

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:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	80	20
3 - 5	80 → 65	20 → 35
5 - 11	65	35
11 - 17	65 → 30	35 → 70
17 - 20	30	70
20 - 21	30 → 80	70 → 20
21 - 25	80	20

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch kiểm tra tính phù hợp hệ thống: số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic indinavir không được dưới 10.000; hệ số đối xứng của pic indinavir không được quá 1,5; và độ phân giải giữa pic của indinavir và indinavir 4-epimer phải không dưới 1,5.

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

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, ngoại trừ pic chính và các pic xuất hiện tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, diện tích của bất kỳ pic nào khác đều không được lớn hơn 1,0 % và tổng diện tích của tất cả các pic đó không được lớn hơn 2,5 %, áp dụng theo phương pháp chuẩn hóa.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,5 (40 : 60).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng indinavir sulfat chuẩn, tương ứng với khoảng 50 mg indinavir vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động và lắc kỹ để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Lấy 20 nang, cân xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg indinavir vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic indinavir không được dưới 6000; hệ số đối xứng của pic indinavir không được lớn hơn 1,5; độ lệch

chuẩn tương đối của diện tích pic indinavir không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng indinavir, C₃₆H₄₇N₅O₄, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic indinavir thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₃₆H₄₇N₅O₄ trong indinavir sulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

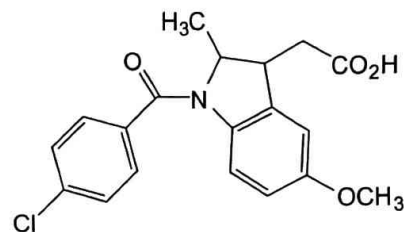
Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.

INDOMETHACIN



C₁₉H₁₆ClNO₄

P.t.l: 357,8

Indomethacin là acid [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl] acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₉H₁₆ClNO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng đến vàng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của indomethacin chuẩn. Tiến hành đo mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn không kết tinh lại.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0025 % trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 9), được đo trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 350 nm, cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 318 nm. A (1 %, 1 cm) ở cực đại từ 170 đến 190.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT), đun nóng nhẹ nếu cần. Lấy 0,1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT) 25 % và 3 thể tích dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm 2 ml dung dịch acid