

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.

Thể 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.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu, dung dịch thử. Thời gian ghi sắc ký đồ của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin. 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 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,6 %). Loại bỏ các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

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).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở phần Tập chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,02 %.

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 qua giấy lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: 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 lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

150 mg và 300 mg.

VIÊN NÉN LAMIVUDIN VÀ ZIDOVUDIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin và zidovudin.

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

Hàm lượng zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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: Acid acetic - methanol - dicloromethan (3 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g zidovudin với 50 ml methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg lamivudin chuẩn trong 50 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 100 mg zidovudin chuẩn trong 50 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên và để khô vết. Triển khai sắc ký trong bình đã bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho hai vết chính tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2).

B. Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lamivudin và zidovudin 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).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).