

về nhiệt độ phòng, thêm *acetonitril* (TT) tới vạch, lắc đều, ly tâm dung dịch thu được với tốc độ 10000 r/min trong 10 min. Chuyển 10,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - *acetonitril* (TT) (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,5 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic indapamid từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, từ diện tích pic indapamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ trong indapamid chuẩn.

1 mg indapamid, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, tương đương với 1,0246 mg indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

Bảo quản

Đề ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

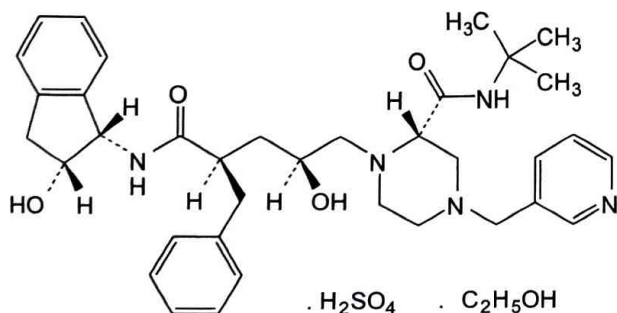
Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu, điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg; 1,5 mg và 2,5 mg, tính theo indapamid hemihydrat.

INDINAVIR SULFAT



$C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4 \cdot C_2H_6O$

P.t.l: 758

Indinavir sulfat là (2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-dimethylethyl)-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-2-carboxamid sulfat ethanolat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol.

Trong quá trình sản xuất phải kiểm tra tạp chất đồng phân đối quang trừ phi quy trình sản xuất đảm bảo chọn lọc được đồng phân.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong heptan.

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 indinavir sulfat chuẩn.

B. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) của chế phẩm đo ở 25 °C, bước sóng 365 nm phải từ +122° đến +129°, tính theo chất khan và không có ethanol.

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Ethanol.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa kali dihydrophosphat (TT) nồng độ 0,27 g/l và dikali hydrophosphat (TT) nồng độ 1,40 g/l; lọc và đuổi khí.

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch A: Hỗn hợp đồng thể tích của pha động A và acetonitril (TT₁), trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4 mg indinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất B, C và E của indinavir) trong dung dịch A và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg *cis*-aminoindanol (tạp chất A) trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 0,25 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) vào 30 mg chế phẩm và để yên ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 h. Thêm hỗn hợp dung môi acetonitril (TT₁) - pha động A (2 : 3) vừa đủ 100 ml, lắc đều (thu được hỗn hợp phân hủy có chứa tạp chất D của indinavir).

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 220 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 sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	80	20
5 - 40	80 → 30	20 → 70
40 - 45	30	70
45 - 47	30 → 80	70 → 20
47 - 52	80	20

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo indinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất B, C và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với indinavir (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,98; tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất E 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 pic của tạp chất C và pic của indinavir ít nhất là 1,8.

Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là dung dịch A, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và dung dịch thử.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 1,8.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

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

Diện tích mỗi pic tạp chất B, C, E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Diện tích mỗi pic tạp chất khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

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

Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (*cis*-aminoindanol).

Tạp chất B: (2S)-1-[(2S,4R)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-N-(1,1-dimethylethyl)piperazin-2-carboxamid.

Tạp chất C: (2S)-1-[(2R,4R)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-N-(1,1-dimethylethyl)-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-2-carboxamid.

Tạp chất D: (3R,5S)-3-benzyl-5-[[[(2S)-2-[(1,1-dimethylethyl)carbamoyl]-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on.

Tạp chất E: (2S)-1,4-bis[(2S,4R)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-N-(1,1-dimethylethyl)piperazin-2-carboxamid.

Tạp chất F: 3-(cloromethyl)pyridin (nicotinyl clorid).

Ethanol

Hàm lượng phần trăm của ethanol phải từ 5,0 % đến 8,0 % (kl/kl).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2)

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 1,0 ml *propanol* (TT) thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1,0 ml *ethanol* khan (TT) thành 200,0 ml bằng nước. Hút 2,0 ml dung dịch thu được và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội, pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50,0 ml nước, thêm 8,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy dài 30 m, đường kính trong 0,53 mm, pha tĩnh là *macrogol* 20.000 (lớp phim dày 1,0 µm).

Khí mang: *Helium* dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 10 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ cột ở 35 °C, nhiệt độ buồng tiêm ở 140 °C và nhiệt độ detector ở 220 °C.

Thể tích tiêm: 1,0 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của ethanol trong khoảng từ 2 min đến 4 min, độ phân giải giữa pic tương ứng với ethanol và propanol ít nhất bằng 5,0.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm (kl/kl) của ethanol trong chế phẩm, tỷ trọng của ethanol là 0,790 g/ml.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).

Dung dịch B: Thêm 20 ml *dibutylamoni phosphat* loại dùng tạo cặp ion vào 1000 ml nước, điều chỉnh về pH 6,5 bằng dung dịch *natri hydroxyd* 1 M (TT).

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch B (45 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg *indinavir* chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký các dung dịch chuẩn và dung dịch thử với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic *indinavir* (thời gian lưu của pic *indinavir* khoảng 10 min).

Tính hàm lượng phần trăm *indinavir* sulfat, $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic *indinavir* trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{36}H_{47}N_5O_4$ trong *indinavir* chuẩn nhân với hệ số hiệu chỉnh 1,1598.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế enzym protease, kháng HIV.

Chế phẩm

Nang.

NANG INDINAVIR

Là nang cứng chứa *indinavir* sulfat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng *indinavir*, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g *indinavir* sulfat với 80 ml nước để hòa tan. Pha loãng bằng nước vừa đủ 100 ml và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 200 nm đến 300 nm phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 260 nm.

B. 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 *indinavir* trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy, sử dụng dụng cụ giữ mẫu.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 3,8.

Dung dịch đệm pH 3,8: Hòa tan 21 g *acid citric* (TT) trong 880 ml nước, điều chỉnh đến pH $3,8 \pm 0,05$ bằng dung dịch *natri hydroxyd* 50 % và pha loãng bằng nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ *indinavir* phù hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 260 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng *indinavir*, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, hòa tan trong mỗi viên so sánh với dung dịch *indinavir* sulfat chuẩn có nồng độ *indinavir* tương đương trong dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng *indinavir*, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, 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 phosphat pH 7,5: Hòa tan 8,7 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH $7,5 \pm 0,05$ bằng dung dịch *acid phosphoric* loãng (TT) và pha loãng bằng nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 7,5.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril* - dung dịch đệm phosphat pH 7,5 (40 : 60).

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác một lượng *indinavir* sulfat chuẩn, tương ứng với khoảng 50 mg *indinavir*, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung môi pha mẫu và lắc kỹ để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Trộn đều bột thuốc của không dưới 20 nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg *indinavir*, vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 10 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Cân chính xác một lượng *indinavir* sulfat chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg *indinavir* và 5 mg *indinavir* 4-epimer chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch.

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: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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