

Hàm lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic carbidopa và levodopa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 mg carbidopa khan, thêm 5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M*, lắc 2 min và lọc. Thêm 5 ml *thuốc thử dimethylaminobenzaldehyd (TT)* vào dịch lọc, xuất hiện màu vàng đậm.

C. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levodopa, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)* và 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, lắc 2 min. Thêm 2 ml *cinamaldehyd (TT)*, để yên 20 min, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, lắc 2 min và để cho tách lớp. Lọc lớp nước, thêm vào 5 ml dịch lọc 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Chia dung dịch thu được làm 2 phần vào 2 ống nghiệm. Thêm vào ống nghiệm thứ nhất một lượng thừa *dung dịch amoniac 5 M (TT)*, xuất hiện màu tím đỏ. Thêm vào ống nghiệm thứ hai một lượng thừa *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, xuất hiện màu đỏ đậm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 750 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng với Pha động và Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levodopa chuẩn và carbidopa chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* sao cho thu được dung dịch có nồng độ levodopa và nồng độ carbidopa tương ứng với nồng độ trong dung dịch thử.

Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan sau thời gian hòa tan quy định, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Tính hàm lượng carbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, và levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic của carbidopa và levodopa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử, hàm lượng $C_{10}H_{14}N_2O_4$ trong carbidopa chuẩn và hàm lượng $C_9H_{11}NO_4$ trong levodopa chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng carbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, và levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M* được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M*.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levodopa chuẩn, carbidopa chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M*

(TT) sao cho nồng độ levodopa là 0,05 % và tỷ lệ nồng độ levodopa và carbidopa tương ứng với tỷ lệ levodopa và carbidopa trong viên.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g levodopa vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, lắc 15 min, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (10 μm), Lichrosorb RP8 là phù hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 282 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng carbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, và levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích của pic carbidopa và levodopa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử, hàm lượng $C_{10}H_{14}N_2O_4$ trong carbidopa chuẩn và hàm lượng $C_9H_{11}NO_4$ trong levodopa chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

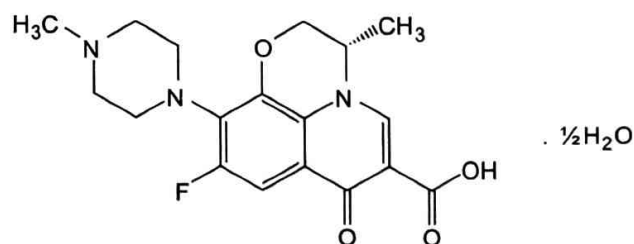
Loại thuốc

Điều trị Parkinson.

Hàm lượng thường dùng

Carbidopa (tính theo chất khan) và levodopa tương ứng 25 mg và 100 mg, 10 mg và 100 mg, 25 mg và 250 mg.

LEVOFLOXACIN



$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

P.t.l: 370,4

Levofloxacin là acid (–)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic hemihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể màu trắng ngà đến trắng hơi vàng. Tan trong dimethyl sulfoxid và trong acid acetic, hơi tan trong nước, aceton và methanol.

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 levofloxacin chuẩn.

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

Góc quay cực riêng

Từ -92° đến -106°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Xác định trên dung dịch chế phẩm 0,5 % trong *methanol* (TT).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A, pha động, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch kiểm tra độ nhạy: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ 0,3 µg/ml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levofloxacin giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) xác định trên pic levofloxacin không được nhỏ hơn 10.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm theo công thức:

$$\frac{r_u \times 100}{r_s \times F}$$

Trong đó:

r_u là diện tích pic tạp chất cần xác định trong dung dịch thử;

r_s là diện tích pic levofloxacin trong dung dịch thử;

F là hệ số đáp ứng tương đối, được trình bày trong Bảng 1.

Giới hạn:

Từng tạp chất: xem trong Bảng 1.

Tổng các tạp chất trừ tạp chất D-isomer: Không được lớn hơn 0,5 %.

Bảng 1 - Danh mục các tạp chất

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
N-Desmethyl levofloxacin ^a	0,47	1,0	0,3
Dẫn xuất diamin ^b	0,52	0,9	0,3
Levofloxacin N-oxid ^c	0,63	1,1	0,3
9-Desfluoro levofloxacin ^d	0,73	1,0	0,3
Levofloxacin	1,0	—	—
D-Isomer ^e	1,23	1,0	0,8
Tạp đơn khác	—	1,0	0,1

Ghi chú:

^a Acid (S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(piperazin-1-yl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carboxylic.

^b Acid (S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-[2-(methylamino)ethylamino]-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxylic.

^c (S)-4-(6-Carboxy-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-10-yl)-1-methyl-piperazin-1-oxid.

^d Acid (S)-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carboxylic.

^e Acid (R)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carboxylic.

Nước

Từ 2,0 % đến 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm, dùng chén nung platin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Dung dịch chứa *amoni acetat* (TT) 8,5 g/l, *đồng sulfat ngậm năm phân tử nước* (TT) 1,25 g/l và *L-isoleucin* (TT) 1,3 g/l.

Pha động: *Methanol* - *dung dịch A* (3 : 7).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong pha động có nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ 1 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 360 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic levofloxacin nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levofloxacin giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng levofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong levofloxacin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén.