

VIÊN NÉN DIDANOSIN

Là viên nén chứa didanosin. Viên cần được nhai hoặc phân tán trong nước trước khi uống. 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 didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng didanosin đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký (không cần dùng cột bảo vệ) như mô tả ở phần Định lượng. Thể tích tiêm tương ứng với khoảng 2 µg didanosin.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,8 mg/ml didanosin chuẩn trong nước (bảo quản ở 5 °C, dùng trong vòng 48 h sau khi pha).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng nước để thu được dung dịch có chứa ($L/900$) mg/ml didanosin, L là hàm lượng ghi trên nhãn của viên tính theo mg.

Thời gian chạy sắc ký ít nhất 7 min. Thời gian lưu của didanosin khoảng 4,8 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic didanosin không nhỏ hơn 1000; hệ số đối xứng của pic didanosin không lớn hơn 2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic didanosin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic didanosin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_4O_3$ trong didanosin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,77 g/l amoni acetat (TT) trong nước.

Pha động: Methanol - dung dịch đệm (1 : 99).

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 viên nén, cho vào bình định mức 500 ml. Hòa tan trong 250 ml nước, và thêm nước đến vạch, lắc trong 10 min.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml didanosin.

Dung dịch đối chiếu gốc: Dung dịch chứa 0,125 mg/ml tạp chất A chuẩn của didanosin trong nước (dùng trong vòng 48 h sau khi pha).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch đối chiếu gốc bằng nước để thu được dung dịch chứa 1,5 µg/ml tạp chất A chuẩn của didanosin (dùng trong vòng 48 h kể từ khi pha dung dịch đối chiếu gốc).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Dùng thêm cột bảo vệ thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký khoảng 30 min.

Thời gian lưu của tạp chất A khoảng 1,5 min đến 2,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết tính trên pic tạp chất A không nhỏ hơn 1000; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của tạp chất A trong dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác trong chế phẩm, nếu có, dựa theo phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,7 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng tạp chất (trừ tạp chất A): Không được quá 1,2 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Hypoxanthin.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 6 % (Phụ lục 9.6).

(Lấy 4 viên nén; 130 °C; 16 h).

Khả năng trung hòa acid

Không dưới 17 mEq/viên.

Cân ít nhất 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khối lượng trung bình của một viên vào bình nón dung tích 250 ml. Nếu cần có thể làm ẩm bột viên bằng 5 ml *ethanol* 96 % (TT) (đã được chỉnh đến pH 3,5), trộn đều để làm ẩm bột, thêm 70 ml *nước* và khuấy từ trong 1 min. Thêm 30,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N* (CĐ) vào mẫu thử, vừa thêm vừa khuấy từ liên tục (nếu khả năng trung hòa acid của mẫu thử lớn hơn 25 mEq, dùng 60,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N* (CĐ) và tiến hành điều chỉnh công thức tính cho phù hợp). Khuấy từ trong chính xác 15 min, sau đó ngay lập tức chuẩn độ acid hydrocloric dư bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N* (CĐ) đến pH 3,5 (ổn định trong 10 s đến 15 s), thời gian chuẩn độ không vượt quá 5 min.

Tính số mEq acid đã dùng theo công thức:

$$\text{Tổng mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}})$$

Trong đó:

N_{HCl} : Nồng độ thực của dung dịch acid hydrocloric.

V_{NaOH} : Thể tích dung dịch natri hydroxyd đã dùng.

N_{NaOH} : Nồng độ thực của dung dịch natri hydroxyd.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,77 g/l *amoniacetat* (TT) trong *nước*.

Pha động: *Methanol* - *dung dịch đệm* (5 : 95).

Dung dịch thử gốc: Dùng dung dịch thử gốc ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng *nước* để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml didanosin (dùng trong vòng 72 h sau khi pha).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml didanosin chuẩn trong *nước* (dùng trong vòng 24 h sau khi pha).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Dùng thêm cột bảo vệ thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu của didanosin lớn hơn 3,0 min.

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

Tính hàm lượng phần trăm của didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic didanosin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_4O_3$ trong didanosin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 100 mg.

