

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

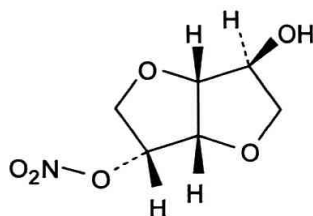
Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg.

ISOSORBID MONONITRAT HỖN HỢP



$C_6H_9NO_6$

P.t.l: 191,1

Isosorbid mononitrat là 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 5-nitrat. Isosorbid mononitrat hỗn hợp là hỗn hợp khô của isosorbid mononitrat 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 5-nitrat, $C_6H_9NO_6$.

Tính chất

Isosorbid mononitrat không pha trộn là bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Isosorbid mononitrat không pha trộn dễ tan trong nước, aceton, ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Độ tan của isosorbid mononitrat hỗn hợp phụ thuộc vào bản chất tá dược pha trộn và tỷ lệ isosorbid mononitrat 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. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được từ phép thử định tính D, chuẩn bị dưới dạng đĩa nén phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của isosorbid mononitrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

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

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg isosorbid mononitrat chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. 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). Thể tích dung môi phải đóng 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 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 mononitrat 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 pentoxyl (TT)* dưới áp suất không quá 0,7 kPa trong 16 h. Điểm chảy của cần thu được từ 89 °C đến 91 °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: Toluene - acetone - acid acetic băng (60 : 30 : 15).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g isosorbide mononitrate 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 96 % (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 nitrate 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 nitrate).

Tạp chất B và C

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

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

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 25 mg isosorbide mononitrate, 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 (1): Hòa tan 10,0 mg isosorbide 2-nitrate 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 đối chiếu (2): Cân chính xác một lượng isosorbide dinitrate chuẩn (tạp chất B) tương ứng với 10 mg isosorbide dinitrate, thêm 15 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 20,0 ml. Lọc. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg isosorbide mononitrate chuẩn và 5 mg isosorbide 2-nitrate chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng pha động.

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.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với các dung dịch trên.

Thời gian lưu của isosorbide dinitrate (tạp chất B) khoảng 5 min, của isosorbide 2-nitrate (tạp chất C) khoảng 8 min, của isosorbide 5-nitrate khoảng 11 min.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic isosorbide 2-nitrate và isosorbide 5-nitrate ít nhất là 4,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, 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 (2) (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 (1) (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: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử ở mục Tạp chất B và C thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg isosorbide mononitrate chuẩn trong pha động và thêm pha động vừa đủ 25,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

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 và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng isosorbide mononitrate dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng isosorbide mononitrate, $C_6H_9NO_6$, trong isosorbide mononitrate chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực nhóm nitrate.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén giải phóng chậm.

VIÊN NÉN ISOSORBID MONONITRAT

Là viên nén chứa isosorbide mononitrate.

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 isosorbide mononitrate, $C_6H_9NO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.