

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

100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* (TT) và *nước*, trộn đều (dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1900; hệ số dung lượng không nhỏ hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loperamid hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, trong một nang dựa vào diện tích pic thu được 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, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Thuốc trị tiêu chảy.

Hàm lượng thường dùng

2 mg (tính theo loperamid hydroclorid).

VIÊN NÉN LOPERAMID

Là viên nén chứa loperamid hydroclorid.

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 loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, 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 loperamid hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 10 mg loperamid hydroclorid cho vào ống nghiệm, thêm 20 ml *isopropanol* (TT). Lắc trong 1 min. Để lắng, lấy 9,0 ml dung dịch phía trên, thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT), trộn đều. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 300 nm, phổ hấp thụ tử ngoại phải có cực đại và cực tiểu giống như phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn được tiến hành tương tự.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 µl.

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

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương tự như dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, 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, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho 1 viên thuốc vào bình định mức 200 ml, thêm 4 ml *dung dịch acid phosphoric 5 %* (TT) và 20 ml *methanol* (TT), lắc cho tan rồi thêm *nước* đến định mức, trộn đều, lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (45 : 55). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,0 g *triethylamin hydroclorid* (TT) và 1 ml *acid phosphoric* (TT) trong 550 ml *nước*.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 8 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 1000 ml, thêm 20 ml *dung dịch acid phosphoric 5 %* (TT) và 100 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm trong 30 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ thể tích.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn hòa tan trong *nước* vừa đủ 250,0 ml. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 250 ml, thêm 5 ml *dung dịch acid phosphoric 5 %* (TT), 25 ml *methanol* (TT) và thêm *nước* đến định mức, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (8 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại, đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.