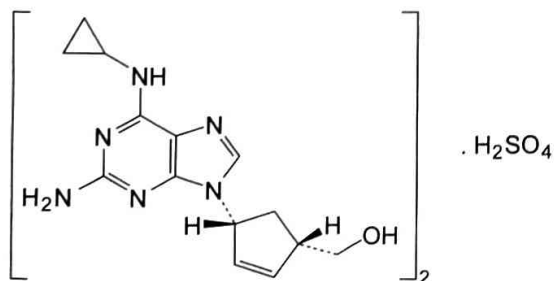


ABACAVIR SULFAT



$C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$

P.t.l: 671

Abacavir sulfat là bis[[[(1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclo-propyl-amino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol] sulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B và D.

Nhóm II: A, C và D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của abacavir sulfat chuẩn.

B. Góc quay cực riêng phải từ $-58,0^\circ$ đến $-54,0^\circ$ (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S để đo.

Dung dịch S: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

D. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Diethylamin - 2-propanol - heptan (0,1 : 15 : 85).

Pha động B: Heptan - 2-propanol (50 : 50).

Dung dịch A: Acid trifluoroacetic - methanol (0,5 : 100).

Dung dịch B: Methanol - 2-propanol - heptan (30 : 30 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 30 ml dung dịch A, lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn, thêm 30 ml 2-propanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng heptan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg abacavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất A và D) trong 1,5 ml dung dịch A. Lắc siêu âm cho tan hoàn toàn, thêm 1,5 ml 2-propanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng heptan (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch B. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là dẫn xuất amylose của silica gel dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang (10 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 286 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 25	100	0
25 - 27	100 → 0	0 → 100
27 - 37	0	100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo abacavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và D.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic abacavir (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic tạp chất D và tạp chất A ít nhất là 1,5; và độ phân giải giữa hai pic tạp chất A và pic abacavir ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: [(1*R*,4*S*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol.

Tạp chất D: [(1*R*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi sử dụng, dùng dụng cụ thủy tinh màu nâu, trung tính.

Pha động A: Pha loãng 0,5 ml acid trifluoroacetic (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động B: Nước - methanol (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lắc siêu âm đến khi chế phẩm tan hoàn toàn.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg abacavir chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất B và D) trong 10,0 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% t/t)	Pha động B (% t/t)
0 - 5	95	5
5 - 25	95 → 70	5 → 30
25 - 40	70 → 10	30 → 90

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo abacavir chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B và D.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic abacavir (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất D khoảng 1,04; tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic abacavir và tạp chất D ít nhất là 1,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

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

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: 6-(cyclopropylamino)-9-[(1R,4S)-4-[[[(2,5-diamino-6-cloropyrimidin-4-yl)oxy]methyl]cyclopent-2-enyl]-9H-purin-2-amin

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 2 ml *dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 60,0 mg chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 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 natri hydroxyd 0,1 N (CD)* tương đương với 33,54 mg $C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng virus HIV.

Chế phẩm

Viên nén, dung dịch uống.

VIÊN NÉN ABACAVIR

Là viên nén bao hoặc không bao chứa abacavir sulfat.

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 abacavir, $C_{14}H_{18}N_6O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel F₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - methanol - dicloromethan* (3 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g abacavir trong 100 ml *nước* và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,23 % abacavir sulfat chuẩn trong *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,23 % abacavir sulfat chuẩn và 0,2 % zidovudin chuẩn trong *nước*.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

B. 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 (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.