

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 µl 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).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g ciprofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 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 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin khoảng 0,2 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (cột Nucleosil 120-C18 là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Thể tích tiêm: 10 μl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic ciprofloxacin không nhỏ hơn 2500, hệ số đối xứng của pic ciprofloxacin không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ciprofloxacin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

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

Tính hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, 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 $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ 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

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg, 750 mg.

CITICOLIN NATRI

Citicolin natri là cytidin-5'-diphosphocholin natri, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể hoặc bột kết tinh màu trắng, không mùi. Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol và acetone.

Định tính

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

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

Clorid

Không được quá 150 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong 10 ml nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong 15 ml nước và tiến hành thử.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 8 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) và 2,13 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 20 %.

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 2,4 mg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 2,4 μg/ml citicolin natri chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 4,8 μg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 24 μg/ml citicolin natri chuẩn và 48 μg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

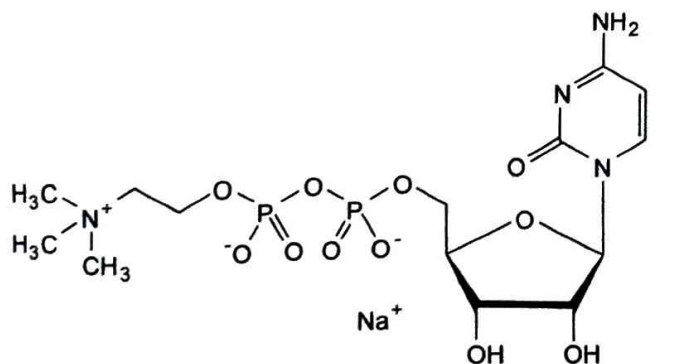
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 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
5	100	0
15	85	15



$C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$

P.t.l: 510,3