

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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

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

Tạp chất T: *N,N'*-bis[(1*S*,3*S*,4*S*)-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 chì 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.

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

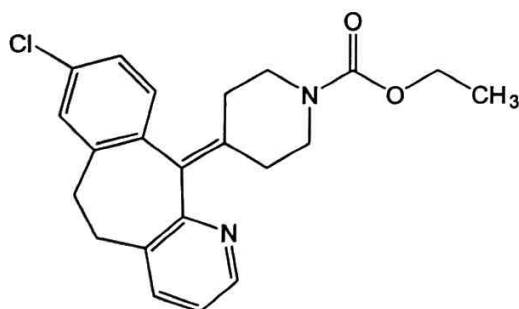
Thuốc điều trị HIV.

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)
	0 - 1	80
Cột	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