

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT

Nickel

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.11).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3)

Dùng 1,0 g chế phẩm và *pyridin* (TT) làm dung môi, đun nóng nhẹ.

Tro toàn phần

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Xác định hàm lượng glycerol tự do và hàm lượng di và triacylglycerol bằng phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5).

Điều kiện sắc ký:

Cột: Cột thẩm thấu gel dài 0,6 m, đường kính trong 7 mm được nhồi *styren-divinylbenzen copolymer* (TT) (đường kính tiểu phân 5 µm, kích thước lỗ xốp 10 nm).

Pha động: *Tetrahydrofuran* (TT).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector: Khúc xạ kế vi sai.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Dung dịch thử:

Cân 0,2 g (chính xác đến 0,1 mg) chế phẩm (m) cho vào bình dung tích 15 ml. Thêm 5 ml *tetrahydrofuran* (TT), lắc mạnh để hòa tan. Cân lại bình, tính tổng khối lượng dung môi và chế phẩm (M).

Dung dịch đối chiếu:

Cân lần lượt (2,5 ± 0,1) mg, (5 ± 0,1) mg, (10 ± 0,1) mg, (20 ± 0,1) mg *glycerol* (TT) cho vào 4 bình dung tích 15 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml *tetrahydrofuran* (TT), lắc mạnh để hòa tan. Cân lại các bình và tính nồng độ glycerol (mg/g) cho mỗi dung dịch đối chiếu.

Cách tiến hành:

Tiêm mỗi dung dịch. Trong điều kiện mô tả trên, sắc ký đồ thu được có thời gian lưu tương đối so với thời gian lưu của glycerol là khoảng 0,86 đối với monoacylglycerol, khoảng 0,81 đối với diacylglycerol và 0,77 đối với triacylglycerol. Từ đường chuẩn thu được của các dung dịch đối chiếu, xác định nồng độ C (mg/g) của glycerol trong dung dịch thử. Hàm lượng % glycerol tự do trong chế phẩm được tính bằng công thức:

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

Hàm lượng (%) của mono, di và triacylglycerol được xác định bằng phương pháp chuẩn hóa.

Nhãn

Phải quy định loại glycerol monostearat 40 - 55.

Bảo quản

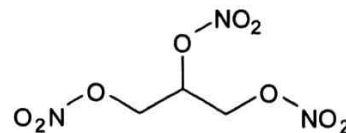
Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tá dược.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT



C₃H₅N₃O₉

P.t.l: 227,1

Dung dịch glyceryl trinitrat là dung dịch có chứa từ 1 % (kl/kl) đến 10 % (kl/kl) của propan-1,2,3-triyl trinitrat trong ethanol 96 %. Chế phẩm phải chứa từ 96,5 % đến 102,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng. Có thể trộn lẫn với acetone và ethanol. Glyceryl trinitrat nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, có thể trộn lẫn với acetone.

Chú ý: Để thực hiện các phép thử, khi pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat phải sử dụng ethanol khan nếu không các giọt glyceryl trinitrat nguyên chất có thể tách khỏi dung dịch. Sau phép thử, phần cặn và dung dịch còn lại phải được đun nóng trên cách thủy với dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong 5 min.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

Chuẩn bị mẫu bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm đã pha loãng nếu cần bằng ethanol (TT) để được dung dịch 1 % (kl/tt) glyceryl trinitrat, lên đĩa nén kali bromid. Bay hơi dung môi trong chân không.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (20 : 80).

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg glyceryl trinitrat thành 100 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,05 ml dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn thành 1 ml bằng acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Phun bản mỏng bằng dung dịch kali iodid - hồ 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. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch

Pha loãng dung dịch chế phẩm đến nồng độ 1 % bằng *ethanol* (TT), nếu cần. Dung dịch thu được phải không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất A (nitrat vô cơ)

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi khai triển: *Acid acetic* băng - *aceton* - *toluen* (15 : 30 : 60).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch chế phẩm. Pha loãng đến nồng độ 1 % với *ethanol* (TT), nếu cần.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 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 hơn 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí đến khi hết *acid acetic*, phun bằng *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột* (TT). 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 % hàm lượng *glyceryl trinitrat*, tính theo *kali nitrat*).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước dùng cho sắc ký.

Pha động B: *Acetonitril* (TT₁).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 5,0 mg *glyceryl trinitrat* trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Chú ý: Với dung dịch *glyceryl trinitrat* có nồng độ lớn hơn 1 % (kl/kl), pha loãng thành dung dịch có nồng độ 1 % bằng *ethanol* (TT) trước khi pha loãng bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 µl *glyceryl trinitrat* chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D và E) thành 0,5 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

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 (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 2	90	10
2 - 10	90 → 50	10 → 50
10 - 20	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo *glyceryl trinitrat* chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với *glyceryl trinitrat* (thời gian lưu khoảng 15,5 min): Tạp chất C khoảng 0,19; tạp chất B khoảng 0,21; tạp chất E khoảng 0,63; tạp chất D khoảng 0,65. 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 C và pic tạp chất B ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic tạp chất E và pic tạp chất D ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất dựa vào nồng độ của *glyceryl trinitrat* trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất B: (2RS)-2,3-dihydroxypropyl nitrat.

Tạp chất C: 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl nitrat.

Tạp chất D: (2RS)-3-hydroxypropan-1,2-diyl dinitrat.

Tạp chất E: 2-hydroxypropan-1,3-diyl dinitrat.

Định lượng

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng dung dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 mg *glyceryl trinitrat* vào trong bình định mức dung tích 250,0 ml, thêm *methanol* (TT) tới vạch.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 70,0 mg *natri nitrit* (TT) trong *methanol* (TT) trong bình định mức dung tích 250,0 ml, thêm *methanol* (TT) tới vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 500,0 ml bằng *methanol* (TT).

Lần lượt lấy 10,0 ml dung dịch thử, 10,0 ml dung dịch đối chiếu và 10,0 ml *methanol* (TT) vào 3 bình định mức dung tích 50,0 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), đậy nắp, trộn đều, rồi để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm 10 ml *dung dịch acid sulfanilic* (TT) và 10 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng* (TT), trộn đều. Sau đúng 4 min, thêm 10 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid* (TT) 0,1 %, pha loãng bằng nước đến vạch và trộn đều. Sau 10 min, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở 540 nm, sử dụng dung dịch trong bình định mức có chứa 10,0 ml *methanol* (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng phần trăm của *glyceryl trinitrat* trong chế phẩm bằng công thức:

$$\frac{A_T \times m_s \times C}{A_R \times m_T \times 60,8}$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

m_s là khối lượng cân của natri nitrit (mg).

C là hàm lượng phần trăm natri nitrit được sử dụng làm chất đối chiếu.

A_R là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

m_T là khối lượng cân của chế phẩm (mg).

Bảo quản

Bảo quản các dung dịch loãng (1 % kl/kl) tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 2 °C đến 15 °C.

Bảo quản các dung dịch đậm đặc hơn tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 15 °C đến 20 °C.

Nhãn

Phải ghi hàm lượng của glyceryl trinitrat.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLYCERYL TRINITRAT

Viên nén glyceryl trinitrat là viên ngậm dưới lưỡi được pha chế bằng cách thêm dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ thích hợp vào các hạt manitol đã sấy khô, trộn nhẹ nhàng, sấy khô ở nhiệt độ không quá 50 °C hoặc không sấy trong thời gian không quá 4 h và dập viên.

Chú ý: Glyceryl trinitrat dạng không pha loãng có thể phát nổ do sự va đập hoặc do nhiệt độ cao. Cần có biện pháp để phòng thích hợp và nên chia từng lượng nhỏ khi vận chuyển.

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng glyceryl trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, từ 85,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Pha động: Toluene.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,5 mg glyceryl trinitrat với 1 ml acetone (TT), ly tâm.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng một lượng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với nước vừa đủ để thu được dung dịch glyceryl trinitrat 0,05 %.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy khô bản mỏng, phun dung dịch diphenylamin 1 % trong acid

sulfuric (TT) và chiếu đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng 3 mg glyceryl trinitrat với 5 ml ether (TT), lọc. Bốc hơi ether, hòa tan cặn trong 0,2 ml acid sulfuric (TT) có chứa một lượng rất nhỏ diphenylamin (TT), xuất hiện màu xanh lam đậm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (40 : 60), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên chứa 2,5 mg glyceryl trinitrat, hòa trong 10 ml acetonitril (TT), siêu âm để hòa tan, lọc qua màng lọc 4 μ m, pha loãng 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích nước.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) để được dung dịch chứa 0,05 % glyceryl trinitrat. Làm nóng dung dịch trong lọ phản ứng ở 100 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Cột Nucleosil ODS là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên, triển khai sắc ký trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải có pic chính của glyceryl trinitrat và pic của tạp chất dinitrat, hai pic này phải tách rõ ràng, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất dinitrat so với pic của glyceryl trinitrat khoảng 0,5.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Thêm 2 ml acetonitril (TT) vào một viên, siêu âm trong 5 min để hòa tan, lọc qua màng lọc 4 μ m, pha loãng 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích nước.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với pha động để được dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ tương đương với nồng độ dung dịch thử.