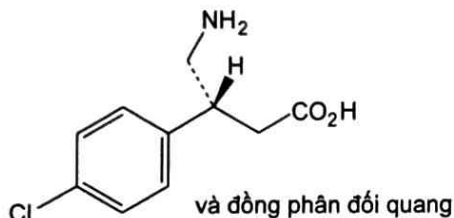


BACLOFEN



$C_{10}H_{12}ClNO_2$

P.t.l: 213,7

Baclofen là acid (3*RS*)-4-amino-3-(4-clorophenyl)butanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{12}ClNO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong acetone, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của baclofen chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén gồm 3 mg chế phẩm (hoặc chuẩn) và 300 mg kali bromid (TT).

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với mẫu chuẩn, hòa tan riêng rẽ 0,1 g chế phẩm và chuẩn trong 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT). Thêm 10 ml ethanol 96 % (TT) và 1 ml acid acetic loãng (TT), để yên trong 1 h. Lọc, rửa cần thu được bằng ethanol 96 % (TT) và làm khô trong chân không. Chuẩn bị các mẫu đo dưới dạng đĩa nén và ghi phổ của cần thu được.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 70 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 320 nm, dung dịch thử phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 259 nm, 266 nm và 275 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng 259 nm từ 9,8 đến 10,8; 266 nm từ 11,5 đến 12,7; 275 nm từ 8,4 đến 9,3.

Yêu cầu độ phân giải (cho phân tích định tính): Không được nhỏ hơn 1,5, tiến hành theo Phụ lục 4.1.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - nước - methanol - cloroform - ethyl acetat (5 : 5 : 20 : 30 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong dung môi khai triển và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg baclofen chuẩn trong dung môi khai triển và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 12 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch ninhydrin (TT₃) cho tới khi bản mỏng ẩm nhẹ. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,822 g natri hexansulfonat (TT) trong 1 L hỗn hợp nước - methanol - acid acetic băng (560 : 440 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tạp chất A chuẩn của baclofen trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử và 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 266 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của baclofen.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), (3), (4) và dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic baclofen và pic tạp chất A ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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 (3) (2,0 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (4*RS*)-4-(4-clorophenyl)pyrrolidin-2-on.

Tạp chất B: Acid (3*RS*)-5-amino-3-(4-clorophenyl)-5-oxopentanoic.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,1500 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 21,37 mg $C_{10}H_{12}ClNO_2$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc giãn cơ vân.

Chế phẩm

Viên nén, dung dịch uống.

VIÊN NÉN BACLOFEN

Là viên nén chứa baclofen. 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 baclofen, $C_{10}H_{12}ClNO_2$, 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.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butan-1-ol (20 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg baclofen trong 20 ml hỗn hợp *ethanol - acid acetic băng* (4 : 1) trong 30 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,1 % baclofen chuẩn trong hỗn hợp *ethanol - acid acetic băng* (4 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun *dung dịch ninhydrin* (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C trong 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 100 μ l.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút 20 ml dịch hòa tan, lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc không quá 0,45 μ m, bỏ 10 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,001 % baclofen chuẩn trong pha động.

Tính lượng baclofen, $C_{10}H_{12}ClNO_2$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic của baclofen thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}ClNO_2$ của baclofen chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % lượng baclofen, $C_{10}H_{12}ClNO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch chứa 0,182 % *natri hexansulfonat* (TT) trong hỗn hợp *acid acetic băng - methanol - nước* (5 : 440 : 560).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g baclofen vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, siêu âm trong 30 min và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi, lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,004 % tạp chất A chuẩn của baclofen trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,2 % baclofen chuẩn và 0,004 % tạp chất A chuẩn của baclofen trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m) (Spherisorb ODS là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 266 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic baclofen và pic tạp chất A ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *natri hexansulfonat* (TT) 0,01 M pha trong hỗn hợp *acid acetic băng - methanol - nước* (1 : 100 : 100).

Dung dịch thử: Cho một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g baclofen vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml hỗn