

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ pefloxacin khoảng 4 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 277 nm với mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng pefloxacin, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch pefloxacin mesilat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng pefloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký tiến hành như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên (loại bỏ lớp bao phim nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên thích hợp, hòa trong pha động và lọc để được dung dịch có nồng độ pefloxacin khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Cách tiến hành :

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không dưới 25 % thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của toàn bộ các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,55 % - dung dịch tetrabutylamoni bromid 1,61 % - acetonitril (80 : 8 : 9). Điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân và hòa tan pefloxacin mesilat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ pefloxacin chính xác khoảng 0,002 %.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên chế phẩm (loại bỏ lớp bao phim nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 100 mg pefloxacin vào bình định mức 200 ml, lắc kỹ với nước và thêm nước vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch có chứa pefloxacin chuẩn 0,002 % và norfloxacin chuẩn 0,002 % trong pha động.

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 273 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, ghi sắc ký đồ, thứ tự rửa giải là norfloxacin tiếp đến pefloxacin. Độ phân giải giữa hai pic pefloxacin và norfloxacin không được nhỏ hơn 5,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pefloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng pefloxacin, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic đáp ứng của pefloxacin mesilat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ có trong pefloxacin mesilat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi mát.

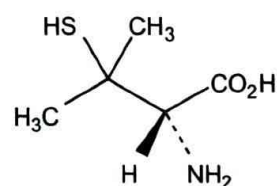
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

400 mg tính theo pefloxacin.

PENICILAMIN



$C_5H_{11}NO_2S$

P.t.l: 149,2

Penicilamin là acid (2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_5H_{11}NO_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: A, C, D.

A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong hỗn hợp 0,5 ml acid

hydrochloric (TT) và 4 ml *aceton (TT)* ấm, làm nguội trong nước đá và tạo tủa kết tinh bằng cách cọ dừa thủy tinh vào thành ống nghiệm. Tủa trắng tạo thành. Lọc chân không lấy tủa, rửa tủa bằng *aceton (TT)*, làm khô tủa bằng cách hút chân không. Dung dịch 1 % tủa trong nước là hữu tuyến.

B. Trong phép thử Tạp chất A, pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu và diện tích tương tự thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (18 : 18 : 72).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 4 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg penicilamin chuẩn trong 4 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng cách sấy ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Để bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod trong 5 min đến 10 min. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 4 ml nước và thêm 2 ml dung dịch acid phosphotungstic (TT). Để yên 5 min, dung dịch xuất hiện màu xanh dương.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu số 6 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 dioxyl (TT). pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -61,0° đến -65,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyl 1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Các chất hấp thụ ánh sáng tử ngoại

Không được quá 0,5 % acid penilic.

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 268 nm không được lớn hơn 0,07.

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Pha dung dịch chứa natri edetat (TT) 0,01 % và acid methansulfonic (TT) 0,2 % trong nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg penicilamin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg penicilamin disulfid chuẩn (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với penicilamin (thời gian lưu khoảng 6 min) khoảng 1,8.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic penicilamin và pic tạp chất A ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Tạp chất B

Không được quá 0,1 phần triệu.

Tiến hành trong môi trường không có penicilin và với các thiết bị chuyên dụng cho phép thử. Tệt trùng dụng cụ ở 180 °C trong 3 h và các dung dịch đệm ở 121 °C trong 20 min trước khi dùng.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong 8 ml dung dịch đệm pH 2,5 (TT) và thêm 8 ml ether (TT). Lắc mạnh trong 1 min. Gạn lấy lớp ether. Tiếp tục chiết với ether một lần nữa, gộp dịch chiết ether. Thêm 8 ml dung dịch đệm pH 2,5 (TT) vào dịch chiết ether và lắc 1 min. Để yên cho tách lớp và gạn cẩn thận lấy lớp trên sao cho loại bỏ hoàn toàn được lớp nước (penicilin không bền ở pH 2,5 vì vậy cần thực hiện toàn bộ thao tác chiết trong vòng 6 đến 7 min). Thêm 8 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT) vào lớp ether, lắc 5 min, để tách lớp và gạn lấy lớp nước, kiểm tra pH dung dịch phải bằng 6,0.

Dung dịch thử (2): Thêm 20 μ l dung dịch penicilinas (TT) vào 2 ml dung dịch thử (1) và ủ ấm ở 37 °C trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg benzylpenicilin natri (TT) trong 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT). Pha loãng 0,25 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng dung dịch đệm pH 2,5 (TT). Lấy 8 ml dung dịch thu được và tiến hành quy trình chiết như với dung dịch thử (1).

Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 20 μ l dung dịch penicilinase (TT) vào 2 ml dung dịch đối chiếu (1) và ủ ấm ở 37 °C trong 1 h.

Dung dịch mẫu trắng: Tiến hành như chuẩn bị dung dịch thử (1) nhưng không có chế phẩm.

Đun chảy môi trường dinh dưỡng có công thức dưới đây và cấy vào môi trường chủng vi khuẩn *Kocuria rhizophila* (ATCC 9341) ở nhiệt độ thích hợp để thu được nồng độ 5×10^4 vi khuẩn trong 1 ml môi trường, nồng độ chủng vi khuẩn có thể thay đổi miễn là thu được độ nhạy mong muốn và vòng vô khuẩn rõ ràng, sắc nét, có đường kính phù hợp. Đổ môi trường đã cấy chủng vào 5 đĩa petri đường kính 10 cm để tạo thành lớp môi trường có độ dày từ 2 mm đến 5 mm. Có thể đổ môi trường 2 lớp, trong đó chỉ có lớp môi trường phía trên được cấy chủng. Bảo quản các đĩa petri sao cho vi khuẩn không phát triển thêm hoặc bị chết đi và bề mặt của môi trường khô trước khi sử dụng. Với mỗi đĩa petri, đặt 5 ống trụ bằng thép không gỉ có đường kính trong 6 mm lên bề mặt môi trường theo đường tròn đồng tâm với đĩa petri và có bán kính 25 mm. Với mỗi đĩa petri, nhỏ vào mỗi ống trụ 0,15 ml dung dịch thử (1) và (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2) và mẫu trắng. Ủ ở 30 °C trong ít nhất 24 h. Đo đường kính vòng vô khuẩn tạo thành bằng thiết bị đo có độ chính xác ít nhất 0,1 mm.

Phép thử chỉ có giá trị nếu dung dịch đối chiếu (1) có vòng vô khuẩn rõ ràng, dung dịch đối chiếu (2) và mẫu trắng không có vòng vô khuẩn. Nếu dung dịch thử (1) có vòng vô khuẩn và dung dịch thử (2) không có vòng vô khuẩn, có nghĩa vòng vô khuẩn này do penicilin trong dung dịch thử (1) tạo ra. Trong trường hợp này, đường kính vòng vô khuẩn trung bình của dung dịch thử (1) của 5 đĩa petri phải nhỏ hơn đường kính vòng vô khuẩn trung bình của dung dịch đối chiếu (1) trong cùng điều kiện.

Môi trường dinh dưỡng (pH 6,0)

Pepton	5,0 g
Cao nấm men	1,5 g
Cao thịt	1,5 g
Natri clorid	3,5 g
Thạch	15,0 g
Nước cất	1000 ml

Ghi chú:

Tạp chất B: penicilin.

Thủy ngân

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Thêm vào 1,00 g chế phẩm 10 ml nước và 0,15 ml acid percloric (TT) và lắc tròn đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 1,0 ml dung dịch amoni pyrolidindithiocarbamat 1 % (TT) đã được rửa 3 lần, mỗi lần bằng cùng thể tích methyl isobutyl keton (TT), rửa ngay trước khi dùng. Trộn đều và thêm 2 ml methyl isobutyl keton (TT) và lắc trong 1 min. Pha loãng thành 25,0 ml bằng nước và để yên cho tách lớp, gạn lấy lớp methyl isobutyl keton.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng thủy ngân oxyd vàng (TT) tương đương với 0,108 g HgO trong một thể tích nhỏ nhất dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước (dung dịch thu được có nồng độ 100 phần triệu Hg). Chuẩn bị dung dịch đối chiếu tương tự như dung dịch thử nhưng thay chế phẩm bằng một thể tích thích hợp dung dịch chứa 100 phần triệu Hg.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 254 nm, dùng đèn cathod rỗng thủy ngân làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Điều chỉnh thiết bị về 0 bằng lớp methyl isobutyl keton thu được bằng cách chuẩn bị một mẫu trắng như với dung dịch thử nhưng không có chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C trong chân không áp suất không quá 0,67 kPa, phosphor pentoxyd).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,1000 g chế phẩm trong 30 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 14,92 mg C₅H₁₁NO₂S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

Chế phẩm

Viên nén.

PEPSIN

Pepsin là chế phẩm dạng bột chứa men tiêu protein, lấy từ niêm mạc còn tươi của dạ dày lợn, trâu, bò hoặc cừu, tác dụng trong môi trường acid (pH từ 1 đến 5), phải có hoạt lực không ít hơn 0,5 đơn vị trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Động vật lấy bột pepsin phải đáp ứng các yêu cầu về sức khỏe động vật phù hợp sử dụng cho người và yêu cầu của cơ quan có thẩm quyền.