

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

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

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymine).

Tạp chất B: 1-(2-deoxy-β-D-threo-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3'-epithymidine).

Tạp chất C: 1-(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymidine).

Tạp chất D: 1-[(2*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất E: 1-(2,3-dideoxy-α-D-glycero-pent-2-enofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (stavudin anomer a).

Tạp chất F: 1-(3,5-anhydro-2-deoxy-β-D-threo-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất G: 5'-O-[(2*S*,5*R*)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl]-3'-epithymidine.

Tạp chất H: 1-[2-deoxy-5-O-(1-methylethyl)-β-D-erythro-pentofuranosyl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Nước

Không được quá 0,5 % (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). Các dung dịch được pha ngay trước khi dùng hoặc phải bảo quản ở 2 °C đến 8 °C đến khi dùng.

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg stavudin chuẩn trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg thymine (TT) và 7,5 mg thymidine (TT) trong nước và pha loãng thành

100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (3,3 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu của stavudin từ 2,8 min đến 5,0 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic stavudin không được quá 1,6. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của thymine với pic của thymidine ít nhất là 3,5.

Tính hàm lượng của stavudin, C₁₀H₁₂N₂O₄, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic stavudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₁₀H₁₂N₂O₄ trong stavudin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng và ẩm.

Loại thuốc

Kháng HIV.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN STAVUDIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa stavudin.

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 stavudin, C₁₀H₁₂N₂O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 0,05 g stavudin, với 100 ml nước, lọc và pha loãng 5 ml dịch lọc thành 50 ml với nước. Tiếp tục pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng nước. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 200 nm đến 300 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch stavudin chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.

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 stavudin 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 dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 75 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, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng stavudin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được một dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ stavudin trong dung dịch thử.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.
Tính lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, đã hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic stavudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.
Yêu cầu:
Không ít hơn 70 % (Q) lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, 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).
Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,1 M (TT).
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng stavudin chuẩn và thymin chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, khoảng 0,2 mg/ml và nồng độ thymin khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 50 mg stavudin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml nước và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.
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 270 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	95	5
5	95	5
25	20	80
30	20	80
31	95	5
35	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic stavudin và pic thymin không được dưới 7000; hệ số đối xứng của pic stavudin và pic thymin không được lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.
Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Pic tương ứng với thymin: không được lớn hơn 3,0 %.
Bất kỳ tạp đơn nào khác (trừ thymin): không được lớn hơn 0,5 %.
Tổng tất cả các tạp chất: không được lớn hơn 4,0 %.
Bỏ qua các pic của dung môi và pic tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,1 M (5 : 95).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng stavudin chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ stavudin khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg stavudin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml nước và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc với nước vừa đủ 25,0 ml.
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 270 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 μl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic stavudin không được nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic stavudin không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic stavudin 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 stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic stavudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng HIV.

Hàm lượng thường dùng
30 mg và 40 mg.