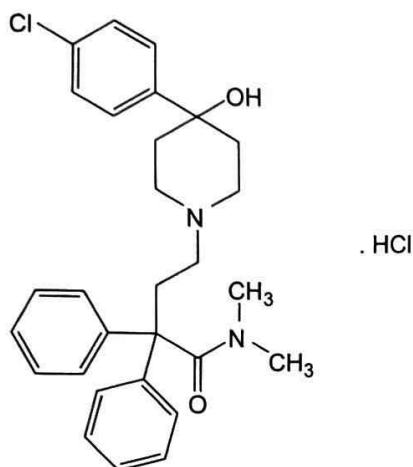


LOPERAMID HYDROCLORID



$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

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 % $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng. 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 căn 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:

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 %). 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 hoặc bằng 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 hydrochloric* 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 $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống ỉa chảy.

Chế phẩm

Thuốc nang, viên nén.

NANG LOPERAMID

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 đối chiếu 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 $4,70 \pm 0,05$ 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 quy 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 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