

hệ thống sắc ký (có chứa các tạp chất A, B, C, D và E) trong *methanol* (TT), thêm 0,5 ml *amoniac* (TT) và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 5,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel* loại dùng cho sắc ký (3 µm).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột ít nhất trong 4 min bằng hỗn hợp pha động A và B (9 : 1) sau đó 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 - 8	90 → 30	10 → 70
8 - 10	30	70

Sử dụng sắc ký đồ đi kèm theo chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối (so với levamisol có thời gian lưu khoảng 3 min) của tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký. Hệ số đối xứng không quá 3,5 tính trên pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của mỗi tạp chất với hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: tạp chất A là 2,0; tạp chất B là 1,7; tạp chất C là 2,9; tạp chất D là 1,3 tạp chất E là 2,7.

Diện tích pic của mỗi tạp chất A, B, C, D, E sau khi hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Tổng các tạp chất: Không quá 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(2*RS*)-2-amino-2-phenylethyl]thiazolidin-2-on.

Tạp chất B: 3-[(*E*)-2-phenylethenyl]thiazolidin-2-imin.

Tạp chất C: (4*RS*)-4-phenyl-1-(2-sulphanylethyl)imidazolidin-2-on.

Tạp chất D: 6-phenyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol.

Tạp chất E: 1,1'-[(disulphan-1,2-diyl)bis(ethylen)]bis-[(4*RS*)-4-phenylimidazolidin-2-on].

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *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; 100 - 105 °C; 4 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 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol* 96 % (TT), thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ) và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 24,08 mg C₁₁H₁₂N₂S.HCl.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

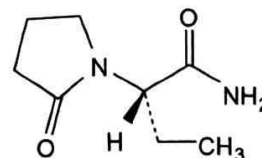
Loại thuốc

Kích thích miễn dịch, trị giun sán.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén, dung dịch.

LEVETIRACETAM



C₈H₁₄N₂O₂

P.t.l: 170,2

Levetiracetam là (2*S*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₈H₁₄N₂O₂, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, tan trong acetonitril, thực tế không tan trong heptan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 levetiracetam chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Góc quay cực riêng: Từ -82° đến -76° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất đồng phân đối quang

Không được quá 0,8 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: 2-propanol - heptan (18 : 82).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 2-propanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất D chuẩn của levetiracetam trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là dẫn xuất cellulose của silica gel dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang (10 μm),

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của levetiracetam.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với levetiracetam (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất D khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất D và pic levetiracetam ít nhất là 1,5 và hệ số đối xứng của pic levetiracetam không lớn hơn 2,4.

Giới hạn:

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D theo phương pháp chuẩn hóa diện tích pic.

Bỏ qua các tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: (2R)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamid [(R)-etiracetam].

Tạp chất G

Không được quá 0,05 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm (15 : 85).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,22 g natri decansulfonat (TT) trong 850 ml nước dùng cho sắc ký (TT), thêm 1,3 ml acid phosphoric (TT), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 20 % và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg tạp chất G chuẩn của levetiracetam trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Lấy 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 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: 27 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của levetiracetam.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất G.

Thời gian lưu tương đối so với levetiracetam (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất G khoảng 3,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic levetiracetam và pic tạp chất G ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất G dựa vào nồng độ của tạp chất G trong dung dịch đối chiếu (2).

Ghi chú:

Tạp chất G: (2S)-2-aminobutanamid.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm phosphat pH 5,5 (TT) (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của levetiracetam và 5 mg tạp chất E chuẩn của levetiracetam trong pha động A, thêm 1,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của levetiracetam trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 40,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 50,0 mg levetiracetam chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

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).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 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 - 3	100	0
3 - 20	100 → 71	0 → 29
20 - 25	71	29

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và E; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với levetiracetam (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất E và pic levetiracetam ít nhất là 3,5.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất C dựa vào nồng độ của tạp chất C trong dung dịch đối chiếu (3) và tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác dựa vào nồng độ của levetiracetam trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất C: Không được quá 250 phần triệu (0,025 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,4 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 %, trừ tạp chất C.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*RS*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic.

Tạp chất B: (2*Z*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-enamid.

Tạp chất C: Pyridin-2-ol

Tạp chất E: (1*R*)-1-phenylethan-1-amin.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

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) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4). Tính hàm lượng phần trăm của levetiracetam, C₈H₁₄N₂O₂, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic levetiracetam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của C₈H₁₄N₂O₂ trong levetiracetam chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVETIRACETAM

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

Hàm lượng levetiracetam, C₈H₁₄N₂O₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 250 mg levetiracetam vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *aceton* (TT), siêu âm 15 min và thêm *aceton* (TT) đến vạch, lắc đều. Lấy 10 ml lọc qua màng lọc 0,45 µm và làm bay hơi aceton hoàn toàn tạo thành tinh thể. Cạo lấy tinh thể, chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén kali bromid bằng cách nghiền 2 mg đến 4 mg tinh thể với 200 mg *kali bromid* (TT). Đo phổ hấp thụ hồng ngoại trong khoảng từ 4000 cm⁻¹ đến 650 cm⁻¹.

Phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu chuẩn được chuẩn bị tương tự