

Loại thuốc

Chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg và 800 mg.

GELATIN

Gelatin là protein tinh chế thu được bằng cách thủy phân từng phần collagen của động vật (kể cả cá và gia cầm) bằng acid (dạng A), bằng kiềm (dạng B) hoặc bằng enzym. Gelatin cũng có thể là hỗn hợp của nhiều loại khác nhau. Quá trình thủy phân tạo ra các sản phẩm dạng gel hoặc không phải dạng gel. Chuyên luận này được áp dụng cho cả hai loại sản phẩm trên.

Gelatin được mô tả trong chuyên luận này không thích hợp cho các chế phẩm dùng để tiêm hoặc cho các mục đích đặc biệt khác.

Tính chất

Chất rắn, màu vàng nhạt đến màu vàng nâu sáng, thường ở dạng phiến trong, mảnh vụn, hạt hoặc bột.

Độ tan

Gelatin thực tế không tan trong các dung môi hữu cơ thông thường. Gelatin dạng gel trương nở trong nước lạnh và khi đun nóng cho dung dịch keo, dung dịch keo này khi làm lạnh tạo thành gel cứng hoặc mềm. Điểm đẳng điện là một đặc tính quan trọng trong nhiều ứng dụng của gelatin: Điểm đẳng điện của gelatin dạng A trong khoảng pH từ 6,0 đến 9,5; gelatin dạng B trong khoảng pH từ 4,7 đến 5,6. Khoảng giới hạn này áp dụng cho nhiều loại gelatin, với trường hợp ứng dụng cụ thể thường sử dụng giới hạn hẹp hơn.

Các loại gelatin khác nhau cho dung dịch có độ trong và màu sắc khác nhau. Tùy theo ứng dụng cụ thể mà các tiêu chí độ trong và màu sắc thích hợp được đưa ra áp dụng.

Định tính

A. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) ở khoảng 55 °C, pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi và giữ dung dịch ở nhiệt độ này để tiến hành các phép thử.

Thêm 0,05 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT) vào 2 ml dung dịch S. Trộn đều và thêm 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT). Màu tím xuất hiện.

B. Thêm 0,5 g chế phẩm vào trong một ống nghiệm chứa 10 ml nước. Để yên 10 min, đun nóng ở 60 °C trong 15 min và giữ ống thẳng đứng ở 0 °C trong 6 h. Xoay ngược ống, chế phẩm chứa trong ống chảy ra ngoài ngay lập tức nếu là dạng không tạo gel và không được chảy ra ngoài ngay lập tức nếu là dạng tạo gel.

pH

Từ 3,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Độ dẫn điện

Tối đa 1 mS·cm⁻¹, xác định trên dung dịch 1,0 % ở 30 °C ± 1,0 °C.

Lưu huỳnh dioxyd

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Peroxyd

Không được quá 10 phần triệu, sử dụng giấy thử peroxyd có trên thị trường với thang đo từ 0 phần triệu đến 25 phần triệu. Peroxydase xúc tác phản ứng oxy hóa giữa peroxyd với một chỉ thị hữu cơ làm chỉ thị chuyển màu xanh lam. Cường độ của màu thu được tỷ lệ thuận với nồng độ peroxyd và có thể so sánh với một thang màu đã được cung cấp để xác định nồng độ peroxyd.

Kiểm tra sự phù hợp của phép thử: Nhúng giấy thử trong dung dịch hydrogen peroxyd mẫu 10 phần triệu H₂O₂ (TT) trong 1 s sao cho vùng phản ứng bị ướt. Vẩy bỏ phần chất lỏng thừa và so sánh màu của vùng phản ứng sau 15 s với thang màu được cung cấp kèm theo giấy thử. Phép thử chỉ có giá trị khi màu tương ứng với nồng độ 10 phần triệu.

Tiến hành thử: Cân 20,0 g ± 0,1 g chế phẩm vào một cốc thủy tinh và thêm 80,0 ml ± 0,2 ml nước. Khuấy để làm ẩm gelatin và để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h đến 3 h, đập bằng mặt kính đồng hồ. Đun cốc trong cách thủy trong vòng 20 min ± 5 min ở 65 °C ± 2 °C để hòa tan mẫu. Khuấy bằng đũa thủy tinh để thu được dung dịch đồng nhất. Nhúng giấy thử vào dung dịch thử trong 1 s để làm ướt vùng phản ứng. Vẩy bỏ phần chất lỏng thừa và so sánh màu của vùng phản ứng sau 15 s với thang màu mẫu. Nhân nồng độ đọc từ thang màu với 5 để tính nồng độ phần triệu của peroxyd trong chất thử.

Độ bền gel

Phải đạt từ 80 % đến 120 % giá trị ghi trên nhãn của chế phẩm. Độ bền gel được biểu hiện bằng khối lượng tính ra gam cần thiết để tạo ra một lực tác dụng lên piston có đường kính 12,7 mm, làm lún 4 mm trong gel có nồng độ 6,67 % (kl/kl) và đã được làm đông ở 10 °C.

Thiết bị: Máy đo độ bền gel bao gồm:

Một piston hình trụ có đường kính 12,7 mm ± 0,1 mm với bề mặt chịu lực có cạnh đáy tròn.

Một chai có đường kính trong Φ 59 mm ± 1 mm và cao 85 mm.

Điều chỉnh thiết bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất: Cài đặt khoảng cách 4 mm, tốc độ thử 0,5 mm/s.

Tiến hành:

Cho 7,5 g chế phẩm vào mỗi chai. Thêm 105 ml nước, đập chai bằng mặt kính đồng hồ và để yên trong 1 h đến 4 h. Đun nóng trong cách thủy ở 65 °C ± 2 °C trong 15 min. Trong khi đun khuấy nhẹ nhàng bằng đũa thủy tinh. Khi dung dịch đã đồng nhất và không còn nước ngưng tụ trên thành trong của chai, để ở nhiệt độ phòng 15 min, chuyển chai vào bể điều nhiệt ở 10 °C ± 0,1 °C và được lắp một

thiết bị thích hợp để đảm bảo mặt phẳng đặt chai ngang hoàn toàn. Đặt chai bằng nút cao su và để yên trong $17 \text{ h} \pm 1 \text{ h}$.

Lấy các chai mẫu từ bể điều nhiệt và nhanh chóng lau nước bám bên ngoài chai. Đặt chai vào giữa máy đo độ bền gel và điều chỉnh sao cho piston tiếp xúc với bề mặt gel càng gần điểm trung tâm càng tốt và đo.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Cân 5,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài, thêm 10 ml *acid hydrochloric* (TT). Đậy nút, đun cách thủy ở 75°C đến 80°C trong 2 h. Để nguội, pha loãng dung dịch trong bình với nước thành 100,0 g.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy dung dịch đối chiếu từ dung dịch sắt mẫu 8 phần triệu Fe (TT), pha loãng bằng nước.

Bước sóng: 248,3 nm.

Crom

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy dung dịch đối chiếu từ dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT), pha loãng bằng nước.

Bước sóng: 357,9 nm.

Kẽm

Không được quá 30 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy dung dịch đối chiếu từ dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT) pha loãng với nước.

Bước sóng: 213,9 nm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15,0 %, (Phụ lục 9.6).

(5,000 g; 105°C ; 16 h).

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm phải không có *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh nóng và ẩm.

Ghi nhãn

Nhãn phải ghi rõ độ bền gel hoặc không phải dạng tạo gel.

VỎ NANG CỨNG GELATIN

Vỏ nang cứng gelatin (vỏ nang) là vỏ đựng thuốc có tác dụng phân liều, bảo vệ dược chất, được coi như một thành phần của dạng thuốc.

Vỏ nang thường chứa các dạng thuốc rắn (như bột, cốm, vi nang, pellet, viên nén mini...). Sau khi uống, vỏ nang tan rã trong dịch tiêu hóa giải phóng dược chất. Vỏ nang cứng có thể được xử lý để giải phóng dược chất ở ruột.

Thành phần chính của vỏ nang cứng là gelatin, nước; ngoài ra là các chất phụ gia khác (như chất hóa dẻo, chất làm đục, chất tạo màu, chất sát khuẩn...). Các thành phần của vỏ nang phải đạt tiêu chuẩn dược dụng và tiêu chuẩn của nhà sản xuất, phải tránh tương tác với dược chất đóng trong nang trong quá trình bảo quản.

Mô tả

Vỏ nang gồm hai phần hình trụ lồng khít vào nhau (nắp và thân), mỗi phần có một đầu đáy tròn kín và một đầu hở. Hai phần có màu hoặc không màu; nếu có màu thì màu có thể đồng nhất hoặc màu khác nhau; trong suốt hoặc đục một phần hay toàn bộ nang; có in hoặc không in chữ hoặc dấu hiệu trên bề mặt vỏ nang. Phần nắp và thân phải lồng khít vào nhau và duy trì độ đóng kín.

Tính chất

Vỏ nang nhẵn; đồng nhất về màu sắc, hình dạng và kích thước.

Mùi

Lấy 100 vỏ nang cho vào một lọ kín để 24 h ở nhiệt độ từ 30°C đến 40°C , không được xuất hiện mùi lạ.

Kích thước của vỏ nang

Kích thước vỏ nang có khuynh hướng thay đổi theo hàm lượng ẩm, điều kiện bảo quản và tiếp xúc với môi trường. Thành phần hóa học của vỏ nang cũng ảnh hưởng ở một mức độ nhất định tới kích thước khi tiếp xúc với nhiệt và ẩm.

Kích thước (đường kính ngoài, chiều dài, bề dày thành kép) của vỏ nang (đối với vỏ nang quy định kích cỡ từ số 0 đến số 4 tại Bảng 4) được quy định tại Bảng 1, 2 và 3 dưới đây. Các phép đo kiểm tra được thực hiện ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C và độ ẩm tương đối trong khoảng 45 % đến 50 %.

Bảng 1 - Đường kính ngoài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	7,57 - 7,69	7,26 - 7,38
1	6,85 - 6,97	6,56 - 6,68
2	6,28 - 6,40	6,01 - 6,13
3	5,75 - 5,87	5,50 - 5,62
4	5,25 - 5,37	5,00 - 5,12

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.