|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ламотриджин** |  | **ФС** |
| **Ламотриджин** |  |  |
| **Lamotriginum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 6-(2,3-Дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин | |
|  | |
| C9H7Cl2N5 | М.м. 256,09 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ламотриджина C9H7Cl2N5 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Мало растворим в этаноле, очень мало растворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ламотриджина.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Триэтиламин—калия дигидрофосфата раствор 0,02 М 1:150; доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 9,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 5,0 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца ламотриджина для проверки пригодности системы, содержащего примесь G, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца ламотриджина для идентификации пиков, содержащего примеси A, E и F, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: 3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он, CAS 252186-78-0.

Примесь E: 2,3-дихлорбензойная кислота, CAS 50-45-3.

Примесь F: *N*-[5-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил]-2,3-дихлорбензамид, CAS 252186-79-1.

Примесь G: 6-(2,4-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, CAS 38943-76-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 85 | 15 |
| 4–14 | 85→20 | 15→80 |
| 14–20 | 20→85 | 80→15 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси G используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу ламотриджина для проверки пригодности системы, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы; для идентификации пиков примесей A, E и F используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу ламотриджина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Ламотриджин – 1 (около 7 мин); примесь G – около 1,1; примесь A – около 1,3; примесь E – около 1,7; примесь F – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками примеси G и ламотриджина должно быть не менее 1,2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси F умножают на 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей A и G не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси Е) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***Примесь E.*** Определение проводят в тех же условиях со следующими изменениями.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил—ПФА 35:65.

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси Е, растворяют в смеси 0,25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 45,0 мл метанола и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца примеси E и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Примесь E – около 5,5 мин; примесь F – около 8,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматограмма раствора для идентификации пиков должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к стандартному образцу ламотриджина для идентификации пиков.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси Е не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси Е (не более 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 2,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,61 мг ламотриджина C9H7Cl2N5.

**Хранение.** В защищённом от света месте.