

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hạ nhiệt giảm đau.

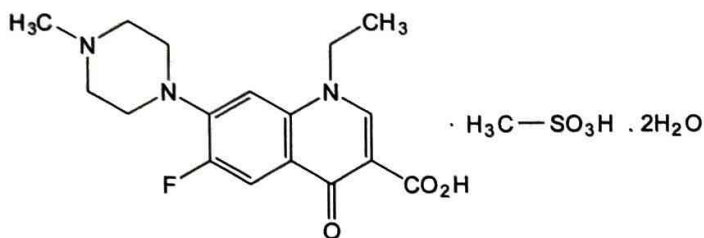
Hàm lượng thường dùng

325 mg paracetamol và 400 mg ibuprofen;

325 mg paracetamol và 200 mg ibuprofen;

325 mg paracetamol và 100 mg ibuprofen.

PEFLOXACIN MESILAT



$C_{18}H_{24}FN_3O_6S \cdot 2H_2O$

P.t.l: 465,5

Pefloxacin mesilat là acid 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic methansulphonat dihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid.

Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Điều chỉnh đến pH 7,4 ± 0,1 bằng acid phosphoric (TT), lắc hai lần, mỗi lần với 30 ml methylen clorid (TT). Gộp lớp dung môi hữu cơ và làm khô bằng natri sulfat khan (TT). Bốc hơi tới khô, đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được bằng phương pháp tạo đĩa halid với kali bromid (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cặn thu được từ pefloxacin mesilat được chuẩn bị tương tự như mẫu thử.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - amoniac - butanol - acetone (5 : 10 : 20 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg acid methansulfonic (TT) trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch đỏ tím bromocresol 0,04 % trong ethanol 50 % (TT) được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung

dịch natri hydroxyd 1 M (TT), quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và màu sắc.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxid (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Sau khi pha 1 h, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 3 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxid (TT), dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch A - thiodiethylen glycol (30 : 70 : 0,2).

Dung dịch A: Hòa tan 2,70 g cetyltrimethylamoni bromid (TT) và 6,18 g acid boric (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 8,3 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của pefloxacin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng 2,0 ml dung dịch thu được hòa tan toàn bộ lượng chất chuẩn có trong lọ tạp chất C chuẩn của pefloxacin.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của norfloxacin (tạp chất F) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 6 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl vinyl polymer dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 258 nm và 273 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 4 lần thời gian lưu của pefloxacin (khoảng 60 min).

Thời gian lưu tương đối và hệ số hiệu chỉnh:

	Thời gian lưu tương đối	Hệ số hiệu chỉnh
Tạp chất E	0,2	-
Tạp chất D	0,3	-
Tạp chất A	0,5	-
Tạp chất G	0,8	1,4

	Thời gian lưu tương đối	Hệ số hiệu chỉnh
Pefloxacin	1	-
Tạp chất C	1,7	2,4
Tạp chất B	1,8	-
Tạp chất H	2,4	1,8
Tạp chất F	3,5	-

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 273 nm, độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C không được nhỏ hơn 1,5. Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 258 nm, tính hàm lượng phần trăm các tạp chất C, F, G và H dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ở bước sóng 258 nm (chuẩn ngoại) sử dụng các hệ số hiệu chỉnh ghi ở bảng trên.

Từ sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 273 nm, tính hàm lượng phần trăm các tạp chất A, B, D, E và các tạp chất khác áp dụng phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, D, E và các tạp chất khác phát hiện ở bước sóng 273 nm, và các tạp chất C, F, G, H phát hiện ở bước sóng 258 nm: mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và không có quá 3 tạp chất có hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,2 % đến 0,5 %.

Tổng hàm lượng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các pic tạp chất phát hiện ở bước sóng 273 nm có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,0005 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (norfloxacin).

Tạp chất B: Acid 6-cloro-1-ethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất clor tương tự pefloxacin).

Tạp chất E: 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-4(1H)-on (pefloxacin decarboxy hóa).

Tạp chất C: Acid 1-ethyl-6-fluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (isopefloxacin).

Tạp chất D: 4-(3-carboxy-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-7-yl)-1-methylpiperazin 1-oxyl (pefloxacin N-oxyl).

Tạp chất F: Acid 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (tạp chất A của norfloxacin).

Tạp chất G: Ethyl 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylat (ester N-ethyl).

Tạp chất H: Acid 5-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (acid iso-N-ethyl).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 5. Dùng 10,0 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 7,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 50,0 mg chế phẩm và hỗn hợp dung môi gồm 10 thể tích methanol (TT) và 50 thể tích methylen clorid (TT).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 15,0 ml acid acetic khan (TT) và thêm 75,0 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc 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 21,48 mg $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

VIÊN NÉN PEFLOXACIN MESILAT

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa pefloxacin mesilat. 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 pefloxacin, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - amoniac - butanol - acetone (5 : 10 : 20 : 65).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 400 mg pefloxacin trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg acid methansulfonic (TT) trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch đỏ tía bromocresol 0,04 % trong ethanol 50 % (TT) được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và màu sắc.

B. Trong mục 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 pefloxacin mesilat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.