

VIÊN NÉN TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT

Là viên nén chứa tenofovir disoproxil fumarat.

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 tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương đương 50 mg tenofovir disoproxil fumarat hòa tan trong vừa đủ 100 ml *methanol* (TT), lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 100 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được và dung dịch chuẩn có nồng độ tenofovir disoproxil fumarat tương đương trong *methanol* (TT) ở khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm (Phụ lục 4.1). Phổ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng tương tự.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng tenofovir disoproxil fumarat chuẩn, hòa tan trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tenofovir disoproxil fumarat khoảng 0,025 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 260 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ trong tenofovir disoproxil fumarat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Hòa tan 1,9 g *amoni acetat* (TT) trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 3,8 bằng *acid acetic* bằng (TT).

Pha động B: *Methanol* (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành một mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 100 mg tenofovir disoproxil fumarat, phân tán trong 50 ml *methanol* (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch có chứa 0,2 % tenofovir disoproxil fumarat chuẩn trong *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg *acid fumaric* (TT) trong vừa đủ 50 ml *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 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	95	5
10	50	50
25	50	50
50	20	80
60	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic tenofovir disoproxil không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết tính trên pic tenofovir disoproxil không nhỏ hơn 2000.

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

Tạp chất bất kỳ: Diện tích pic không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).

Bỏ qua pic tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (1 : 1).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 7,8 g *natri dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước, thêm 1 ml *triethylamin* (TT) và điều chỉnh đến pH 2,3 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %* (TT).

Pha động: *Dung dịch đệm phosphat - acetonitril* (60 : 40).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành một mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, phân tán trong 100 ml dung môi pha mẫu và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng tenofovir disoproxil fumarat chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch 0,120 %. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic tenofovir disoproxil không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết tính trên pic tenofovir disoproxil không nhỏ hơn 2000; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tenofovir disoproxil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tenofovir disoproxil trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ trong tenofovir disoproxil fumarat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.