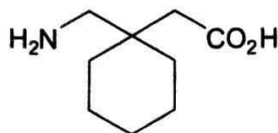


GABAPENTIN



$C_9H_{17}NO_2$

P.t.l: 171,2

Gabapentin là acid [1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_9H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid loãng và các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của gabapentin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và gabapentin chuẩn khác nhau, thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi dung môi tới khô và ghi lại phổ mới của các cần thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic* (TT), 19,5 ml *methanol* (TT) và 30 ml *nước*.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch A: Hòa tan 2,32 g *amon dihydrophosphat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,58 g *amon dihydrophosphat* (TT) và 1,83 g *natri perclorat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 1,8 bằng *acid percloric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Pha động: *Acetonitril* (TT₁) - *dung dịch đệm* (24 : 76).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 7,0 mg tạp chất A chuẩn của gabapentin và 10 mg tạp chất B chuẩn của gabapentin trong *methanol* (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng

dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,140 g gabapentin chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,0 mg tạp chất D chuẩn của gabapentin trong 25 ml *methanol* (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch đối chiếu (1) và (2), dung dịch thử.

Thời gian chạy sắc ký gấp 4 lần thời gian lưu của gabapentin. Sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với gabapentin (thời gian lưu khoảng 4 min) của tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất B khoảng 2,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B ít nhất phải bằng 2,3.

Để tránh hiện tượng pic lưu giữa hai sắc ký đồ, rửa cột sắc ký bằng *acetonitril* (TT₁) giữa hai lần tiêm.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Tạp chất A: Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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

Tiến hành như mô tả trong phép thử A với một số thay đổi như sau:

Pha động: *Methanol* (TT₁) - *acetonitril* (TT₁) - *dung dịch đệm* (30 : 35 : 35).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4). Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của tạp chất D. Thời gian lưu của tạp chất D khoảng 10 min.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Từng tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) (0,03 %). Bỏ qua tất cả các pic có thời gian lưu tương đối so với tạp chất D nhỏ hơn hoặc bằng 0,4. Yêu cầu tổng các tạp chất trong phép thử A và B không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.

Tạp chất B: Acid (1-cyanocyclohexyl)acetic.

Tạp chất D: Acid [1-[(3-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)methyl]cyclohexyl]acetic.

Tạp chất E: Acid 1-(carboxymethyl)cyclohexancarboxylic.

Tạp chất G: Acid [1-(2-aminoethyl)cyclohexyl]acetic.

Clorid

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,5 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic* (TT), 19,5 ml *methanol* (TT) và 30 ml *nước*. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,001 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,001 N (CĐ) tương đương với 0,03545 mg clorid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 6. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,3 % (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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện như mô tả trong phép thử A của mục Tạp chất liên quan với một số thay đổi như sau:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), hệ số đối xứng của pic gabapentin không được lớn hơn 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic gabapentin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG GABAPENTIN

Là nang cứng có chứa gabapentin

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy bột thuốc trong nang của ít nhất 10 nang, nghiền thành bột mịn, sử dụng một lượng bột thuốc tương ứng với 2 mg gabapentin và 200 mg *kali bromid tinh khiết IR* (TT) để dập thành đĩa nén và đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của gabapentin chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn gabapentin.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,06 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ gabapentin trong dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng. Thể tích tiêm là 100 μ l.

Tính lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung môi pha mẫu: Như trong phần Định lượng.

Pha động A: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 940 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch *kali hydroxyd* 5 M. Thêm 60 ml *acetonitril* (TT) và trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch *kali hydroxyd* 5 M. Thêm 300 ml *acetonitril* (TT) và trộn đều.