

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng của pic telmisartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic telmisartan thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{33}H_{30}N_4O_2$ trong telmisartan chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT_1).

Hàm lượng thường dùng

20 mg; 40 mg; 80 mg.

**VIÊN NÉN TELMISARTAN VÀ
HYDROCHLOROTHIAZID**

Là viên nén chứa telmisartan và hydrochlorothiazid. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, từ 90,0 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại xác định trên hai pic chính của dung dịch thử phải giống với phổ hấp thụ tử ngoại xác định trên hai pic tương ứng của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 7,5.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Dung dịch đệm pH 7,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,56 g natri hydroxyd (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT).

Cách tiến hành:

Xác định lượng telmisartan và hydrochlorothiazid đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, thêm 2 ml triethylamin (TT) và điều chỉnh đến pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ vài mililit dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn gốc telmisartan: Cân chính xác khoảng 45 mg telmisartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml methanol (TT), lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn và thêm môi trường hòa tan đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc hydrochlorothiazid: Cân chính xác khoảng 56 mg hydrochlorothiazid chuẩn và chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 100 ml methanol (TT), lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn và thêm môi trường hòa tan đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Pha loãng từ dung dịch chuẩn gốc telmisartan và dung dịch chuẩn gốc hydrochlorothiazid bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan và hydrochlorothiazid tương ứng với dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Thời gian chạy sắc ký gấp ít nhất 1,7 lần thời gian lưu của telmisartan.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của hai pic telmisartan và hydrochlorothiazid không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1500 với cả telmisartan và hydrochlorothiazid; và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic telmisartan và pic hydrochlorothiazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, và hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic telmisartan, hydrochlorothiazid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn tương ứng và nồng độ telmisartan, hydrochlorothiazid trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, và hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 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).

Pha động A: Dung dịch chứa 2,0 g/L amoni dihydrophosphat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol - acetonitril (1 : 1).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch natri hydroxyd 0,005 M (TT) trong methanol (TT).

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 1 viên cho vào bình định mức dung tích phù hợp, thêm dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) (khoảng 5 % thể tích bình). Thêm methanol (TT) (khoảng 80 % thể tích bình), siêu âm 10 min và lắc mạnh 30 min, để nguội bình về nhiệt độ phòng sau đó thêm methanol (TT) đến vạch, trộn đều. Nồng độ telmisartan thu được khoảng 1,6 mg/ml (nồng độ hydrochlorothiazid phụ thuộc vào hàm lượng trên nhãn). Ly tâm dung dịch thu được ở tốc độ quay 4000 rpm.

(Chú ý, không kéo dài thời gian siêu âm, duy trì nhiệt độ bề siêu âm không quá 22 °C).

Dung dịch thử: Pha loãng 1 ml dung dịch thử gốc thành 5 ml bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (1 : 1).

Dung dịch đối chiếu gốc (1): Dung dịch chứa 0,025 mg/ml tạp chất A chuẩn của benzothiadiazin trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu gốc (1) thành 20 ml bằng dung môi pha mẫu (chứa 1,25 µg/ml tạp chất A chuẩn của benzothiadiazin). Tiếp tục pha loãng dung dịch thu được bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (1 : 1) để thu được dung dịch có nồng độ tạp chất A chuẩn của benzothiadiazin là 0,25 µg/ml (với viên nén hàm lượng 80 mg/12,5 mg) hoặc 0,5 µg/ml (với viên nén hàm lượng 40 mg/12,5 mg và 80 mg/25 mg).

Dung dịch đối chiếu gốc (2): Dung dịch chứa 1,6 mg/ml hoặc 3,2 mg/ml (cho viên nén hàm lượng 80 mg/12,5 mg) telmisartan chuẩn, 0,5 mg/ml hydrochlorothiazid chuẩn và 2,5 µg/ml tạp chất A chuẩn của benzothiadiazin [pha từ dung dịch đối chiếu gốc (1)] trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu gốc (2) bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (1 : 1) để thu được dung dịch chứa 0,32 mg/ml telmisartan, 0,1 mg/ml hydrochlorothiazid và 0,5 µg/ml tạp chất A chuẩn của benzothiadiazin (với viên nén hàm lượng 80 mg/25 mg và 40 mg/12,5 mg). Hoặc dung dịch chứa 0,32 mg/ml telmisartan, 0,05 mg/ml hydrochlorothiazid và 0,25 µg/ml tạp chất A chuẩn của benzothiadiazin (với viên nén hàm lượng 80 mg/12,5 mg).

Dung dịch đối chiếu gốc (3): Dung dịch chứa 1,6 mg/ml telmisartan chuẩn, 0,5 mg/ml hydrochlorothiazid chuẩn trong dung môi pha mẫu (với viên nén hàm lượng 40 mg/12,5 mg và 80 mg/25 mg) hoặc dung dịch chứa 1,6 mg/ml telmisartan chuẩn, 0,25 mg/ml hydrochlorothiazid chuẩn trong dung môi pha mẫu (với viên nén hàm lượng 80 mg/12,5 mg).

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 10 ml dung dịch đối chiếu gốc (3) thành 100 ml bằng dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 2,0 ml dung dịch đối chiếu gốc (1) và pha loãng thành 100 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 5 ml bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (1 : 1).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm với hydrochlorothiazid và 298 nm với telmisartan.

Detector DAD cho phần Định tính.

Tốc độ dòng: 1,2 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	85	15
3,50	85	15
3,51	45	55
7,70	45	55
7,71	20	80
12,0	20	80
12,1	85	15
15,5	85	15

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử độ nhạy.

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 pic telmisartan và pic hydrochlorothiazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu của các pic telmisartan, pic hydrochlorothiazid và pic tạp chất A của benzothiadiazin không nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A của benzothiadiazin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), nồng độ tạp chất A của benzothiadiazin trong dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ danh định của hydrochlorothiazid trong dung dịch thử.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất phân hủy liên quan đến hydrochlorothiazid trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 270 nm, diện tích pic hydrochlorothiazid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), nồng độ của hydrochlorothiazid trong dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ danh định của hydrochlorothiazid trong dung dịch thử.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất phân hủy liên quan đến telmisartan trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 298 nm, diện tích pic telmisartan trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), nồng độ của telmisartan

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.

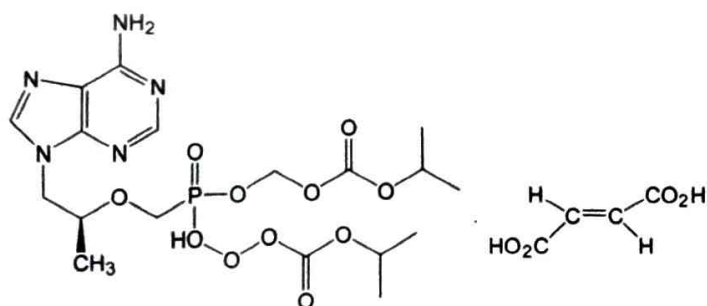
Loại thuốc

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 cồn 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).