

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 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (2S)-2-amino-3-(2,4,5-trihydroxyphenyl) propanoic acid.

Tạp chất B: (2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl) propanoic acid (tyrosin).

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) propanoic (3-methoxy-DL-tyrosin).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Hòa tan riêng biệt 200 mg *đồng acetat (TT)* và 387 mg *N,N-dimethyl-L-phenylalanin (TT)* trong 250 ml *nước*, trộn hai dung dịch và điều chỉnh ngay tới pH 4,0 bằng *acid acetic (TT)*, thêm 50 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Trộn đều và lọc.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *D-dopa (TT)* (tạp chất D) trong 10 ml dung dịch thử. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).

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 với thời gian gấp đôi thời gian lưu của levodopa.

Thời gian lưu tương đối so với levodopa (thời gian lưu khoảng 7 min) của tạp chất D khoảng 0,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2). Độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của levodopa ít nhất là 5.

Giới hạn:

Diện tích pic của tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: Acid (2R)-2-amino-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)propanoic (D-dopa).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, đun nóng nếu cần. Thêm 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 19,72 mg $C_9H_{11}NO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị bệnh Parkinson.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN LEVONORGESTREL

Là viên nén chứa levonorgestrel.

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 levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong mục Độ đồng đều hàm lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic levonorgestrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi triển khai: *Methylen clorid - ethyl acetat* (80 : 20).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 5 mg levonorgestrel với 10 ml *cloroform (TT)*, lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 10 ml với *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,01 % levonorgestrel chuẩn trong *methylen clorid (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol 96 % (TT)*, sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường ngay sau khi phun thuốc thử.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hình dạng, màu sắc và R_f phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - nước (100 : 240 : 500).

Dung dịch thử: Thêm 5 ml hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,18 mg levonorgestrel, lắc siêu âm trong 30 min, khuấy kỹ trong 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch ở phía trên, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,004 % ethinylestradiol chuẩn và 0,004 % levonorgestrel chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Spherisorb ODS 2 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của levonorgestrel.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ethinylestradiol và pic levonorgestrel ít nhất là 12.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Với viên hàm lượng levonorgestrel dưới 100 μg

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 500 μl.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levonorgestrel chuẩn pha trong pha động, lắc, siêu âm nếu cần để có dung

dịch gốc có nồng độ levonorgestrel chuẩn chính xác khoảng 300 μg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 0,06 μg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 0,06 μg/ml.

Với viên hàm lượng levonorgestrel lớn hơn hoặc bằng 100 μg

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) có chứa natri laury sulfat (TT) 0,1 %.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 100 μl.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levonorgestrel chuẩn pha trong pha động, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ levonorgestrel chuẩn chính xác khoảng 300 μg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 1,5 μg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 1,5 μg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng levonorgestrel, C₂₁H₂₈O₂, 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).

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Thêm 5,0 ml pha động vào một viên chế phẩm, hòa tan bằng siêu âm trong 45 min (cách khoảng 15 min lại lắc trộn đều), ly tâm và dùng lớp dung dịch phía trên. Nếu cần, pha loãng dung dịch thu được để có nồng độ levonorgestrel 6 μg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 6 μg/ml levonorgestrel chuẩn pha trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Hypersil ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic levonorgestrel

trên 1 m chiều dài cột không nhỏ hơn 5000.

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

Tính hàm lượng levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{28}O_2$ trong levonorgestrel chuẩn.

Định lượng

Sử dụng kết quả trung bình của 10 lần định lượng trong phép thử độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Progestogen.

Hàm lượng thường dùng

0,030 mg; 0,75 mg; 1,5 mg.

VIÊN NÉN LEVOTHYROXIN

Là viên nén chứa levothyroxin natri.

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 levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 levothyroxin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg levothyroxin natri khan, thêm hỗn hợp 3 ml ethanol 50 % (TT) và 0,2 ml acid hydrochloric (TT), đun sôi nhẹ trong 30 s. Để nguội, lọc, thêm vào dịch lọc 0,1 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT) và đun sôi, xuất hiện màu vàng. Để nguội và kiểm hóa bằng dung dịch amoniac 5 M (TT), dung dịch có màu cam.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M có chứa 0,2 % natri lauryl sulfat.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri nhỏ hơn hoặc bằng 50 µg: Cho 2 viên vào một cốc hòa tan.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri lớn hơn 50 µg: Cho 1 viên vào một cốc hòa tan.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - acid phosphoric (700 : 300 : 5).
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ dịch lọc đầu. (Chú ý: Trước khi dùng màng lọc phải kiểm tra sự hấp phụ được chất của màng lọc).

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml levothyroxin natri chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levothyroxin natri chuẩn tương đương nồng độ dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh nitril silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (cột Spherisorb S5 CN là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 500 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levothyroxin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 4,0 %.

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

Tính hàm lượng levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, trong viên dựa vào diện tích các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong levothyroxin natri chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký tiến hành như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,05 M để thu được dung dịch có nồng độ levothyroxin natri khan khoảng 6 µg/ml, lắc siêu âm đến khi viên phân tán hoàn toàn. Để nguội và lắc 2 min, thêm dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,05 M vừa đủ để có nồng độ khoảng 0,0004 % levothyroxin natri khan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,0004 % levothyroxin natri chuẩn trong dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,05 M.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - acid phosphoric (700 : 300 : 5).

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,1 M.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Phân tán một lượng bột viên tương đương 0,1 mg