

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.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 500 mg gabapentin vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 30 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và tạp chất A chuẩn của gabapentin hòa trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ gabapentin 0,04 mg/ml và tạp chất A của gabapentin là 0,04 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0,0 - 4,0	100	0
4,0 - 45,0	100 → 0	0 → 100
45,0 - 45,1	0 → 100	100 → 0
45,1 - 50,0	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic gabapentin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin và diện tích pic tạp chất A chuẩn của gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng tạp chất A dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng các tạp đơn khác dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ gabapentin trong dung dịch chuẩn.

Giới hạn:

Tạp chất A của gabapentin không được quá 0,4 %.

Mỗi tạp đơn khác không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Ghi chú:

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M.

Pha động: 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.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch gabapentin chuẩn có nồng độ 4,0 mg/ml trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 200 mg gabapentin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 60 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic gabapentin không nhỏ hơn 7000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ của gabapentin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 300 mg và 400 mg.

VIÊN NÉN GABAPENTIN

Là viên nén có chứa gabapentin

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

Định tính

A. Lấy 10 viên, nghiền thành bột mịn, sử dụng một lượng bột viên 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 hoà tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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