

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 x 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

levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi pha mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,001 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % liothyronin chuẩn và 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm) (cột Nucleosil 5 CN là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 4. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng levothyroxin natri, C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, 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 C₁₅H₁₀I₄NNaO₄ trong levothyroxin natri chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hormon tuyến giáp.

Hàm lượng thường dùng

50 μg, 100 μg.

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:

Hàm lượng lopinavir, C₃₇H₄₈N₄O₅ và ritonavir, C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, 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 thực hiện như mô tả ở mục 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).

Hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu 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 monodocecyl 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 hàm 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, C₃₇H₄₈N₄O₅ và ritonavir, C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, 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.

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.