

Cách tiến hành:
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,039 % abacavir sulfat chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ abacavir sulfat tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 254 nm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).
Tính lượng abacavir đã hòa tan từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của C₁₄H₁₈N₆O trong abacavir sulfat chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng abacavir, C₁₄H₁₈N₆O, 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).
Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % (tt/tt).
Pha động B: Methanol 85 % (tt/tt).
Dung môi pha mẫu: Dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,3 g abacavir trong 70 ml dung môi pha mẫu trong 30 min, siêu âm 5 min và pha loãng thành 100,0 ml, lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 2,5 mg abacavir chuẩn dùng để định tính pic trong 10,0 ml dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 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)	Ghi chú
0 - 20	95 → 70	5 → 30	Gradient tuyến tính
20 - 35	70 → 10	30 → 90	
35 - 40	10	90	Đẳng dòng
40 - 41	10 → 0	90 → 100	Rửa cột
41 - 50	0	100	
50 - 51	0 → 95	100 → 5	Cân bằng lại
51 - 55	95	5	

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch phân giải phải tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo

abacavir chuẩn dùng để định tính pic. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của abacavir và pic tạp chất D của abacavir ít nhất là 1,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích pic của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,6 %). Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.
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 0,1 g abacavir. Lắc bột với 70 ml dung môi pha mẫu trong 30 min, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,023 % abacavir sulfat chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic abacavir và pic tạp chất D ít nhất là 1,5.
Tính hàm lượng abacavir, C₁₄H₁₈N₆O, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của C₁₄H₁₈N₆O trong abacavir sulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

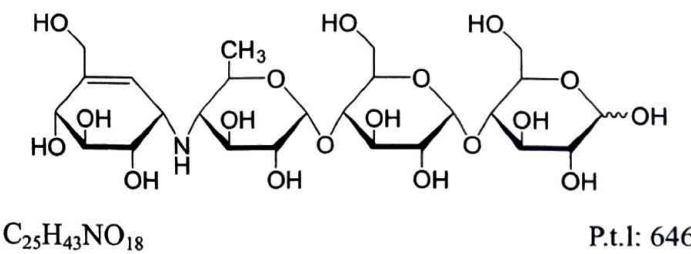
Loại thuốc

Kháng virus HIV.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.

ACARBOSE



Acarbose là O-4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-

D-glucopyranosyl-(1→4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose, được tạo thành bởi một số chủng *Actinoplanes utahensis*, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{43}NO_{18}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hoặc hơi vàng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính

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

B. Trong phần Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

pH

Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +168° đến +183°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng nước và tiến hành đo.

Độ hấp thụ

Không được quá 0,15.

Dùng dung dịch S, đo ở bước sóng 425 nm (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 750 thể tích của acetonitril (TT₁) với 250 thể tích của dung dịch có nồng độ kali dihydrophosphat (TT) 0,060 % và dinatri hydrophosphat dihydrat (TT) 0,035 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác khoảng 100 mg acarbose chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 5,0 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch acarbose chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F và G) trong nước nồng độ khoảng 2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh amino-propylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của acarbose.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo acarbose chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F và G.

Thời gian lưu tương đối so với acarbose (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất F khoảng 1,9; tạp chất G khoảng 2,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo acarbose chuẩn dùng để định tính pic và tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic acarbose.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,63; tạp chất D là 0,75; tạp chất E là 1,25; tạp chất F là 1,25; tạp chất G là 1,25.

Giới hạn:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,5 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,6 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: O-4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-arabino-hex-2-ulopyranose.

Tạp chất B: (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl 4-O-[4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl]- α -D-glucopyranosid.

Tạp chất C: α -D-glucopyranosyl 4-O-[4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl]- α -D-glucopyranosid.

Tạp chất D: 4-O-[4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl]-D-glucopyranose.

Tạp chất E: O-4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-arabino-hex-2-ulopyranose (4-O- α -acarbosyl-D-fructopyranose).

Tạp chất F: O-4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose(4-O- α -acarbosyl-D-glucopyranose).

Tạp chất G: α -D-glucopyranosyl-O-4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosid(α -D-glucopyranosyl α -acarbosid).

Tạp chất H: O-4,6-dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose.

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Chất ức chế alpha-glucosidase; điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ACARBOSE

Là viên nén chứa acarbose.

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 acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 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 nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Định lượng acarbose hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan acarbose chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 50 μ g/ml (với viên hàm lượng 50 mg) hoặc 100 μ g/ml (với viên hàm lượng 100 mg).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Tính lượng acarbose đã hòa tan trong một viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, 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).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 500 mg acarbose vào bình định mức 25 ml, thêm nước lắc để hòa tan và thêm nước đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Thời gian lưu tương đối so với acarbose: Tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2.

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 0,75; tạp chất B là 0,63.