

nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch famotidin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương. Tính lượng famotidin đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ trong famotidin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min (hoặc 60 min đối với viên bao đường).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g *natri acetat* (TT) trong 750 ml *nước*. Thêm 1 ml *triethylamin* (TT), điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *acid acetic băng* (TT) và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (7 : 93).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 750 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 1 M* (TT), thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch phân giải: Chuyển 10 mg famotidin chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N* (TT) và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (TT) và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và trung hòa bằng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N* (TT). Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Chuyển 10 ml dung dịch thu được vào một bình định mức dung tích 50 ml có sẵn 5 mg famotidin chuẩn hòa tan trong 8 ml *methanol* (TT), thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Pha loãng 25 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha mẫu (dung dịch bền trong khoảng 1 tháng). Trộn 1 ml đến 1,5 ml dung dịch thu được với 1 giọt *dung dịch hydrogen peroxyd 10 tt* (TT) trong một dụng cụ thích hợp (dung dịch pha trong ngày).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg famotidin vào bình định mức 200 ml, thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc đều, thêm 40 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 5 min và tiếp tục lắc bằng máy lắc trong 1 h. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 10 mg famotidin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *methanol* (TT) và lắc để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, các pic lần lượt rửa giải theo thứ tự sau: famotidin sulfoxid, tạp chất F, tạp chất C, famotidin, tạp chất D tương ứng với thời gian lưu tương đối là 0,4; 0,7; 0,8; 1,0; 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và famotidin không nhỏ hơn 1,3 và độ phân giải giữa pic famotidin và tạp chất D không nhỏ hơn 1,3. Hệ số phân bố khối lượng tính trên pic famotidin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ trong famotidin chuẩn.

Bảo quản

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

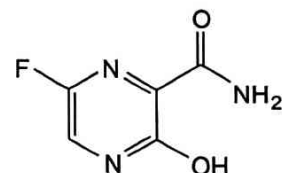
Loại thuốc

Thuốc kháng histamin H_2 .

Hàm lượng thường dùng

40 mg.

FAVIPIRAVIR



$C_5H_4FN_3O_2$

P.t.l: 157,1

Favipiravir là 6-fluoro-3-hydroxypyrazin-2-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_5H_4FN_3O_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng đến vàng nhạt. Hơi tan trong aceton và methanol, khó tan trong nước.

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 favipiravir chuẩn.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Pha động A - acetonitril (30 : 70).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu, siêu âm đến khi tan hoàn toàn và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,00015 % 6-cloro-3-hydroxy-amid chuẩn và 0,1 % favipiravir chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0001 % favipiravir chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm) (cột Inert Sustain là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu tự động: 5 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm và 365 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 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 → 6	89	11
6 → 14	89 → 72	11 → 28
14 → 24	72 → 26	28 → 74
24 → 35	26	74
35 → 38	26 → 3	74 → 97
38 → 47	3	97
47 → 48	3 → 89	97 → 11
48 → 55	89	11

Thời gian lưu tương đối so với favipiravir (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp acid favipiravir khoảng 0,52; tạp 6-cloro-3-hydroxy-amid khoảng 1,17; tạp 6-bromo-3-hydroxy-amid khoảng 1,29; tạp 6-fluoro-3-hydroxy-nitril khoảng 1,53.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp acid favipiravir là 1,04; tạp 6-cloro-3-hydroxy-amid là 0,70; tạp 6-bromo-3-hydroxy-amid là 0,81; tạp 6-fluoro-3-hydroxy-nitril là 1,64.

Tiến hành kiểm tra ở bước sóng 300 nm:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic favipiravir và pic 6-cloro-3-hydroxy-amid không nhỏ hơn 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), số đĩa lý thuyết tính trên pic favipiravir không nhỏ hơn 15.000; hệ số đối xứng của pic favipiravir không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương

đối của diện tích pic favipiravir thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với tạp acid favipiravir, tạp 6-fluoro-3-hydroxy-nitril và bất kỳ tạp đơn nào khác, mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %). Bỏ qua các pic tương ứng với 6-cloro-3-hydroxy-amid và 6-bromo-3-hydroxy-amid.

Tiến hành kiểm tra ở bước sóng 365 nm:

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: pic tương ứng với tạp 6-cloro-3-hydroxy-amid và 6-bromo-3-hydroxy-amid, mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tổng các tạp chất phát hiện được ở 300 nm và 365 nm: Không được quá 1,0 %.

Nước

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 2).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g đến 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % - acetonitril - nước (100 : 40 : 860).

Hỗn hợp dung môi: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % - acetonitril - nước (25 : 100 : 875).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 20 mg chế phẩm và hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg favipiravir chuẩn và hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của favipiravir khoảng 13 min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic favipiravir không nhỏ hơn 8000; hệ số đối xứng của pic favipiravir

không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic favipiravir thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_5H_4FN_3O_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic favipiravir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_5H_4FN_3O_2$ trong favipiravir chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN FAVIPIRAVIR

Là viên nén chứa favipiravir.

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 favipiravir, $C_5H_4FN_3O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 10 mg favipiravir vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc 20 min. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ 3 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 1 ml dịch lọc thu được thành 20 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải có cực đại hấp thụ ở khoảng từ 224 nm đến 228 nm, từ 320 nm đến 324 nm và từ 363 nm đến 367 nm.

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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm được pha như sau: Hòa tan 2,99 g *natri acetat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 14 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*, chỉnh pH đến 4,5 bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan nếu cần để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng favipiravir chuẩn trong *acetonitril (TT)* và pha loãng bằng môi trường hòa

tan để được dung dịch có nồng độ 0,055 %. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng môi trường hòa tan (lưu ý: thể tích *acetonitril* sử dụng không quá 5 % thể tích cuối cùng của dung dịch chuẩn).

Tính lượng favipiravir hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mục Định lượng với thể tích tiêm là 5 μ l.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng favipiravir, $C_5H_4FN_3O_2$, 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: Hòa tan 2,72 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 2,4 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Pha động A - acetonitril* (30 : 70).

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril - nước* (10 : 90).

Dung dịch thử: Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 50 mg favipiravir trong dung môi pha mẫu, siêu âm 30 min, thỉnh thoảng lắc đều và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0005 % favipiravir chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (cột Inert Sustain là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μ l.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 8 °C.

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 $\rightarrow$ 6	89	11
6 $\rightarrow$ 14	89 $\rightarrow$ 72	11 $\rightarrow$ 28
14 $\rightarrow$ 24	72 $\rightarrow$ 26	28 $\rightarrow$ 74
24 $\rightarrow$ 35	26	74
35 $\rightarrow$ 38	26 $\rightarrow$ 3	74 $\rightarrow$ 97
38 $\rightarrow$ 47	3	97
47 $\rightarrow$ 48	3 $\rightarrow$ 89	97 $\rightarrow$ 11
48 $\rightarrow$ 55	89	11

Thời gian lưu tương đối so với favipiravir: Tạp acid favipiravir (tạp acid) khoảng 0,53; tạp 6-cloro-3-hydroxy-amid (tạp clorohomolog) khoảng 1,27; tạp 6-bromo-3-hydroxy-amid khoảng 1,43; tạp 6-fluoro-3-hydroxy-nitril khoảng 1,73.

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp acid favipiravir với hệ số hiệu chỉnh là 1,08.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết tính trên pic favipiravir