

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.

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng

Bản mỏng: Silica gel G.

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

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg isosorbid mononitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng isosorbid mononitrat chuẩn tương ứng với 10 mg isosorbid mononitrat trong 10 ml ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl 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. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 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 µl.

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

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng isosorbid mononitrat chuẩn tương ứng với khoảng 20 mg isosorbid mononitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng nước và thêm nước đến định mức. Pha loãng dung dịch thu được với nước để được dung dịch có nồng độ isosorbid mononitrat tương đương với dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (70 : 30).

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 50 mg isosorbid mononitrat 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. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng isosorbid mononitrat chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg isosorbid

mononitrat và chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, để nguội và thêm pha động đến định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,001 % isosorbid mononitrat chuẩn và 0,001 % isosorbid 2-nitrat chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic isosorbid mononitrat và isosorbid 2-nitrat ít nhất bằng 2,4.

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, dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, dựa vào diện tích pic isosorbid mononitrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₆H₉NO₆ trong isosorbid mononitrat chuẩn.

Bảo quản

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

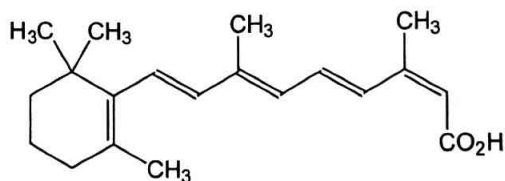
Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

ISOTRETINOIN



C₂₀H₂₈O₂

P.t.l: 300,4

Isotretinoic acid là acid (2Z,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8 tetraenoic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₂₀H₂₈O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hoặc cam nhạt. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96%. Nhạy cảm với không khí, nhiệt độ và ánh sáng, đặc biệt là trong dung dịch.