

LOVASTATIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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.

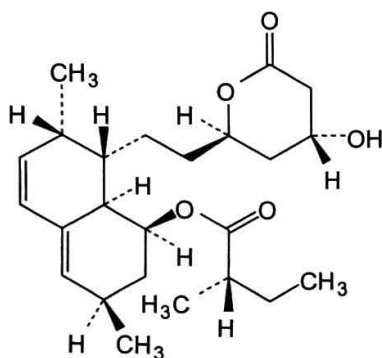
Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1), điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg, 100mg.

LOVASTATIN



$C_{24}H_{36}O_5$

P.t.l: 404,5

Lovastatin là (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl(2*S*)-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 tinh 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.

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 hệ số hiệu chỉnh là 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: (1*S*,3*S*,4*aR*,7*S*,8*S*,8*aS*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl(2*S*)-2-methylbutanoat (4,4*a*-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:

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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

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 số đỉnh - hõm (H_p/H_v) tối thiểu là 3,0; trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất F và H_v 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 %).

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 nhỏ hơn hoặc bằng 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]

VIÊN NÉN LOVASTATIN

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

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.