

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 6. Dùng 2,0 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; 105 °C).

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). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus HIV, ức chế enzym sao chép ngược nucleosid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc bột uống.

DUNG DỊCH UỐNG LAMIVUDIN

Là dung dịch thuốc uống chứa lamivudin trong một dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, 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: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa 50 mg lamivudin thành 50 ml bằng methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R_f .

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic lamivudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 5,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích methanol (TT) và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của amoni acetat (TT) đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng acid acetic băng (TT)].

Dung dịch thử: Tiến hành xác định khối lượng riêng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml (dung dịch đối chiếu 1,0 %).

Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Hòa tan tất cả các thành phần tá dược (bao gồm cả các parahydroxybenzoat nếu có) bằng dung môi thích hợp (dung môi sử dụng trong công thức bào chế) để thu được dung dịch có nồng độ các chất này giống như chế phẩm. Pha loãng dung dịch thu được bằng pha động như cách pha dung dịch thử.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử độ thích hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) được duy trì ở nhiệt độ 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic lamivudin và pic tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) ít nhất phải bằng 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch giả dược, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Thời gian chạy sắc ký của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin. Với chế phẩm chứa các chất bảo quản parahydroxybenzoat, tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 9 lần thời gian lưu của lamivudin để rửa giải hết các tá dược này ra khỏi cột sắc ký.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính đều không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 0,7 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,7 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc

ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %) và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3,0 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu trùng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch giả dược, các pic có thời gian lưu tương đối so với lamivudin lớn hơn 2,0 (tương ứng với các pic parahydroxybenzoat) và bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,020 %.

Dung dịch thử: Tiến hành xác định khối lượng riêng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc để hòa tan, thêm pha động đến định mức và trộn đều. Lọc, pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như nêu trong phần Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, khối lượng riêng của chế phẩm và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

50 mg trong 5 ml.

VIÊN NÉN LAMIVUDIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: Phép thử A.

Nhóm II: Phép thử B và C.

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của lamivudin hay với phổ của lamivudin chuẩn.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac đậm đặc* (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin với 50 ml *methanol* (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô 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 phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. 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 lamivudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol* (TT) và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của *amoni acetat* (TT) đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng *acid acetic* bằng (TT)].

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch trên bằng pha động vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử tính phù hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) được duy trì ở nhiệt độ 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thẻ tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic lamivudin và tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) phải không nhỏ hơn 1,5.