

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo losartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic của các tạp chất G, J, K, L và M. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với losartan (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất J khoảng 1,4; tạp chất K khoảng 1,5; tạp chất L khoảng 1,6; tạp chất M khoảng 1,75; tạp chất G khoảng 1,8.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2): Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó, H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất M và H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất M và tạp chất G.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất J, K, L và M: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: 2-butyl-4-cloro-1H-imidazol-5-carbaldehyd.

Tạp chất G: Triphenylmethanol.

Tạp chất J: [2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl acetat.

Tạp chất K: 2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carbaldehyd.

Tạp chất L: [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-1H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol.

Tạp chất M: [2-butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml hỗn hợp đồng thể tích của nước và ethanol 96 % (TT).

Ông thử: 12 ml dung dịch thử.

Ông mẫu: Lắc đều 1,0 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) với 2,0 ml dung dịch thử và 9 ml nước.

Ông trắng: Lắc đều 2,0 ml dung dịch thử và 10 ml nước.

Thêm vào mỗi ống 2 ml dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT). Lắc đều. Tủa tạo thành. Pha loãng mỗi dung dịch thành

40 ml với ethanol 96 % (TT). Tủa tan hoàn toàn. Lắc đều và thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT). Lắc đều ngay. Lọc các dung dịch này qua màng lọc (kích thước lỗ lọc 0,45 μ m). So sánh vết trên màng lọc của các dung dịch. Phép thử chỉ có giá trị khi vết của ống mẫu có màu nâu đen khi so sánh với vết của ống trắng. Vết màu nâu đen của ống thử không được đậm hơn màu của ống mẫu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 75 ml acid acetic khan (TT) và siêu âm trong 10 min. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 23,05 mg $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

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

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LOSARTAN KALI

Là viên nén chứa losartan kali.

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 losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 losartan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A, pha động B, chương trình dung môi, điều kiện sắc ký, dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử: như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động A.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu với pha động A vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử độ nhạy. Trên sắc ký đồ thu được, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính trong lần tiêm đầu tiên không được nhỏ hơn 10. Nếu không đạt,

tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính phải lớn hơn 3 với độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 3 lần tiêm lặp lại phải nhỏ hơn 25 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, độ phân giải giữa hai pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của các pic tương ứng với losartan, 1H-dimer và 2H-dimer không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic losartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

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

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer nếu có không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích các pic tạp chất, bao gồm cả pic 1H-dimer và 2H-dimer và các tạp chất chưa xác định không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Ghi chú:

1H-dimer: [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-1H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol (Tạp chất L).

2H-dimer: [2-butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1H-imidazol-5-yl]methanol (Tạp chất M).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước đã được đuổi khí.

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, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với nước để thu được dung dịch có nồng độ losartan kali khoảng 0,025 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch losartan kali chuẩn trong nước có nồng độ khoảng 0,025 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 256 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng.

Tính lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ trong losartan kali chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,25 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,5 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước. Dung dịch thu được có pH khoảng 7,0.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (15 : 85)

Pha động B: Acetonitril.

Dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan 12 mg losartan kali chuẩn trong bình định mức 50 ml. Thêm 5 ml nước và 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), làm nóng bình ở nhiệt độ 105 °C trong 1 h đến 2 h. Để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm tiếp 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và thêm nước vừa đủ thể tích. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến 6,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) hoặc dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Dung dịch thu được có chứa 1H-dimer và 2H-dimer, dung dịch này có thể hơi đục. Thêm 3 ml acetonitril (TT) vào 7 ml dung dịch trên, trộn đều, thu được dung dịch trong, dùng để thử tính phù hợp của hệ thống.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ losartan kali chuẩn khoảng 0,25 mg/ml trong pha động A.

Dung dịch thử gốc: Chuyển 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm 250 ml pha động A, lắc siêu âm khoảng 15 min, thỉnh thoảng lắc tay trong thời gian siêu âm. Tiếp tục lắc siêu âm thêm 10 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc với pha động A để thu được dung dịch có nồng độ losartan kali khoảng 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành chạy sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt))	Pha động B (% tt/tt))
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, độ phân giải giữa hai pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của các pic tương ứng với losartan, 1H-dimer và 2H-dimer không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic losartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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.

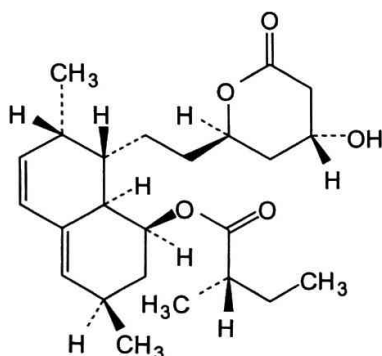
Loại thuốc

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 tĩnh 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: