

Dung dịch phân giải: Pha loãng 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.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên.

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.

Tính hàm lượng glyceryl trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic glyceryl trinitrat trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_3H_5N_3O_9$ của dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn.

Định lượng

Lấy kết quả trung bình của hàm lượng 10 viên thu được ở mức Độ đồng đều hàm lượng.

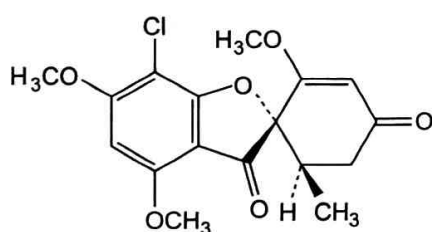
Bảo quản

Viên nén glyceryl trinitrat nên bảo quản trong lọ thủy tinh nắp vụn bằng nhôm hoặc bằng thiếc, tránh ánh sáng. Tránh đóng gói thêm các chất có thể hấp thụ glyceryl trinitrat. Đơn vị đóng gói cho bệnh nhân không nên quá 100 viên.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch. Dự phòng cơn đau thắt ngực.

GRISEOFULVIN



$C_{17}H_{17}ClO_6$

P.t.l: 352,8

Griseofulvin là (1'S,3-6'R)-7-cloro-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]cyclohexen]-3,4'-dion, thu được từ việc nuôi cấy chủng *Penicillium griseofulvum* hoặc bằng các phương pháp khác; phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{17}ClO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hoặc trắng ánh vàng, kích thước hạt thường nhỏ hơn 5 μm mặc dù vẫn có thể có các hạt kích thước lớn hơn 30 μm . Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid và trong tetrachloroethan, khó tan trong ethanol và methanol.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 220 °C.

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 griseofulvin chuẩn.
B. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 1 ml acid sulfuric (TT), thêm khoảng 5 mg bột kali dicromat (TT). Màu đỏ sẫm tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lắc 0,25 g chế phẩm với 20 ml ethanol 96 % (TT) để tạo thành hỗn dịch. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CD) để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 1,0 ml.

Góc quay cực riêng

Phải từ +354° đến +364° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,2 g diphenylanthracen (TT) trong acetone (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong acetone (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong acetone (TT), thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg griseofulvin chuẩn trong acetone (TT), thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với acetone (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi pha tĩnh là diatomit dùng cho sắc ký khí đã được tẩm 1 % (kl/kl) poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)]siloxan. Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 50 ml/min đến 60 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 250 °C, nhiệt độ buồng tiêm 270 °C và nhiệt độ detector 300 °C.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic tương ứng với griseofulvin (có thời gian lưu khoảng 11 min).

Tiêm dung dịch đối chiếu, tính tỷ số giữa diện tích pic của griseofulvin và diện tích pic của chuẩn nội (R_s). Tiêm dung dịch thử (2), tính tỷ số giữa diện tích pic của dechlorogriseofulvin (thời gian lưu tương đối so với

griseofulvin khoảng 0,6) và diện tích pic của chuẩn nội (R_1). Tính tỷ số như trên đối với dehydrogriseofulvin (pic có thời gian lưu tương đối so với griseofulvin khoảng 1,4) được R_2 . Giá trị R_1/R_s phải không lớn hơn 0,6 và giá trị R_2/R_s phải không lớn hơn 0,15.

Tạp chất tan trong ether dầu hỏa

Không được quá 0,2 %.

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml ether dầu hỏa (TT). Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Làm nguội, lọc, rửa phễu lọc ba lần, mỗi lần với 15 ml ether dầu hỏa (TT). Gộp dịch lọc và các dịch rửa, bay hơi trên cách thủy tới khô. Sấy cân ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng của cặn không được lớn hơn 2 mg.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với ethanol (TT). Đo độ hấp thụ tại cực đại 291 nm (Phụ lục 4.1). Tính hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 686 là giá trị A (1 %, 1 cm) tại bước sóng 291 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GRISEOFULVIN

Là viên nén chứa griseofulvin.

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 griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 125 mg griseofulvin với 20 ml cloroform (TT), thêm 1 g natri sulfat khan (TT), lắc đều và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy ở áp suất giảm không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của griseofulvin.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 80 mg griseofulvin với 150 ml ethanol 96 % (TT) trong 20 min. Pha loãng với

ethanol 96 % (TT) đến vừa đủ 200 ml và lọc. Pha loãng tiếp 2 ml dịch lọc thành 100 ml với ethanol 96 % (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 240 nm đến 400 nm phải có hai cực đại hấp thụ ở 291 nm, 325 nm và một vai ở 250 nm.

C. Hòa tan 5 mg bột viên trong 1 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và thêm 5 mg kali dicromat (TT) đã được nghiền mịn, xuất hiện màu đỏ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch natri lauryl sulfat 1,5 %.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng methanol 80 %. Tính lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 725 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 291 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Hòa tan 50 mg 9,10-diphenylanthracen (chuẩn nội) trong cloroform (TT) vừa đủ 50 ml (Dung dịch A).

Dung dịch (1): Hòa tan 5 mg griseofulvin đối chiếu trong cloroform (TT), thêm 2 ml dung dịch A và cloroform (TT) vừa đủ 200 ml. Bốc hơi 20 ml dung dịch này còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (2): Thêm 60 ml cloroform (TT) vào một lượng bột viên tương ứng với 50 mg griseofulvin, vừa đun vừa lắc ở 60 °C trong 20 min, làm nguội và pha loãng thành 100 ml bằng cloroform (TT). Ly tâm và bốc hơi 20 ml lớp chất lỏng trong ở trên còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (3): Chuẩn bị như dung dịch (2) nhưng thêm 1 ml dung dịch A trước khi pha loãng thành 100 ml bằng cloroform (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi chất mang diatomit đã được rửa bằng acid và silan hóa tẩm 1 % (kl/kl) pha tinh cyanopropylmethyl phenyl methyl silicon (OV-225 là thích hợp).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 50 ml/min đến 60 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 250 °C, nhiệt độ buồng tiêm 270 °C và nhiệt độ detector 300 °C.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (3), nếu có xuất hiện các pic tương ứng với dechlorogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 0,6 lần thời gian lưu của griseofulvin) và/