

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).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng lamotrigin đã hòa tan bằng 1 trong 2 phương pháp sau:

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1)

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ vài mililit dịch lọc đầu. Sử dụng luôn dịch lọc (với viên 25 mg) hoặc pha loãng dịch lọc thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ lamotrigin khoảng 0,028 mg/ml.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng lamotrigin chuẩn vào bình định mức thích hợp, thêm *methanol* (TT) khoảng 5 % thể tích bình, lắc để hòa tan sau đó thêm môi trường hòa tan đến vạch để thu được dung dịch có nồng độ lamotrigin 0,14 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ lamotrigin 0,028 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 267 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_7Cl_2N_5$ trong lamotrigin chuẩn.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung dịch đệm và pha động như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng lamotrigin chuẩn vào bình định mức thích hợp, thêm *methanol* (TT) khoảng 15 % thể tích bình, lắc để hòa tan sau đó thêm môi trường hòa tan đến vạch để thu được dung dịch có nồng độ lamotrigin 0,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc để thu được dung dịch chứa lamotrigin chuẩn có nồng độ khoảng (L/1000) mg/ml trong môi trường hòa tan, trong đó L là hàm lượng trên nhãn của viên tính theo mg.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 310 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl với viên hàm lượng 100 mg, 150 mg và 200 mg) và 50 µl với viên hàm lượng 25 mg và 50 mg).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic lamotrigin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamotrigin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic lamotrigin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_9H_7Cl_2N_5$ trong lamotrigin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch 0,8 g/l *amoni acetat* (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid acetic* băng (TT).

Pha động: *Acetonitril* - *methanol* - dung dịch đệm (10 : 30 : 60).

Dung môi pha mẫu: *Methanol* - dung dịch đệm (60 : 40).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg lamotrigin cho vào bình định mức 250 ml, thêm pha động khoảng 70 % thể tích bình. Siêu âm trong 30 min, thi thoảng lắc đều. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1,0 µg/ml lamotrigin chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 1 µg/ml tạp chất E chuẩn của lamotrigin và 0,4 mg/ml lamotrigin chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tạp chất E và pic lamotrigin ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic lamotrigin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamotrigin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic lamotrigin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và nồng độ lamotrigin trong dung dịch đối chiếu. Chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối F nếu có.

Thời gian lưu tương đối, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất E	0,67	0,75	0,2
Lamotrigin	1,0	-	-
Tạp chất A	1,5	1,0	0,5
Tạp đơn khác	-	1,0	0,2
Tổng tạp	-	-	0,75

Ghi chú:

Tạp chất E: Acid 2,3-diclorobenzoic.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch 0,8 g/l amoni acetat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid acetic băng (TT).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm (60 : 40).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg lamotrigin cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, siêu âm trong 20 min và thêm pha động đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được. Pha loãng dịch trong thu được sau ly tâm bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,05 mg/ml lamotrigin.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml lamotrigin chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic lamotrigin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamotrigin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Giá trị hàm lượng phần trăm của lamotrigin, C₉H₇Cl₂N₅, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lamotrigin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₉H₇Cl₂N₅ trong lamotrigin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg.

LANOLIN KHAN

Lanolin khan là chất giống như sáp, khan, tinh khiết, thu được từ lông của loài cừu (*Ovis aries*), có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Tính chất

Khối mềm, mịn, đặc quánh, màu vàng, có mùi đặc trưng. Khi chảy lỏng cho chất lỏng màu vàng, trong hoặc gần như trong. Trộn với ether dầu hỏa tạo dung dịch đục.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol sôi.

Định tính

A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT), thêm 1 ml anhydrid acetic (TT) và 0,1 ml acid sulfuric (TT), màu xanh lục sẽ xuất hiện.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT), thêm 5 ml acid sulfuric (TT) và lắc. Màu đỏ xuất hiện và có huỳnh quang màu xanh lục đậm ở lớp dưới khi quan sát dưới ánh sáng thường với nguồn sáng rọi từ phía sau người quan sát.

Acid hoặc kiềm tan trong nước

Đun chảy 5,0 g chế phẩm trên cách thủy và lắc mạnh trong 2 min với 75 ml nước đã được đun nóng trước đến 90 °C - 95 °C. Để nguội và lọc qua giấy lọc đã được rửa trước bằng nước. Thêm 0,25 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 60 ml dịch lọc (dịch lọc có thể không được trong). Màu của chỉ thị phải thay đổi khi cho thêm không quá 0,2 ml dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CE) hoặc 0,15 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CE).

Khả năng hút nước

Chuyển 10 g chế phẩm đã được làm nóng chảy vào một cái cối và để nguội đến nhiệt độ phòng, cân cối. Thêm từng lượng nước một, mỗi lần từ 0,2 ml đến 0,5 ml nước bằng buret, khuấy mạnh sau mỗi lần thêm để dung nạp hết lượng nước thêm vào. Sử dụng một đĩa hình trụ (ví dụ, dài 120 mm và đường kính 10 mm) làm bằng polypropylen có tỉ trọng cao để khuấy thay cho chày. Điểm kết thúc đạt được khi quan sát thấy những giọt nước còn lưu lại không thể bị dung nạp tiếp. Cân lại khối lượng cối và xác định lượng nước đã được hút vào. Lượng nước tiêu thụ không được ít hơn 20 ml.

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Dùng 5,0 g chế phẩm và hòa tan trong 25 ml hỗn hợp dung môi.

Chỉ số peroxyd

Không được quá 20 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

Trước khi thêm 0,5 ml dung dịch kali iodid bão hòa (TT), làm nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng.

Chỉ số xà phòng hóa

Từ 90 đến 105 (Phụ lục 7.7).

Dùng 2,00 g chế phẩm đun nóng dưới sinh hàn trong 4 h.

Chất dễ oxy hóa tan trong nước

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch kali permanganat 0,02 M (CE) vào 10 ml dịch lọc thu được ở mục Acid hoặc kiềm tan trong nước. Sau 10 min, dung dịch không được mất màu hoàn toàn.

Parafin

Không được quá 1,0 %.

Chú ý: Các vòi, khóa và dụng cụ dùng trong phép thử không được có dầu mỡ. Chuẩn bị một cột nhôm oxyd khan có chiều dài 230 mm và đường kính 20 mm bằng cách nhồi ướt hỗn hợp nhôm oxyd khan (TT) và ether dầu hỏa (40 °C