

DIDANOSIN

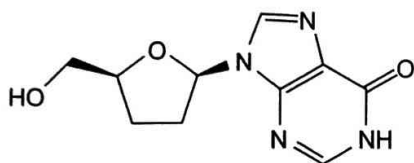
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Nang, bột pha tiêm.

DIDANOSIN



$C_{10}H_{12}N_4O_3$

P.t.l: 236,2

Didanosin là 2',3'-dideoxyinosin, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}N_4O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng ngà. Rất tan trong dimethyl sulfoxid, hơi tan trong nước, khó tan trong aceton và trong methanol.

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 didanosin chuẩn.

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.

Góc quay cực riêng

Từ -28° đến -24°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong nước, đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,77 g/l amoni acetat (TT) trong nước.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 19).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 3).

Dung môi pha mẫu: Điều chỉnh pH của dung dịch đệm đến pH 9 bằng dung dịch chứa natri hydroxyd (TT). Chuẩn bị hỗn hợp acetonitril - dung dịch đệm pH 9 (1 : 19).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,5 mg/ml didanosin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 5 µg/ml tạp chất A chuẩn của didanosin; 1,5 µg/ml didanosin chuẩn và 1,5 µg/ml tạp chất B chuẩn của didanosin trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 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	100	0
15	100	0
20	0	100
30	0	100
35	100	0
45	100	0

Thời gian lưu tương đối so với didanosin (thời gian lưu khoảng 6 min đến 7,5 min): Tạp chất A khoảng 0,28; inosin khoảng 0,39; 2'-deoxyinosin khoảng 0,45; 3'-deoxyinosin khoảng 0,51; 2',3'-anhydroinosin khoảng 0,59; dideoxydideoxyinosin khoảng 0,81; tạp chất B khoảng 2,1; 5'-deoxydideoxyadenosin khoảng 3,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic didanosin và pic dideoxydideoxyinosin không nhỏ hơn 3,0; số đĩa lý thuyết tính trên pic dideoxydideoxyinosin không nhỏ hơn 6000. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp đơn khác trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic didanosin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của didanosin trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

2'-Deoxyinosin: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất B, inosin, 3'-deoxyinosin; 2',3'-anhydroinosin; dideoxydideoxyinosin; 5'-deoxydideoxyadenosin: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Hypoxanthin.

Tạp chất B: 2',3'-Dideoxyadenosin.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 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).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,77 g/l *amoni acetat* (TT) trong nước.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 21).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong nước (lắc kỹ trong 1 h để hòa tan hoàn toàn).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml didanosin chuẩn trong nước.

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu của didanosin khoảng từ 7 min đến 11 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic didanosin không nhỏ hơn 6000; hệ số đối xứng của pic didanosin không lớn hơn 2,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic didanosin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic didanosin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_4O_3$ trong didanosin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN DIDANOSIN

Là viên nén chứa didanosin. Viên cần được nhai hoặc phân tán trong nước trước khi uống.

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 didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng didanosin đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký (không cần dùng cột bảo vệ) như mô tả ở phần Định lượng. Thể tích tiêm tương ứng với khoảng 2 µg didanosin.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,8 mg/ml didanosin chuẩn trong nước (bảo quản ở 5 °C, dùng trong vòng 48 h sau khi pha).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng nước để thu được dung dịch có chứa (L/900) mg/ml didanosin, L là hàm lượng ghi trên nhãn của viên tính theo mg.

Thời gian chạy sắc ký ít nhất 7 min. Thời gian lưu của didanosin khoảng 4,8 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic didanosin không nhỏ hơn 1000; hệ số đối xứng của pic didanosin không lớn hơn 2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic didanosin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic didanosin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_4O_3$ trong didanosin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, 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: Dung dịch chứa 0,77 g/l *amoni acetat* (TT) trong nước.

Pha động: Methanol - dung dịch đệm (1 : 99).

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 viên nén, cho vào bình định mức 500 ml. Hòa tan trong 250 ml nước, và thêm nước đến vạch, lắc trong 10 min.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml didanosin.

Dung dịch đối chiếu gốc: Dung dịch chứa 0,125 mg/ml tạp chất A chuẩn của didanosin trong nước (dùng trong vòng 48 h sau khi pha).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch đối chiếu gốc bằng nước để thu được dung dịch chứa 1,5 µg/ml tạp chất A chuẩn của didanosin (dùng trong vòng 48 h kể từ khi pha dung dịch đối chiếu gốc).