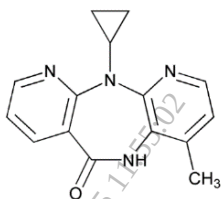


NEVIRAPIN



$C_{15}H_{14}N_4O$

P.t.l: 266,3

$C_{15}H_{14}N_4O \cdot 1/2H_2O$

P.t.l: 275,3

Nevirapin là 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, ở dạng khan hoặc ngậm 1/2 phân tử nước, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}N_4O$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong ethanol 96 % và methanol, thực tế không 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 nevirapin chuẩn. Chú ý không sấy mẫu.

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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 5,0: Hòa tan 2,9 g *amoni dihydrophosphat* (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (1 : 4).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,24 mg/ml chế phẩm được chuẩn bị như sau: Cân một lượng chế phẩm vào bình định mức thích hợp, thêm *acetonitril* (TT) khoảng 4 % thể tích bình và pha động khoảng 80 % thể tích bình. Siêu âm ít nhất 15 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,24 mg/ml nevirapin khan chuẩn được chuẩn bị như sau: Hòa tan một lượng nevirapin khan chuẩn trong hỗn hợp *acetonitril* - pha động (1 : 20) vào bình định mức thích hợp. Siêu âm ít nhất 15 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch. Sử dụng dung dịch này trong vòng 78 h sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,24 mg/ml tạp chất A chuẩn của nevirapin được chuẩn bị như sau: Hòa tan một lượng tạp chất A chuẩn của nevirapin trong hỗn hợp *acetonitril* - pha động (1 : 3) vào bình định mức thích hợp. Siêu âm ít nhất 15 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,06 mg/ml tạp chất B chuẩn của nevirapin được chuẩn bị như sau: Hòa tan một lượng tạp chất B chuẩn của nevirapin trong hỗn hợp *acetonitril* - pha động (10 : 22) vào bình định mức thích hợp. Siêu âm ít nhất 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 0,03 mg/ml nevirapin khan chuẩn, 0,03 mg/ml tạp chất A chuẩn của nevirapin và 0,015 mg/ml tạp chất B chuẩn của nevirapin trong pha động được pha loãng từ các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3). Sử dụng dung dịch này trong vòng 78 h sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,2 µg/ml nevirapin khan chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel hình cầu được gắn với các nhóm alkyl amid và được khóa đầu (end-capped)* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl với dung dịch đối chiếu (4) và 50 µl với các dung dịch khác.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và (5).

Tiến hành sắc ký ít nhất 80 min.

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

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Để tính hàm lượng, chia diện tích pic của các tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối (F) được trình bày trong Bảng 1.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic nevirapin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) và nồng độ của nevirapin khan trong dung dịch đối chiếu (5)

Giới hạn: Xem Bảng 1.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất B của nevirapin	0,7	1,3	0,2
Nevirapin	1,0	1,0	—
Tạp chất A của nevirapin	1,5	1,0	0,2
Tạp chất C của nevirapin	2,8	1,0	0,2
Tạp đơn khác	—	1,0	0,1
Tổng các tạp chất	—	—	0,6

Nước (Phụ lục 10.3).

Không được quá 0,2 % với dạng khan.

Từ 3,1 % đến 3,9 % với dạng ngậm 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.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02