

ISOSORBID DINITRAT HỖN HỢP

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M.

Tốc độ quay: 100 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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ isoniazid tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 263 nm (Phụ lục 4.1).

Tính lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Điều chỉnh dung dịch kali dihydro-phosphat 0,1 M (TT) đến pH 6,9 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Thêm 30 mg triethanolamin (TT) vào 1000 ml dung dịch thu được, trộn đều (dung dịch có nồng độ 0,2 mM triethanolamin).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn trong pha động có nồng độ 0,32 mg/ml.

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 32 mg isoniazid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc siêu âm trong 10 min để hòa tan. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động vừa đủ đến vạch, ly tâm trong 5 min. Lọc dịch trong qua màng lọc 0,45 μ m.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng (k') của pic isoniazid không nhỏ hơn 2,35; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic isoniazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phần trăm isoniazid, $C_6H_7N_3O$, trong viên dựa vào diện tích pic isoniazid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

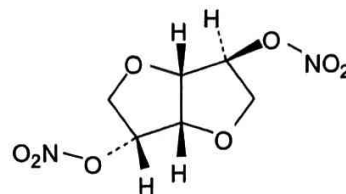
Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg; 300 mg.

ISOSORBID DINITRAT HỖN HỢP



$C_6H_8N_2O_8$

P.t.l: 236,1

Isosorbide dinitrat là 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5- dinitrat. Isosorbide dinitrat hỗn hợp là hỗn hợp khô của isosorbide dinitrat với lactose monohydrat hoặc manitol, phải chứa từ 95,0 % đến 105,0 % lượng ghi trên nhãn của 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5-dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$.

Thận trọng: Isosorbide dinitrat không pha trộn có thể nổ khi tiếp xúc với nhiệt hoặc khi có va chạm. Cần hết sức thận trọng khi tiếp xúc và chỉ thao tác với lượng rất nhỏ.

Tính chất

Isosorbide dinitrat không pha trộn là bột kết tinh mịn, màu trắng hay gần như trắng.

Isosorbide dinitrat không pha trộn rất khó tan trong nước, rất tan trong acetone, hơi tan trong ethanol 96 %.

Độ tan của isosorbide dinitrat hỗn hợp phụ thuộc vào bản chất tá dược pha trộn và tỷ lệ isosorbide dinitrat trong hỗn hợp.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được từ phép thử định tính D, chuẩn bị dưới dạng đĩa nén phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của isosorbide dinitrat chuẩn.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Metylen clorid - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 10 mg isosorbide dinitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 5 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lắc một lượng isosorbide dinitrat chuẩn tương ứng với 10 mg isosorbide dinitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 5 min và lọc.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. **Phun dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)** mới pha, để bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethylen clorid - acid acetic khan - methanol - nước (50 : 25 : 15 : 10). Thê tích dung môi phải đồng chính xác vì lượng nước hơi dư sẽ làm hỗn hợp dung môi bị đục.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g lactose hoặc manitol với 10 ml nước, lọc nếu cần.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g lactose (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,10 g manitol (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên, làm khô vết chấm, triển khai sắc ký lần đầu đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra làm khô bằng một luồng không khí ẩm. Tiếp tục triển khai ngay sắc ký lần thứ 2 bằng dung môi khai triển mới pha lại đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bằng một luồng không khí ẩm. **Phun dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT)**, làm khô bằng một luồng không khí lạnh đến khi hơi aceton bay hết và sấy ở 100 °C trong 15 min. Để nguội, **phun dung dịch natri periodat 0,2 %**, làm khô bằng một luồng không khí lạnh và sấy ở 100 °C trong 15 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt.

Đối với hỗn hợp sử dụng lactose, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Đối với hỗn hợp sử dụng manitol, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

D. Lắc một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg isosorbid dinitrat với 10 ml aceton (TT) trong 5 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến khô ở nhiệt độ dưới 40 °C, làm khô cần bằng phosphor pentoxyd (TT) dưới áp suất không quá 0,7 kPa trong 16 h. Điểm chảy của cần thu được từ 69 °C đến 72 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Toluen - aceton - acid acetic băng (60 : 30 : 15).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g isosorbid dinitrat với 5 ml ethanol 96 % (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg kali nitrat (TT) trong 1 ml nước rồi pha loãng thành 100 ml bằng ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, làm khô bằng một luồng không khí đến khi bay hết acid acetic, **phun dung dịch kali iodid - tinh bột (TT)** mới pha. Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết nitrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 % tính theo kali nitrat).

Tạp chất B và C

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Trimethylpentan - ethanol khan (85 : 15).

Dung dịch thử (1): Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 25 mg isosorbid dinitrat, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 25,0 ml. Lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương ứng với 25 mg isosorbid dinitrat, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 25,0 ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10,0 mg isosorbid 2-nitrat chuẩn (tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg isosorbid mononitrat chuẩn (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg isosorbid 2-nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và thêm pha động vừa đủ 10 ml, lắc đều.

Điều kiện sắc ký

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh aminopropylmethylsilyl silica gel (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng từ 210 đến 215 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thê tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với các dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (3), (4) và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu của isosorbid dinitrat khoảng 5 min, của isosorbid 2-nitrat (tạp chất B) khoảng 8 min, của isosorbid mononitrat (tạp chất C) khoảng 11 min.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic isosorbid dinitrat và pic tạp chất B ít nhất là 6,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %); diện tích pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký, pha động như mô tả ở mục Tạp chất B và C với một số thay đổi như sau:

Dung dịch thử: Dung dịch thử (2) của mục Tạp chất B và C.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch đối chiếu (2) của mục Tạp chất B và C.

Điều kiện sắc ký:

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, nếu giá trị diện tích pic từ hai lần tiêm lặp lại chênh lệch hơn 1,0 % thì tiêm lặp lại 4 lần nữa, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm không được quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng isosorbid dinitrat dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, trong isosorbid dinitrat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực nhóm nitrat.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén giải phóng chậm.

VIÊN NÉN ISOSORBID DINITRAT

Là viên nén chứa isosorbid dinitrat.

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 isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Toluen*.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg isosorbid dinitrat với 5 ml *ether* (TT), ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương ứng với 10 mg isosorbid dinitrat trong 5 ml *ether* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng, làm khô ngay bản mỏng bằng một luồng khí mát. Phun dung dịch *diphenylamin 1 % trong acid sulfuric*. Để bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm và 365 nm trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg isosorbid dinitrat với dung dịch *acid sulfuric 50 %* (TT) nóng có chứa một lượng rất nhỏ *diphenylamin* (TT), xuất hiện màu xanh dương đậm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và pha động như mô tả trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 100 μ l.

Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch isosorbid dinitrat chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - nước - dung dịch đệm* (550 : 350 : 100).

Dung dịch đệm: Hòa tan 15,4 g *amoni acetat* (TT) trong nước, thêm 11,5 ml *acid acetic băng* (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml. Dung dịch thu được có pH khoảng 4,7.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 25 mg isosorbid dinitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong khoảng 15 min. Để nguội thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương ứng với 25 mg isosorbid dinitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng pha động và thêm pha động đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).