

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 FAVIPRAVIR

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 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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

không nhỏ hơn 10.000; hệ số đối xứng của pic favipiravir không lớn hơn 2,0.

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

Acid favipiravir: Diện tích pic tương ứng với tạp acid favipiravir không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Tạp đơn khác (trừ các tạp sau: 6-cloro-3-hydroxy-amid; 6-bromo-3-hydroxy-amid; 6-fluoro-3-hydroxy-nitril): Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ các tạp sau: 6-cloro-3-hydroxy-amid; 6-bromo-3-hydroxy-amid; 6-fluoro-3-hydroxy-nitril) không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %).

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

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 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Cân chính xác 5 viên, thêm 40 ml acetonitril (TT) và 40 ml hỗn hợp dung môi, lắc đến khi viên rã hoàn toàn. Thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 200 ml và lắc 20 min. Lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ 3 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được bằng hỗn hợp dung môi để được dung dịch có chứa 40 µg/ml favipiravir.

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 không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của C₅H₄FN₃O₂ 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 C₅H₄FN₃O₂ trong favipiravir chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

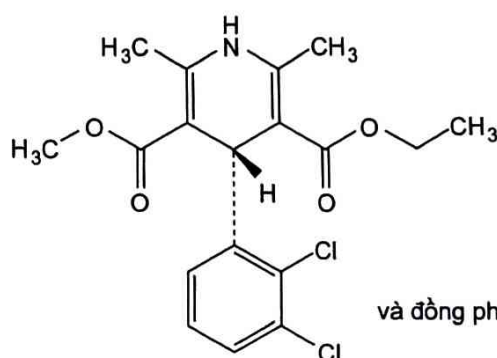
Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

FELODIPIN



C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

P.t.l: 384,3

Felodipin là 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2,3-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₈H₁₉Cl₂NO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol khan, methanol và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của felodipin chuẩn.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng methanol (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 361 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 361 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 238 nm từ 0,34 đến 0,36.

C. Hòa tan 250 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml 2-methyl-2-propanol (TT) và 25 ml dung dịch acid perchloric 1 M (TT). Thêm 20 ml dung dịch ceri sulfat 0,1 M (TT), để yên 15 min. Thêm 6 ml dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT) và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT). Lắc