

LORATADIN

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml lopinavir chuẩn và 0,25 mg/ml ritonavir chuẩn trong *methanol* (TT). Nếu cần điều chỉnh nồng độ của dung dịch chuẩn theo tỉ lệ của lopinavir và ritonavir trong viên.

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: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic lopinavir và pic ritonavir ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lopinavir và ritonavir thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$ và ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{37}H_{48}N_4O_5$ trong lopinavir chuẩn và $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ trong ritonavir chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

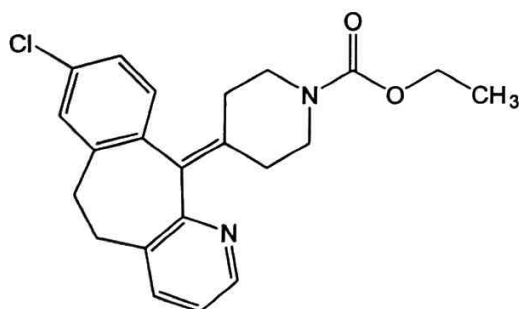
Thuốc điều trị HIV.

Hàm lượng thường dùng

100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir.

200 mg lopinavir và 50 mg ritonavir.

LORATADIN



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

P.t.l: 382,9

Loratadin là ethyl 4-(8-cloro-5,6-dihydro-11H-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-b] pyridin-11-yliden) piperidin-1-carboxylat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton và methanol.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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 µm).

Khí mang: *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.

Thể tích tiêm: 1,0 µl.

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 ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2); từ sắc ký 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 ± 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 × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silicagel* hình cầu (5 μm) 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.

Thể tích tiêm: 20 μl.

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.

Sử dụng sắc ký đồ đối chiếu đi kèm với loratadin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký 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_v 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 ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tạp chất A, B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký 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-dihydro-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-cloro-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 (CE)*. 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 (CE)* 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

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 hydrocloric 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 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 động, 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 thu được từ 6 lần tiêm lặp lại 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 %;

Tạp đơn 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 động: Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M - methanol - acetonitril (7 : 6 : 6), điều chỉnh pH hỗn hợp về 7,2 ± 0,1 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).