

trong dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ danh định của telmisartan trong dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất A của benzothiadiazin: Không được quá 1,0 %.

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

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,2 % với các tạp chất phân hủy liên quan đến telmisartan và không được quá 1,5 % với các tạp chất phân hủy liên quan đến hydrochlorothiazid.

Ghi chú:

Tạp chất A của benzothiadiazin: 4-Amino-6-cloro-1,3-benzen-disulfonamid.

Định lượng

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

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải của pic hydrochlorothiazid và pic tạp chất A của benzothiadiazin không nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích telmisartan và pic hydrochlorothiazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, và telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic hydrochlorothiazid, telmisartan thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của hydrochlorothiazid, telmisartan trong dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

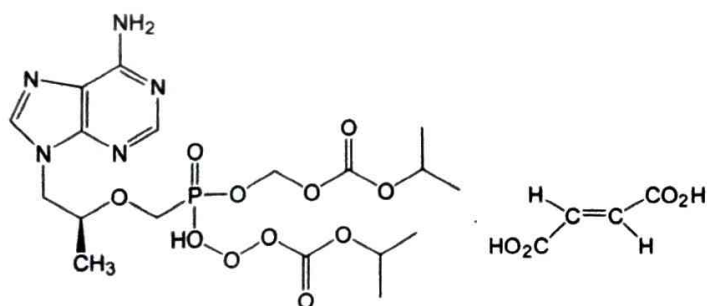
Loại thuốc

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II phối hợp lợi tiểu nhóm thiazid. Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

Telmisartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg; 80 mg/12,5 mg; 80 mg/25 mg.

TENOFVIR DISOPROXIL FUMARAT



$C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$

P.t.l: 635,5

Tenofovir disoproxil fumarat là muối của bis({[(1-methylethoxy)carbonyl]oxy}methyl){[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonat (ester) và acid fumaric, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh, có thể ở dạng đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng. Tan trong methanol, khó tan trong nước và rất khó tan trong dicloromethan.

Sản xuất

Phương pháp sản xuất phải được thẩm định để đảm bảo nếu được tiến hành kiểm tra thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu sau:

Tạp chất K (9-propenyladenin): Không được quá 5 ppm, dùng phương pháp thích hợp.

Tạp chất G (đồng phân đối quang S của tenofovir disoproxil): Không được quá 1,0 %, dùng phương pháp sắc ký sử dụng cột tách đồng phân đối quang.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của tenofovir disoproxil fumarat chuẩn hoặc phổ đối chiếu của tenofovir disoproxil fumarat.

Nếu phổ không phù hợp thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong một lượng nhỏ methanol (TT), bốc hơi đến gần, dùng cần thu được để ghi lại phổ mới.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 10 mg/ml tenofovir disoproxil fumarat chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô hoàn toàn và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ đậm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Heptan - acid acetic băng - dicloromethan (50 : 30 : 20).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong ethanol (TT).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 2 mg/ml acid fumaric (TT) chuẩn trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 10 cm. Lấy bản mỏng ra để khô hoàn toàn và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Một trong các vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ đậm.

D. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chứa 25 µg/ml chế phẩm trong nước khi đo ở dải bước sóng từ 220 nm đến 320 nm phải cho một cực đại hấp thụ ở 261 nm và độ hấp thụ riêng tại bước sóng này phải từ 230 đến 250.

Góc quay cực riêng

Từ -15° đến -20°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch chứa 10,0 mg/ml trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tiến hành phép thử ngay khi chuẩn bị dung dịch xong.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Hòa tan 3,50 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,70 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 6,0 - nước (2 : 20 : 78).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 6,0 - nước (65 : 20 : 15).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 1,0 mg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử trong nước để thu được dung dịch chứa 5 µg/ml tenofovir disoproxil fumarat.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,2 mg/ml acid fumaric (TT) trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Đun nóng cẩn thận dung dịch thử trong cách thủy sôi trong 20 min.

Bảo quản các dung dịch ở 6 °C hoặc sử dụng buồng tiệt có làm lạnh.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm). Nhiệt độ cột: 30 °C.

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:

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	81	19
5 - 40	81 → 49	19 → 51
40 - 60	49 → 0	51 → 100
60 - 65	0	100
65 - 70	0 → 81	100 → 19
70 - 80	81	19

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (3).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic chính (thời gian lưu khoảng 40 min) và pic tạp chất A (có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 0,5) không nhỏ hơn 25. Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với tenofovir disoproxil (thời gian lưu khoảng 40 min) của fumarat khoảng 0,15.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích pic của bất kỳ tạp đơn nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không có quá 2 pic tạp chất có diện tích lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,5 %).

Bỏ qua bất kỳ pic nào tương ứng với pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và 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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1-methylethyl) (8R)-9-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-hydroxy-8-methyl-5-oxo-2,4,7-trioxo-5-λ⁵-phosphonanooat (tenofovir monosoproxil).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Dùng 1,0 g chế phẩm trong 30 ml methanol (TT) để chuẩn bị mẫu thử và tiến hành thử theo Phương pháp 2. Dùng 10,0 ml dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

VIÊN NÉN TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,40 g chế phẩm trong 30 ml acid acetic băng (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 63,55 mg tenofovir disoproxil fumarat ($C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT

Là viên nén chứa tenofovir disoproxil fumarat. 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 tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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.
B. Lấy một lượng bột viên tương đương 50 mg tenofovir disoproxil fumarat hòa tan trong vừa đủ 100 ml methanol (TT), lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 100 ml bằng methanol (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử được và dung dịch chuẩn có nồng độ tenofovir disoproxil fumarat tương đương trong methanol (TT) ở khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm (Phụ lục 4.1). Phổ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng tương tự.

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: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng tenofovir

disoproxil fumarat chuẩn, hòa tan trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tenofovir disoproxil fumarat khoảng 0,025 mg/ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 260 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Tính lượng tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ trong tenofovir disoproxil fumarat chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, 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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động A: Hòa tan 1,9 g amoni acetat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 3,8 bằng acid acetic băng (TT).
Pha động B: Methanol (TT).
Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành một mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 100 mg tenofovir disoproxil fumarat, phân tán trong 50 ml methanol (TT) và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch có chứa 0,2 % tenofovir disoproxil fumarat chuẩn trong methanol (TT).
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng methanol (TT).
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg acid fumaric (TT) trong vừa đủ 50 ml methanol (TT).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).
Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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)
0	95	5
10	50	50
25	50	50
50	20	80
60	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic tenofovir disoproxil không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết tính trên pic tenofovir disoproxil không nhỏ hơn 2000.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp đơn bất kỳ: Diện tích pic không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %).