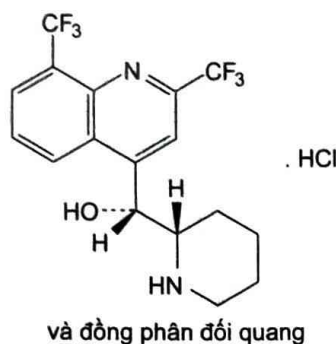


MEFLOQUIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$

P.t.l: 414,8

Mefloquin hydroclorid là (RS)-[2,8-bis(trifluoromethyl)-quinolin-4-yl][(2SR)-piperidin-2-yl]methanolhydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc vàng nhạt. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 260 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của mefloquin hydroclorid chuẩn. Nếu có sự khác biệt giữa hai phổ, hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol* (TT), bay hơi đến khô và đo phổ hồng ngoại của các cần thu được.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄* đã được triển khai bằng hỗn hợp *methanol* - *methylen clorid* (20 : 80), sấy khô ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.

Dung môi khai triển: *Acid acetic khan* - *methanol* - *methylen clorid* (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,0016 % vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 10 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ẩm trong 15 min, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp *acid sulfuric* - thuốc thử *iodoplatinat* (1 : 40) được pha ngay trước khi sử dụng.

Sau đó phun bản mỏng với *dung dịch hydrogen peroxyl đậm đặc* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.

C. Trộn khoảng 10 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng* (TT) trong chén nung, nung cho đến khi thu được cặn màu trắng. Để nguội, thêm 2 ml *nước* và 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT), thêm khoảng 1 ml *acid hydrochloric loãng* (TT) để tạo dung dịch không màu. Lọc, thêm vào dịch lọc 0,1 ml *dung dịch alizarin S* (TT) mới pha và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat* (TT). Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thử với màu của mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng không có chế phẩm. Dung dịch thử có màu vàng, mẫu trắng có màu đỏ.

D. Thêm vào khoảng 20 mg chế phẩm 0,2 ml *acid sulfuric* (TT), xuất hiện huỳnh quang màu xanh lam khi nhìn dưới đèn tử ngoại 365 nm.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực

Từ -0,2° đến +0,2° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g *tetraheptylamoni bromid* (TT) trong hỗn hợp gồm 200 ml *methanol* (TT), 400 ml *dung dịch natri hydrosulfat* 0,15 % và 400 ml *acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn và 8 mg quinidin sulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) và tiền cột kích thước (2,5 cm × 4 mm) đều được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Ổn định cột bằng cách cho pha động chạy qua cột với tốc độ 2 ml/min, trong khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của quinidin khoảng 2 min, mefloquin khoảng 4 min, tạp chất B khoảng 15 min và tạp chất A khoảng 36 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa quinidin và mefloquin ít nhất là 8,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic có thời gian lưu tương đối bằng khoảng 0,7 so với mefloquin không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ khác không được lớn hơn diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Loại bỏ những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất A: [2,8-bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl]-(pyridin-2-yl)methanol.

Tạp chất B: (RS)-[2,8-bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl](pyridin-2-yl)methanol.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Cân chính xác khoảng 0,350 g chế phẩm, hòa tan trong 15 ml acid formic khan (TT), thêm 40 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 41,48 mg $C_{17}H_{17}ClF_6N_2O$.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN MEFLOQUIN

Là viên nén chứa mefloquin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄ đã được triển khai bằng hỗn hợp methanol - methylen clorid (20 : 80), sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.

Dung môi khai triển: Acid acetic khan - methanol - methylen clorid (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 16 mg mefloquin hydroclorid, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn có nồng độ 1,6 mg/ml trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,016 mg/ml vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí khoảng 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp được pha ngay trước khi sử dụng gồm 1 thể tích acid sulfuric (TT) và 40 thể tích thuốc thử iodoplatinat (TT). Sau đó phun lên bản mỏng dung dịch hydrogen peroxyl đậm đặc (TT).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về giá trị R_f , màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.

B. 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 mefloquin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Lắc một lượng bột viên tương đương 0,2 g mefloquin hydroclorid với 20 ml nước, lọc, dịch lọc cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

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).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.