

Giới hạn:

Clorobenzhydryl piperazin: Không được quá 0,2 %.

Levocetirizin amid: Không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Clorobenzhydryl piperazin: (R)-1-[(4-Clorophenyl)phenylmethyl] piperazin.

Levocetirizin amid: (R)-2-(2-{4-[(4-Clorophenyl)phenylmethyl] piperazin-1-yl}ethoxy)acetamid.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu tránh ánh sáng.

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 1,5 g/L amoni acetat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 4,8 bằng acid acetic băng (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (30 : 70).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml cetirizin hydroclorid chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel xốp, hình cầu có phủ amylose tris-[(S)- α -methylbenzyl]carbamate (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,8 lần thời gian lưu của levocetirizin.

Thời gian lưu tương đối của S-enantiomer (đồng phân S của cetirizin) so với levocetirizin (đồng phân R của cetirizin) khoảng 0,83.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic S-enantiomer và pic levocetirizin không nhỏ hơn 1,4; hệ số đối xứng của pic levocetirizin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levocetirizin và pic S-enantiomer thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất S-enantiomer trong chế phẩm dựa vào diện tích pic S-enantiomer trên sắc ký đồ của dung dịch thử và tổng diện tích pic S-enantiomer và pic levocetirizin trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Giới hạn:

S-enantiomer: Không được quá 2,0 %.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

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).

Pha động: Acetonitril - nước - dung dịch acid sulfuric 1 M (93 : 6,6 : 0,4).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml levocetirizin dihydroclorid chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic levocetirizin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levocetirizin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của levocetirizin dihydroclorid, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic levocetirizin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ trong levocetirizin dihydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVOCETIRIZIN DIHYDROCLORID

Là viên nén chứa levocetirizin dihydroclorid.

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 levocetirizin dihydroclorid, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 1 viên cho vào bình định mức có dung tích thích hợp để được dung dịch có nồng độ 0,1 mg/ml levocetirizin dihydroclorid, thêm nước khoảng 40 % thể tích bình. Lắc để viên rã hoàn toàn, thêm nước đến vạch. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc thích hợp, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Song song tiến hành chuẩn bị dung dịch chuẩn, thay chế phẩm bằng levocetirizin dihydroclorid chuẩn.

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tương tự nhau.

B. 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 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 nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp, bỏ vài mililit dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa levocetirizin dihydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ (L/900) mg/ml, L là hàm lượng ghi trên nhãn của viên tính theo mg.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 230 nm hoặc 231 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan. Dùng cốc đo 1 cm hoặc 2 cm.

Tính lượng levocetirizin dihydroclorid, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ trong levocetirizin dihydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng levocetirizin dihydroclorid, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên hòa tan bằng pha động trong bình định mức thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ levocetirizin dihydroclorid 0,2 mg/ml. Ly tâm lấy phần dịch trong ở phía trên.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - dung dịch acid sulfuric 1 M (93 : 6,6 : 0,4).

Dung dịch A: Dung dịch acid sulfuric 1 M - nước (5,7 : 94,3).

Dung dịch thử: Cho một lượng viên thích hợp (không ít hơn 10 viên) tương đương với 50 mg levocetirizin dihydroclorid vào bình định mức 250 ml. Thêm 20 ml dung dịch A, lắc bằng máy lắc cơ học 15 min. Thêm 150 ml acetonitril (TT), siêu âm 10 min. Để nguội bình về nhiệt độ phòng và thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều. Ly tâm dung dịch thu được trong 5 min, lấy phần dịch trong phía trên.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,2 mg/ml levocetirizin dihydroclorid chuẩn và 0,2 µg/ml clorobenzhydryl piperazin chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,002 mg/ml levocetirizin dihydroclorid chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm).

Cột bảo vệ (0,3 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của levocetirizin.

Thời gian lưu tương đối so với levocetirizin của clorobenzhydryl piperazin khoảng 1,4; của levocetirizin amid khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic levocetirizin và pic clorobenzhydryl piperazin không nhỏ hơn 3,0; hệ số đối xứng của pic levocetirizin không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levocetirizin và diện tích pic clorobenzhydryl piperazin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại lần lượt không lớn hơn 1,0 % và 5,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic levocetirizin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và nồng độ của levocetirizin chuẩn trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Mỗi tạp đơn: Không được quá 0,30 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 % và các pic tạp chất clorobenzhydryl piperazin và levocetirizin amid.

Ghi chú:

Clorobenzhydryl piperazin và levocetirizin amid là các tạp chất đã được kiểm soát ở nguyên liệu, chỉ đưa vào để định tính, không quy định trong thành phẩm.

Levocetirizin amid: (R)-2-(2-{4-[(4-Clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetamid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A, pha động, dung dịch phù hợp hệ thống, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,2 mg/ml levocetirizin dihydroclorid chuẩn trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic levocetirizin và pic clorobenzhydryl piperazin không nhỏ hơn 3,0; hệ số đối xứng của pic levocetirizin không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levocetirizin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của levocetirizin dihydroclorid, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic levocetirizin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử,

LEVODOPA

dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ trong levocetirizin dihydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

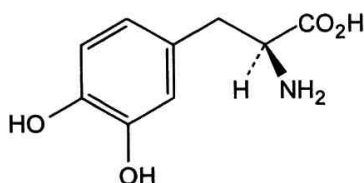
Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

LEVODOPA



$C_9H_{11}NO_4$

P.t.l: 197,2

Levodopa là acid [(2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propanoic], phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_{11}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Dễ tan trong dung dịch acid hydrocloric 1 M và hơi tan trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của levodopa chuẩn.

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được có màu không đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Lắc 0,10 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyl (TT) khoảng 15 min. pH của hỗn dịch thu được từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (TT).

Pha động B: Methanol - dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (18 : 85).

Dung dịch A: Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg tyrosin (TT) (tạp chất B) và 4 mg 3-methoxy-L-tyrosin (L-isomer của tạp chất C) trong 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là di-isobutyloctadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (5 μm), kích thước lỗ xốp 8 nm.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 - 18	90	10
18 - 22	90 → 0	10 → 100
22 - 35	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B và C. Thời gian lưu tương đối so với levodopa (thời gian lưu khoảng 6 min) của tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 2; tạp chất C khoảng 3,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic levodopa và pic tạp chất B ít nhất là 10.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 2,2.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp đơn 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 (1) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).