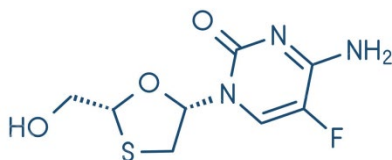


EMTRICITABINC₈H₁₀FN₃O₃S

P.t.l: 247,2

Emtricitabin là 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₈H₁₀FN₃O₃S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Sản xuất

Quy trình sản xuất được chất phải đảm bảo chế phẩm đáp ứng chỉ tiêu (2S, 5R)-enantiomer không quá 0,3 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của emtricitabin chuẩn hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của emtricitabin. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm khác với phổ hồng ngoại của emtricitabin chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và emtricitabin chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

B. Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 100 ml *nước*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm, dung dịch thu được phải cho hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 237 nm và 281 nm. Độ hấp thụ riêng tại ở bước sóng 237 nm từ 325 đến 355 và tại ở bước sóng 281 nm từ 340 đến 370.

C. Góc quay cực riêng: Từ -105,0° đến -115,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chứa 2,5 mg/ml chế phẩm trong *nước* để đo.

D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel 60 F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid acetic băng (90 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 5 mg/ml chế phẩm trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 5 mg/ml emtricitabin chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước và độ đậm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 27,22 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml *nước*.

Pha động A: Dung dịch đệm - nước (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm - nước (70 : 5 : 25).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong *nước*.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 5 ml dung dịch thử và 2 ml hỗn hợp 115 g phosphoric acid (TT) và 885 ml nước, đặt trong cách thủy sôi trong 15 min.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian	Pha động A	Pha động B
(min)	(% tt/tt)	(% tt/tt)
0 - 9	93	7
9 - 15	93 → 0	7 → 100
15 - 19	0	100
19 - 19,1	0 → 93	100 → 7
19,1 - 30	93	7

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic emtricitabin (thời gian lưu khoảng 9 min) và pic tạp chất có thời gian lưu tương đối so với emtricitabin bằng 1,3 không nhỏ hơn 6.

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

Các tạp chất rửa giải ra trước pic chính: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không quá 2 tạp chất có diện tích pic lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Các tạp chất rửa giải ra sau pic chính: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %) và không quá 2 tạp chất có diện tích pic lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ pic chính) không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 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 (2*RS*,5*SR*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-1,3-oxathiolan-2-carboxylic.

Tạp chất B: 4-Amino-5-fluoro-1-[(2*RS*,5*RS*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on (racemic *trans*-emtricitabin).

Tạp chất C: 4-Amino-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on (lamivudin).

Tạp chất D: 4-Amino-5-fluoro-1-[(2*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on (emtricitabin enantiomer).

Tạp chất E: 4-Amino-5-fluoropyrimidin-2(1*H*)-on (5-fluorocytosin).

Tạp chất F: 5-Fluoropyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (5-fluorouracil).

Tạp chất G: 4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-oxo-1,3-oxa-λ4-thiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on (emtricitabin *S*-oxid (*S*)-epimer).

Tạp chất H: 4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-oxo-1,3-oxa-λ4-thiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on (emtricitabin *S*-oxid (*R*)-epimer).

Tạp chất I: 1,1'-[Disulfanediylbis(methylen-(2*R*,5*S*)-1,3-oxathiolan-2,5-diyl)]bis(4-amino-5-fluoropyrimidin-2(1*H*)-on).

Tạp chất J: 4-Amino-5-fluoro-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước*. Lấy 12,0 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo Phương pháp 1. Dùng 10,0 ml *dung dịch chì mẫu 1 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; 105 °C, 3 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 0,150 g chế phẩm trong 40 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 24,73 mg $C_8H_{10}FN_3O_3S$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus.

Chế phẩm

Viên nén.

