

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, C₂₁H₂₄FN₃O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ tử 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, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu 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 hàm lượng moxifloxacin, C₂₁H₂₄FN₃O₄, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₂₁H₂₄FN₃O₄ của moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng moxifloxacin, C₂₁H₂₄FN₃O₄, 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.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	95	5
22	95	5
39	30	70
52	30	70
53	0	100
58	0	100
58,1	95	5
70	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ở bước sóng 293 nm: độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic moxifloxacin không nhỏ hơn 2,0; tỷ số đỉnh – hõm (H_p/H_v) không nhỏ hơn 1,5 trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến đáy hõm phân tách giữa pic moxifloxacin và pic tạp chất A. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng 293 nm: hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %.

Tính hàm lượng phân trăm 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 đối chiếu và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Giới hạn: Xem *Bảng 1*, bỏ qua các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 3 min, các pic ra sau pic 8-methoxy quinolonic ethyl ester và pic có diện tích dưới 0,05 % so với pic chính.

Bảng 1 - Các tạp chất của moxifloxacin

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Bước sóng (nm)	Giới hạn (%)
Tạp chất F	0,82	1,0	293	— ¹
Moxifloxacin	1,0	—	293/317	— ¹
Tạp chất A	1,1	0,53	293	— ¹
Tạp chất B	1,26	0,77	317	— ¹
Tạp chất C	1,33	1,0	293	— ¹
Tạp chất D	1,38	0,76	293	— ¹
Tạp chất E	1,49	0,26	293	— ¹
Dẫn xuất của acid 8-hydroxy quinolonic ²	1,72	1,3	293	— ¹
Dẫn xuất của acid 8-methoxy quinolonic ³	1,89	1,9	317	— ¹
8-methoxy quinolonic ethyl ester ⁴	1,93	1,6	317	— ¹
Tạp chất khác	—	1,0	293	0,2
Tổng tạp	—	—	293/317	0,75

Ghi chú:

¹Chỉ áp dụng cho định tính các pic tạp, các tạp này là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu, không áp dụng tính tổng tạp trong chế phẩm.

Tạp chất A, B, C, D, E: Xem chuyên luận Moxifloxacin.

Tạp chất F: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-1-methylhexahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6(2H)-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

²Acid 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-hydroxy-4-oxo-3-quinolin-carboxylic.

³Acid 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolin-carboxylic.

⁴Ethyl 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolin-carboxylat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Thêm 2 ml triethylamin (TT) và chỉnh pH đến 1,9 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch A: Methanol - 1-propyl alcol - dung dịch đệm (300 : 34 : 666).

Pha động: Acetonitril - dung dịch A (50 : 1000).

Dung môi pha mẫu: Methanol - dung dịch đệm (20 : 80).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa moxifloxacin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,09 mg/ml trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 400 mg moxifloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 min, thỉnh thoảng lắc, pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

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; 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 lần lượt 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

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.