

$C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$, 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.

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 sắc ký: 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.

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 khác	—	1,0	0,1

Ghi chú:

^aAcid 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 của moxifloxacin và pic của 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 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, C₂₁H₂₄FN₃O₄, 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 C₂₁H₂₄FN₃O₄ 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 %.