

NANG MỀM ISOTRETINOIN

Là nang mềm chứa isotretinoin. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng isotretinoin, $C_{20}H_{28}O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Tạp chất liên quan, sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

B. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch cuối cùng trong phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 400 nm có cực đại hấp thụ ở 356 nm.

Độ hòa tan

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, súc thiết bị bằng nitrogen trước khi sử dụng.

Thiết bị: Thiết bị A - Phép thử độ rã của viên nén và nang, không dùng đĩa (phụ lục 11.6).

Môi trường: 900 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Nhiệt độ: 37 °C.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy 20 ml dung dịch môi trường sau 60 min, lọc qua màng lọc 0,45 µm, loại bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được, nếu cần, với dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ isotretinoin 0,00025 %.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở cực đại 343 nm (Phụ lục 4.1). Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính lượng isotretinoin, $C_{20}H_{28}O_2$, được hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 1490 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 343 nm và chia kết quả thu được cho 6.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % lượng isotretinoin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Dung dịch acid acetic băng (TT) 0,5 % (kl/tt) pha trong hỗn hợp nước và methanol (TT), điều chỉnh tỷ lệ nước và methanol (TT) sao cho thời gian lưu của tretinoin khoảng 15 min (hỗn hợp gồm 23 thể tích nước và 77 thể tích methanol (TT) thường là phù hợp).

Dung dịch thử: Lắc một lượng thuốc trong nang tương ứng với 10 mg isotretinoin trong 10 ml hỗn hợp dung dịch natri hydroxyd 0,1 M - ethanol (20 : 80) trong 10 min, siêu âm 15 min và ly tâm trong 5 min. Lấy 5 ml lớp dịch trong phía trên, thêm 7,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), chiết 2 lần, mỗi lần với 20 ml dicloromethan (TT). Gộp dịch chiết, lọc qua giấy tách pha (giấy lọc Whatman 1 PS là phù hợp) và rửa giấy lọc với 5 ml dicloromethan (TT). Bốc hơi hỗn hợp dịch lọc và dịch rửa đến khô ở 30 °C, dưới áp suất giảm. Hòa tan cặn trong 5 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,002 % tretinoin chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,001 % isotretinoin chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 0,001 % tretinoin chuẩn và 0,001 % isotretinoin chuẩn trong methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Spherisorb ODS2 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 353 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), (2), (3), (4).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tretinoin và pic isotretinoin ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic tương ứng với pic tretinoin không được lớn hơn 2 lần diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4 %).

Diện tích của bất kì pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất, trừ tretinoin, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện ánh sáng yếu.

Dung môi pha mẫu: Pha loãng 5 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* thành 250 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.

Rạch 10 nang bằng dao, tránh để mất thuốc trong nang, chuyển các nang vào bình định mức 500 ml. Với mỗi lần rạch nang, dao cắt được rửa với 25 ml *dicloromethan (TT)*, tập trung các dịch rửa vào bình định mức chứa thuốc, trộn đều và siêu âm trong 15 min. Thêm vừa đủ 500 ml bằng *dicloromethan (TT)*, lắc 2 min. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung môi pha mẫu để tạo thành dung dịch chứa 0,0004 % isotretinoin.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở cực đại 356 nm (Phụ lục 4.1). Dùng dung môi pha mẫu làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng isotretinoin, $C_{20}H_{28}O_2$, trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 1350 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 356 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị trứng cá.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.