

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, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ trong loperamid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

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

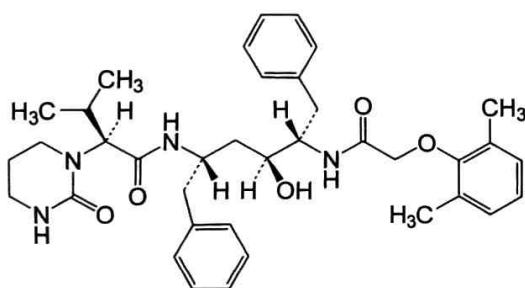
Loại thuốc

Thuốc trị tiêu chảy.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, tính theo loperamid hydroclorid.

LOPINAVIR



$C_{37}H_{48}N_4O_5$

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 đa hình màu trắng hoặc trắng ngà, hút ẩm nhẹ.

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).

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 đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Bỏ qua các tạp chất được rửa giải ra sau tạp chất N và các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 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.

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 đơn 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 hoặc bằng 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: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-amino-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất B: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-(formylamino)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất C: (2*R*)-*N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[(2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất D: (1*R*,3*R*)-1-[(1*R*)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-phenylethyl]-3-[[2-(2*R*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-4-phenylbutyl 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.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp chất R: (2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-[3-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-methylbutanamid.

Tạp chất S: (1S,3S)-1-[(1S)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-phenylethyl]-3-[[[(2S)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]butanoyl]amino]-4-phenyl-butyl 2-(2,6-dimethylphenoxy)acetat.

Tạp chất T: N,N'-bis[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]ure.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 8).

Dùng 0,25 g chế phẩm để thử.

Dung 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, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, 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 $C_{37}H_{48}N_4O_5$ trong lopinavir chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng HIV.

Chế phẩm

Viên nén và dung dịch uống hợp với ritonavir.

VIÊN NÉN LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Là viên nén chứa lopinavir và ritonavir.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

VIÊN NÉN LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Hàm lượng lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$ và **ritonavir**, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký, dung dịch thử như mô tả trong phần Định lượng.

Chuẩn bị hai dung dịch đối chiếu lopinavir và ritonavir riêng rẽ có nồng độ tương ứng là 1 mg/ml và 0,25 mg/ml trong methanol (TT).

Thời gian lưu 2 pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic lopinavir và ritonavir trên sắc ký đồ tương ứng của các dung dịch đối chiếu lopinavir và ritonavir.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 15,7 g decaethylen glycol monododecyl ether (TT) trong 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 120 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng lopinavir và ritonavir hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

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

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chứa 2,2 mg/ml lopinavir chuẩn và 0,55 mg/ml ritonavir chuẩn trong methanol (TT). Nếu cần, điều chỉnh nồng độ theo tỷ lệ lopinavir và ritonavir trong viên. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ lopinavir và ritonavir trong dung dịch thử. Yêu cầu: Không ít hơn 80 % lượng lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$ và ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min. Nếu có một viên có lượng lopinavir và/hoặc ritonavir hòa tan dưới 80 % thì lặp lại phép thử độ hòa tan với 6 viên khác. Độ hòa tan trung bình của 12 viên không dưới 75 % và không có viên nào có độ hòa tan dưới 60 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch acid phosphoric pH 3,5 (80 : 20).

Dung dịch acid phosphoric pH 3,5: Thêm từ từ dung dịch acid phosphoric 10 % (TT) vào 1000 ml nước để thu được dung dịch có pH 3,5.

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 100 mg lopinavir vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml methanol (TT), siêu âm, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều, lọc.