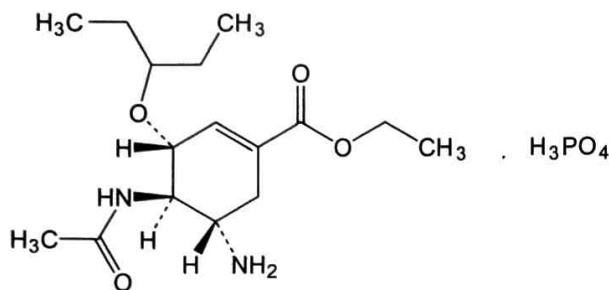


OSELTAMIVIR PHOSPHAT



$C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

P.t.l: 410,4

Osetamivir phosphat là ethyl (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-1-carboxylat phosphat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$ tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

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 osetamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn.

Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm khác với mẫu chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và osetamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

C. Hòa tan 200 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ -30,7° đến -32,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi, đo ở 25 °C.

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) kết nối với detector phổ khối (Phụ lục 4.5).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,154 % trong *nước* dùng cho sắc ký - acetonitril (TT) - *nước* dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg tạp chất B chuẩn của osetamivir trong 5,0 ml *ethanol* khan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước* dùng cho sắc ký (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước* dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg osetamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector phổ khối: Đặt các thông số để đạt được yêu cầu của độ thích hợp hệ thống. Ví dụ:

Ion hóa: ESI dương;

Phát hiện m/z: 356,2;

Thời gian lưu trữ: 580 ms;

Gain EMV: 1;

Điện thế phân mảnh ion: 120 V;

Nhiệt độ khí: 350 °C;

Tốc độ dòng khí làm khô: 13 L/min;

Áp suất đầu phun: 345 kPa;

Điện thế mao quản (Vcap): 3 kV.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Tỉ lệ chia dòng sau cột: Dùng tỷ lệ chia dòng thích hợp với detector phổ khối (ví dụ 1 : 3).

Thời gian chạy: 3 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic osetamivir phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) từ 6 lần tiêm lại không được lớn hơn 15 %.

Giới hạn:

Diện tích pic tạp chất B trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (100 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất B: Ethyl (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-2-azido-3(1-ethylpropoxy) cyclohexan carboxylat.

Tạp chất H

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Thuốc thử tạo dẫn xuất silyl: Trộn đều 1,0 ml *chlorotrimethylsilan* (TT), 2,0 ml *hexamethyldisilazan* (TT) và 10,0 ml *pyridin* khan (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác 15,0 mg chế phẩm vào lọ 2 ml và thêm 1,0 ml *thuốc thử tạo dẫn xuất silyl*. Đóng nút lọ, lắc đều và đun nóng ở 60 °C trong 20 min. Ly tâm và loại bỏ tủa.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác 15,0 mg tạp chất H chuẩn của osetamivir vào lọ 2 ml và thêm 1,0 ml *pyridin* khan (TT). Đóng nút lọ và lắc đều, thu được dung dịch A. Lưu ý, tạp chất H dễ hút ẩm. Cân chính xác 15,0 mg chế phẩm vào lọ 2 ml khác và thêm 1,0 ml *thuốc thử tạo dẫn xuất silyl*. Đóng nút lọ, lắc đều và đun nóng ở 60 °C trong 20 min. Ly tâm và loại bỏ tủa thu được dung dịch B. Lấy 10,0 μl dung dịch A và 10,0 μl dung dịch B vào bình định mức 10 ml, thêm *pyridin* khan (TT) đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản kích thước (30 m × 0,32 mm) làm bằng silica nung chảy được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan* dùng cho sắc ký khí (TT) (lớp phim dày 0,25 μm).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

OSELTAMIVIR PHOSPHAT

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 50.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2	180
	2 - 11	180 → 250
	11 - 21	250
Buồng tiêm		260
Detector		260

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với oseltamivir phosphat (thời gian lưu khoảng 10 min): tạp chất H khoảng 0,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất H trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5 %.

Giới hạn:

Diện tích pic tạp chất H thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,15 %).

Ghi chú:

Tạp chất H: Tributylphosphan oxyd.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 980 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Pha động: Acetonitril (TT₁) - methanol (TT₂) - dung dịch A (135 : 245 : 620).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT₁) - methanol (TT₂) - nước dùng cho sắc ký (135 : 245 : 620).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của oseltamivir và 5 mg tạp chất C chuẩn của oseltamivir trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 207 nm.

Thể tích tiêm: 15 µl.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của oseltamivir phosphat.

Thời gian lưu tương đối so với oseltamivir phosphat (thời gian lưu khoảng 17 min): tạp chất A khoảng 0,16; tạp chất C khoảng 0,17.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của tạp chất C ít nhất là 1,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3R,4R,5S)-5-acetamido-4-amino-3-(1-ethyl-propoxy) cyclohex-1-en-1-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (3R,4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethyl-propoxy) cyclohex-1-en-1-carboxylic.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký được mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của oseltamivir phosphat, C₁₆H₂₈N₂O₄.H₃PO₄, trong chế phẩm dựa vào diện tích oseltamivir phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của C₁₆H₂₈N₂O₄.H₃PO₄ trong oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị cúm.

Chế phẩm

Nang.