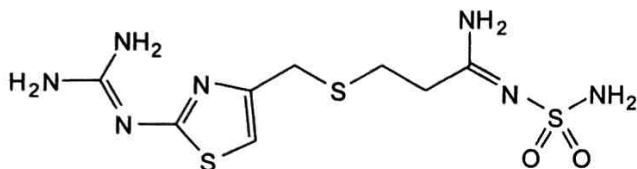


FAMOTIDIN



$C_8H_{15}N_7O_2S_3$

P.t.l: 337,4

Famotidin là 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulphonyl]-N'-sulphamoylpropanimidamid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể đa hình màu trắng hoặc trắng ngà. Rất khó tan trong nước và ethanol tuyệt đối, dễ tan trong acid acetic băng, thực tế không tan trong ethyl acetat, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của famotidin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn khác nhau thì lắc riêng rẽ 0,10 g chế phẩm và 0,10 g chất chuẩn trong 5 ml nước. Đun tới sôi rồi để nguội, cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo sự kết tinh. Lọc, rửa các tinh thể thu được bằng 2 ml nước đá và sấy ở 80 °C dưới áp suất không quá 0,67 kPa trong 1 h. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cặn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT), đun nóng đến 40 °C (nếu cần) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 6 thể tích methanol (TT), 94 thể tích acetonitril (TT) và 900 thể tích dung dịch natri hexansulfonat 0,1882 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid acetic (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 12,5 mg chế phẩm vào pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất D chuẩn của famotidin trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 0,50 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg famotidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp

chất A, B, C, D, F và G) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

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)	Tốc độ dòng (ml/min)
0 - 23	100 → 96	0 → 4	1
23 - 27	96	4	1 → 2
27 - 47	96 → 78	4 → 22	2

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo famotidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) để định tính các pic tạp chất A, B, C, F và G; sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính pic tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với famotidin (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất G khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thời gian lưu của famotidin khoảng từ 19 min đến 23 min trên tất cả các sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của famotidin với pic của tạp chất D ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,9; tạp chất B là 2,5; tạp chất C là 1,9; tạp chất F là 1,7; tạp chất G là 1,4.

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu có, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất A, B, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfonyl]propanimidamid.

Tạp chất B: 3,5-bis[2-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-4H-1,2,4,6-thiatriazin 1,1-dioxid.

Tạp chất C: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]-N-sulfamoylpropanamid.

Tạp chất D: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanamid.

Tạp chất E: 2,2'-[disulfanediylbis(methylenthiazol-4,2-diyl)]diguandin.

Tạp chất F: Acid 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanoic.

Tạp chất G: N-cyano-3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanimidamid.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8.

Hỗn hợp dung môi: Dimethylformamid - nước (30 : 70).

Dùng 0,5 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C; áp suất không quá 0,67 kPa; 5 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm kết thúc 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 16,87 mg C₈H₁₅N₇O₂S₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin H₂.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN FAMOTIDIN

Là viên nén chứa famotidin. Viên có thể được bao đường hoặc bao phim.

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 famotidin, C₈H₁₅N₇O₂S₃, 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: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - methanol - toluen - amoniac (40 : 25 : 20 : 2).

Dung dịch thử: Lắc siêu âm một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg famotidin với 4 ml acid acetic băng (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, ly tâm hỗn hợp thu được. Dùng dung dịch trong phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch famotidin chuẩn 0,4 % trong acid acetic băng (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm ngoài không khí, triển khai sắc ký (trong bình đã được bão hòa dung môi khoảng 1 h trước khi triển khai) đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về hình dạng và giá trị R_f.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic famotidin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml với dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với famotidin sulfoxid không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); diện tích của từng pic tương ứng với tạp chất F và tạp chất C không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); diện tích của pic tương ứng với tạp chất D chia cho 1,3 (hệ số đáp ứng của tạp chất D) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng hàm lượng các tạp chất không được vượt quá 1,5 %.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 4,5 [chuẩn bị bằng cách hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước, điều chỉnh pH của dung dịch bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml].

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min (60 min với viên bao đường).

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng (nếu cần) dịch lọc tới