

NANG OSELTAMIVIR

Là nang cứng chứa oseltamivir phosphat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" mục (1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - ethyl acetat - toluen - amoniac (8 : 6 : 4 : 2).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 15 mg oseltamivir với 10 ml methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan khoảng 20 mg oseltamivir phosphat chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Soi bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử phải có cùng vị trí, hình dạng và kích thước với vết của dung dịch đối chiếu.

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 oseltamivir 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 hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng oseltamivir $C_{16}H_{28}N_2O_4$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch oseltamivir phosphat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chuẩn ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Dung dịch thử ở phần Định lượng.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, nếu xuất hiện các pic tạp chất thì tỷ lệ phần trăm của mỗi tạp chất được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_i \times m_c \times 2 \times a \times M \times 312,4}{A_c \times m_i \times L \times 410,4} \times \frac{1}{F} \times 100$$

Trong đó:

A_c : Diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu;

A_i : Diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

m_c : Lượng cân oseltamivir phosphat chuẩn ở phần Định lượng (mg);

m_i : Lượng cân của mẫu thử ở phần Định lượng (mg);

a : Hàm lượng của oseltamivir phosphat chuẩn (%);

M : Khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang (mg);

L : Lượng oseltamivir ghi trên nhãn (mg).

312,4; 410,4: Phân tử lượng của oseltamivir và oseltamivir phosphat.

F : Hệ số đáp ứng tương đối (trong Bảng 1).

Bảng 1 - Thời gian lưu, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn của các tạp chất

	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối F	Giới hạn tối đa cho phép (%)
Tạp chất A ^a	0,18	1,4	2,0
Tạp chất B ^b	0,49	2,7	0,3
Oseltamivir	1,00	1,0	-
Tạp chất C ^c	1,45	0,9	0,5
Tạp đơn chưa xác định		1,0	0,2
Tổng tạp đơn chưa xác định		1,0	0,5
Tổng tạp chất		1,0	3,0

^a: (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-1-cyclohexen-1-carboxylic acid.

^b: 4-Acetylamino-3-hydroxybenzoic acid ethyl ester.

^c: ((3R,4R,5S)-4-Amino-5-acetylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-1-cyclohexen-1-carboxylic acid ethyl ester.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 980 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT). Thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (135 : 245 : 620).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - methanol - dung dịch acid phosphoric 0,01 N (135 : 245 : 620).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng oseltamivir phosphat chuẩn tương ứng với 50 mg oseltamivir, hòa tan bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân

chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg oseltamivir vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc siêu âm 20 min. Để nguội và thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm ở tốc độ 3000 r/min trong 5 min lấy dịch trong.

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 207 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Thể tích tiêm: 15 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oseltamivir không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{28}N_2O_4$ trong oseltamivir phosphat chuẩn.

Bảo quản

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

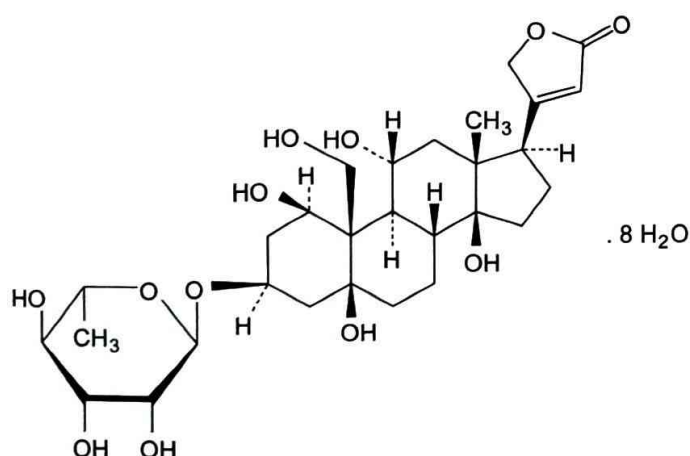
Loại thuốc

Kháng virus cúm A.

Hàm lượng thường dùng

45 mg, 75 mg và 150 mg.

OUABAIN



$C_{29}H_{44}O_{12} \cdot 8H_2O$

P.t.l: 729,0

Ouabain là 3β-[(6-deoxy-α-L-mannopyranosyl) oxy]-1β, 5, 11α, 14, 19-pentahydroxy- 5β, 14β-card-20(22)-enolid ngậm 8 phân tử nước, phải chứa từ 96,0 % đến 104,0 % $C_{29}H_{44}O_{12}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu.

Hơi tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính

A. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

B. Hòa tan 2 mg đến 3 mg chế phẩm trong 2 ml *acid sulfuric* (TT), màu hồng xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu đỏ. Dung dịch cho huỳnh quang màu xanh lục dưới ánh sáng tử ngoại.

C. Hòa tan khoảng 1 mg chế phẩm trong 1 ml *dung dịch dinitrobenzen 1 % trong ethanol 96 %*, thêm 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), màu xanh lam đậm xuất hiện.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 15 %* và đun sôi vài phút. Dung dịch có màu vàng và vẩn đục. Lọc, thêm vào dịch lọc 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 12 %* và 3 ml *thuốc thử Fehling* (TT). Đun nóng có tủa đỏ tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 15 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy. Để nguội và pha loãng thành 20,0 ml với *nước*.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -30° đến -33°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: *Nước - methanol - dimethyl sulfoxid - cloroform* (4 : 15 : 15 : 70).

Dung môi hòa tan: *Nước - cloroform - methanol* (32 : 100 : 100).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 20 mg chế phẩm khan trong 1,0 ml *dung môi hòa tan*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng ouabain chuẩn tương ứng với 20 mg ouabain khan trong 1,0 ml *dung môi hòa tan*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lượng ouabain chuẩn tương ứng với 10 mg ouabain khan trong *dung môi hòa tan* và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,5 ml *dung dịch đối chiếu (2)* thành 10 ml bằng *dung môi hòa tan*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi *dung dịch* trên. Triển khai đến khi *dung môi* đi được 13 cm. Sấy ngay bản mỏng ở 140 °C trong 30 min trong tủ sấy có quạt. Để nguội, phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT) và sấy ở 140 °C trong 15 min. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của *dung dịch thử* không được đậm màu