

LEVODOPA

dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ trong levocetirizin dihydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

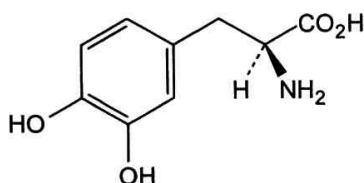
Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

LEVODOPA



$C_9H_{11}NO_4$

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 gần như trắng.

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

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

Định tính

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

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 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 dioxyd (TT)* khoảng 15 min. pH của hỗn dịch thu được từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động A: *Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (TT).*

Pha động B: *Methanol - dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (18 : 85).*

Dung dịch A: *Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg *tyrosin (TT)* (tạp chất B) và 4 mg 3-methoxy-L-tyrosin (L-isomer của tạp chất C) trong 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *di-isobutyloctadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 μm), kích thước lỗ xốp 8 nm.

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

Tốc độ dòng: 1 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 - 18	90	10
18 - 22	90 → 0	10 → 100
22 - 35	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B và C. Thời gian lưu tương đối so với levodopa (thời gian lưu khoảng 6 min) của tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 2; tạp chất C khoảng 3,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic levodopa và pic tạp chất B ít nhất là 10.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 2,2.

Giới hạn:

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

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

Tạp đơn 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 (1) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-2-amino-3-(2,4,5-trihydroxyphenyl)propanoic.

Tạp chất B: Acid (2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic (tyrosin).

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propanoic (3-methoxy-DL-tyrosin).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Hòa tan riêng biệt 200 mg *đồng acetat (TT)* và 387 mg *N,N-dimethyl-L-phenylalanin (TT)* trong 250 ml nước; trộn hai dung dịch và điều chỉnh ngay đến pH 4,0 bằng *acid acetic (TT)*, thêm 50 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng nước. Trộn đều và lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *D-dopa (TT)* (tạp chất D) trong 10 ml dung dịch thử. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* hình cầu dùng cho sắc ký (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với levodopa (thời gian lưu khoảng 7 min) của tạp chất D khoảng 0,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất D và pic levodopa ít nhất là 5.

Giới hạn:

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

Ghi chú:

Tạp chất D: Acid (2R)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic (D-dopa).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 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 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, đun nóng nếu cần. Thêm 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 đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 19,72 mg C₉H₁₁NO₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị bệnh Parkinson.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN LEVODOPA

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, C₉H₁₁NO₄, 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 cặn 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