

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT₁) (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,5 mg chế phẩm trong 10 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của zidovudin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin (thời gian lưu khoảng 1,5 min) của tạp chất D khoảng 2,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic zidovudin và pic tạp chất D ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của tạp chất D trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Từng tạp đơn: Không được quá 0,10 %.

Bò qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Bò qua các pic rửa giải trước pic của tạp chất D.

Tổng tạp chất ở cả 2 phép thử A và B: Không được quá 1,0 %.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

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).

Điều kiện sắc ký, pha động như mô tả ở phép thử A trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng phần trăm của zidovudin, C₁₀H₁₃N₅O₄, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của C₁₀H₁₃N₅O₄ trong zidovudin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Chế phẩm

Viên nén, nang, dung dịch uống.

DUNG DỊCH UỐNG ZIDOVUDIN

Là dung dịch thuốc uống chứa zidovudin trong dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận “Dung dịch thuốc” (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng zidovudin, C₁₀H₁₃N₅O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silicagel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Di chloromethan - methanol - acid acetic băng* (90 : 10 : 3).

Dung dịch đối chiếu: Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong *methanol* (TT) có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm chứa 20 mg zidovudin thành 20 ml với *methanol* (TT). Lọc nếu cần.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R_f.

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH (Phụ lục 6.2)

Từ 3,0 đến 4,0.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ zidovudin 0,2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1 mg thymin chuẩn (tạp chất C của zidovudin), trong 10 ml pha động. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 10 ml đã chứa sẵn 5 mg zidovudin chuẩn, hòa tan và thêm vừa đủ đến định mức bằng pha động.

Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Hòa tan tất cả các thành phần tá dược (bao gồm cả các parahydroxy benzoat) bằng dung môi thích hợp (dung môi sử dụng trong công thức bào chế) để thu được dung dịch có nồng độ các chất này giống như chế phẩm. Pha loãng dung dịch thu được với pha động như cách pha dung dịch thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu và dung dịch giả dược. Thời gian chạy sắc ký dung dịch thử gấp 4 lần thời gian lưu của zidovudin. Với chế phẩm chứa các chất bảo quản parahydroxybenzoat, tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của zidovudin để rửa giải hết các tá dược này ra khỏi cột sắc ký.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối của các pic thu được so với pic zidovudin (thời gian lưu khoảng 12 min) như sau: Tạp chất C (thymin) khoảng 0,3, tạp chất A (stavudin) khoảng 0,4 và tạp chất B khoảng 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic zidovudin không nhỏ hơn 5,0; giữa pic zidovudin và tạp chất B không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0.

Giới hạn: Đáp ứng yêu cầu A và B dưới đây. Nếu không có đầy đủ các thông tin về tá dược hoặc sắc ký đồ của dung dịch giả dược cho pic có thời gian lưu trùng với bất cứ pic nào trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hoặc có bất cứ ảnh hưởng nào do tá dược thì chỉ áp dụng yêu cầu A.

A. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất C, sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh 0,6, không lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (3,0 %).

B. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào đều không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (1,0 %) và không nhiều hơn 1 pic phụ có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (0,5 %). Tổng diện tích pic tạp chất C (sau khi nhân với hệ số đáp ứng 0,6) và diện tích của tất cả các pic phụ khác ngoài pic chính không lớn hơn 12 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (6,0 %). Bỏ qua các pic có thời gian lưu trùng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch giả dược, các pic có thời gian lưu tương đối so với zidovudin lớn hơn 2,0 (tương ứng với các pic parahydroxybenzoat) và bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *Dung dịch đệm pH 5,3* (20 : 80).

Dung dịch đệm pH 5,3: *Dung dịch natri acetat 0,045 M*, điều chỉnh đến pH 5,3 với *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Xác định khối lượng riêng của dung dịch thuốc (Phụ lục 6.5). Cân một lượng dung dịch thuốc tương ứng với 20 mg zidovudin vào bình định mức 100 ml, thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg thymin chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức dung tích 50 ml và thêm dung dịch thử vừa đủ đến định mức.

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 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic thymin so với pic zidovudin (thời gian lưu khoảng 12 min) là 0,3. Độ phân giải giữa pic thymin và pic zidovudin không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong zidovudin chuẩn và khối lượng riêng của dung dịch thuốc, tính hàm lượng zidovudin trong dung dịch thuốc so với lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

50 mg/5 ml.

VIÊN NÉN ZIDOVUDIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa zidovudin.

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 zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung môi pha mẫu: *Methanol* - *nước* (75 : 25).