

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 μ m, bỏ vài mililít 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 chứa 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 μ m.

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 $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l với viên hàm lượng 100 mg, 150 mg và 200 mg) và 50 μ l 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, C₉H₇Cl₂N₅, 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 C₉H₇Cl₂N₅ trong lamotrigin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lamotrigin, C₉H₇Cl₂N₅, 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 chất 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 %.

Tính hàm lượng phần trăm của lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, 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 $C_9H_7Cl_2N_5$ 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.

