

Tạp chất B: 4-methyl-5,11-dihydro-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on.

Tạp chất C: 4-methyl-11-propyl-5,11-dihydro-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on.

Nước (Phụ lục 10.3).

Không được quá 0,2 % với dạng khan.

Từ 3,1 % đến 3,9 % với dạng ngâm 1/2 phân tử nước.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4), dung dịch thử, dung dịch đệm và pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan trừ thời gian tiến hành và thể tích tiêm.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,03 mg/ml nevirapin khan chuẩn. Sử dụng dung dịch này trong vòng 78 h sau khi pha.

Dung dịch thử định lượng: Pha loãng dung dịch thử (ở phần Tạp chất liên quan) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,03 mg/ml nevirapin khan.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử định lượng, dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch chuẩn.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic nevirapin không nhỏ hơn 5,0 và độ phân giải giữa pic nevirapin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 7,4. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nevirapin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử định lượng và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ của nevirapin khan chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Kháng retrovirus (thuốc ức chế enzym phiên mã ngược, không thuộc nhóm nucleosid).

Chế phẩm

Viên nén, nang, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN NEVIRAPIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa nevirapin.

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 nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 0,02 g nevirapin, với 100 ml *methanol* (TT), lọc và pha loãng 5 ml dịch lọc thành 50 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch nevirapin chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.

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 nevirapin 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: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian thử quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ nevirapin khoảng 0,02 mg/ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 313 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch nevirapin chuẩn có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0, pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và điều kiện sắc ký: Chuẩn bị như mục Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic nevirapin.

Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5 các kỹ thuật tách sắc ký).

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 1,0 %, tổng các tạp chất không được quá 2,0 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 12,0 g *natri dihydrophosphat khan* (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,05$ bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng bằng nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - *methanol* - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 (20 : 20 : 60).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng nevirapin chuẩn trong

pha động để thu được dung dịch có nồng độ nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg nevirapin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic nevirapin không được nhỏ hơn 7500; hệ số đối xứng của pic nevirapin không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nevirapin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ trong nevirapin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

NHÔM HYDROXYD KHÔ

Nhôm hydroxyd khô là nhôm oxyd ngậm nước, phải chứa từ 47,0 % đến 60,0 % Al_2O_3 (P.t.l: 102,0).

Tính chất

Bột trắng vô định hình.

Thực tế không tan trong nước, tan trong các acid vô cơ loãng và trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 7,5 ml acid hydrochloric (TT) bằng cách đun nóng trên cách thủy và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch S phải cho phản ứng của ion nhôm (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn kiềm

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) trong 1 min và lọc. Thêm vào 10 ml dịch lọc, 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Dung dịch nếu có màu hồng, phải mất màu khi cho thêm 0,3 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ).

Khả năng trung hòa

Tiến hành phép thử ở 37 °C.

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 100 ml nước, đun nóng, thêm 100,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đã được làm nóng trước và khuấy liên tục. pH của dung dịch sau 10 min, 15 min và 20 min không được dưới 1,8; 2,3 và 3,0 và ở bất kỳ thời điểm nào cũng không được quá 4,5. Thêm 10,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ) đã được làm nóng trước, khuấy liên tục trong 1 h và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đến pH 3,5. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đã dùng không được quá 35,0 ml.

Clorid

Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) bằng cách làm nóng và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 10 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 60 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Trung hòa 10 ml dung dịch S bằng amoniacc đậm đặc (TT), dùng dung dịch vàng metanil (TT) làm chỉ thị ngoại. Lọc nếu cần, rồi pha loãng thành 15 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có vi khuẩn đường ruột, các vi khuẩn Gram âm khác và *Escherichia coli* (Phụ lục 13.6).

Định lượng

Hòa tan 0,800 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) bằng cách đun nóng trên cách thủy. Để nguội và pha loãng với nước thành 50,0 ml. Thêm vào