

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.

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, C₃₇H₄₈N₄O₅ và ritonavir, C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, 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 C₃₇H₄₈N₄O₅ trong lopinavir chuẩn và C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ 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; lắc 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, tủa trắng tạo thành, tủa này tan khi thêm 1 ml dung dịch amoni clorid (TT). Thêm 1 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 12 % (TT), xuất hiện tủa 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 bromo-thymol (TT₄) vào 10 ml dịch lọc. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CE) 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