

ký dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0%. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng, C₆H₉N₃O₃, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₆H₉N₃O₃ trong metronidazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

MOXIFLOXACIN HYDROCLORID



C₂₁H₂₄FN₃O₄.HCl

P.t.l: 437,9

Moxifloxacin hydroclorid là acid (4a*S*-*cis*)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-oxo-3-quinolincarboxylic monohydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₂₁H₂₄FN₃O₄.HCl, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột hay tinh thể màu vàng hay vàng nhạt. Hút ẩm nhẹ. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong 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 moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

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

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lắc đều, để yên 5 min. Dung dịch thu được phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 3,9 đến 4,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm 2 mg/ml trong nước không có carbon dioxide (TT).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch moxifloxacin phải bảo quản tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - dung dịch đệm (28 : 72).

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước, thêm 2 ml acid phosphoric (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Thêm 20 mg natri sulfite khan (TT) vào 1000 ml dung dịch đệm, trộn đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 2 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

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

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch chuẩn bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ moxifloxacin hydroclorid 0,05 µg/ml, bảo quản trong tủ lạnh và tránh ánh sáng.

Dung dịch mẫu trắng: Dung môi pha mẫu.

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.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của moxifloxacin.

Thời gian lưu tương đối so với moxifloxacin: Tạp chất A khoảng 1,15; tạp chất B khoảng 1,32; tạp chất C khoảng 1,48; tạp chất D khoảng 1,71; tạp chất E khoảng 1,83.

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 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 từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn 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 đối với pic moxifloxacin.

Để tính hàm lượng, chia diện tích pic các tạp chất sau cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,71 với tạp chất B; 0,29 với tạp chất E và bằng 1 với các tạp chất khác.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và nồng độ của moxifloxacin trong dung dịch chuẩn.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tổng các tạp chất không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.

Tạp chất B: Acid 1-cyclopropyl-6,8-dimethoxy-1,4-dihydro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.

Tạp chất C: Acid 1-cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-1,4-dihydro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.

Tạp chất D: Acid 1-cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-1,4-dihydro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.

Tạp chất E: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-hydroxy-1,4-dihydro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.

Tạp chất đồng phân quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch chứa moxifloxacin phải bảo quản tránh ánh sáng.

Pha động A: Methanol - dung dịch đệm pH 4,5 (500 : 1500).

Pha động B: Methanol - dung dịch đệm pH 4,5 (225 : 450).

Dung dịch đệm pH 4,5: Dung dịch chứa đồng sulfat khan (TT) 0,47 g/L và L-isoleucin (TT) 1,31 g/L trong nước, được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 8 mg/ml chế phẩm trong pha động A.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 8 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 8 µg/ml tạp chất G của moxifloxacin trong pha động A.

Dung dịch thử độ nhạy: Dung dịch chứa 0,8 µg/ml tạp chất G của moxifloxacin trong pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.

Tốc độ dòng: 0,42 ml/min.

Thể tích tiêm: 1,5 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
50	100	0
51	0	100
61	0	100
62	100	0
85	100	0

Thời gian lưu tương đối của tạp chất G so với moxifloxacin khoảng 0,78.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của moxifloxacin ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic tạp chất G.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất G trong chế phẩm bằng phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 0,15 %.

Ghi chú:

Tạp chất G: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic monohydroclorid.

Nước

Không được quá 4,5 % (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.

Sulfat

Không được quá 0,04 %.

Dung dịch thử: Hoà 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 (CD) 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 của moxifloxacin và pic của 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 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,

$C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$, 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 $C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$ 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 nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) 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 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 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 ở mục 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 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.

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.

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 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.