

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

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)
0,0	95	5	0
15,0	95	5	0
30,0	70	30	0
38,0	70	30	0
38,1	0	0	100
45,0	0	0	100
45,1	95	5	0
60,0	95	5	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin: của lamivudin diastereomer khoảng 0,5, của lamivudin khoảng 0,52. Độ phân giải giữa lamivudin diastereomer và lamivudin không nhỏ hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin và zidovudin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, và zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic lamivudin và zidovudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{11}N_3O_3S$ và $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong lamivudin và zidovudin chuẩn.

Bảo quản

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

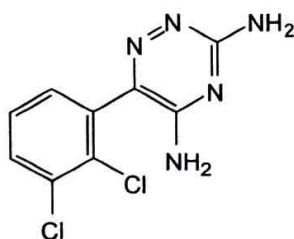
Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

Lamivudin 150 mg và zidovudin 300 mg.

LAMOTRIGIN



$C_9H_7Cl_2N_5$

P.t.l: 256,1

Lamotrigin là 6-(2,3-diclorophenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_7Cl_2N_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol khan.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lamotrigin chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 1 thể tích triethylamin (TT) và 150 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,27 %, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg lamotrigin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất G) trong 2,5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất E chuẩn của lamotrigin trong hỗn hợp 0,25 ml acid hydrochloric (TT) và 45 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Lấy 4,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10 mg lamotrigin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, E và F) trong 2,5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 5 thể tích methanol (TT) và 95 thể tích dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 4	85	15
4 - 14	85 → 20	15 → 80

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (4) và dung dịch mẫu trắng.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lamotrigin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, E và F. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lamotrigin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất G.

Thời gian lưu tương đối so với lamotrigin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 1,3; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất F khoảng 1,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic lamotrigin.

Giới hạn:

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh là 1,3 không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất A, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và bỏ qua pic của tạp chất E.

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-amino-6-(2,3-diclorophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on.

Tạp chất F: *N*-[5-amino-6-(2,3-diclorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-2,3-diclorobenzamid.

Tạp chất G: 6-(2,4-diclorophenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin.

Tạp chất E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở phần Tạp chất liên quan với các thay đổi sau:

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - pha động A (35 : 65).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và (4).

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

Thời gian lưu của tạp chất E khoảng 5,5 min, của tạp chất F khoảng 8,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) phải tương tự với sắc ký đồ cung cấp kèm theo lamotrigin chuẩn dùng để định tính pic.

Giới hạn:

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn

diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất E: Acid 2,3-diclorobenzoic.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(2,000 g; 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 25,61 mg $C_9H_7Cl_2N_5$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LAMOTRIGIN

Là viên nén chứa lamotrigin.

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 lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

Mẫu thử: Hòa tan một lượng bột viên trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để thu được dung dịch chứa lamotrigin 0,02 mg/ml.

Mẫu chuẩn: Dung dịch chứa 0,02 mg/ml lamotrigin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Phổ hấp thụ tử ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tương tự nhau.

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.

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).