

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

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.

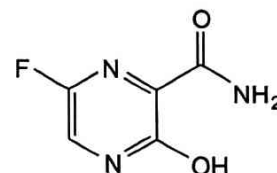
Loại thuốc

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).