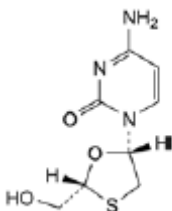


01/2008:2217  
javított 7.3**LAMIVUDINUM**

## Lamivudin

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
[134678-17-4]M<sub>r</sub> 229,3

## DEFINÍCIÓ

4-Amino-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]pirimidin-2(1*H*)-on.*Tartalom:* 97,5–102,0% (szárított anyagra).

## SAJÁTSÁGOK

*Küllem:* fehér, vagy csaknem fehér por.*Oldékonyság:* vízben oldódik; metanolban mérsékelten oldódik; etanolban (96%) kevésbé oldódik.

Polimorfíára hajlamos (5.9).

## AZONOSÍTÁS

*Első azonosítás:* B, C.*Második azonosítás:* A, B.

A. Fajlagos optikai forgatóképesség (2.2.7): –97 és –99 között (szárított anyagra).

A vizsgálathoz 0,250 g anyagot *R* vízzel 50,0 ml-re oldunk.

B. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

*Összehasonlítás:* CRS lamivudinnal.Amennyiben a szilárd anyagok spektrumai eltérőek, a vizsgálandó anyagot és a referenciaanyagot külön-külön *R metanolban* oldjuk, az oldatokat szárazra párologtatjuk, majd a maradékokból új spektrumokat veszünk fel.

C. Enantiomertisztaság (lásd Vizsgálatok).

## VIZSGÁLATOK

**Abszorbancia** (2.2.25): legfeljebb 0,3, 440 nm-en 4 cm-es úthossz esetén.

A vizsgálathoz 1,00 g anyagot – szükség esetén ultrahangos kezelést alkalmazva – *R* vízzel 20,0 ml-re oldunk.

**Rokon vegyületek.** Folyadékkromatográfia (2.2.29).

*Vizsgálati oldat.* 50,0 mg vizsgálandó anyagot a mozgófázissal 100,0 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat (a).* A vizsgálati oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk, majd a kapott oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 10,0 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat (b).* 5 mg *R szalicilsavat* a mozgófázissal 100,0 ml-re oldunk, majd a kapott oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat (c).* 50,0 mg *CRS lamivudint* a mozgófázissal 100,0 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat (d).* 5 mg *R citozint* és 5 mg *R uracilt* a mozgófázissal 100,0 ml-re oldunk, majd a kapott oldat 2,0 ml-ét a mozgófázissal 10,0 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat (e).* 5 mg *CRS rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt I lamivudint* (A- és B-szennyezőt tartalmaz) a mozgófázis 2 ml-ében oldunk. Az oldathoz 1,0 ml *d)* összehasonlító oldatot elegyítünk, majd a mozgófázissal 10,0 ml-re hígítjuk.

*Oszlop:*

- *méretei:*  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm,
- *állófázis:* *R kromatográfias célra szánt dezaktivált oktadecilszililezett szilikagél* (5  $\mu$ m),
- *hőmérséklet:* 35 °C.

*Mozgófázis:* *R metanol* (5 térfogatrész) és *R ammónium-acetát* 1,9 g/l töménységű, előzetesen *R tömény ecetsavval* pH 3,8-ra beállított oldatának (95 térfogatrész) elegye.

*Áramlási sebesség:* 1,0 ml/perc.

*Detektálás:* spektrofotométerrel, 277 nm-en.

*Injektálás:* 10  $\mu$ l.

*Kromatografálási idő:* a lamivudin retenciós idejének háromszorosa.

*Szennyezők azonosítása:* az A-, B-, E-, F- és C-szennyezők azonosításához az *e)* és *b)* összehasonlító oldatok kromatogramjait használjuk.

*Relatív retenció* a lamivudinra (retenciós ideje kb. 9 perc) vonatkoztatva: E-szennyező kb. 0,28; F-szennyező kb. 0,32; A-szennyező = kb. 0,36; B-szennyező : kb. 0,91; J-szennyező kb. 1,45; C-szennyező kb. 2,32.

*Rendszeralkalmasság: e)* összehasonlító oldat:

- *csúcsfelbontás:* legalább 1,5, az F-szennyező és az A-szennyező között; legalább 1,5, a B-szennyező és a lamivudin között.

*Követelmények:*

- *korrekciós faktorok:* az alábbi szennyezők mennyiségének számításához csúcsterületüket a következő korrekciós tényezőkkel szorozzuk: E-szennyező: 0,6; F-szennyező: 2,2; J-szennyező: 2,2.
- *A-szennyező:* csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint az *a)* összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének háromszorosa (0,3%),

- *B-szennyező*: csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének kétszerese (0,2%),
- *C-szennyező*: csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint a *b*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területe (0,1%),
- *egyéb szennyezők egyenként*: csúcsterületük nem lehet nagyobb, mint az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területe (0,1%),
- *szennyezők összesen*: csúcsterületük összege nem lehet nagyobb, mint az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének hatszorosa (0,6%),
- *elhanyagolási határ*: az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének fele (0,05%).

**Enantiomertisztaság.** Folyadékkromatográfia (2.2.29). A normalizációs eljárást alkalmazzuk.

*Vizsgálati oldat.* 25,0 mg vizsgálandó anyagot *R* vízzel 100,0 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat.* 5 mg CRS 2. rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt lamivudint (D-szennyezőt tartalmaz) 1,0 ml *R* vízben oldunk.

*Oszlop:*

- *méretei:*  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm,
- *állófázis:* *R* királis kromatográfias célra szánt szilikagél BC (5  $\mu$ m),
- *hőmérséklet:* az oszlopot 15 és 35 °C közötti állandó hőmérsékleten tartjuk; a hőmérsékletet módosíthatjuk a lamivudin és a D-szennyező közti felbontás optimalizálása érdekében; alacsonyabb hőmérséklet elősegíti a felbontás javulását.

*Mozgófázis:* *R* metanol (5 térfogatrész) és *R* ammónium-acetát 7,7 g/l töménységű oldatának (95 térfogatrész) elegye.

*Áramlási sebesség:* 1,0 ml/perc.

*Detektálás:* spektrofotométerrel, 270 nm-en.

*Injektálás:* 10  $\mu$ l.

*Kromatografálási idő:* a lamivudin retenciós idejének kétszerese.

*Relatív retenció* a lamivudinra (retenciós ideje kb. 8 perc) vonatkoztatva: D-szennyező kb. 1,2; B-szennyező és az enantiomer 1,3 és 1,5.

*Rendszeralkalmasság:* összehasonlító oldat:

- *hegy-völgy arány:* legalább 15, ahol  $H_p$  a D-szennyezőnek megfelelő csúcs alapvonalától mért magassága és  $H_v$  a D-szennyező csúcsát a lamivudin csúcsától elválasztó görbeszakasz minimumának az alapvonalától mért távolsága.

Kiszámítjuk az 1,2 és az 1,5 közötti relatív retenciójú szennyezők százalékos mennyiségének összegét. A kapott összegből kivonjuk a „Rokon vegyületek” vizsgálatban a B-szennyezőre kapott százalékos mennyiséget.

*Követelmény:*

- *D-szennyező:* legfeljebb 0,3%.

**Nehézfémek** (2.4.8/F): legfeljebb 20 ppm.

1,0 g anyagot vizsgálunk. Az összehasonlító oldatot 2 ml *R* ólom-mértékoldattal (10 ppm Pb) készítjük.

**Szárítási veszteség** (2.2.32): legfeljebb 0,5%. 1,000 g anyagot, szárítószekrényben, 105 °C-on szárítunk.

**Szulfáthamu** (2.4.14): legfeljebb 0,1%. 1,0 g anyagot vizsgálunk.

### TARTALMI MEGHATÁROZÁS

Folyadékkromatográfia (2.2.29) a „Rokon vegyületek” vizsgálatban leírtak szerint, az alábbi módosításokkal:

*Injektálás:* vizsgálati oldat és *c)* összehasonlító oldat.

A százalékos  $C_8H_{11}N_3O_3S$ -tartalmat a vizsgálati oldat és a *c)* összehasonlító oldat kromatogramja, valamint a *CRS lamivudin* deklarált  $C_8H_{11}N_3O_3S$ -tartalma alapján számítjuk ki.

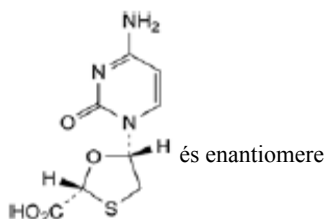
### ELTARTÁS

Fénytől védve.

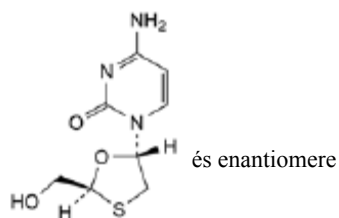
### SZENNYEZŐK

*Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyezők: A, B, C, D.*

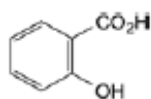
*Egyéb kimutatható szennyezők* (a következő szennyezők a cikkely valamelyik vizsgálatával kimutathatók, ha bizonyos határon felüli mennyiségben vannak jelen. Határértéküket az egyéb/egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezőkre vonatkozó általános követelmény és/vagy a *Gyógyszeranyagok (2034)* általános cikkely előírásai határozzák meg. Ezért ezeket a szennyezőket nem szükséges a megfelelés bizonyítása céljából azonosítani. Lásd még a *Gyógyszeranyagok szennyezővizsgálata (5.10)* című általános fejezetet.): *E, F, G, H, I, J.*



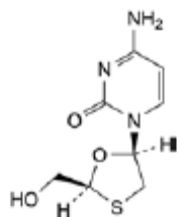
A.  $R = H, R' = CO_2H$ : (2*RS*, 5*SR*)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2*H*)-il)-1,3-oxotiolán-2-karbonsav,



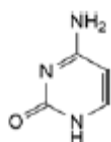
B.  $R = CH_2OH, R' = H$ : 4-amino-1-[(2*RS*, 5*RS*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxotiolán-5-il]pirimidin-2(1*H*)-on ((±)-*transz*-lamivudin),



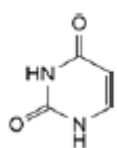
C. szalicilsav,



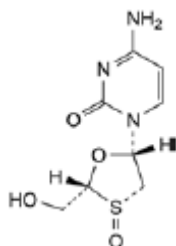
D. 4-amino-1-[(2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]pirimidin-2(1*H*)-on,



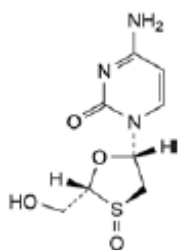
E. 4-aminopirimidin-2(1*H*)-on (citozin),



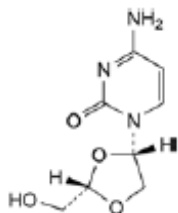
F. pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (uracil),



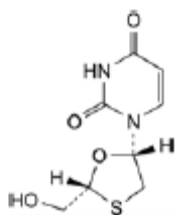
G. 4-amino-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]pirimidin-2(1*H*)-on *S*-oxid,



H. 4-amino-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]pirimidin-2(1*H*)-on *S*-oxid,



I. 4-amino-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-dioxolán-4-il]pirimidin-2(1*H*)-on,



J. 1-[(2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.