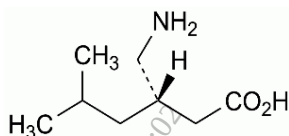


PREGABALIN



$C_8H_{17}NO_2$

P.t.l: 159,2

Pregabalin là acid (3S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong methanol, thực tế không tan trong heptan.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của pregabalin chuẩn.

B. Trong phần Đồng phân đối quang, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử đã tạo dẫn xuất phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu đã tạo dẫn xuất.

Đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch triethylamin 1 % (tt/tt) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (38 : 62).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Sau đó tiến hành tạo dẫn xuất như mô tả ở bên dưới.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg tạp chất B chuẩn của pregabalin trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước. Thêm 1 ml dung dịch thu được vào 20 mg pregabalin chuẩn và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước. Sau đó tiến hành tạo dẫn xuất như mô tả ở bên dưới.

Tiến hành tạo dẫn xuất: Chuyển 500 μ l dung dịch thử (hoặc dung dịch đối chiếu) vào lọ phản ứng, thêm 500 μ l dung dịch 1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamid (TT) 5 g/L trong acetonitril (TT). Thêm 50 μ l dung dịch natri hydrocarbonat (TT) 84 g/L. Nắp chặt lọ, trộn đều và tạo dẫn xuất bằng cách để lọ trong máy gia nhiệt ở 40 °C trong 1 h. Để dừng phản ứng tiến hành thêm 50 μ l dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và trộn thật kỹ. Lấy 200 μ l dung dịch đã được tạo dẫn xuất trộn đều với 800 μ l pha động. Các dung dịch thu được lần lượt là dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch dẫn xuất đối chiếu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 340 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 2,5 lần thời gian lưu của dẫn xuất của pregabalin.

Thời gian lưu tương đối so với dẫn xuất của pregabalin (thời gian lưu khoảng 10 min): dẫn xuất của tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất đối chiếu, độ phân giải giữa pic dẫn xuất của pregabalin và dẫn xuất của tạp chất B không nhỏ hơn 4,4.

Giới hạn: Tạp chất B: Không được quá 0,15 %.

Ghi chú:

Tạp chất B: Acid (3R)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic (đồng phân đối quang của pregabalin).

Tạp chất liên quan

A. Tạp chất phân cực rửa giải ra trước pregabalin. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol TT_2 - dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 g/L được điều chỉnh đến pH 6,3 bằng amoniac (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g pregabalin chuẩn 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 thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg acid mandelic (TT) (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký thích hợp với pha động 100 % thân nước (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,3 lần thời gian lưu của pregabalin.

Thời gian lưu tương đối so với pregabalin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic pregabalin không nhỏ hơn 5,0.

Để tính hàm lượng các tạp chất sử dụng nồng độ pregabalin trong dung dịch đối chiếu (2).

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

Tạp chất chưa xác định rửa giải trước pregabalin: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

B. Tạp chất không phân cực rửa giải ra sau pregabalin. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol TT_2 - dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 g/L được điều chỉnh đến pH 6,3 bằng amoniac (55 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động 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 bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất D chuẩn của pregabalin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan lượng tạp chất A chuẩn của pregabalin có trong một lọ chuẩn (khoảng 0,25 mg) trong pha động, thêm 1,0 ml dung dịch A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký thích hợp với pha động 100 % thân nước (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pregabalin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A và D.

Thời gian lưu tương đối so với pregabalin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất D khoảng 3,0.

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 pic tạp chất D không nhỏ hơn 3,5.

Để tính hàm lượng tạp chất A và D sử dụng nồng độ mỗi tạp chất trong dung dịch đối chiếu (2). Để tính hàm lượng các tạp chất khác sử dụng nồng độ pregabalin trong dung dịch đối chiếu (1).

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

Tạp chất A: Không được quá 0,15 %.

Tạp chất chưa xác định rửa giải ra sau pregabalin: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Tổng tạp chất ở phép thử A và B: Không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (4S)-4-(2-methylpropyl)pyrrolidin-2-on.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-hydroxy-2-phenylacetic (acid mandelic).

Tạp chất D: 1-methylethyl (2RS)-2-hydroxy-2-phenylacetat.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,130 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 pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan phép thử A.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của pregabalin, $C_8H_{17}NO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic pregabalin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_8H_{17}NO_2$ trong pregabalin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Nang, dung dịch uống.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02