

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).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 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 đương 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 trong phần Định lượng. Thể tích tiêm là 100 µl đối với viên có hàm lượng không lớn hơn 400 mg.

Tính lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, hòa tan từ mỗi viên 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 45 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 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên 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 tan 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 theo 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 sắc ký: 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 và 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 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên 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 viên dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ 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, 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 hydroxyl 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