

0,3 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁), dung dịch không màu. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) được dùng để làm chuyển màu chỉ thị thành màu hồng hoặc đỏ không quá 0,4 ml.

Góc quay cực riêng

Từ +54,4° đến +55,9°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml nước bằng cách đun nóng ở 50 °C. Để nguội và thêm 0,2 ml dung dịch amoniac loãng (TT). Để yên trong 30 min và pha loãng đến 100,0 ml bằng nước để đo.

Độ hấp thụ: protein và tạp chất hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1)

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước sôi và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước (dung dịch A).

Độ hấp thụ của dung dịch A được đo ở bước sóng 400 nm không được lớn hơn 0,04.

Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng nước.

Đo độ hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng từ 210 nm đến 300 nm. Tại những bước sóng từ 210 đến 220 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,25. Tại những bước sóng từ 270 nm đến 300 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,07.

Nước

Từ 4,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 g chế phẩm và hỗn hợp formamid - methanol (1 : 2) làm dung môi.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không quá 10² CFU/g chế phẩm, xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có *E.coli* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

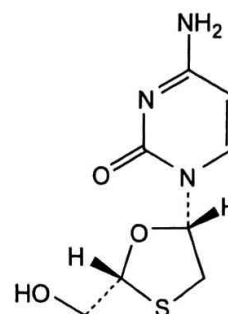
Loại thuốc

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Phân bố kích thước hạt và Khối lượng riêng thô và khối lượng riêng gõ của bột (Phụ lục 6.13) có thể liên quan đến việc sử dụng lactose monohydrat làm tá dược độn/pha loãng trong các dạng bào chế rắn (nén và bột).

LAMIVUDIN



C₈H₁₁N₃O₃S

P.t.l: 229,3

Lamivudin là 4-amino-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₈H₁₁N₃O₃S tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: A, B.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lamivudin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và lamivudin chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và lamivudin chuẩn trong methanol (TT), bay hơi tới cạn. Ghi phổ mới của các cần thu được.

B. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) của dung dịch thu được phải từ -97° đến -99°, tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu trong phép thử “Đồng phân đối quang của lamivudin”.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm trong cốc đo có độ dày 4 cm (Phụ lục 4.1) không được quá 0,3.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 3,8 - methanol (95 : 5), điều chỉnh nếu cần thiết.

Dung dịch đệm pH 3,8: Hòa tan 1,9 g amoni acetat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh pH đến 3,8 bằng acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg *acid salicylic* (TT) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg lamivudin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *cytosin* (TT) và 5 mg *uracil* (TT) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5 mg lamivudin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 (chứa tạp chất A và B) trong 2 ml pha động, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (4) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (5) để xác định pic của tạp chất A, B, E, F và C.

Thời gian lưu tương đối so với lamivudin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,28; tạp chất F khoảng 0,32; tạp chất A khoảng 0,36; tạp chất B khoảng 0,91; tạp chất J khoảng 1,45; tạp chất C khoảng 2,32.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của lamivudin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất E là 0,6; tạp chất F là 2,2; tạp chất J là 2,2.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính 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-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)-1,3-oxathiolan-2-carboxylic.

Tạp chất B: 4-amino-1-[(2*RS*,5*RS*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on ((±)-*trans*-lamivudin).

Tạp chất C: Acid 2-hydroxybenzencarboxylic (acid salicylic).

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

Tạp chất E: 4-aminopyrimidin-2(1*H*)-on (cytosin).

Tạp chất F: pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (uracil).

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

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

Tạp chất I: 4-amino-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on.

Tạp chất J: 1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Đồng phân đối quang của lamivudin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng phương pháp chuẩn hóa.

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,77 % - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan lamivudin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 (chứa tạp chất D) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel BC dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang* (5 μm).

Nhiệt độ cột duy trì cố định trong khoảng từ 15 °C đến 30 °C. Nhiệt độ được điều chỉnh để tối ưu hóa độ phân giải giữa pic của lamivudin và tạp chất D, nhiệt độ thấp hơn sẽ làm tăng độ phân giải.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của lamivudin.

Thời gian lưu tương đối so với lamivudin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất D khoảng 1,2; tạp chất B và đồng phân đối quang khoảng 1,3 và 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 15; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất D so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất D và pic lamivudin.

Tính giới hạn tạp chất D bằng cách lấy tổng hàm lượng phần trăm của tất cả các pic tạp chất có thời gian lưu tương đối từ 1,2 đến 1,5 trừ đi hàm lượng phần trăm của tạp chất B tính được ở phép thử tạp chất liên quan.

Giới hạn: Tạp chất D không được quá 0,3 %.

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