

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.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg lovastatin chuẩn trong 1 ml acetonitril (TT).

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình đã bão hòa dung môi đến khi dung môi di chuyển được 3/4 chiều dài bản mỏng, để khô ngoài không khí, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lovastatin 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 dung dịch đệm pH 7,0.

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 1,56 g natri dihydrophosphat (TT), 20 g natri laurylsulfat (TT) trong 900 ml nước. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, khuấy đều.

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, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 mg lovastatin chuẩn cho vào bình định mức 500 ml, hòa tan với không quá 20 ml methanol (TT). Pha loãng với môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ lovastatin của dung dịch thử.

Định lượng được chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như trong phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với hỗn hợp dung môi, pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký, cách tiến hành tương tự phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức dung tích thích hợp từ 50 ml, 100 ml,... (tương ứng với viên có hàm lượng 10 mg, 20 mg,...), thêm một lượng thích hợp hỗn hợp dung môi để hòa tan, lắc siêu âm 10 min, để nguội và pha loãng tới vạch bằng cùng hỗn hợp dung môi, trộn đều và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ lovastatin khoảng 40 μ g/ml.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm - methanol (5 : 3 : 1). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,9 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Thêm 3,0 ml acid acetic băng (TT) vào 900 ml nước đựng trong cốc dung tích 1 lít, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT), trộn đều. Chuyển vào bình định mức, thêm nước vừa đủ 1000 ml. Trộn 20 thể tích dung dịch thu được với 80 thể tích acetonitril (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan lovastatin chuẩn trong hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 40 μ g/ml.

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 40 mg lovastatin cho vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml hỗn hợp dung môi, lắc, siêu âm trong 20 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và để yên 30 min, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 200 ml, lắc đều. Lấy một phần dung dịch thu được, ly tâm, lấy 5,0 ml dịch trong cho vào bình định mức 25 ml, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 45 $^{\circ}$ C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực cột phải lớn hơn 3000 số đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng nhỏ hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của pic lovastatin không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong chế phẩm dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát hoặc nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg, 40 mg.