

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 của lopinavir và ritonavir ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lopinavir và ritonavir từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của lopinavir, C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> và ritonavir, C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, 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<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> trong lopinavir chuẩn và C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 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.

**MAGNESI STEARAT**

Magnesi stearat là hỗn hợp các muối của magnesi với các acid béo, chứa những tỷ lệ thay đổi của magnesi palmitat và magnesi stearat có nguồn gốc động vật hoặc thực vật, phải chứa từ 4,0 % đến 5,0 % magnesi (Mg), tính theo chế phẩm đã làm khô. Acid béo chứa không ít hơn 40,0 % acid stearic và tổng lượng acid stearic và acid palmitic không ít hơn 90,0 %.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc gần như trắng, mịn, nhẹ, sờ nhờn tay. Thực tế không tan trong nước và ethanol khan.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: C, D.

Nhóm II: A, B, D.

Dung dịch S: Cho 50 ml ether không có peroxyd (TT) vào 5,0 g chế phẩm, sau đó thêm 20 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và 20 ml nước. Đun nóng dưới ống sinh hàn hồi lưu đến khi hòa tan hoàn toàn. Để nguội, tách riêng lớp nước; lắng lớp ether 2 lần, mỗi lần với 4 ml nước. Gộp tất cả các lớp nước và rửa với 15 ml ether không có peroxyd (TT). Pha loãng lớp nước thành 50,0 ml bằng nước.

A. Bốc hơi lớp ether của quá trình chuẩn bị dung dịch S đến khô và sấy cần ở 100 °C đến 105 °C. Điểm đông đặc của cần không được thấp hơn 53 °C (Phụ lục 6.6).

B. Lấy 0,200 g cần thu được từ mục A, hòa tan trong 25 ml dung môi qui định. Chỉ số acid của các acid béo phải từ 195 đến 210 (Phụ lục 7.2).

C. Trong phần Định lượng acid stearic và acid palmitic, thời gian lưu của 2 pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của 2 pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

D. Thêm 1 ml dung dịch amoniac loãng (TT) vào 1 ml dung dịch S, tua trắng tạo thành, tua này tan khi thêm 1 ml dung dịch amoni clorid (TT). Thêm 1 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 12 % (TT), xuất hiện tua kết tinh màu trắng.

**Giới hạn acid - kiềm**

Hòa 1,0 g chế phẩm trong 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và đun sôi trong 1 min (vừa đun vừa lắc liên tục), để nguội, lọc. Thêm 0,05 ml dung dịch xanh bromothymol (TT<sub>4</sub>) vào 10 ml dịch lọc. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD).

**Clorid**

Không được quá 0,1 %.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch S thành 40 ml bằng nước. Trung hòa bằng acid nitric (TT) nếu cần, sử dụng chỉ thị quỳ (TT). Thêm 1 ml acid nitric (TT), 1 ml dung dịch bạc nitrat (TT) 0,1 M và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Trộn đều, để yên 5 min, tránh ánh sáng. Ống thử không được đục hơn ống mẫu được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện nhưng thay dung dịch thử bằng 1,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (TT).

**Sulfat**

Không được quá 1,0 %.

Pha loãng 6,0 ml dung dịch S thành 40 ml bằng nước. Trung hòa bằng acid hydrocloric (TT) nếu cần, sử dụng chỉ thị quỳ (TT). Thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT), 3 ml dung dịch bari clorid (TT) 12 % và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Trộn đều và để yên 10 min. Độ đục tạo thành trong ống thử không được đậm hơn độ đục trong ống mẫu được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện nhưng thay dung dịch thử bằng 3,0 ml dung dịch acid sulfuric 0,02 M (TT).

**Cadmi**

Không được quá 3 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Chú ý: Dùng nước đã được chạy qua cột chứa các lớp nhựa trao đổi ion có tính acid mạnh và base mạnh để chuẩn bị các dung dịch nước và rửa các dụng cụ thủy tinh trước khi sử dụng. Các thuốc thử phải có hàm lượng cadmi, chì và niken thấp; các dung dịch thuốc thử phải được bảo quản trong bình thủy tinh borosilicat. Ngâm dụng cụ thủy tinh



trong dung dịch acid nitric 8 M (TT) ẩm trong 30 min, rửa bằng nước khử ion.

**Dung dịch mẫu trắng:** Pha loãng 25 ml acid nitric không có cadmi và chì (TT) thành 100,0 ml bằng nước.

**Dung dịch ổn định:** Hòa tan 20 g amoni dihydrophosphat (TT) và 1 g magnesi nitrat (TT) trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Hoặc có thể dùng chất nền ổn định phù hợp theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

**Dung dịch thử:** Cân 100,0 mg chế phẩm và cho vào dụng cụ phá mẫu bằng polytetrafluoroethylen, thêm 2,5 ml acid nitric không có cadmi và chì (TT). Đậy chặt dụng cụ phá mẫu (Chú ý khi sử dụng dụng cụ phá mẫu phải đảm bảo an toàn theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Không dùng các dụng cụ có viền hoặc bọc kim loại có tiếp xúc với huỳnh quang trước đó tránh nguy cơ tạp nhiễm kim loại do acid ăn mòn). Phá mẫu ở 170 °C trong 3 h. Để nguội trong không khí về nhiệt độ phòng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Đặt dụng cụ phá mẫu trong tủ hút và mở cẩn thận vì khí ăn mòn có thể thoát ra. Hòa tan cẩn bằng nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu:** Chuẩn bị dung dịch 0,0030 µg/ml Cd bằng cách pha loãng thích hợp dung dịch cadmi nitrat tetra hydrat (TT) 0,00825 µg/ml trong dung dịch mẫu trắng.

**Dung dịch thử pha loãng:** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.

Chuẩn bị các hỗn hợp gồm dung dịch thử pha loãng, dung dịch đối chiếu và dung dịch mẫu trắng theo các tỷ lệ sau: (1,0 : 0 : 1,0); (1,0 : 0,5 : 0,5); (1,0 : 1,0 : 0). Thêm 50 µl dung dịch ổn định vào mỗi hỗn hợp và trộn đều. Các dung dịch thu được có nồng độ cadmi lần lượt là 0 µg/ml; 0,00075 µg/ml; 0,0015 µg/ml (giữ phần còn lại của dung dịch thử để sử dụng cho thử nghiệm Chì và Niken).

**Điều kiện tiến hành:**

Nguồn bức xạ: Đèn cathod rỗng cadmi.

Bước sóng: 228,8 nm.

Bộ phận hóa hơi nguyên tử là lò graphit.

Giá đỡ mẫu lỏng trong ống graphit được phủ lớp nhiệt phân.

**Cách tiến hành:**

Sử dụng chương trình nhiệt độ được nhà sản xuất máy khuyến cáo. Một ví dụ về các thông số nhiệt độ để phân tích cadmi như sau:

Các giai đoạn	Nhiệt độ cuối cùng (°C)	Thời gian gia nhiệt (s)	Thời gian giữ nhiệt (s)
Làm khô	110	10	20
Tro hóa	600	10	30
Nguyên tử hóa	1800	0	5

### Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

**Chú ý:** Dùng nước đã được chạy qua cột chứa các lớp nhựa trao đổi ion có tính acid mạnh và base mạnh để chuẩn bị các dung dịch nước và rửa các dụng cụ thủy tinh trước khi sử dụng. Các thuốc thử phải có hàm lượng cadmi, chì và niken thấp; các dung dịch thuốc thử phải được bảo quản trong bình thủy tinh borosilicat. Ngâm dụng cụ thủy tinh trong dung dịch acid nitric 8 M (TT) ẩm trong 30 min, rửa bằng nước khử ion.

**Dung dịch mẫu trắng:** Sử dụng dung dịch mẫu trắng ở phép thử Cadmi.

**Dung dịch ổn định:** Sử dụng dung dịch ổn định ở phép thử Cadmi.

**Dung dịch thử:** Sử dụng dung dịch thử ở phép thử Cadmi.

**Dung dịch đối chiếu:** Chuẩn bị dung dịch 0,100 µg/ml Pb bằng cách pha loãng thích hợp dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) trong dung dịch mẫu trắng.

Chuẩn bị các hỗn hợp gồm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch mẫu trắng theo các tỷ lệ sau: (1,0 : 0 : 1,0); (1,0 : 0,5 : 0,5); (1,0 : 1,0 : 0). Thêm 50 µl dung dịch ổn định vào mỗi hỗn hợp và trộn đều. Các dung dịch thu được có nồng độ chì lần lượt là 0 µg/ml; 0,025 µg/ml; 0,05 µg/ml.

**Điều kiện tiến hành:**

Nguồn bức xạ: Đèn cathod rỗng chì.

Bước sóng: 283,3 nm.

Bộ phận hóa hơi nguyên tử là lò graphit.

Giá đỡ mẫu lỏng trong ống graphit được phủ lớp nhiệt phân.

**Cách tiến hành:**

Sử dụng chương trình nhiệt độ được nhà sản xuất khuyến cáo. Một ví dụ về các thông số nhiệt độ để phân tích chì như sau:

Các giai đoạn	Nhiệt độ cuối cùng (°C)	Thời gian gia nhiệt (s)	Thời gian giữ nhiệt (s)
Làm khô	110	10	20
Tro hóa	450	10	30
Nguyên tử hóa	2000	0	5

### Nickel

Không được quá 5 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

**Chú ý:** Dùng nước đã được chạy qua cột chứa các lớp nhựa trao đổi ion có tính acid mạnh và base mạnh để chuẩn bị các dung dịch nước và rửa các dụng cụ thủy tinh trước khi sử dụng. Các thuốc thử phải có hàm lượng cadmi, chì và niken thấp; các dung dịch thuốc thử phải được bảo quản trong bình thủy tinh borosilicat. Ngâm dụng cụ thủy tinh trong dung dịch acid nitric 8 M (TT) ẩm trong 30 min, rửa bằng nước khử ion.

**Dung dịch mẫu trắng:** Sử dụng dung dịch mẫu trắng ở phép thử Cadmi.



**Dung dịch ổn định:** Sử dụng dung dịch ổn định ở phép thử Cadmi.

**Dung dịch thử:** Sử dụng dung dịch thử ở phép thử Cadmi.

**Dung dịch đối chiếu:** Chuẩn bị dung dịch 0,050 µg/ml Ni bằng cách pha loãng thích hợp dung dịch *niken nitrat hexahydrat (TT)* 0,2477 µg/ml trong dung dịch mẫu trắng. Chuẩn bị các hỗn hợp gồm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch mẫu trắng theo các tỷ lệ sau: (1,0 : 0 : 1,0); (1,0 : 0,5 : 0,5); (1,0 : 1,0 : 0). Thêm 50 µl dung dịch ổn định vào mỗi hỗn hợp và trộn đều. Các dung dịch thu được có nồng độ nickel lần lượt là 0 µg/ml; 0,0125 µg/ml; 0,025 µg/ml.

**Điều kiện tiến hành:**

Nguồn bức xạ: Đèn cathod rỗng nickel.

Bước sóng: 232,0 nm.

Bộ phận hóa hơi nguyên tử là lò graphit.

Giá đỡ mẫu lỏng trong ống graphit được phủ lớp nhiệt phân.

**Cách tiến hành:**

Sử dụng chương trình nhiệt độ được nhà sản xuất khuyến cáo. Một ví dụ về các thông số nhiệt độ để phân tích nickel như sau:

Các giai đoạn	Nhiệt độ cuối cùng (°C)	Thời gian gia nhiệt (s)	Thời gian giữ nhiệt (s)
Làm khô	110	10	20
Tro hóa	1000	20	30
Nguyên tử hóa	2300	0	5

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

**Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)**

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không được quá 10<sup>3</sup> CFU/g chế phẩm.

Tổng số nấm: Không được quá 10<sup>2</sup> CFU/g chế phẩm.

Chế phẩm không được có *E.coli*, *Salmonella*.

**Định lượng**

**Magnesi:** Cân 0,500 g chế phẩm vào một bình nón dung tích 250 ml, thêm vào 50 ml hỗn hợp đồng thể tích *n-butanol (TT)* và *ethanol khan (TT)*, 5 ml *amoniac đậm đặc (TT)*, 3 ml *đệm amoniac pH 10,0 (TT)*, 30,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CE)* và 15 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*, đun nóng ở 45 °C đến 50 °C đến khi dung dịch trong và chuẩn độ bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CE)* đến khi màu chuyển từ xanh lam sang tím. Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CE)* tương đương với 2,431 mg magnesi (Mg).

**Acid stearic và acid palmitic**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,10 g chế phẩm bằng 5 ml *dung*

*dịch boron trifluorid trong methanol (TT)* trong bình nón có lắp ống sinh hàn hồi lưu. Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Thêm 4 ml *heptan (TT)* qua ống sinh hàn và đun sôi tiếp 10 min. Để nguội, thêm 20 ml *dung dịch natri clorid bão hòa (TT)*. Lắc và để tách lớp. Gạn lấy lớp dung môi hữu cơ và làm khô qua 0,1 g *natri sulfat khan (TT)* (đã được rửa trước bằng *heptan (TT)*). Lấy 1,0 ml pha loãng với *heptan (TT)* thành 10,0 ml.

**Dung dịch đối chiếu:** Chuẩn bị như dung dịch thử, dùng 50,0 mg acid palmitic chuẩn và 50,0 mg acid stearic chuẩn thay cho chế phẩm.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ *macrogol 20 000 (TT)* (độ dày lớp phim 0,5 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký (TT)*, lưu lượng 2,4 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ buồng tiêm ở 220 °C, nhiệt độ của detector ở 260 °C và nhiệt độ của cột theo chương trình sau:

Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
0 - 2	70
2 - 36	70 → 240
36 - 41	240

**Cách tiến hành:**

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, thời gian lưu tương đối so với methyl stearat: methyl palmitat khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải của pic methyl palmitat và pic methyl stearat ít nhất là 5,0.

Tiến hành tiêm 6 lần dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic methyl palmitat và methyl stearat nhỏ hơn 3,0 %; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic methyl palmitat so với diện tích pic methyl stearat nhỏ hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng (%) của acid stearic và acid palmitic theo phương pháp chuẩn hóa.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

**Loại thuốc**

Tá dược.

**ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU**

Các đặc tính như Phân bố kích thước hạt, diện tích bề mặt riêng có thể liên quan đến việc sử dụng magnesi stearat làm chất làm trơn chảy trong viên nén và nang và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng với yêu cầu và phương pháp phù hợp.

**Phân tích nhiệt (Phụ lục 6.12).**