

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

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.

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.

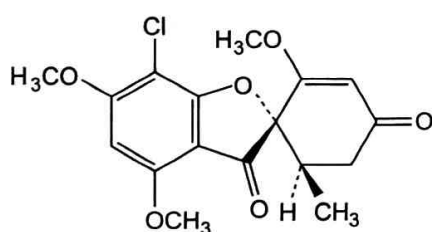
Bảo quản

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