃.HCl trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn. 1 mg ciprofloxacin hydroclorid, C₁₇H₁₈FN₃O₃.HCl, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, C₁₇H₁₈FN₃O₃.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Không để trong tủ lạnh hoặc tủ đông.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

200 mg/100 ml, chai hoặc lọ tiêm truyền 100 ml, 200 ml.

VIÊN NÉN CIPROFLOXACIN

Là viên nén chứa ciprofloxacin 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 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 GF₂₅₄.

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

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg ciprofloxacin với 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước để được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin 10 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Trước khi triển khai, để bản mỏng vào một bình có hơi amoniac (TT) trong 15 min. Sau đó triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô dung môi ngoài không khí 15 min, 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 về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 ciprofloxacin 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 nước.

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 và pha loãng dịch lọc với nước đến nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn ciprofloxacin hydroclorid ($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$) trong nước có nồng độ tương đương.

Tính lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, 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, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) ciprofloxacin 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) với pha động và điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,25 g ciprofloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 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 50,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 500,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa ciprofloxacin chuẩn dùng để định tính pic (chuẩn ciprofloxacin có chứa các tạp chất B, C, D và E) trong pha động có nồng độ 0,025 %.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7 và tạp chất D khoảng 1,2; độ phân giải giữa pic tạp chất B và tạp chất C ít nhất là 1,3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic ciprofloxacin.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, xác định các pic tạp chất (nếu có) tương ứng với tạp chất B, C, D, E và nhân diện tích pic tạp chất với hệ số hiệu chỉnh tương ứng lần lượt là: 0,7; 0,6; 1,4 và 6,7.

Giới hạn:

Tạp chất C: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C đã hiệu chỉnh không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất E: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất E đã hiệu chỉnh không lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất khác: Diện tích của bất kỳ tạp chất nào khác (đã hiệu chỉnh nếu cần) cũng không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic tạp chất 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 (2) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,245 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).