

rửa vào bình nón trên đến khi thu được khoảng 50 ml dung dịch trong bình. Điều chỉnh pH của dung dịch từ 6 đến 7 bằng cách thêm từng giọt dung dịch amoniac 10 % (TT). Thêm 10 ml đệm amoniac pH 10,0 và 1 ml dung dịch đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ).

1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) tương ứng với 4,069 mg ZnO.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để chỗ mát.

Hàm lượng thường dùng

1%.

KẼM SULFAT

Zinci sulfas

$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 287,5

Kẽm sulfat phải chứa từ 99,0 % đến 104,0 % $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể trong suốt không màu, không mùi, dễ lên hoa khi để ngoài không khí khô.

Rất tan trong nước, dễ tan trong glycerin, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), thêm nước vừa đủ 50 ml.

Dung dịch S phải cho phản ứng định tính của kẽm và sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 4,4 đến 5,6 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 3,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử. Dùng 0,5 ml dung dịch acid mercaptoacetic (TT) trong phép thử này.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5 ml acid acetic loãng (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) theo phương pháp định lượng kẽm bằng chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 28,75 mg $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín không bằng kim loại, để chỗ mát.

Loại thuốc

Thuốc làm se, sát khuẩn.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT KẼM SULFAT

Collyrium Zinci sulfatis

Là dung dịch vô khuẩn của kẽm sulfat trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng kẽm sulfat, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của các ion kẽm và sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích thuốc nhỏ mắt chứa 25 mg kẽm sulfat, thêm 50 ml nước và 10 ml đệm amoniac pH 10,0 (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ), dùng hỗn hợp đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ) tương đương với 2,875 mg $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

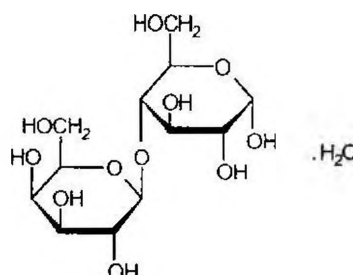
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

0,5 %.

LACTOSE

Lactosum



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 360,3

Lactose là $O\text{-}\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-}\alpha\text{-D-glucopyranose monohydrat}$. Nó có thể bị thay đổi về tính chất vật lý và có thể chứa những tỷ lệ khác nhau của lactose vô định hình.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan nhưng tan chậm trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - acid acetic băng - ethylen clorid (10 : 15 : 25 : 50) (cân đồng chính xác vì thừa một lượng nhỏ nước sẽ gây đục).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg lactose chuẩn trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg của mỗi chất chuẩn sau đây: fructose, glucose, lactose và sucrose trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl của mỗi dung dịch trên và sấy khô những điểm chấm tại đường xuất phát. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy khô bản mỏng bằng một luồng khí ấm. Thay pha động mới, chạy nhắc lại bản mỏng ngay. Sấy bản mỏng bằng một luồng khí ấm và phun đều lên bản mỏng dung dịch có chứa 0,5 g *thymol* (TT) trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid sulfuric* (TT) và 95 ml *ethanol* 96 % (TT). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trong 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 (2) cho 4 vết tách rõ ràng.

C. Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 5 ml *amoniac* (TT) và đun nóng trong nồi cách thủy ở 80 °C trong 10 min, màu đỏ xuất hiện.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước bằng cách đun nóng đến 50 °C và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 6,0 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT), để nguội và thêm 0,3 ml dung dịch *phenolphthalein* (TT), dung dịch không màu. Lượng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CD) được dùng để làm chuyển màu chỉ thị thành màu hồng không quá 0,4 ml.

Góc quay cực riêng

Từ +54,4° đến +55,9°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml nước bằng cách đun nóng đến 50 °C. Để nguội và thêm 0,2 ml dung dịch *amoniac loãng* (TT). Để yên trong 30 min và pha loãng đến 100,0 ml bằng nước để đo.

Độ hấp thụ

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước sôi và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước (dung dịch A).

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch A được đo ở bước sóng 400 nm không được lớn hơn 0,04.

Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ của dung dịch này từ bước sóng 210 nm đến 300 nm. Tại những bước sóng từ 210 đến 220 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,25. Tại những bước sóng từ 270 nm đến 300 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,07.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong nước nóng, thêm 1 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch trên thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 4,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm và hỗn hợp *formamid - methanol* (1 : 2) làm dung môi.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10² CFU/g, xác định bằng phương pháp đĩa thạch. Chế phẩm không được có *E.coli* (Phụ lục 13.6).

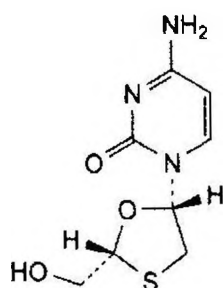
Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tá dược.

LAMIVUDIN
Lamivudinum



$C_8H_{11}N_3O_3S$

Pt.I: 229,3

Lamivudin là 4-amino-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_8H_{11}N_3O_3S$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: A, B.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lamivudin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và lamivudin chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và lamivudin chuẩn trong *methanol* (TT), bay hơi tới cạn. Ghi phổ mới của các cần thu được.

B. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng của dung dịch thu được phải từ -97° đến -99° , tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu trong phép thử "Đồng phân đối quang của lamivudin".

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm trong cốc đo có độ dày 4 cm (Phụ lục 4.1) không được quá 0,3.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 3,8 - *methanol* (95 : 5), điều chỉnh nếu cần thiết.

Dung dịch đệm pH 3,8: Hòa tan 1,9 g amoni acetat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh pH đến 3,8 bằng acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg acid salicylic (TT) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg lamivudin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg cytosin (TT) và 5 mg uracil (TT) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5 mg lamivudin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 (chứa tạp chất A và B) trong 2 ml pha động, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (4) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (5) để xác định pic của tạp chất A, B, E, F và C.

Thời gian lưu tương đối so với lamivudin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,28; tạp chất F khoảng 0,32; tạp chất A khoảng 0,36; tạp chất B khoảng 0,91; tạp chất J khoảng 1,45; tạp chất C khoảng 2,32.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của lamivudin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất E là 0,6; tạp chất F là 2,2; tạp chất J là 2,2.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*RS*,5*SR*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-1,3-oxathiolan-2-carboxylic.

Tạp chất B: 4-amino-1-[(2*RS*,5*RS*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on ((±)-*trans*-lamivudin).

Tạp chất C: Acid 2-hydroxybenzenecarboxylic (acid salicylic).

Tạp chất D: 4-amino-1-[(2*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on.

Tạp chất E: 4-aminopyrimidin-2(1*H*)-on (cytosin).

Tạp chất F: pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (uracil).

Tạp chất G: 4-amino-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on *S*-oxid.

Tạp chất H: 4-amino-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on *S*-oxid.

Tạp chất I: 4-amino-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on.

Tạp chất J: 1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Đồng phân đối quang của lamivudin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng phương pháp chuẩn hóa.

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,77 % - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Hoà tan 25,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hoà tan lamivudin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 (chứa tạp chất D) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel BC dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang (5 μm). Nhiệt độ cột duy trì cố định trong khoảng từ 15 °C đến 30 °C. Nhiệt độ được điều chỉnh để tối ưu hóa độ phân giải giữa pic của lamivudin và tạp chất D, nhiệt độ thấp hơn sẽ làm tăng độ phân giải.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của lamivudin.

Thời gian lưu tương đối so với lamivudin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất D khoảng 1,2; tạp chất B và đồng phân đối quang khoảng 1,3 và 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 15; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất D so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất D và pic lamivudin.

Tính giới hạn tạp chất D bằng cách lấy tổng hàm lượng phần trăm của tất cả các pic tạp chất có thời gian lưu tương đối từ 1,2 đến 1,5 trừ đi hàm lượng phần trăm của tạp chất B tính được ở phép thử tạp chất liên quan.

Giới hạn: Tạp chất D không được quá 0,3 %.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 6. Dùng 2,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 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; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus HIV, ức chế enzym sao chép ngược nucleosid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc bột uống.

DUNG DỊCH UỐNG LAMIVUDIN

Lamivudini solutionum peroralem

Là dung dịch thuốc uống chứa lamivudin trong một dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, 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.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa 50 mg lamivudin thành 50 ml bằng methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 μl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R_f .

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic lamivudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 5,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol* (TT) và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của *amoniacetate* (TT) đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng *acid acetic* băng (TT)].

Dung dịch thử: Tiến hành xác định khối lượng riêng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml (dung dịch đối chiếu 1,0 %).

Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Hòa tan tất cả các thành phần tá dược (bao gồm cả các parahydroxybenzoat nếu có) bằng dung môi thích hợp (dung môi sử dụng trong công thức bào chế) để thu được dung dịch có nồng độ các chất này giống như chế phẩm. Pha loãng dung dịch thu được bằng pha động như cách pha dung dịch thử.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử độ thích hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký: Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) được duy trì ở nhiệt độ 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù thích hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, ghi lại sắc ký đồ. Hệ số phân giải giữa lamivudin và tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) ít nhất phải bằng 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch giả dược, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Thời gian chạy sắc ký của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin. Với chế phẩm chứa các chất bảo quản parahydroxybenzoat, tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 9 lần thời gian lưu của lamivudin để rửa giải hết các tá dược này ra khỏi cột sắc ký.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính đều không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 0,7 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,7 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %) và tổng diện tích

của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3,0 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu trùng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch giả dược, các pic có thời gian lưu tương đối so với lamivudin lớn hơn 2,0 (tương ứng với các pic parahydroxybenzoat) và bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,020 %.

Dung dịch thử: Tiến hành xác định khối lượng riêng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc để hòa tan, thêm pha động đến định mức và trộn đều. Lọc, pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.

Pha động và điều kiện sắc ký: thực hiện như nêu trong phần Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, khối lượng riêng của chế phẩm và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

50 mg trong 5 ml.

VIÊN NÉN LAMIVUDIN

Tabellae Lamivudini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin.

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 lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: Phép thử A.

Nhóm II: Phép thử B và C.

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến gần. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của lamivudin hay với phổ của lamivudin chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac đậm đặc (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin với 50 ml methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính 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, màu sắc và kích thước.

C. 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 lamivudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích methanol (TT) và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của amoni acetat (TT) đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng acid acetic băng (TT)].

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch trên bằng pha động vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử tính phù hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) được duy trì ở nhiệt độ 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic lamivudin và tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) phải không nhỏ hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu, dung dịch thử. Thời gian ghi sắc ký đồ của dung dịch thử gấp 3 lần

thời gian lưu của lamivudin. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính đều không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,6 %). Loại bỏ các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

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: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, 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 và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.*

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,02 %.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều. Lọc qua giấy lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
150 mg và 300 mg.

VIÊN NÉN LAMIVUDIN VÀ ZIDOVUDIN
Tabellae Lamivudini et Zidovudinum

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin và zidovudin.

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 lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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*.

Dung môi khai triển: *Acid acetic - methanol - dicloromethan* (3 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g zidovudin với 50 ml *methanol* (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg lamivudin chuẩn trong 50 ml *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 100 mg zidovudin chuẩn trong 50 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên và để khô vết. Triển khai sắc ký trong bình đã bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho hai vết chính tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2).

B. Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lamivudin và zidovudin 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: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch amoni acetat* 0,77 % (1 : 9).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch hỗn hợp lamivudin và zidovudin chuẩn trong môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương với dung dịch thử, có thể dùng một lượng nhỏ *methanol* (TT) để hòa tan nhưng không quá 2 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500 tính trên pic lamivudin, không nhỏ hơn 3000 tính trên pic zidovudin, hệ số đối xứng của pic lamivudin và zidovudin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin và zidovudin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng lamivudin và zidovudin đã hòa tan trong mỗi viên từ diện tích pic lamivudin và zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn và $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong zidovudin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, và zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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 môi pha loãng, dung dịch thử, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Với điều kiện sắc ký nêu trên, các pic lần lượt rửa giải theo thứ tự và thời gian lưu tương đối như sau:

Tên chất	Thời gian lưu tương đối
Tạp lamivudin (cytosin)	0,11
Tạp lamivudin (uracil)	0,14
Tạp lamivudin (acid carboxylic)	0,17
Tạp lamivudin (S-sulfoxyd)	0,20
Tạp lamivudin (R-sulfoxyd)	0,22
Tạp chất C của zidovudin (thymine)	0,27
Lamivudin diastereomer	0,50
Lamivudin	0,52
Tạp zidovudin (thymidin)	0,60
Tạp lamivudin (dẫn chất uracil)	0,70
Tạp lamivudin (acid salicylic)	0,80
Zidovudin	1,00
Tạp chất B của zidovudin	1,10

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất liên quan của lamivudin theo công thức sau:

$$(A_i/A_t) \times 100$$

Trong đó A_i là diện tích pic của từng tạp chất liên quan của lamivudin, A_t là tổng diện tích pic của lamivudin và các tạp chất liên quan của lamivudin.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất liên quan của zidovudin hoặc của bất kỳ tạp chất chưa xác định nào khác (không có tên trong bảng trên) theo công thức sau:

$$(A_i/A_t) \times 100$$

Trong đó A_i là diện tích pic của từng tạp chất liên quan của zidovudin hoặc của tạp chất chưa xác định, A_t là tổng diện tích pic zidovudin, các tạp chất liên quan của zidovudin và các tạp chất chưa xác định. Để tính hàm lượng phần trăm tạp chất C của zidovudin, nhân diện tích pic tương ứng với 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất A của lamivudin (acid carboxylic): Không được quá 0,3 %.

Lamivudin diastereomer: Không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất của lamivudin: Không được quá 0,6 %.

Tạp chất C của zidovudin: Không được quá 2,0 %.

Bất kỳ tạp chất chưa xác định nào: Không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất của zidovudin và các tạp chất chưa xác định: Không được quá 3,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,025 M, điều chỉnh pH 4,0 bằng acid acetic băng (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Pha động C: Acetonitril (TT).

Dung môi pha loãng: Pha động A - Pha động B (95 : 5)

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 15 mg lamivudin chuẩn và 30 mg zidovudin chuẩn, hòa tan bằng dung môi pha loãng và thêm dung môi pha loãng vừa đủ 100,0 ml, lắc đều.

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 300 mg zidovudin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước và lắc siêu âm 20 min, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch phân giải: Hòa tan hỗn hợp thử độ phân giải B của lamivudin (chứa lamivudin và lamivudin diastereomer) trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch nồng độ 0,17 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 3 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)
0,0	95	5	0
15,0	95	5	0
30,0	70	30	0
38,0	70	30	0
38,1	0	0	100
45,0	0	0	100
45,1	95	5	0
60,0	95	5	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin: của lamivudin diastereomer khoảng 0,5, của lamivudin khoảng 0,52. Độ phân giải giữa lamivudin diastereomer và lamivudin không nhỏ hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin và zidovudin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, và zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic lamivudin và zidovudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{11}N_3O_3S$ và $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong lamivudin và zidovudin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

Lamivudin 150 mg và zidovudin 300 mg.

LANOLIN KHAN

Lanolinum anhydricum

Lanolin khan là chất giống như sáp, khan, tinh khiết, thu được từ lông của loài cừu (*Ovis aries*), có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Tính chất

Khối mềm, mịn, đặc quánh, màu vàng, có mùi đặc trưng. Khi chảy lỏng cho chất lỏng màu vàng, trong hoặc gần như trong. Trộn với ether dầu hòa tạo dung dịch đục.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol sôi.

Định tính

A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT), thêm 1 ml anhydrid acetic (TT) và 0,1 ml acid sulfuric (TT), màu xanh lục sẽ xuất hiện.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT), thêm 5 ml acid sulfuric (TT) và lắc. Màu đỏ xuất

hiện và có huỳnh quang màu xanh lục đậm ở lớp dưới khi quan sát dưới ánh sáng thường với nguồn sáng rọi từ phía sau người quan sát.

Acid hoặc kiềm tan trong nước

Đun chảy 5,0 g chế phẩm trên cách thủy và lắc mạnh trong 2 min với 75 ml nước đã được đun nóng trước đến 90 °C - 95 °C. Để nguội và lọc qua giấy lọc đã được rửa trước bằng nước. Thêm 0,25 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 60 ml dịch lọc (dịch lọc có thể không được trong). Màu của chỉ thị phải thay đổi khi cho thêm không quá 0,2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ) hoặc 0,15 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ).

Khả năng hút nước

Chuyển 10 g chế phẩm đã được làm nóng chảy vào một cái cối và để nguội đến nhiệt độ phòng, cân cối. Thêm từng lượng nước một, mỗi lần từ 0,2 ml đến 0,5 ml nước bằng buret, khuấy mạnh sau mỗi lần thêm để dung nạp hết lượng nước thêm vào. Sử dụng một đĩa hình trụ (ví dụ, dài 120 mm và đường kính 10 mm) làm bằng polypropylen có tỉ trọng cao để khuấy thay cho chày. Khi kết thúc đạt được khi quan sát thấy những giọt nước còn lưu lại không thể bị dung nạp tiếp. Cân lại khối lượng cối và xác định lượng nước đã được hút vào. Lượng nước tiêu thụ không được ít hơn 20 ml.

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Dùng 5,0 g chế phẩm và hòa tan trong 25 ml hỗn hợp dung môi.

Chỉ số peroxyd

Không được quá 20 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

Trước khi thêm 0,5 ml dung dịch kali iodid bão hòa (TT), làm nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng.

Chỉ số xà phòng hóa

Từ 90 đến 105 (Phụ lục 7.7).

Dùng 2,00 g chế phẩm đun nóng dưới sinh hàn trong 4 h.

Chất dễ oxy hóa tan trong nước

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch kali permanganat 0,02 M (CĐ) vào 10 ml dịch lọc thu được ở mục Acid hoặc kiềm tan trong nước. Sau 10 min, dung dịch không được mất màu hoàn toàn.

Parafin

Không được quá 1,0 %.

Chú ý: Các vòi, khóa và dụng cụ dùng trong phép thử không được có dầu mỡ. Chuẩn bị một cột nhôm oxyd khan có chiều dài 230 mm và đường kính 20 mm bằng cách nhồi ốt hỗn hợp nhôm oxyd khan (TT) và ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C) vào ống thủy tinh có van khóa và chứa ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C) (trước khi dùng, nhôm oxyd khan được loại nước bằng cách nung ở 600 °C trong 3 h). Để lắng và làm giảm chiều cao của lớp dung môi ở phía trên cột còn khoảng 40 mm. Hòa tan 3,0 g chế phẩm trong 50 ml ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C) ấm, để nguội, cho

dung dịch thu được chảy qua cột ở tốc độ 3 ml/min và rửa cột với 250 ml ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C). Cất thu hồi dung môi dịch rửa giải và nước rửa đến khi thu được một khối cân nhão, bốc hơi trên cách thủy đến khô và sấy cân ở 105 °C trong những khoảng thời gian 10 min cho tới khi khối lượng thu được giữa hai lần cân không khác nhau quá 1 mg. Khối lượng cân không được quá 30 mg.

Dư lượng thuốc diệt côn trùng

Không được quá 0,05 phần triệu cho mỗi thuốc diệt côn trùng nhóm clor hữu cơ.

Không được quá 0,5 phần triệu cho mỗi thuốc diệt côn trùng khác.

Tổng các thuốc diệt côn trùng không được quá 1 phần triệu. Tất cả dụng cụ thủy tinh sử dụng được rửa kỹ bằng chất tẩy rửa không có phosphat như sau. Thủy tinh được nhúng ngập trong bể dung dịch thuốc tẩy (nồng độ 5 % trong nước khử ion) trong 24 h. Các chất tẩy rửa được rửa sạch nhiều lần bằng acetone và hexan dùng để phân tích thuốc diệt côn trùng. Điều quan trọng là phải giữ dụng cụ thủy tinh dùng riêng cho các phép phân tích thuốc diệt côn trùng, không được lẫn với dụng cụ thủy tinh sử dụng cho các thử nghiệm khác. Dụng cụ thủy tinh được sử dụng phải sạch không có dung môi chứa clor, chất dẻo và cao su, đặc biệt là nhựa phthalat, hợp chất oxy hóa và các dung môi được nitrogen hóa như acetonitril. Sử dụng hexan, toluen và acetone dùng để phân tích thuốc diệt côn trùng. Sử dụng ethyl acetat, cyclohexan và nước đạt độ tinh khiết dùng cho sắc ký lỏng.

Thử nghiệm bao gồm sự phân lập dư lượng thuốc diệt côn trùng bằng Phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5) tiếp theo là chiết pha rắn và xác định bằng Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) kết hợp với một detector cộng kết điện từ hoặc detector nhiệt điện từ (detector nitrogen-phosphor).

Phân lập thuốc diệt côn trùng

Phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5).

Sử dụng detector quang phổ tử ngoại - khả kiến đặt ở bước sóng 254 nm để hiệu chỉnh cột sắc ký thấm qua gel.

Hiệu chuẩn rất quan trọng trong sắc ký thấm qua gel (GPC) để kiểm tra áp suất, tốc độ dòng chảy dung môi, tỷ lệ dung môi, nhiệt độ và cột được duy trì ở điều kiện không đổi. Các cột gel thấm phải được hiệu chuẩn định kỳ, thường sử dụng một hỗn hợp chuẩn được chuẩn bị như sau: Lầy 50,00 g dầu ngô (TT), 0,20 g methoxyclo (TT) và 50,0 mg perylen(TT) cho vào bình định mức 1000 ml và thêm một hỗn hợp đồng thể tích của cyclohexan (TT) và ethyl acetat (TT) đến vạch, trộn đều.

Để hiệu chỉnh cột tiến hành sắc ký như sau:

Pha động: Cyclohexan - ethyl acetat (50 : 50).

Tốc độ dòng: 5 ml/min.

Tiêm 5 ml hỗn hợp chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Thời gian lưu của các chất phân tích thay đổi không được quá ± 5 % giữa các lần hiệu chuẩn. Nếu thời gian lưu thay đổi lớn hơn ± 5 % thì cần phải khắc phục. Thời gian lưu thay đổi nhiều có thể do:

- Kiểm soát nhiệt độ trong phòng thí nghiệm chưa đạt yêu cầu.

- Bơm có chứa không khí, điều này có thể kiểm tra bằng cách đo tốc độ dòng: Thu 25 ml dịch rửa giải vào bình định mức và ghi lại thời gian (300 ± 5 s).

- Hệ thống bị rò rỉ.

Những thay đổi về áp suất, tốc độ dòng của pha động, nhiệt độ cột, hoặc cột bản có thể ảnh hưởng đến thời gian lưu và phải được theo dõi. Nếu tốc độ dòng và áp lực cột không như mong đợi thì phải thay tiền cột hoặc cột.

Dung dịch thử: Hòa tan 1 g chế phẩm trong hỗn hợp *ethyl acetat - cyclohexan* (1 : 7) trong bình định mức 20 ml. Thêm 1 ml chuẩn nội [dung dịch 2 phần triệu của *isodrin* (TT) hoặc *ditalimphos* (TT)] và pha loãng thành 20 ml.

Các dung dịch chuẩn nội được sử dụng để đánh giá sự thu hồi của thuốc diệt côn trùng từ các giai đoạn tinh chế GPC, bốc hơi và giai đoạn chiết pha rắn ở mức chấp nhận được. Mức độ thu hồi của các chuẩn nội từ lanolin được xác định bằng cách so sánh diện tích các pic của chất chiết xuất từ lanolin với diện tích pic của chuẩn nội.

Pha động: *Ethyl acetat - cyclohexan* (10 : 70).

Tiền cột: Dài 7,5 cm, đường kính 21,2 mm được nhồi pha tinh *styren-divinylbenzen copolymer* (5 μ m).

Cột gel thấm thấm: Dài 30 cm, đường kính 21,2 mm được nhồi pha tinh *styren-divinylbenzen copolymer* (5 μ m).

Tốc độ dòng: 5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tiêm 5 ml dung dịch thử. Bỏ 95 ml (19 min) dịch rửa giải đầu tiên có chứa chất thử. Lấy 155 ml tiếp theo (31 min) có chứa dư lượng thuốc diệt côn trùng.

Cho 155 ml dịch rửa giải thu được từ cột sắc ký gel thấm vào bình bay hơi. Để bình này trong thiết bị bay hơi tự động, đặt nhiệt độ ở 45 °C và áp suất khí nitơ ở 55 kPa, bốc hơi đến khi còn 0,5 ml.

Để điều chế các cột chiết pha rắn, lấy *magnesi silicat dùng cho phân tích thuốc diệt côn trùng* (TT) nung ở 700 °C trong 4 h để loại ẩm và polychlorinated biphenyls. Sau đó để nguội trong 2 h và chuyển thẳng vào một lò có nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C, để yên trong 30 min. Sau đó chuyển *magnesi silicat* vào cốc thủy tinh có nắp đậy và để cân bằng trong 48 h. Nguyên liệu này có thể sử dụng trong 2 tuần. Sau khoảng thời gian đó *magnesi silicat* có thể được hoạt hóa lại bằng cách nung 600 °C trong 2 h. Sau đó để nguội và bảo quản trong lọ thủy tinh kín. Khử hoạt tính *magnesi silicat* bằng cách thêm 1 % nước. Sau khi thêm nước, lắc liên tục hơn 15 min trước khi sử dụng. *Magnesi silicat* đã khử hoạt tính chỉ sử dụng trong 1 tuần. Chỉ sử dụng *magnesi silicat* đã khử hoạt tính cho phép thử này.

Cân 1 g *magnesi silicat* đã khử hoạt tính cho vào cột chiết pha rắn rộng dung tích 6 ml.

Phần dịch chiết thu được ở giai đoạn GPC vẫn chứa khoảng 10 % chế phẩm, vì vậy cần tiếp tục làm sạch. Có phương pháp phân lập riêng được thực hiện đối với thuốc diệt côn trùng là dẫn chất của clor hữu cơ và pyrethroid tổng hợp hoặc thuốc diệt côn trùng phospho hữu cơ. Đặt một cột chiết pha rắn chưa được cân bằng chứa 1 g *magnesi silicat*

đã khử hoạt tính dùng để phân tích dư lượng thuốc diệt côn trùng vào chân không.

Cân bằng cột bằng cách: Thêm 10 ml *toluen* (TT) vào cột chiết và cho dung môi rửa giải qua cột. Cho 0,5 ml dung môi từ bình bay hơi vào cột. Rửa giải từng phần thuốc diệt côn trùng từ các cột, sử dụng 20 ml của một trong hai hệ dung môi sau:

a) Xác định các thuốc diệt côn trùng clor hữu cơ và pyrethroid tổng hợp: *Toluen* (TT); một lượng rất nhỏ của các chất được kiểm tra đồng rửa giải.

b) Xác định các loại thuốc diệt côn trùng phospho hữu cơ: *Aceton - toluen* (2 : 98); hệ dung môi này được sử dụng để rửa giải tất cả các loại thuốc diệt côn trùng bao gồm cả thuốc diệt côn trùng phospho hữu cơ phân cực; tuy nhiên với hệ dung môi này, một phần chế phẩm cùng rửa giải và có thể tương tác với detector cộng kết điện tử.

Gộp các dịch rửa giải vào lọ thủy tinh 25 ml và chuyển vào bình bay hơi, rửa lọ thủy tinh 3 lần, mỗi lần với 10 ml *hexan* (TT).

Đặt bình bay hơi chứa dịch rửa giải vào thiết bị bay hơi tự động đến khi còn 0,5 ml trong bể cách thủy ở 45 °C và áp suất nitrogen là 55 kPa.

Kiểm tra dư lượng thuốc diệt côn trùng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) sử dụng detector cộng kết điện tử và detector nhiệt điện tử như được mô tả dưới đây:

Sự thu hồi: Tính toán hệ số hiệu chỉnh thu hồi (R_f) của chuẩn nội [*ditalimphos* (TT) hoặc *isodrin* (TT)] thêm vào dung dịch thử theo công thức sau:

$$\frac{A_2}{A_1} \times 100$$

Trong đó:

A_1 là diện tích pic của chuẩn nội từ dung dịch có nồng độ 1 phần triệu.

A_2 là diện tích pic của chuẩn nội chiết được từ dung dịch thử.

Lấy 5 ml trong 20 ml dung dịch thử có chứa 1 ml chuẩn nội 2 phần triệu cô đặc đến 0,5 ml sẽ được dung dịch có nồng độ khoảng 1 phần triệu chuẩn nội.

Phép thử chỉ có giá trị khi giá trị thu hồi trong khoảng từ 70 % đến 110 %.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch đối chiếu chứa chất chuẩn thuốc diệt côn trùng ở nồng độ 0,5 phần triệu (xem thành phần của dung dịch đối chiếu A đến D trong Bảng 1). Các dung dịch chuẩn trên thị trường có nồng độ 10 phần triệu.

Chuẩn bị đồng thời dung dịch chứa thuốc diệt côn trùng có nồng độ tương đương với giới hạn phát hiện của phương pháp (xem khuyến cáo trong Bảng 1). Những dung dịch đối chiếu đã được sử dụng để tối ưu hóa detector cộng kết điện tử và detector nhiệt điện tử để đạt được các giới hạn phát hiện của phương pháp (dung dịch đối chiếu E và F).

Bảng 1. Thành phần của các dung dịch đối chiếu

Dung dịch đối chiếu A <i>(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml)</i> Thuốc diệt côn trùng có nhóm clor hữu cơ hay thuốc diệt côn trùng pyrethroid tổng hợp Cyhalothrin Cypermethrin o,p'-DDE p,p'-DDE p,p'-DDT Deltamethrin Endrin Heptaclor Heptaclor epoxid Hexachlorobenzen Lindan Tecnazen	Dung dịch đối chiếu B <i>(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml)</i> Thuốc diệt côn trùng có nhóm clor hữu cơ hay thuốc diệt côn trùng pyrethroid tổng hợp Aldrin o,p'-DDT p,p'-DDD p,p'-DDD Dieldrin α-endosulfan β-endosulfan Fenvalerat α-Hexachlorocyclohexan β-Hexachlorocyclohexan δ-Hexachlorocyclohexan Methoxychlor Permethrin
Dung dịch đối chiếu C <i>(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml)</i> Thuốc diệt côn trùng có nhóm phosphor hữu cơ Bromophos-ethyl Carbophenothion Clorfenvinphos Diazinon Diclofenthion Ethion Fenclorphos Malathion Propetamphos	Dung dịch đối chiếu D <i>(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml)</i> Thuốc diệt côn trùng có nhóm phosphor hữu cơ Bromophos Clorpyrifos Clorpyrifos-methyl Coumaphos Phosalon Pirimiphos-ethyl Tetraclorvinphos
Dung dịch đối chiếu E Hỗn hợp lập đường chuẩn dùng detector cộng kết điện từ Aldrin (0,01 mg/l) Cypermethrin (0,1 mg/l) o,p'-DDD (0,01 mg/l) Deltamethrin (0,1 mg/l) Endrin (0,01 mg/l) β-Hexachlorocyclohexan (0,01 mg/l)	Dung dịch đối chiếu F Hỗn hợp lập đường chuẩn dùng detector nhiệt điện từ Clorfenvinphos (0,05 mg/l) Diazinon (0,05 mg/l) Ethion (0,05 mg/l) Fenclorphos (0,05 mg/l) Propetamphos (0,05 mg/l)
Dung dịch đối chiếu G Chuẩn nội thuốc diệt côn trùng phosphor hữu cơ Ditalimphos (2 phần triệu hoặc 2,0 mg/l) Ditalimphos (1 phần triệu hoặc 1,0 mg/l)	Dung dịch đối chiếu H Chuẩn nội thuốc diệt côn trùng clor hữu cơ Isodrin (2 phần triệu hoặc 2,0 mg/l) Isodrin (1 phần triệu hoặc 1,0 mg/l)

Định tính và định lượng dư lượng thuốc diệt côn trùng

So sánh sắc ký đồ của chế phẩm với sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu A đến D để định tính thuốc diệt côn trùng.

Để định tính các thuốc diệt côn trùng có thể dùng các mẫu chuẩn được chuẩn bị trước hoặc sử dụng các sắc ký đồ chuẩn trong phần mềm tích hợp trên máy tính. Việc đưa ra kết quả phân tích dư lượng thuốc diệt côn trùng dạng vết là vô cùng phức tạp. Các detector, đặc biệt là detector cộng kết điện từ, dễ bị ảnh hưởng bởi các chất cần kiểm tra, bởi dung môi, hóa chất và các loại thiết bị dùng trong chiết xuất. Các pic đáp ứng có thể dễ bị nhầm hoặc dương tính giả. Thuốc diệt côn trùng có thể được xác định bằng cách chạy mẫu thử và mẫu chuẩn trên các cột mao quản khác nhau (xem hệ thống sắc ký A hoặc B được mô tả dưới đây). Xác định các pic dựa vào thông tin trong Bảng 2.

Biết rõ sự đáp ứng khác nhau của những thuốc diệt côn trùng trên cả hai detector rất hữu ích trong việc xác định các pic chưa biết. Sau khi định tính, tính hàm lượng của mỗi thuốc diệt côn trùng theo công thức sau:

$$C_p = \frac{P_p \times D \times C_e}{P_e} \times \frac{100}{R_{ct}}$$

Trong đó:

C_p là nồng độ thuốc diệt côn trùng đã định tính được (phần triệu).

P_p là diện tích pic của từng thuốc diệt côn trùng trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

C_e là nồng độ của từng thuốc diệt côn trùng trong dung dịch chuẩn ngoại (phần triệu).

P_e là diện tích pic của từng thuốc diệt côn trùng trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn ngoại.

D là hệ số pha loãng.

R_{ct} là hệ số thu hồi.

Hệ số pha loãng (D) có thể tính như sau:

$$\frac{V_1}{m \times \frac{V_2}{V_3}}$$

Trong đó:

V_1 là thể tích dung dịch thử sau khi bay hơi lần thứ 2.

m là khối lượng chế phẩm.

V_2 là thể tích tiêm GPC.

V_3 là thể tích bình định mức dùng để pha mẫu thử.

Bảng 2. Thứ tự rửa giải của các thuốc diệt côn trùng trong hệ thống sắc ký A và B

Hệ thống sắc ký A	Hệ thống sắc ký B
Tecnazen	Tecnazen
α -Hexachlorocyclohexan	Hexachlorobenzen
Hexachlorobenzen	α -Hexachlorocyclohexan
β -Hexachlorocyclohexan	Diazinon
Lindan	Lindan
Propetamphos	Propetamphos
δ -Hexachlorocyclohexan	Heptaclor
Diazinon	Diclofenthion
Diclofenthion	Aldrin
Clorpyrifos-methyl	Clorpyrifos-methyl
Heptaclor	Fenclophos
Fenclophos	β -Hexachlorocyclohexan
Aldrin	δ -Hexachlorocyclohexan
Malathion	Pirimiphos-ethyl
Clorpyrifos	Clorpyrifos
Bromophos	Bromophos
Pirimiphos-ethyl	Malathion
Heptaclor epoxyd	Heptaclor epoxyd
Clorfenvinphos (E)	<i>o,p'</i> -DDE
Clorfenvinphos (Z)	Clorfenvinphos (E)
Bromophos-ethyl	α -Endosulfan
<i>o,p'</i> -DDE	Clorfenvinphos (Z)
α -Endosulfan	Bromophos-ethyl
Tetraclorvinphos	<i>p,p'</i> -DDE
Dieldrin	Dieldrin
<i>p,p'</i> -DDE	Tetraclorvinphos
<i>o,p'</i> -DDT	<i>o,p'</i> -DDT
Endrin	Endrin
β -Endosulfan	<i>o,p'</i> -DDD
<i>o,p'</i> -DDD	<i>p,p'</i> -DDD
<i>p,p'</i> -DDD	β -Endosulfan
Ethion	Ethion
Carbophenothion	<i>p,p'</i> -DDT
<i>p,p'</i> -DDT	Carbophenothion
Methoxyclo	Methoxyclo
Phosalon	Cyhalothrin
Cyhalothrin (2 đồng phân)	<i>Cis</i> -Permethrin
<i>Cis</i> -Permethrin	Phosalon
<i>Trans</i> -Permethrin	<i>Trans</i> -Permethrin
Coumaphos	Cypermethrin (4 đồng phân)
Cypermethrin (4 đồng phân)	Coumaphos
Fenvalerat (2 đồng phân)	Fenvalerat (2 đồng phân)
Deltamethrin	Deltamethrin

*** Hệ thống sắc ký A:**

Tiền cột: Cột silica khử hoạt tính, chiều dài 4,5 m, đường kính 0,53 mm.

Cột: Silica nung chảy, chiều dài 60 m, đường kính 0,25 mm,

phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)(diphenyl) siloxan* (độ dày phim 0,25 μ m).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.

Tốc độ: 25 cm/s.

Áp suất: 180 kPa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 1	75
	1 - 5	75 $\rightarrow$ 175
Cột	5 - 30	175 $\rightarrow$ 275
	30 - 40	275 $\rightarrow$ 285
	40 - 55	285
Buồng tiêm		300
Detector		350

Detector: Cộng kết điện tử hoặc nhiệt điện tử.

Thể tích tiêm: 2 μ l.

*** Hệ thống sắc ký B:**

Tiền cột: Cột silica bất hoạt, chiều dài 4,5 m, đường kính 0,53 mm.

Cột: Silica nung chảy, chiều dài 60 m, đường kính 0,25 mm, phủ pha tĩnh *poly(cyanopropyl)(7) (phenyl) (7)(methyl)(86) siloxan* (độ dày phim 0,25 μ m).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.

Tốc độ: 25 cm/s.

Áp suất: 180 kPa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 1	75
	1 - 5	75 $\rightarrow$ 175
Cột	5 - 30	175 $\rightarrow$ 275
	30 - 40	275 $\rightarrow$ 285
	40 - 55	285
Buồng tiêm		300
Detector		350

Detector: Cộng kết điện tử hoặc nhiệt điện tử.

Thể tích tiêm: 2 μ l.

Clorid

Không được quá 0,015 %.

Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 20 ml *ethanol 90 % (TT)* trong một bình cầu đáy tròn dưới sinh hàn hồi lưu trong 5 min.

Đề nguội, thêm 40 ml *nước* và 0,5 ml *acid nitric (TT)*, lọc. Thêm 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1 % trong ethanol 90 %* vào dịch lọc. Để yên trong 5 min, tránh ánh sáng. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng một thời gian bằng cách thêm 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1 % trong ethanol 90 %* vào

hỗn hợp gồm 0,2 ml dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (CD), 20 ml ethanol 90 % (TT), 40 ml nước và 0,5 ml acid nitric (TT).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 1 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Nung 5,0 g chế phẩm và dùng cân để xác định tro sulfat.

Bảo quản

Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau đây có thể liên quan đến việc sử dụng lanolin khan làm tá dược thuốc mỡ và thuốc kem.

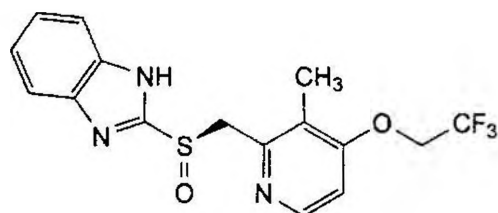
Khả năng hút nước (xem ở trên)

Điểm nhũ giọt

Từ 38 °C đến 44 °C (Phụ lục 6.7, phương pháp 4).
Làm đầy chế phẩm trong cốc kim loại bằng cách đun chảy chế phẩm trên nồi cách thủy, để nguội đến khoảng 50 °C, rót vào cốc và để yên ở 15 °C đến 20 °C trong 24 h.

LANSOPRAZOL

Lansoprazolum



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

Pt.L.: 369,4

Lansoprazol là 2-[(RS)-[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]methylsulfonyl]-1H-benzimidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột đa hình, màu trắng hay nâu nhạt.
Tan trong ethanol tuyệt đối, rất khó tan trong acetonitril, thực tế không tan trong nước.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lansoprazol chuẩn. Nếu phổ khác nhau, hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong ethanol (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ của các sản phẩm thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dimethyl formamid (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không đậm hơn màu mẫu N_2 hoặc VN_2 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước.

Pha động B: Acetonitril - nước - triethylamin (160 : 40 : 1), điều chỉnh pH đến 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 125 mg chế phẩm, hòa tan trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với hỗn hợp pha động A - pha động B (9 : 1). Dung dịch chỉ pha trước khi dùng.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg lansoprazol chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với hỗn hợp pha động A - pha động B (9 : 1).

Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 1,0 ml methanol (TT) thành 10,0 ml với hỗn hợp pha động A - pha động B (9 : 1).

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg lansoprazol chuẩn và 5 mg 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]-methyl]sulfonyl]benzimidazol chuẩn (tạp chất A) trong 200,0 ml methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với hỗn hợp pha động A - pha động B (9 : 1).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành chạy sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Điều kiện rửa giải
0 - 40	90 → 20	10 → 80	Gradient tuyến tính
40 - 50	20	80	Đẳng dòng
50 - 51	20 → 90	80 → 10	Gradient tuyến tính
51 - 60	90	10	Đẳng dòng

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6. Tiêm dung dịch chuẩn lặp lại 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A không được quá 3 %.

Tiêm dung dịch mẫu trắng, dung dịch chuẩn và dung dịch

thử. Bỏ qua các pic của dung dịch thử tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của mẫu trắng.

Hàm lượng phần trăm từng tạp chất được tính theo công thức:

$$(50 \times C \times A_i) / (W \times A_s)$$

Trong đó:

C: Nồng độ lansoprazol (mg/ml) trong dung dịch chuẩn.

W: Lượng cân chế phẩm (mg).

A_i : Diện tích của từng pic tạp.

A_s : Diện tích của pic lansoprazol trong dung dịch chuẩn.

Tổng hàm lượng của các tạp chất không được quá 0,1 %.

Nước

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 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

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 40 ml ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 50 ml với nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 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 natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương ứng với 36,94 mg $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế tiết acid dịch vị, ức chế bơm proton.

Chế phẩm

Nang tan trong ruột.

NANG TAN TRONG RUỘT LANSOPRAZOL

Capsulae Lansoprazoli

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa lansoprazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần thử Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ từ ngoại thu được từ dung dịch chuẩn.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid (giai đoạn 1)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Cho từng nang vào trong cốc và vận hành theo quy định. Sau 60 min lấy 25 ml dung dịch (để lại 475 ml dung dịch trong cốc dùng cho giai đoạn 2), lọc. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Chuẩn bị dung dịch lansoprazol chuẩn bằng cách hòa tan một lượng chất chuẩn lansoprazol tương đương với khoảng 8 % lượng lansoprazol ghi trên nhãn trong 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) [có thể dùng methanol (TT) để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với dung dịch acid hydrochlorid 0,1 M (TT) nhưng lượng methanol không được quá 0,5 % thể tích dung dịch chuẩn]. Tính lượng lansoprazol được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng đã biết của lansoprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được quá 10 % lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Giai đoạn trong môi trường đệm (giai đoạn 2)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml hỗn hợp gồm 425 ml dung dịch đệm và 475 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M có sẵn trong cốc ở giai đoạn 1, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Dung dịch đệm: Hòa tan 65,4 g natri dihydrophosphat (TT), 28,2 g natri hydroxyd (TT) và 12 g natri dodecyl sulfat (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 4000 ml.

Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp gồm dung dịch đệm và dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (17 : 19), điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd.

Cách tiến hành: Sau 60 min thử theo các điều kiện nêu trên, lấy một lượng dung dịch, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng khoảng 286 nm và 650 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm. Đồng thời đo độ hấp thụ của dung dịch lansoprazol được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng chất chuẩn lansoprazol bằng khoảng 70 % lượng ghi trên nhãn trong 900 ml dung dịch mẫu trắng [có thể dùng methanol (TT) để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với dung dịch mẫu trắng nhưng lượng methanol không được quá 2 % thể tích dung dịch chuẩn]. Tính lượng lansoprazol được hòa tan dựa vào hiệu số độ hấp thụ ở bước sóng 286 nm và 650 nm của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng đã biết của lansoprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả 2 giai đoạn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Cho toàn bộ lượng thuốc của từng nang vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, lắc siêu âm để làm rã các hạt. Thêm 65 ml *acetonitril (TT)*, để nguội và thêm *acetonitril (TT)* đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc. Pha loãng dịch lọc với hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (7 : 3)* để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,012 mg/ml. Pha dung dịch lansoprazol chuẩn có cùng nồng độ trong cùng dung môi.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 294 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (7 : 3)*.

Tính lượng lansoprazol có trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng đã biết của lansoprazol chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 1,000 g thuốc trong nang; áp suất không quá 5 mmHg; phosphor pentoxyd; 60 °C; 5 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha loãng: Hỗn hợp gồm nước - *acetonitril - triethylamin* (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: Hỗn hợp gồm nước - *acetonitril - triethylamin* (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thay đổi tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan (bằng cách lắc siêu âm) một lượng lansoprazol chuẩn trong hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (2 : 3)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 3,0 mg/ml. Pha loãng tiếp với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với 300 mg lansoprazol vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, lắc siêu âm đến khi các hạt rã hoàn toàn. Thêm *acetonitril (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên. Pha loãng dung dịch với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,1 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

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 độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, có trong nang dựa vào diện tích pic lansoprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của lansoprazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

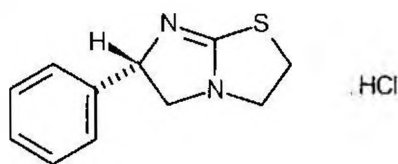
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng

30 mg.

LEVAMISOL HYDROCLORID

Levamisoli hydrochloridum



$C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$

P.t.l: 240,8

Levamisol hydroclorid là (6S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

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 levamisol hydroclorid chuẩn.

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu đối chiếu V_7 (Phụ lục 9.3, Phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 3,0 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -121° đến -128° , tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ dưới 25°C .

Pha động A: Hòa tan 0,5 g *amoni dihydrophosphat* (TT) trong 90 ml nước, chỉnh pH của dung dịch đến 6,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol* (TT), thêm 1,0 ml *amoniac* (TT) và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (có chứa các tạp chất A, B, C, D và E) trong *methanol* (TT), thêm 0,5 ml *amoniac* (TT) và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 5,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel* loại dùng cho sắc ký (3 μm).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

Cân bằng cột ít nhất trong 4 min bằng hỗn hợp pha động A và B (9 : 1) sau đó tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% t/t)	Pha động B (% t/t)
0 - 8	90 $\rightarrow$ 30	10 $\rightarrow$ 70
8 - 10	30	70

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ đi kèm theo chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối (so với levamisol có thời gian lưu khoảng 3 min) của tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký. Hệ số đối xứng không quá 3,5 tính trên pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic thu được của mỗi tạp với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: tạp chất A = 2,0; tạp chất B = 1,7; tạp chất C = 2,9; tạp chất D = 1,3; tạp chất E = 2,7.

Diện tích pic của mỗi tạp chất A, B, C, D, E sau khi hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất không xác định: Diện tích pic của mỗi tạp chất không lớn hơn một nửa diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng các tạp chất: Không quá 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích pic bằng hoặc nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(2RS)-2-amino-2-phenylethyl]thiazolidin-2-on.

Tạp chất B: 3-[(E)-2-phenylethenyl]thiazolidin-2-imin.

Tạp chất C: (4RS)-4-phenyl-1-(2-sulphanylethyl)imidazolidin-2-on.

Tạp chất D: 6-phenyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazol.

Tạp chất E: 1.1'-[(disulphan-1,2-diyl)bis(ethylen)]bis-[(4RS)-4-phenylimidazolidin-2-on].

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chỉ mẫu 1 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; 100 - 105 $^{\circ}\text{C}$; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol* 96 % (TT), thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CD) và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) tương đương với 24,08 mg $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$.

Bảo quản

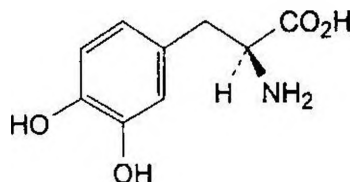
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích miễn dịch, trị giun sán.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén, dung dịch.

LEVODOPA*Levodopum* $C_9H_{11}NO_4$

P.t.l: 197.2

Levodopa là acid [(2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)] propanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_{11}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc màu trắng ngà.

Khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Dễ tan trong dung dịch acid hydrochloric 1 M và hơi tan trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A

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 levodopa chuẩn.

B. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 2 ml nước và thêm 0,2 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT). Màu xanh lá cây xuất hiện và chuyển thành màu tím ánh lam khi thêm 0,1 g hexamethylenetetramin (TT).

C. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và 5 ml nước (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch amoni molybdat 10 % (TT) trong dung dịch natri nitrit 10 % (TT). Màu vàng xuất hiện và chuyển thành màu đỏ khi thêm dung dịch natri hydroxyd đậm đặc (TT).

D. Thêm 1 ml nước, 1 ml pyridin (TT) và 5 mg nitrobenzoyl clorid (TT) vào 5 mg chế phẩm. Trộn đều và để yên khoảng 3 min. Màu tím xuất hiện và chuyển thành màu vàng nhạt khi đun sôi. Vừa thêm vừa lắc với 0,2 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT), màu tím xuất hiện trở lại.

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được có màu không đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Lắc 0,10 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxide (TT) khoảng 15 min. pH của hỗn dịch thu được từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực

Từ -1,27° đến -1,34° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,200 g chế phẩm đã được làm khô và 5 g hexamethylenetetramin (TT) trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung dịch acid. Để dung dịch tránh ánh sáng trong khoảng 3 h và tiến hành đo.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan và pha loãng 30,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml với cùng acid. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phổ từ ngoại thu được chỉ có 1 cực đại hấp thụ ở bước sóng 280 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại 280 nm phải từ 137 đến 147, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Celulose loại dùng cho sắc ký (TT).

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (25 : 25 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml acid formic khan (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng methanol (TT), sử dụng dung dịch ngay sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg tyrosin (TT) trong 1 ml acid formic khan (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng methanol (TT). Trộn 1 ml dung dịch này với 1 ml dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử, 10 µl dung dịch đối chiếu (1) và 20 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong luồng khí ẩm và phun hỗn hợp dung dịch đồng thể tích gồm dung dịch sắt (III) clorid 10 % (TT) và dung dịch kali fericyanid 5 % (TT) vừa mới pha. Kiểm tra ngay sắc ký đồ. Bất cứ vết phụ nào khác với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho thấy ở trên vết chính có một vết tách riêng biệt đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,50 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan* (TT), đun nóng nếu cần, thêm 25 ml *acid acetic khan* (TT) và 25 ml *dioxan* (TT). Chuẩn độ với *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) cho đến khi dung dịch có màu xanh lá cây, dùng 0,1 ml *dung dịch tím tinh thể* (TT) làm chỉ thị. 1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 19,72 mg $C_9H_{11}NO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị bệnh Parkinson.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN LEVODOPA

Tabellae Levodopi

Là viên nén chứa levodopa.

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

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 500 mg levodopa, thêm 25 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT). Lắc kỹ, lọc. Điều chỉnh đến pH 3 bằng cách thêm từng giọt *dung dịch amoniac 5 M* (TT) kết hợp với khuấy, sau đó để lắng trong vài giờ, tránh ánh sáng. Lọc, rửa tủa với nước và sấy khô ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của levodopa.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic băng - nước (50 : 25 : 25)

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levodopa với 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch levodopa chuẩn 1 % trong *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng không

khí nóng, sau đó phun hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 %* (TT) và *dung dịch kali fericyanid 5 %* (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, màu sắc và kích thước.

C. Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg levodopa, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT), lắc kỹ để hòa tan. Thêm 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 5 %* (TT), dung dịch xuất hiện màu xanh lục. Chia đôi dung dịch vào 2 ống nghiệm, một ống nghiệm thêm một lượng thừa *dung dịch amoniac 5 M* (TT), xuất hiện màu tím; một ống nghiệm thêm một lượng thừa *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (TT), xuất hiện màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ -38,5° đến -41,5° (Phụ lục 6.4).

Xác định theo cách sau: Lắc một lượng bột viên chứa 1,25 g levodopa với 25 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M* (TT) trong 30 min, ly tâm và lọc, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10 ml dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *dung dịch nhôm sulfat 21,5 %* và 20 ml *dung dịch natri acetat 21,8 %*, thêm nước vừa đủ, lắc đều, đo năng suất quay cực.

Lấy chính xác 5 ml dịch lọc trên cho vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10 ml dung dịch này thành 200 ml với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT). Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng 280 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) làm mẫu trắng. Tính nồng độ của levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, trong dịch lọc, lấy 142 là giá trị A (1 %, 1 cm) của levodopa ở bước sóng 280 nm, từ đó tính góc quay cực riêng.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic băng - nước (50 : 25 : 25).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levodopa với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích *acid formic khan* (TT) và *methanol* (TT), lọc, sử dụng ngay.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Là hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và của một dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 30 mg *L-tyrosin* trong 1 ml *acid formic* (TT) sau đó thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), 20 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng không khí nóng, sau đó phun hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 %* (TT) và *dung dịch kali fericyanid 5 %* (TT), quan sát ngay lập tức sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết 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 (2) có một vết tách rõ rệt có giá trị R_f lớn hơn giá trị R_f của vết chính và có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Đối với viên chứa hàm lượng levodopa nhỏ hơn hoặc bằng 250 mg, hút chính xác 2 ml dịch lọc vào bình định mức 10 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đối với viên chứa hàm lượng levodopa lớn hơn 250 mg, hút chính xác 1 ml dịch lọc vào bình định mức 10 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng 280 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, lấy 142 là giá trị A (1 %, 1 cm) của levodopa ở bước sóng 280 nm.

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

Định lượng

Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg levodopa cho vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) lắc kỹ để hòa tan, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng 280 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tiến hành song song với chuẩn trong cùng điều kiện hoặc tính hàm lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 142 là giá trị A (1 %, 1 cm) của levodopa ở bước sóng 280 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị bệnh Parkinson.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN LEVODOPA VÀ CARBIDOPA

Tabellae Levodopi et Carbidopi

Là viên nén hoặc viên nén bao chứa levodopa và carbidopa. 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 carbidopa khan, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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 được 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 thép không gỉ (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

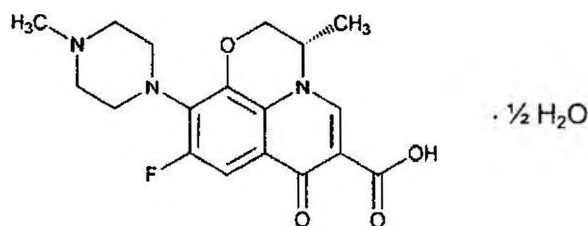
Điều trị Parkinson.

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

Levofloxacinum



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

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 sulfoxyd 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 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:

Tung 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 tạp chất (%)
N-Desmethyl levofloxacin ^a	0,47	1,0	0,3
Diamin derivative ^b	0,52	0,9	0,3
Levofloxacin N-oxide ^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
Tổng tạp 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

xúng 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, C₁₈H₂₀FN₃O₄, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₈H₂₀FN₃O₄ trong levofloxacin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVOFLOXACIN

Tabellae Levofloxacini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim 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, C₁₈H₂₀FN₃O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic levofloxacin thu được từ 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: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc, 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 từ 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 được ít hơn 75 % (Q) lượng levofloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Dung dịch có chứa amoni acetat (TT) 8,5 g/l, đồng sulphat (TT) 1,25 g/l, L-isoleucin (TT) 1,3 g/l pha trong nước.

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

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.

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, lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng với pha động vừa đủ, trộn đều. Lọc.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch của ofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ khoảng 1 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.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, hệ số phân giải giữa pic levofloxacin và dextrofloxacin không nhỏ hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic levofloxacin không lớn hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong levofloxacin chuẩn, tính hàm lượng levofloxacin trong viên.

Bảo quản

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

Loại thuốc

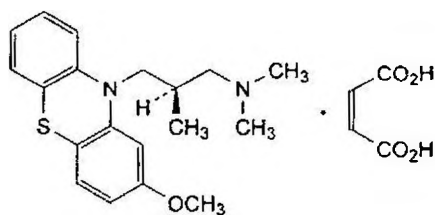
Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

LEVOMEPRMAZIN MALEAT

Levomepromazini maleas



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

P.t.l: 444,6

Levomepromazin maleat là (2R)-3-(2-methoxy-10H-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 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 vẩn đục bền vững, gạn và sử dụng lớp phía trên mặc dù có vẩn 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 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 dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol, màu của vết thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau, và cùng giữ nguyên màu trong vòng 20 min sau khi phun.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - diisopropyl ether (3 : 7 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp nước - aceton (10 : 90).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg acid maleic chuẩn trong 10 ml hỗn hợp nước - aceton (10 : 90).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên thành dải có kích thước 10 mm × 2 mm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một dải ở vạch xuất phát và phải có một dải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, và kích thước.

pH

Lắc 0,50 g chế phẩm với 25,0 ml nước không có carbon dioxide (TT) và để lắng. pH của phần dung dịch phía trên phải từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2). Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Góc quay cực riêng

Từ -7,0° đến -8,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi và tiến hành thử.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - diethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp nước - aceton (10 : 90).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp nước - aceton (10 : 90).

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, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết thử hai nào thu được ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C ; 3 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).

1ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 44,46 mg C₂₃H₂₈N₂O₅S.

Bảo quản

Trong đồ đựng nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể dopamin, chống loạn thần.

Chê phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN LEVOMEPRMAZIN

Tabellae Levomepromazini

Là viên nén chứa levomepromazin maleat.

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

Hàm lượng levomepromazin maleat,

C₁₉H₂₄N₂OS.C₄H₄O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazin maleat, thêm 10 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc đều. Chiết với 15 ml ether (TT) và để yên cho tách lớp. Rửa lớp ether bằng 5 ml nước, lọc qua giấy lọc có natri sulfat khan (TT), bay hơi dịch chiết ether đến khô rồi sấy cân ở 100 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của levomepromazin.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diisopropyl ether - acid formic khan - nước (90 : 7 : 3).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên chứa 0,2 g levomepromazin maleat, thêm 10 ml hỗn hợp aceton - nước (9 : 1), lắc siêu âm trong 5 min, để yên và lấy dịch trong ở phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid maleic chuẩn 0,6 % trong acid formic khan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra sấy ở 120 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử có một vết tại điểm chấm sắc ký và một vết tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

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

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Toluene - aceton - diethylamin (85 : 10 : 5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levomepromazin maleat, thêm 10 ml hỗn hợp methanol - amoniac 18 M (99 : 1), lắc siêu âm 5 min, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 200 lần dung dịch thử bằng 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 mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Không tính đến các vết tại điểm chấm sắc ký.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 500 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để có nồng độ khoảng 0,005 % levomepromazin maleat. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 311 nm, cốc đo dày 1cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). So sánh với một dung dịch chuẩn levomepromazin maleat có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng levomepromazin maleat đã hòa tan dựa vào nồng độ levomepromazin maleat trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng levomepromazin maleat, $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazin maleat, thêm 15 ml dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT), lắc trong 2 min, lọc lấy dịch lọc. Tiếp tục chiết 3 lần, mỗi lần với 15 ml dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT), dùng thìa tinh nghiền cẩn trước mỗi lần chiết. Tập hợp dịch lọc và thêm dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 10 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 10 thể tích dung dịch này thành 100 thể tích bằng methanol (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, mẫu trắng là methanol (TT). Song song tiến hành đo dung dịch levomepromazin maleat chuẩn 0,0005 % trong dung dịch amoniac 0,002 M trong methanol (TT). Tính hàm lượng levomepromazin maleat, $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$, có trong viên dựa vào hàm lượng $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ trong levomepromazin maleat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

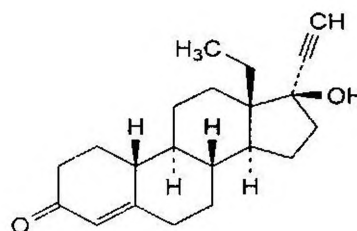
An thần.

Hàm lượng thường dùng

25 mg.

LEVONORGESTREL

Levonorgestrelum



$C_{21}H_{28}O_2$

P.t.l: 312,5

Levonorgestrel là 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{28}O_2$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

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 levonorgestrel chuẩn.

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

Góc quay cực riêng

Từ -35° đến -30° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - nước dùng cho sắc ký (40 : 60).

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Hỗn hợp dung môi: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT₁) (30 : 70).

Dung dịch thử: Siêu âm hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 7 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (1): Siêu âm hòa tan 5 mg levonorgestrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, H, K, M, O và S) trong 3,5 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 5,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của levonorgestrel trong 35 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg norethisteron chuẩn (tạp chất U) trong 35 ml *acetonitril* (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký có chứa các nhóm phân cực (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm và ở bước sóng 200 nm đối với tạp chất O.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	100 → 20	0 → 80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo levonorgestrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 215 nm để xác định pic của tạp chất A, H, K, M và S; và ở bước sóng 200 nm để xác định pic của tạp chất O. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất U.

Thời gian lưu tương đối so với levonorgestrel (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất U khoảng 0,8; tạp chất K khoảng 0,85; tạp chất A khoảng 0,91; tạp chất M khoảng 0,95; tạp chất O khoảng 1,16; tạp chất B khoảng 1,26; tạp chất S khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 60 đối với pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỉ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất M so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất M và pic tạp chất A.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,4; tạp chất M là 3,1; tạp chất O là 2,6.

Tạp chất A, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất O: Diện tích pic tạp chất O không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %) (ở bước sóng 200 nm).

Tạp chất M, S: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất U: Diện tích pic tạp chất U không được lớn hơn 2 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất O không được quá 1,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregna-4,8(14)-dien-20-yn-3-on.

Tạp chất B: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-5(10)-en-20-yn-3-on.

Tạp chất C: 13-ethyl-3-ethynyl-18,19-dinor-17α-pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất D: 13-ethyl-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-ol (3-deoxylevonorgestrel).

Tạp chất G: 13-ethyl-6α,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6α-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất H: 13-ethyl-6β,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6β-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất I: 13-ethyl-10,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (10-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất J: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yne-3,6-dion (6-oxylevonorgestrel).

Tạp chất K: 13-ethyl-17β-hydroxygon-4-en-3-on (18-methylnandrolon).

Tạp chất L: 13-ethylgon-4-en-3,17-dion (levodion).

Tạp chất M: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregna-4,6-dien-20-yn-3-on (Δ6-levonorgestrel).

Tạp chất N: 13-ethylgon-5(10)-en-3,17-dion (Δ5(10)-levodion).

Tạp chất O: 13-ethyl-17-hydroxy-5α-methoxy-18,19-dinor-17α-pregn-20-yn-3-on (4,5-dihydro-5α-methoxylevonorgestrel).

Tạp chất P: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-5-en-20-yn-3-on (Δ5-levonorgestrel).

Tạp chất Q: 13-ethyl-3-methoxygon-2,5(10)-dien-17β-ol.

Tạp chất R: 13-ethyl-3-methoxygon-2,5(10)-dien-17-on.

Tạp chất S: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17α-pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất T: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17α-pregna-2,5(10)-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất U: 17-hydroxy-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (norethisteron).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 45 ml *tetrahydrofuran* (TT), thêm 10 ml dung dịch bạc nitrat 10 % (TT). Sau

1 min, chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song làm mẫu trắng. 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 31,25 mg $C_{21}H_{28}O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Progestogen.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVONORGESTREL

Tabellae Levonorgestrel

Là viên nén chứa levonorgestrel.

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 levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic levonorgestrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Metylen clorid - ethyl acetat (80 : 20).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 5 mg levonorgestrel với 10 ml cloroform (TT), lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 10 ml với metylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,01 % levonorgestrel trong metylen clorid (TT).

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 mỏng để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol 96 % (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường ngay sau khi phun thuốc thử. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hình dạng, màu sắc và R_f phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - nước (100 : 240 : 500).

Dung dịch thử: Thêm 10 ml hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,36 mg levonorgestrel, lắc siêu âm trong 30 min, khuấy kỹ trong 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch ở phía trên, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước.

Dung dịch thử độ phân giải: Dung dịch có chứa ethinyl-estradiol chuẩn 0,004 % và levonorgestrel chuẩn 0,004 % trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Spherisorb ODS 2 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 µl.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Cách tiến hành:

Với mỗi dung dịch, tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của levonorgestrel.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ phân giải, hệ số phân giải giữa hai pic ethinyl-estradiol và levonorgestrel ít nhất là 12.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

Độ đồng đều hàm lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Thêm 5,0 ml pha động vào một viên chế phẩm, hòa tan bằng siêu âm trong 45 min (cách khoảng) 15 min lại lắc trộn đều, ly tâm và dùng lớp dung dịch phía trên.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch levonorgestrel pha trong pha động có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Hypersil ODS là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{28}O_2$ trong levonorgestrel chuẩn.

Định lượng

Sử dụng kết quả trung bình của 10 lần định lượng trong phép thử độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

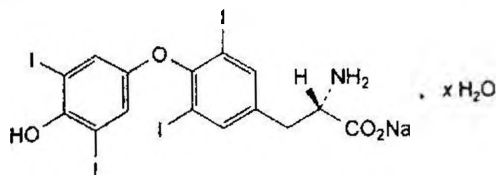
Loại thuốc

Progestogen.

Hàm lượng thường dùng

0,030 mg, 0,75 mg.

LEVOTHYROXIN NATRI
Levothyroxinum natrium



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$ (với $x \approx 5$)

P.t.l: 798,9 (dạng khan)

Levothyroxin natri là natri (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoat, chế phẩm thường chứa lượng nước thay đổi, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh gần như trắng hoặc vàng nâu nhạt, mịn, khó hút ẩm.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, tan được trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 levothyroxin natri chuẩn.

B. Thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) vào 200 mg chế phẩm. Đun nóng trên cách thủy rồi sau đó đốt cẩn thận trên ngọn lửa, tăng dần nhiệt độ cho tới khoảng $600^\circ C \pm 50^\circ C$. Tiếp tục nung cho tới khi hầu như không còn các tiểu phân màu đen. Hòa tan cẩn trọng 2 ml nước. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 23 ml hỗn hợp dung môi dung dịch acid hydrochloric 1 M - ethanol 96 % (1 : 4) đang sôi nhẹ. Để nguội và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch S mới pha không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ $+16^\circ$ đến $+20^\circ$, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S mới pha để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Hòa tan 1,97 g acid phosphoric (TT) trong nước và pha loãng thành 2 L với cùng dung môi.

Pha động B: Hòa tan 1,97 g acid phosphoric (TT) trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 2 L với cùng dung môi.

Hỗn hợp dung môi: Pha động A - ethanol 96 % (1 : 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp

dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg levothyroxin natri chuẩn và 2,5 mg liothyronin natri chuẩn (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25,0 mg levothyroxin natri chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,0 mg levothyroxin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F và G) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi và siêu âm trong 10 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (4).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	70	30
10 - 40	70 → 20	30 → 80
40 - 50	20	80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo levothyroxin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F và G.

Thời gian lưu tương đối so với levothyroxin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất F khoảng 2,0; tạp chất G khoảng 2,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của levothyroxin ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 5 lần diện tích pic levothyroxin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic levothyroxin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic levothyroxin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic levothyroxin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoic (liothyronin).

Tạp chất B: Acid (2S)-2-amino-3-[4-(3-cloro-4-hydroxy-5-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoic.

Tạp chất C: Acid [4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] acetic (triiodothyroacetic).

Tạp chất D: Acid [4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] acetic (tetraiodothyroacetic).

Tạp chất E: Acid (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenyl] propanoic (diiodothyronin).

Tạp chất F: Acid (2S)-2-amino-3-[4-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenoxy]-3,5-diiodophenyl] propanoic.

Tạp chất G: Chưa biết cấu trúc.

Tạp chất H: Acid 4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodobenzoic.

Tạp chất J: Acid (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3-iodophenyl]propanoic.

Tạp chất K: Acid (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3-iodophenyl]propanoic.

Nước

Từ 6,0 % đến 12,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong levothyroxin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Hormon tuyến giáp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVOTHYROXIN

Tabellae Levothyroxini

Là viên nén chứa levothyroxin natri.

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 levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 levothyroxin natri trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg levothyroxin natri khan, thêm hỗn hợp 3 ml *ethanol* 50 % (TT) và 0,2 ml *acid hydrochloric* (TT), đun sôi nhẹ trong 30 s. Để nguội, lọc, thêm vào dịch lọc 0,1 ml *dung dịch natri nitrit* 10 % (TT) và đun sôi, xuất hiện màu vàng. Để nguội và kiểm hóa bằng *dung dịch amoniac* 5 M (TT), dung dịch có màu cam.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký tiến hành như mục Định lượng. *Dung dịch thử*: Lấy một viên, thêm *dung dịch natri hydroxyd* 0,05 M để thu được dung dịch có nồng độ levothyroxin natri khan khoảng 6 µg/ml, lắc siêu âm đến khi viên phân tán hoàn toàn. Để nguội và lắc 2 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd* 0,05 M vừa đủ để có nồng độ khoảng 0,0004 % levothyroxin natri khan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch levothyroxin natri chuẩn 0,0004 % trong *dung dịch natri hydroxyd* 0,05 M.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - acid phosphoric (70 : 30 : 0,5).

Dung môi hòa mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan dưới 50 µg, phân tán một lượng bột viên tương đương 50 µg levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi hòa mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi hòa mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc. Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan bằng hoặc trên 50 µg, phân tán một lượng bột viên tương đương 0,1 mg levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi hòa mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi hòa mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan dưới 50 µg, dùng dung dịch chứa 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan bằng hoặc trên 50 µg, dùng dung dịch chứa 0,001 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,0005 % liothyronin chuẩn và 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrit*

silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (cột Nucleosil 5 CN là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, phép định lượng chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 4.

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

Tính hàm lượng levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, trong viên dựa vào diện tích các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong levothyroxin natri chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

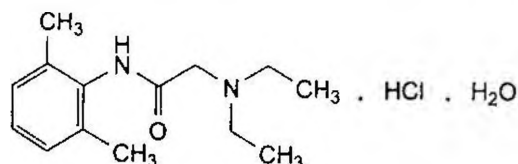
Hormon tuyến giáp.

Hàm lượng

50 µg, 100 µg.

LIDOCAIN HYDROCLORID

Lidocaini hydrochloridum



$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

P.t.l: 288,8

Lidocain hydroclorid là 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 lidocain hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 74 °C đến 79 °C (Phụ lục 6.7), xác định trên chế phẩm chưa được sấy khô trước.

C. Lấy khoảng 5 mg chế phẩm, thêm 0,5 ml acid nitric

bốc khô (TT). Bốc hơi đến khô trên cách thủy, để nguội. Hòa tan cần trong 5 ml aceton (TT), thêm 1 ml dung dịch kali hydroxyd 0,1 M trong ethanol (TT), dung dịch có màu xanh lục.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

pH của dung dịch thu được phải từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril dùng cho sắc ký - dung dịch đệm pH 8,0 (30 : 70).

Dung dịch đệm pH 8,0: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,485 % (TT) được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg 2,6-dimethylanilin (TT) (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg 2-cloro-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid (TT) (tạp chất H) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Trộn đều 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tinh end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của lidocain.

Thời gian lưu tương đối so với lidocain (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất H khoảng 0,37; tạp chất A khoảng 0,40.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất H với pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,01 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic lidocain trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic lidocain trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic lidocain trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,6-dimethylanilin.

Tạp chất B: 2-(diethylazinoyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid (lidocain N²-oxyd).

Tạp chất C: N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid.

Tạp chất D: N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(ethylamino)acetamid.

Tạp chất E: 2-2'-(azanediyl)bis[N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid].

Tạp chất F: 2-(diethylamino)-N-(2,3-dimethylphenyl)acetamid.

Tạp chất G: N-(2,6-dimethylphenyl)-2-[(1-methylethyl)amino]acetamid.

Tạp chất H: 2-cloro-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid.

Tạp chất I: 2-(diethylamino)-N-(2,4-dimethylphenyl)acetamid.

Tạp chất J: 2-(diethylamino)-N-(2,5-dimethylphenyl)acetamid.

Tạp chất K: N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(ethylmethylamino)acetamid.

Kiểm loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước vừa đủ 25 ml, lọc lần đầu (màng lọc phụ ở trên). 10 ml dịch lọc đáp ứng yêu cầu theo phương pháp 5. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 5,5 % đến 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 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

Hòa tan 0,220 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT), thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CED). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CED). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CED) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CED) tương đương với 27,08 mg C₁₄H₂₂N₂O.HCl.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc gây tê tại chỗ, thuốc chống loạn nhịp tim.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, gel.

THUỐC TIÊM LIDOCAIN**Injectio Lidocaini**

Thuốc tiêm lidocain là dung dịch vô khuẩn của lidocain hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lidocain hydroclorid, C₁₄H₂₂N₂O.HCl.H₂O, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Lấy một thể tích chế phẩm tương đương 0,1 g lidocain hydroclorid, kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT). Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng nước. Hòa tan tủa trong 1 ml ethanol 96 % (TT), thêm 0,5 ml dung dịch cobalt (II) clorid 10 % và lắc 2 min. Xuất hiện tủa màu xanh.

B. Lấy một thể tích chế phẩm chứa 0,1 g lidocain hydroclorid, thêm 10 ml dung dịch acid picric (TT). Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng nước, sấy khô ở 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa khoảng 229 °C (Phụ lục 6.7).

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

pH

4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

2,6-Dimethylanilin

Lấy một thể tích chế phẩm có chứa 25 mg lidocain hydroclorid, thêm nước thành 10 ml, kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) rồi chiết bằng cloroform (TT) 4 lần, mỗi lần 5 ml, mỗi lần đều lọc qua cùng một phễu có natri sulfat khan (TT). Dịch chiết cloroform được bốc hơi dưới áp suất giảm (2 kPa). Hòa lẫn trong 2 ml methanol (TT), thêm 1 ml dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 1 % trong methanol (TT) và 2 ml acid acetic băng (TT), để yên ở nhiệt độ phòng 10 min. Song song tiến hành một mẫu đối chiếu, thay chế phẩm bằng 10 ml dung dịch đối chiếu 2,6-dimethylanilin (TT) (1 µg/ml) trong nước. Màu vàng của mẫu thử không được đậm hơn màu của mẫu đối chiếu.

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g lidocain hydroclorid, kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), chiết 3 lần, mỗi lần với 20 ml cloroform

(TT), rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml nước, lọc dịch chiết qua giấy lọc đã thấm ướt với cloroform (TT), rửa giấy lọc bằng 10 ml cloroform (TT). Tập trung toàn bộ dịch rửa và dịch lọc. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,02 N (CĐ), dùng dung dịch tím tinh thể (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,02 N (CĐ) tương đương với 5,776 mg $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

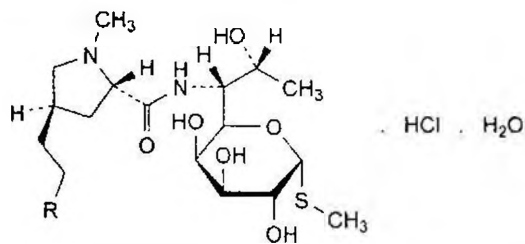
Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp.

Hàm lượng

0,5 %, 1 %, 2 %, 4 %, 10 %, 20 %.

LINCOMYCIN HYDROCLORID

Lincomycini hydrochloridum



Thành phần	R	Công thức	P.t.l
Lincomycin	CH ₃	$C_{18}H_{35}ClN_2O_6S \cdot H_2O$	461,0
Lincomycin B	H	$C_{17}H_{33}ClN_2O_6S \cdot H_2O$	447,0

Lincomycin hydroclorid là hỗn hợp kháng sinh có thành phần chủ yếu là methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro-α-D-galacto-octopyranosid hydroclorid, thu được từ nuôi cấy chủng *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* hoặc được điều chế bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của lincomycin hydroclorid và lincomycin B hydroclorid phải từ 96,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan. Hàm lượng của lincomycin B hydroclorid không được quá 5,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

Định tính

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

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Phải từ +135° đến +150°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm pH 6,1 (8 : 17 : 75).

Dung dịch đệm pH 6,1: Hòa tan 34 g acid phosphoric (TT) trong 900 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 6,1 bằng amoniac (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg lincomycin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg lincomycin hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) trong 2 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5,5 lần thời gian lưu của lincomycin.

Thời gian lưu tương đối so với lincomycin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,4; lincomycin B khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 1,2 và 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của lincomycin và pic thứ nhất của tạp chất B ít nhất là 1,8.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic của tạp chất B không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*R*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (α -amid epimer).

Tạp chất B: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*EZ*)-1-methyl-4-propylidenpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (propyliden analog).

Tạp chất C: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (*N*-desmethyl lincomycin).

Tạp chất D: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galacto-octopyranosid (7-*epi*-lincomycin).

Tạp chất E: Acid (2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-carboxylic (acid 4-propyl hygric).

Tạp chất F: Methyl 6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (methyl-1-thiolincosaminid).

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

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

Nước

Từ 3,1 % đến 4,6 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 0,50 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dùng để pha chế thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), (3).

Tính hàm lượng của $C_{18}H_{35}ClN_2O_6S$ và $C_{17}H_{33}ClN_2O_6S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của lincomycin và lincomycin B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic lincomycin trong dung dịch đối chiếu (1) khi tính hàm lượng của lincomycin và diện tích pic lincomycin trong dung dịch đối chiếu (3) khi tính hàm lượng của lincomycin B; hàm lượng lincomycin trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín và nhiệt độ không quá 30 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, đảm bảo và kín.

Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn hay vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Thuốc nang, thuốc tiêm.

NANG LINCOMYCIN

Capsulae Lincomycini

Là nang cứng chứa lincomycin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,2 g lincomycin hydroclorid bằng 5 ml hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (4 : 1), lọc và bốc hơi dịch lọc cho đến khi thu được cặn dạng dầu. Hòa tan cặn trong 1 ml *nước* rồi thêm *aceton* (TT) cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml *aceton* (TT) nữa. Lọc lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần với 10 ml *aceton* (TT). Hòa tan tủa trong một lượng nhỏ hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (4 : 1) rồi bốc hơi đến khô. Sấy cặn thu được ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.

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

Lincomycin B

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử thu được, diện tích của pic lincomycin B (được xác định

là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.

Nước

Không quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Lấy 0,3 g bột thuốc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền mịn nếu cần. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg lincomycin cho vào một bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc kỹ trong 10 min với sự trợ giúp của siêu âm nếu cần. Thêm pha động đến định mức, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm hoặc 10 µm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 46 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4 000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, trong nang dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg (tính theo lincomycin).

THUỐC TIÊM LINCOMYCIN

Injectio Lincomycini

Là dung dịch vô khuẩn của lincomycin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng của lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính

A. Thêm aceton (TT) vào một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 g lincomycin hydroclorid đến khi xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml aceton (TT). Lọc lấy tủa, rửa tủa 2 lần mỗi lần với 10 ml aceton (TT). Hòa tan tủa trong một lượng tối thiểu hỗn hợp cloroform - methanol (4 : 1). Làm bay hơi dung môi đến khô và sấy căn ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của căn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.

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

pH

Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Lincomycin B

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic lincomycin B (được xác định là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Pha loãng thuốc tiêm nếu cần với nước BET để thu được dung dịch có chứa 10 mg lincomycin trong 1 ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 5,0 IU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích thuốc tiêm tương đương với khoảng 500 mg lincomycin cho vào bình định mức 50 ml, pha loãng với pha động đến định mức. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm hoặc 10 μm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 46 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lincomycin, C₁₈H₃₄N₂O₆S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₈H₃₄N₂O₆S trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Thuốc tiêm lincomycin phải được bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Dạng thuốc

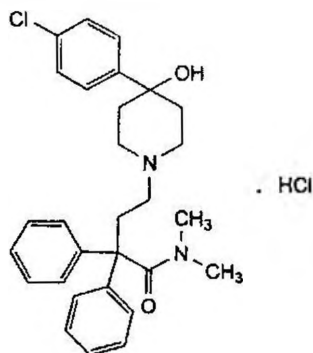
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

300 mg/2 ml; 600 mg/2 ml (tính theo lincomycin).

LOPERAMID HYDROCLORID

Loperamidi hydrochloridum



C₂₉H₃₃ClN₂O₂.HCl

P.t.l: 513,5

Loperamid hydroclorid là 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenyl butanamid hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₂₉H₃₃ClN₂O₂.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol và ethanol 96 %.

Định tính

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

Nếu phổ đo được của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid* (TT), bốc hơi các dung dịch tới khô, ghi phổ mới của các cần thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *tetrabutylamoni hydrosulfat* 1,7 %.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg loperamid hydroclorid chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 17	30	70

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1):

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic tạp chất H so với đường nền.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất E và pic tạp chất A so với đường nền.

Sắc ký đồ thu được phải phù hợp với sắc ký đồ cung cấp kèm theo loperamid hydroclorid chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất A với 1,3; tạp chất D với 1,7.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-[4-(4'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.

Tạp chất B: 4-(4-clorophenyl)-1,1-bis[4-(dimethylamino)-4-oxo-3,3-diphenylbutyl]-4-hydroxypiperidinium.

Tạp chất C: 4-(4-clorophenyl)piperidin-4-ol.

Tạp chất D: 4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.

Tạp chất E: 4-(4-clorophenyl)-1-[4-(4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylbutanoyl]piperidin-4-ol.

Tạp chất F: 4-[trans-4-(4-clorophenyl)-4-hydroxy-1-oxidopiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid (loperamid oxid).

Tạp chất G: 4-[cis-4-(4-clorophenyl)-4-hydroxy-1-oxidopiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.

Tạp chất H: 4-[4-(4-clorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C, 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT), thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ).

Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 51,35 mg $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống ỉa chảy.

Chế phẩm

Thuốc nang, viên nén.

NANG LOPERAMID

Capsulae Loperamidi

Là nang cứng chứa loperamid hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, 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 chính loperamid hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - acid formic (85 : 10 : 5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc có chứa khoảng 10 mg loperamid hydroclorid với 10 ml methanol (TT) trong 5 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Chứa loperamid hydroclorid chuẩn với nồng độ khoảng 10 mg/ml pha trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm 10 µl dung dịch thử và 1 µl dung dịch chuẩn lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó cho vào bình hơi iod đến khi hiện vết và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch đệm acetat pH 4,7.

Cách pha dung dịch đệm acetat pH 4,7: Thêm 200 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) vào 600 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,70 ± 0,05 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng tới 1000 ml bằng nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Phải đáp ứng yêu cầu về phép thử Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho lượng thuốc trong 1 nang vào bình định mức 10 ml, thêm 3,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT)*, lắc siêu âm 15 min. Thêm 3,5 ml *acetonitril (TT)* rồi lắc siêu âm thêm 15 min nữa. Sau đó thêm hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT)* đến định mức, trộn đều và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc, pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước* tới thể tích 100,0 ml, trộn đều và lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 500 ml *acetonitril (TT)* pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*, thêm 20 giọt *acid phosphoric (TT)*, lắc đều. Điều chỉnh nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT)*, lắc siêu âm 15 min. Thêm 35 ml *acetonitril (TT)* và lắc siêu âm thêm 15 min nữa. Sau đó pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* và *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT)* đến định mức. Trộn đều và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước* thành 100,0 ml, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn, hòa tan trong hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT)* vừa đủ 250 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước*, trộn đều (dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1900; hệ số dung lượng không nhỏ hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loperamid hydroclorid 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 loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, trong một nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ trong loperamid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Thuốc trị tiêu chảy.

Hàm lượng thường dùng

2 mg (tính theo loperamid hydroclorid).

VIÊN NÉN LOPERAMID

Tabellae Loperamidi

Là viên nén chứa loperamid hydroclorid.

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 loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, 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 loperamid hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 10 mg loperamid hydroclorid cho vào ống nghiệm, thêm 20 ml *isopropanol (TT)*. Lắc trong 1 min. Để lắng, lấy 9,0 ml dung dịch phía trên, thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, trộn đều. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này trong khoảng bước sóng 250 nm đến 300 nm, phổ hấp thụ từ ngoại phải có cực đại và cực tiểu giống như phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn được tiến hành tương tự.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT)*.

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương tự như dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Phải đáp ứng yêu cầu về phép thử Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho 1 viên thuốc vào bình định mức 200 ml, thêm 4 ml dung dịch acid phosphoric 5 % (TT) và 20 ml methanol (TT), lắc cho tan rồi thêm nước đến định mức, trộn đều, lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (45 : 55). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,0 g triethylamin hydroclorid (TT) và 1 ml acid phosphoric (TT) trong 550 ml nước.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 8 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 1000 ml, thêm 20 ml dung dịch acid phosphoric 5 % (TT) và 100 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 30 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ thể tích.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn hòa tan trong nước vừa đủ 250,0 ml. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 250 ml, thêm 5 ml dung dịch acid phosphoric 5 % (TT), 25 ml methanol (TT) và thêm nước đến định mức, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (8 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại, đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic loperamid hydroclorid phải không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ trong loperamid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

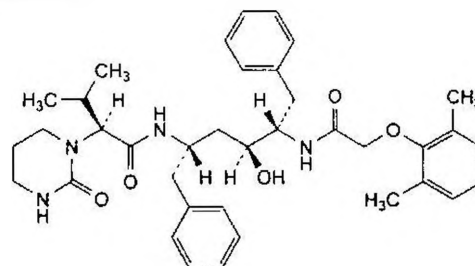
Thuốc trị tiêu chảy.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, tính theo loperamid hydroclorid.

LOPINAVIR

Lopinavirum



$C_{37}H_{48}N_4O_5$

P.t.l: 629

Lopinavir là (2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{37}H_{48}N_4O_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà, hút ẩm nhẹ. Đa hình.

Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong methanol và methylen clorid.

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 lopinavir chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm ở trạng thái rắn khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong methanol (TT), bốc hơi đến gần và ghi phổ của cần mới thu được.

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

Góc quay cực riêng

Từ -27,0° đến -22,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm phosphat (45 : 55).

Pha động B: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm phosphat (75 : 25).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 0,9 g dikali hydrophosphat (TT) và 2,7 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid phosphoric (TT), và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT₁) và nước.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg lopinavir chuẩn

trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 250,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2,5 mg lopinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa các tạp chất A, B, C, F, G, I, N, Q, R, S và T) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,5 mg lopinavir chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D và tạp chất O) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (4 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 60	100	0
60 - 61	100 → 0	0 → 100
61 - 81	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B, C, F, G, I và N. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic lopinavir (thời gian lưu khoảng 37 min) như sau: Tạp chất A khoảng 0,03; tạp chất B khoảng 0,07; tạp chất C khoảng 0,10; tạp chất D khoảng 0,13; tạp chất F khoảng 0,59; tạp chất G khoảng 0,62; tạp chất I khoảng 1,1; tạp chất N khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic tạp chất F và tạp chất G ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất, dựa vào diện tích pic, nồng độ lopinavir của dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích của pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) với hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: Tạp chất A: 1,6; tạp chất B: 1,3; tạp chất C: 1,5; tạp chất D: 1,3. Tạp chất B, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất A, C, D, F, G: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %. Bỏ qua các tạp chất rửa giải ra sau tạp chất N và các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong mục A với các thay đổi như sau:

Pha động: Pha động A - pha động B (30 : 70).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8,5 lần thời gian lưu của lopinavir.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất Q, R, S và T. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất O.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic lopinavir (thời gian lưu khoảng 6 min) như sau: Tạp chất N khoảng 1,4; tạp chất O khoảng 1,5; tạp chất Q khoảng 4,4; tạp chất R khoảng 6,0; tạp chất S khoảng 7,1; tạp chất T khoảng 8,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic tạp chất S và tạp chất T ít nhất là 3,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử (1).

Để tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất, dựa vào diện tích pic, nồng độ lopinavir của dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích của pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) với hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: Tạp chất O: 1,3; tạp chất Q: 0,7.

Giới hạn:

Tạp chất O, Q, R, T: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %. Bỏ qua các tạp chất rửa giải trước tạp chất N, tạp chất N và các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.

Tổng các tạp chất rửa giải ra trước tạp chất N bao gồm cả tạp chất N trong phép thử ở mục A và các tạp chất rửa giải ra sau tạp chất N trong phép thử ở mục B không được quá 0,7 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-amino-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanamid.

Tạp chất B: (2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-(formylamino)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanamid.

Tạp chất C: (2R)-N-[(1S,2S,4S)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[(2S)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanamid.

Tạp chất D: (1R,3R)-1-[(1R)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-phenylethyl]-3-[(2R)-3-methyl-2-[2-

oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanoyl]amino]-4-phenyl butyl hydro sulfat.

Tạp chất E: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-amino-1-benzyl-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamid.

Tạp chất F: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-(formylamino)-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamid.

Tạp chất G: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-(4-acetylamino)-1-benzyl-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamid.

Tạp chất H: *N*-[(1*S*)-1-[(4*S*,6*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazinan-6-yl]-2-phenylethyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamid.

Tạp chất I: (2*S*)-*N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất J: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,4-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất K: (2*R*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất L: *N,N'*-(*Z*)-ethen-1,2-diylbis[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamid].

Tạp chất M: (2*S*)-*N*-[(1*R*,3*R*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất N: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất O: (1*S*,3*S*)-1-[(1*S*)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-phenylethyl]-3-[[2-(2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-4-phenylbutyl (2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoat.

Tạp chất P: (2*S*)-*N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất Q: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamid.

Tạp chất R: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-[3-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-3-methylbutanamid.

Tạp chất S: (1*S*,3*S*)-1-[(1*S*)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-phenylethyl]-3-[[2-(2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-4-phenylbutyl 2-(2,6-dimethylphenoxy)acetat.

Tạp chất T: *N,N'*-bis[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]ure.

Kiểm loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 8).
Dùng 0,25 g chế phẩm để thử.

Dùng môi pha mẫu: Nước - ethanol 96 % (5 : 95)

Dùng 0,25 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 4,4 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký được mô tả ở trong mục A của phần Tạp chất liên quan với thay đổi như sau:

Pha động: Pha động A.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1).
Tiến hành sắc ký với thời gian sắc ký gấp 1,6 lần thời gian lưu của lopinavir.

Tính hàm lượng phần trăm lopinavir, C₃₇H₄₈N₄O₅, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₃₇H₄₈N₄O₅ trong lopinavir chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

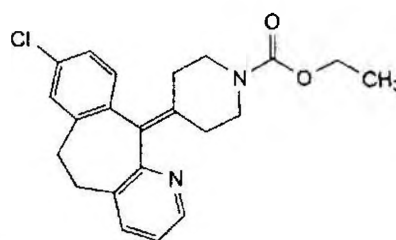
Thuốc kháng HIV.

Chế phẩm

Phối hợp với ritonavir: Thuốc nang và dung dịch uống.

LORATADIN

Loratadinum



C₂₂H₂₃ClN₂O₂

P.t.l: 382,9

Loratadin là ethyl 4-(8-cloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-yliden) piperidin-1-carboxylat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₂₂H₂₃ClN₂O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, có tính chất đa hình.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton và methanol.

Định tính

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

Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *aceton* (TT), bay hơi đến khô và dùng cân để đo phổ mới.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không có màu đậm hơn dung dịch màu đối chiếu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất H

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 25,0 mg *isoamyl benzoat* (TT) trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tạp chất H chuẩn của loratadin trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thêm 1,0 ml của dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 5,0 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methylen clorid* (TT), thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 5,0 ml với *methylen clorid* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, chiều dài 25 m, đường kính trong 0,32 mm, pha tĩnh *poly(dimethyl) siloxan* (phim có độ dày 0,52 μ m).

Khí mang: Khí heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 30.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	80
	1 - 23	80 → 300
	23 - 33	300
Buồng tiêm		260
Detector		300

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thế tích tiêm: 1,0 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Thời gian lưu tương đối so với loratadin (thời gian lưu khoảng 32 min) của tạp chất H khoảng 0,33; của *isoamyl benzoat* khoảng 0,37.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) độ phân giải giữa pic của tạp chất H và *isoamyl benzoat* tối thiểu là 2,0; tỷ số tín hiệu trên nhiễu không được nhỏ hơn 10 đối với pic tạp chất H.

Giới hạn: Tính tỷ lệ (R) của diện tích pic của tạp chất H so với diện tích pic của *isoamyl benzoat* từ sắc đồ thu được

của dung dịch đối chiếu (2); từ sắc đồ thu được với dung dịch thử, tính tỷ lệ diện tích pic của tạp chất H so với diện tích pic của *isoamyl benzoat*, tỷ lệ này không được lớn hơn hai lần giá trị R (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh pH đến $2,80 \pm 0,05$ bằng *acid phosphoric* - *acetonitril* (30 : 35 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất F chuẩn của loratadin trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg loratadin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất A và E) trong pha động, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silicagel* hình cầu (5 μ m) với hoạt độ silanol rất thấp.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.

Thế tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch đối chiếu (3), thời gian chạy sắc ký bằng 5 lần thời gian lưu của loratadin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc đồ đối chiếu đi kèm với loratadin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic tạp chất A và E.

Thời gian lưu tương đối so với loratadin (thời gian lưu khoảng 12 min): của tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất C khoảng 2,7.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh-hõm H_p/H_v tối thiểu là 2,5 trong đó H_p là chiều cao so với đường nền của pic tạp chất E và H, là chiều cao so với đường nền của đáy hõm tách pic tạp chất E và pic loratadin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 1,7; tạp chất E là 1,9; tạp chất F là 1,6;

Tạp chất F: Không quá hai lần diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %);

Tạp chất A, B, C, D, E: Đối với mỗi tạp chất, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %);

Tạp chất chưa định danh: Đối với mỗi tạp chất, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %);

Tổng lượng tạp chất: Không được quá 5 lần diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %);

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Ethyl 4-[(11*RS*)-8-cloro-11-hydroxy-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-yl]piperidin-1-carboxylat.

Tạp chất F: Ethyl 4-[(11*RS*)-8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-carboxylat.

Tạp chất B: 8-cloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*] pyridin-11-on.

Tạp chất C: Ethyl 4-(4,8-dicloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo- [5,6] cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-yliden) piperidin-1-carboxylat.

Tạp chất D: 8-chloro-11-(piperidin-4-yliden)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta [1,2-*b*] pyridin.

Tạp chất G: 8-cloro-11-(1-methylpiperidin-4-yliden)-6,11-dihydro-5*H*-benzo [5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin.

Tạp chất E: Ethyl 4-[(11*RS*)-8-cloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo [5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat.

Tạp chất H: Ethyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat.

Sulfat

Không được quá 150 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Nung 1,33 g chế phẩm ở 800 ± 25 °C và hòa lẫn với 20 ml nước cất. Lọc nếu cần bằng giấy lọc không chứa sulfat. Lọc lại qua giấy lọc mới cho đến khi dịch lọc không còn đục, được dung dịch thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic băng (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). 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 (CD) tương đương với 38,29 mg $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng histamin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LORATADIN

Tabellae Loratadini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa loratadin.

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 loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, 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.

Dung môi khai triển: Ether - diethylamin (40 : 1).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg loratadin với 5 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1) trong 30 min và ly tâm.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg loratadin chuẩn trong 5 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên và để khô vết. Triển khai sắc ký đến khi dung môi di chuyển được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng (khoảng 15 cm). Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. 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.

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 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: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch loratadin chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ loratadin trong dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch trên ở bước sóng cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ của loratadin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M, dung dịch dikali hydrophosphat 0,6 M, pha loãng, dung môi pha loãng, điều kiện sắc ký: Chuẩn bị như mục Định lượng, với thể tích tiêm là 50 µl.

Dung dịch chuẩn gốc: Sử dụng dung dịch chuẩn trong mục Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,8 µg trong 1 ml. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử trong mục Định lượng.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loratadin không quá 4,0 %.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc ký đồ: Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,79 đối với 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidin-carboxylat ethyl và 1,0 đối với loratadin.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích các pic tạp thu được từ dung dịch thử, diện tích pic loratadin thu được từ dung dịch đối chiếu và hàm lượng của loratadin chuẩn, tính hàm lượng các tạp chất, so với lượng loratadin ghi trên nhãn.

Giới hạn:

4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidincarboxylat ethyl: Không được quá 0,2 %;

Từng tạp chất khác: Không được quá 0,1 %;

Tổng các tạp chất trừ 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidin-carboxylat ethyl: Không được quá 0,1 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M: Hòa tan 1,74 g dikali hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Dung dịch dikali hydrophosphat 0,6 M: Hòa tan 105 g dikali hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Pha loãng: Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M - methanol - acetonitril (7 : 6 : 6), điều chỉnh pH hỗn hợp về $7,2 \pm 0,1$ bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung môi pha loãng: Chuyển 400 ml dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT) và 80 ml dung dịch dikali hydrophosphat 0,6 M vào bình định mức 1000 ml và pha loãng bằng hỗn hợp methanol - acetonitril (1 : 1) vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng loratadin chuẩn trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,4 mg trong 1 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân

chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg loratadin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha loãng và lắc siêu âm 15 min, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: Từ 25 °C đến 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi thừa số dung lượng, k' , không nhỏ hơn 3,5; hệ số đối xứng của pic loratadin không lớn hơn 1,7; và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loratadin không lớn hơn 2,0 %.

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

Căn cứ vào diện tích pic loratadin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ của loratadin chuẩn, tính hàm lượng loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

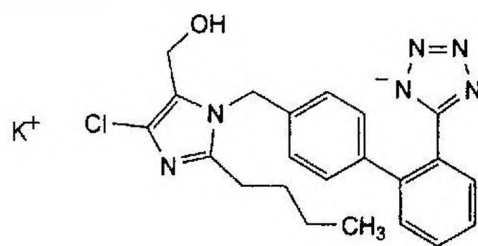
Thuốc chống dị ứng (kháng histamin).

Hàm lượng thường dùng

5 mg và 10 mg.

LOSARTAN KALI

Losartanum Kalium



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

P.t.l: 461,0

Losartan kali là kali 5-[4'-[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-id, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình và hút ẩm. Dễ tan trong nước và methanol, khó tan trong acetonitril.

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 losartan kali chuẩn. Nếu phổ thu được ở dạng rắn của chế phẩm và chất chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và losartan kali chuẩn trong *methanol* (TT), bay hơi dung môi đến khô và ghi phổ mới của các cần thu được.

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 3 ml nước. Dung dịch phải cho phản ứng (A) của kali (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Pha loãng 1,0 ml *acid phosphoric* (TT) thành 1000 ml với nước.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 6 mg *triphenylmethanol* (TT) (tạp chất G) trong 100,0 ml *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol* (TT). Dùng 1,0 ml dung dịch này để hòa tan 1 lọ losartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất J, K, L và M) và siêu âm trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3,0 mg tạp chất D chuẩn của losartan trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,5 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel loại dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	75	25
5 - 30	75 → 10	25 → 90
30 - 40	10	90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo losartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic của các tạp chất G, J, K, L và M. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D. Thời gian lưu tương đối so với losartan (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất J khoảng

1,4; tạp chất K khoảng 1,5; tạp chất L khoảng 1,6; tạp chất M khoảng 1,75; tạp chất G khoảng 1,8.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2): Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó, H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất M và H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất M và tạp chất G.

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất J, K, L và M: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích không lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: 2-butyl-4-cloro-1H-imidazol-5-carbaldehyd,

Tạp chất G: Triphenylmethanol,

Tạp chất J: [2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl acetat,

Tạp chất K: 2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carbaldehyd,

Tạp chất L: [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-1H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol,

Tạp chất M: [2-butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol.

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml hỗn hợp đồng thể tích của nước và *ethanol* 96 % (TT).

Ống thử: 12 ml dung dịch thử.

Ống mẫu: Lắc đều 1,0 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) với 2,0 ml dung dịch thử và 9 ml nước.

Ống trắng: Lắc đều 2,0 ml dung dịch thử và 10 ml nước.

Thêm vào mỗi ống 2 ml dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT).

Lắc đều. Tủa tạo thành. Pha loãng mỗi dung dịch thành 40 ml với *ethanol* 96 % (TT). Tủa tan hoàn toàn. Lắc đều và thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT). Lắc đều ngay. Lọc các dung dịch này qua màng lọc (kích thước lỗ lọc 0,45 μm). So sánh vết trên màng lọc của các dung dịch. Phép thử chỉ có giá trị khi vết của ống mẫu có màu nâu đen khi so sánh với vết của ống trắng. Vết màu nâu đen của ống thử không được đậm hơn màu của ống mẫu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan* (TT) và siêu âm trong 10 min. Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CD). 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* (CD) tương đương với 23,05 mg $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1), điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LOSARTAN KALI

Tabellae Kalii Losartanas

Là viên nén chứa losartan kali.

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 losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 losartan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A, pha động B, chương trình dung môi, điều kiện sắc ký, dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử: như mô tả ở phần Định lượng.

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

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu với pha động A vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử độ nhạy. Trên sắc ký đồ thu được, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính trong lần tiêm đầu tiên không được nhỏ hơn 10. Nếu không đạt, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính phải lớn hơn 3 với độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 3 lần tiêm lặp lại phải nhỏ hơn 25 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, hệ số phân giải giữa hai pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối

xứng của các pic tương ứng với losartan, 1H-dimer và 2H-dimer không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic losartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

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

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer nếu có không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích các pic tạp chất, bao gồm cả pic 1H-dimer và 2H-dimer và các tạp chất chưa xác định không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Ghi chú:

1H-dimer: [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-1H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol (Tạp chất L).

2H-dimer: [2-butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol (Tạp chất M).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

Môi trường hòa tan: 900 ml nước đã được đuổi khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với nước để thu được dung dịch có nồng độ losartan kali khoảng 0,025 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch losartan kali chuẩn trong nước có nồng độ khoảng 0,025 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 256 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ trong losartan kali chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,25 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,5 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước. Dung dịch thu được có pH khoảng 7,0.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (15 : 85)

Pha động B: Acetonitril.

Dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan 12 mg losartan kali chuẩn trong bình định mức 50 ml. Thêm 5 ml nước và 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), làm nóng bình ở nhiệt độ 105 °C trong 1 h đến 2 h. Để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm tiếp 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và thêm nước vừa đủ thể tích. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến 6,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Dung dịch thu được có chứa 1H-dimer và 2H-dimer, dung dịch này có thể hơi đục. Thêm 3 ml acetonitril (TT) vào 7 ml dung dịch trên, trộn đều, thu được dung dịch trong, dùng để thử tính phù hợp của hệ thống.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ losartan kali chuẩn khoảng 0,25 mg/ml trong pha động A.

Dung dịch thử gốc: Chuyển 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm 250 ml pha động A, lắc siêu âm khoảng 15 min, thỉnh thoảng lắc tay trong thời gian siêu âm. Tiếp tục lắc siêu âm thêm 10 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc với pha động A để thu được dung dịch có nồng độ losartan kali khoảng 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành chạy sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, hệ số phân giải giữa hai pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của các pic tương ứng với losartan, 1H-dimer và 2H-dimer không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic losartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ trong losartan kali chuẩn.

Bảo quản

Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

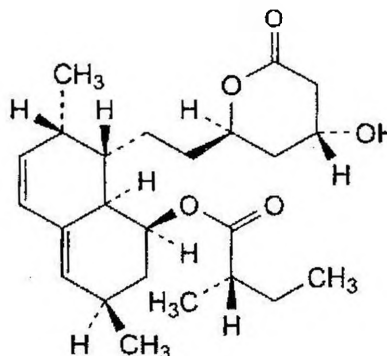
Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT₁), điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg, 100mg.

LOVASTATIN

Lovastatinum



$C_{24}H_{36}O_5$

P.t.l: 404,5

Lovastatin là (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl-(2S)-2-methylbutanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{36}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton, hơi tan trong ethanol khan.

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 lovastatin chuẩn.

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

Góc quay cực riêng

Từ +325° đến +340°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT) - dung dịch acid phosphoric 1,1 g/l (13 : 7).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với acetonitril (TT). Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với acetonitril (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg lovastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E và F)

trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic lovastatin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lovastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với pic lovastatin (thời gian lưu khoảng 5 min) của pic tạp chất E khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của lovastatin và pic của tạp chất E ít nhất phải bằng 5,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 1,6.

Diện tích pic của tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất E: (1S,3S,4aR,7S,8S,8aS)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl(2S)-2-methylbutanoat (4,4a-dihydrolovastatin).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % (tt/tt).

Pha động B: Acetonitril.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg lovastatin chuẩn trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *acetonitril* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *acetonitril* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg lovastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E và F) trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 7	40	60
7 - 9	40 → 35	60 → 65
9 - 15	35 → 10	65 → 90
15 - 20	10	90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lovastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D và F.

Thời gian lưu tương đối so với pic lovastatin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất D khoảng 2,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ lệ đỉnh - hõm tối thiểu là 3,0; trong đó Hp là chiều cao của đỉnh pic tạp chất F và Hv là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất F và pic lovastatin.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất F: Diện tích pic của tạp chất F không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích không lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1S,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-7-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2S)-2-methylbutanoat (mevastatin).

Tạp chất B: (3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-2,6-dimethyl-8-[(2S)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid (hydroxyacid lovastatin).

Tạp chất C: (1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-dimethyl-8-[2-[(2R)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2S)-2-methylbutanoate (dehydrolovastatin).

Tạp chất D: (2R,4R)-2-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-2,6-dimethyl-8-[(2S)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]ethyl]-6-oxotetrahydro-2H-pyran-4-yl (3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-2,6-dimethyl-8-[(2S)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat (đồng phân đối quang của lovastatin).

Tạp chất F: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2Z)-2-methylbut-2-enoat.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 6. Lấy 2 ml *dung dịch chỉ mẫu 10 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; chân không; 60 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với *dung dịch thử* và *dung dịch đối chiếu* (1). Tính hàm lượng phần trăm lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lovastatin trên sắc ký đồ của *dung dịch thử*, *dung dịch đối chiếu* (1) và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.

Bảo quản

Trong khí nitrogen, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Ức chế HMG CoA reductase; thuốc chống tăng lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LOVASTATIN

Tabellae Lovastatini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lovastatin.

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 lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, 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.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - cloroform - isopropanol (5 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng 10 mg lovastatin vào ống nghiệm, thêm 0,4 ml nước và 1,6 ml acetonitril (TT), lắc mạnh, siêu âm 4 min, ly tâm 4 min, lấy lớp dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg lovastatin chuẩn trong 1 ml acetonitril (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi *dung dịch trên*. Triển khai sắc ký trong bình đã bão hòa *dung môi* đến khi *dung môi* di chuyển được 3/4 chiều dài bản mỏng, để khô ngoài không khí, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của *dung dịch thử* phải có vết tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu*.

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 lovastatin 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 đệm pH 7,0*.

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 1,56 g natri dihydrophosphat (TT), 20 g natri laurylsulfat (TT) trong 900 ml nước. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, khuấy đều.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 mg lovastatin chuẩn cho vào bình định mức 500 ml, hòa tan với không quá 20 ml methanol (TT). Pha loãng với môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Lắc đều. Pha loãng *dung dịch thử* được với môi trường hòa tan để được *dung dịch* có nồng độ tương đương với nồng độ lovastatin của *dung dịch thử*.

Định lượng được chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như trong phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt *dung dịch chuẩn* và *dung dịch thử*. Tính lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch thử*, *dung dịch chuẩn* và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *hỗn hợp dung môi*, *pha động*, *dung dịch chuẩn*, *điều kiện sắc ký*, *cách tiến hành* tương tự phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức *dung dịch thích hợp* từ 50, 100 ml, ... (tương ứng với viên có hàm lượng 10 mg, 20 mg, ...), thêm một lượng thích hợp *hỗn hợp dung môi* để hòa tan, lắc siêu âm 10 min, để nguội và pha loãng tới vạch bằng cùng *hỗn hợp dung môi*, trộn đều và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng *hỗn hợp dung môi* để được *dung dịch* có nồng độ lovastatin khoảng 40 µg/ml.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *dung dịch đệm* - methanol (5 : 3 : 1). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,9 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Thêm 3,0 ml acid acetic băng (TT) vào 900 ml nước đựng trong cốc *dung dịch* 1 lít, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT)*,

trộn đều. Chuyển vào bình định mức, thêm nước vừa đủ 1000 ml. Trộn 20 thể tích dung dịch thu được với 80 thể tích acetonitril (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan lovastatin chuẩn trong hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 40 µg/ml.

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 40 mg lovastatin cho vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml hỗn hợp hỗn hợp dung môi, lắc, siêu âm trong 20 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và để yên 30 min, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 200 ml, lắc đều. Lấy một phần dung dịch thu được, ly tâm, lấy 5,0 ml dịch trong cho vào bình định mức 25 ml, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm). Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực cột phải lớn hơn 3000 số đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng nhỏ hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của pic lovastatin không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng lovastatin, C₂₄H₃₆O₅, trong chế phẩm dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₄H₃₆O₅ trong lovastatin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát hoặc nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

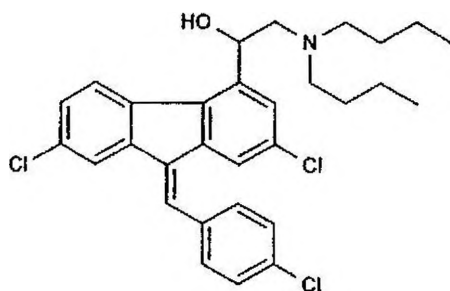
Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg, 40 mg.

LUMEFANTRIN

Lumefantrinum



và đồng phân đối quang

C₃₀H₃₂Cl₃NO

P.t.l: 528,9

Lumefantrin là (1*RS*)-2-(diethylamino)-1-((9*Z*)-2,7-dichloro-9-[(4-chlorophenyl)methylidene]-9*H*-fluoren-4-yl)-ethanol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₃₀H₃₂Cl₃NO, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng. Thực tế không tan trong nước, tan trong dicloromethan, khó tan trong methanol.

Chảy ở nhiệt độ từ 128 °C đến 132 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Cân chính xác khoảng 20 mg chế phẩm, hòa tan trong 200 ml methanol (TT) bằng cách lắc siêu âm trong vòng 15 min. Để nguội dung dịch tới nhiệt độ phòng, pha loãng dung dịch trên 5 lần bằng methanol (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 275 nm đến 325 nm cho một hấp thụ cực đại ở bước sóng 302 nm và có độ hấp thụ riêng (A 1 %, 1 cm) nằm trong khoảng từ 314 đến 348.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 6 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong ethyl acetat (TT) có nồng độ 10 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lumefantrin chuẩn trong ethyl acetat (TT) có nồng độ 10 mg/ml.

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 mỏng ra để khô hoàn toàn ngoài không khí hoặc làm khô bằng luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ lớn.

Tạp chất liên quan

Có thể chọn phương pháp A hoặc B.

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch tạo cặp ion: Hòa tan 5,65 g natri 1-hexansulfonat (TT) và 2,75 g natri dihydrophosphat (TT) trong khoảng 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,3 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước để tạo thành 1000 ml dung dịch, lọc qua màng lọc 0,5 µm.

Pha động A: Dung dịch tạo cặp ion - nước - acetonitril - 1-propanol (20 : 50 : 25 : 5).

Pha động B: Dung dịch tạo cặp ion - nước - acetonitril - 1-propanol (20 : 10 : 65 : 5).

Pha động C: Nước - acetonitril - 1-propanol (10 : 10 : 40).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong acetonitril (TT) có nồng độ 0,3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ lumefantrin 0,3 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg lumefantrin chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống (hỗn hợp có chứa lumefantrin, tạp chất A, B, C của lumefantrin) trong 10 ml acetonitril (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 14	25	75	0	Đẳng dòng
14 - 19	25 → 0	75 → 100	0	Gradient tuyến tính
19 - 20	0	100 → 80	0 → 20	Gradient tuyến tính
20 - 26	0	80	20	Đẳng dòng
26 - 27	0	80 → 30	20 → 70	Gradient tuyến tính
27 - 50	0	30	70	Đẳng dòng
50 - 51	0 → 25	30 → 75	70 → 0	Quay lại tỷ lệ ban đầu
51 - 56	25	75		Cân bằng cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối so với lumefantrin (thời gian lưu khoảng 10 min): tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 4,3 và tạp chất C khoảng 4,6. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh-hỗm (H_p/H_v) không được nhỏ hơn 2,0, trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất A so với đường nền ngoại suy, H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất A và lumefantrin. Nếu cần có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động A hoặc điều chỉnh chương trình dung môi.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tạp chất tương ứng với pic tạp chất B hoặc tạp chất C không được lớn hơn ba lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Diện tích của bất kỳ tạp chất nào khác với tạp chất B và tạp chất C không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic khác với pic chính không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và các pic tương ứng với pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2RS)-2-(dibutylamino)-2-((9Z)-2,7-dicloro-9-((4-clorophenyl)methyliden)-9H-fluoren-4-yl)ethanol.

Tạp chất B: 1,4-bis[2,7-dicloro-9-((4-clorophenyl)methyliden)-9H-fluoren-4-yl]-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan.

Tạp chất C: 2,3'-bis[2,7-dicloro-9-((4-clorophenyl)methyliden)-9H-fluoren-4-yl]-2,2'-bioxiranyl.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether dầu hòa (khoảng sôi 40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 6 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong ethyl acetat (TT) có nồng độ 10 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng ethyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng ethyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng ethyl acetat (TT).

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 mỏng ra để khô ngoài không khí hoặc làm khô bằng luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %) và không có quá 2 vết như vậy đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 1,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 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, 105 °C, 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,45 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml acid acetic băng (TT) bằng cách khuấy trong vòng 15 min, chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). 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 (CD) tương đương với 52,89 mg C₃₀H₃₂Cl₃NO.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

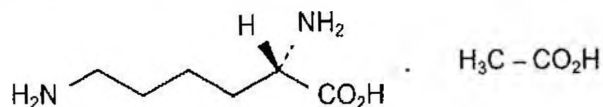
Thuốc điều trị sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén kết hợp với artemether.

LYSIN ACETAT

Lysini acetat



$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_4O_2$

P.t.i: 206,2

Lysin acetat là acid (2S)-2,6-diaminohexanoic acetat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, 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 lysin acetat chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và lysin acetat chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong một thể tích nước tối thiểu, bay hơi ở 60 °C và ghi phổ của cặn mới thu được.

B. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

D. Lấy 0,1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 2 ml nước và 1 ml dung dịch acid phosphomolybdic 5 % (TT). Tủa trắng hơi vàng tạo thành.

E. Chế phẩm cho phản ứng của acetat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước cất và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +8,5° đến +10,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Các chất dương tính với ninhydrin

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Amoniac - 2-propanol (30 : 70).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg lysin acetat chuẩn trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg lysin acetat chuẩn và 10 mg arginin chuẩn trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C đến khi amoni bay hơi hết. Phun dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT) và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách nhau hoàn toàn.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước để thử.

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất để thử.

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).

Lấy 50 mg chế phẩm tiến hành theo phương pháp B. Dùng 0,1 ml dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4 (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) trong một bình gạn. Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT) và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml nước, lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 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; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong 3 ml acid formic khan (TT). Thêm 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết

thức bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).
Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 10,31 mg $C_8H_{18}N_2O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

CÁC MACROGOL

Macrogola

Hỗn hợp các polymer có công thức chung $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ trong đó n là số lượng trung bình các nhóm oxyethylen. Các macrogol được phân loại theo phân tử lượng trung bình. Trong chế phẩm có thể có chứa chất bảo quản.

Tính chất

Loại	Hình thức	Độ tan
300	Chất lỏng hút ẩm, trong suốt, nhớt,	Trộn lẫn với nước, rất dễ tan trong aceton, ethanol 96 %,
400	không màu hoặc	methylen clorid, thực tế không
600	gần như không màu.	tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, hút ẩm, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, ethanol 96 % thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1500	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
3000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
4000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.
6000		
8000		
20 000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.
35 000		

Định tính

- A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Độ nhớt (Phụ lục 6.3).
B. Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) vào ống nghiệm có chứa 1 g chế phẩm. Đậy ống nghiệm bằng nút có gắn ống dẫn khí, đun nóng cho đến khi có khói trắng tạo thành. Dẫn khói vào 1 ml dung dịch thủy ngân clorid (TT). Xuất hiện tủa kết tinh màu trắng.
C. Thêm 0,1 g kali thiocyanat (TT) và 0,1 g cobalt nitrat (TT) vào 0,1 g chế phẩm, dùng đũa thủy tinh trộn đều. Thêm 5 ml methylen clorid (TT) và lắc. Pha lỏng trở nên màu xanh.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 12,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT), dung dịch có màu vàng hay xanh lá. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE) được dùng để làm chuyển màu chỉ thị sang xanh dương không quá 0,1 ml.

Độ nhớt (Phụ lục 6.3)

Độ nhớt được tính dựa trên tỷ trọng theo bảng dưới đây:

Loại macrogol	Độ nhớt động học ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	Độ nhớt động lực học (mPa · s)	Tỷ trọng* (g/ml)
300	71 - 94	80 - 105	1,120
400	94 - 116	105 - 130	1,120
600	13,9 - 18,5	15 - 20	1,080
1000	20,4 - 27,7	22 - 30	1,080
1500	31 - 46	34 - 50	1,080
3000	69 - 93	75 - 100	1,080
3350	76 - 110	83 - 120	1,080
4000	102 - 158	110 - 170	1,080
6000	185 - 250	200 - 270	1,080
8000	240 - 472	260 - 510	1,080
20 000	2500 - 3200	2700 - 3500	1,080
35 000	10 000 - 13 000	11 000 - 14 000	1,080

* Tỷ trọng của các macrogol 300 và 400 xác định trực tiếp trên chế phẩm. Với các macrogol khác: Tỷ trọng của dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

Với các macrogol có khối lượng phân tử trung bình lớn hơn 400 xác định độ nhớt trên dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).