

VIÊN NÉN LEVOFLOXACIN

Là viên nén chứa levofloxacin.

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 levofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với phổ của pic chính 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 hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 5,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 294 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch levofloxacin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng levofloxacin 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, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 250 mg levofloxacin vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 200 ml pha động, siêu âm để hòa tan, sau đó thêm pha động đến vạch và trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ khoảng 0,01 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất A chuẩn của levofloxacin trong pha động có nồng độ khoảng 0,005 mg/ml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic levofloxacin và pic dextrofloxacine không nhỏ hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của levofloxacin.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất khác trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic levofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của levofloxacin trong dung dịch đối chiếu (1), chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối F (nếu có). Thời gian lưu tương đối, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Decarboxy levofloxacin ^f	0,38	0,60	0,3
N-Desmethyl levofloxacin ^a (Tạp chất A)	0,47	-	0,7
Dẫn xuất diamin ^b	0,52	0,83	0,3
Levofloxacin N-oxid ^c	0,63	1,0	0,7
9-Desfluoro levofloxacin ^{d, h}	0,73	-	-
Levofloxacin	1,00	-	-
Dextrofloxacine (D-isomer) ^{e, h}	1,23	-	-
Levofloxacin 9-piperazino isomer ^{g, h}	1,69	-	-
Tạp đơn chưa xác định	-	1,0	0,2
Tổng tạp	-	-	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.

^f (S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin.

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

^h Tạp sinh ra trong quá trình sản xuất, chỉ mang tính chất cung cấp thông tin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 8,5 g *amoni acetat* (TT), 1,25 g *đồng sulfat* (TT) và 1,3 g *L-isoleucin* (TT) trong 1000 ml nước, lắc đều và lọc.

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

Dung dịch thử: Cân 20 viên (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 levofloxacin vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 85 ml pha động, siêu âm để hòa tan, sau đó thêm pha động đến vạch và trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng pha động và trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch ofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Dùng detector diode array trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm cho Định tính B.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic levofloxacin và pic dextroflaxacin không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic levofloxacin không lớn hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

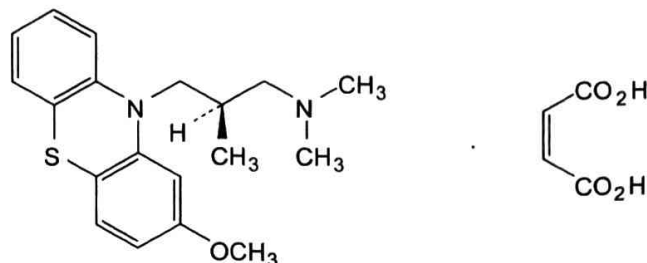
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

LEVOMEPRMAZIN MALEAT



$C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 444,6

Levomepromazin maleat là (2*R*)-3-(2-methoxy-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N,N*,2-trimethylpropan-1-amin-(*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay vàng nhạt, khó tan trong nước và ethanol 96 %, hơi tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ether.

Đễ bị phân hủy khi tiếp xúc với không khí và ánh sáng, chảy ở nhiệt độ khoảng 186 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của levomepromazin maleat chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành tránh ánh sáng.

Bản mỏng: *Kieselguhr* G. Thấm bản mỏng bằng cách để vào trong bình có sẵn một lớp mỏng dung dịch có chứa 2-*phenoxyethanol* 10 % và *polyethylen glycol* 300 5,0 % trong *aceton*, sao cho bản mỏng ngập trong dung môi khoảng 5 mm, sau đó để dung môi thẩm dần lên khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra và tiến hành sắc ký ngay lập tức.

Pha động: Lắc hỗn hợp gồm 100 thể tích *ether dầu hỏa* (50 °C đến 70 °C), 2 thể tích *diethylamin* (TT) và 6 đến 8 thể tích 2-*phenoxyethanol* (TT) cho đến khi thấy vẫn đục bền vững, gạn và sử dụng lớp phía trên mặc dù có vẫn đục.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 0,2 % trong *cloroform* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch levomepromazin chuẩn 0,2 % trong *cloroform* (TT).

Cách tiến hành: Tiến hành chạy sắc ký giống như chuẩn bị bản mỏng. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong một vài phút. Vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc, huỳnh quang và kích thước với vết thu được từ dung dịch đối chiếu. Phun lên bản mỏng