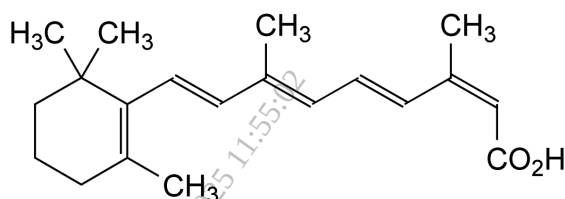


ISOTRETINOIN



$C_{20}H_{28}O_2$

P.t.l: 300,4

Isotretinoin 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 % $C_{20}H_{28}O_2$, 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.

Định tính

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acid acetic băng - nước dùng cho sắc ký - methanol (5 : 225 : 770).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tretinoin chuẩn (tạp chất A) trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hút 0,5 ml dung dịch thử và 1 ml dung dịch đối chiếu (1) vào bình định mức 25 ml và thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT)

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 355 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch đối chiếu (3) với thời gian gấp 1,6 lần thời gian lưu của isotretinoin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với isotretinoin (thời gian lưu khoảng 26 min): Tạp chất A khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic isotretinoin và pic tạp chất A ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp đơn, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic (tretinoin).

Tạp chất B: Acid (2*Z*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8 tetraenoic (acid 9,13-dicis-retinoic).

Tạp chất C: Acid (2*Z*,4*Z*,6*E*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic (acid 11,13-dicis-retinoic)

Tạp chất D: Acid (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic (acid 9-cis-retinoic).

Tạp chất F: Acid (2*E*,4*Z*,6*E*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic (acid 11-cis-retinoic).

Tạp chất G: Acid (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-[(1*RS*,6*SR*)-2,2,6-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-yl]nona-2,4,6,8-tetraenoic (acid 13-cis-5,6-dihydro-5,6-epoxyretinoic).

Tạp chất H: Acid (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic (acid 13-cis-4-oxoretinoic).

Tạp chất I: Acid (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-9-[(3*RS*)-3-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl]-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenoic (acid 13-cis-4-hydroxyretinoic).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không; 16 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 70 ml *acetone* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd* 0,1 M trong 2-propanol (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd* 0,1 M trong 2-propanol (CĐ) tương đương với 30,04 mg C₂₀H₂₈O₂.

Bảo quản

Trong điều kiện khí trơ, đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Khi đã mở nên sử dụng chế phẩm càng nhanh càng tốt. Nếu chế phẩm chưa sử dụng hết ngay nên bảo quản bằng khí trơ.

Loại thuốc

Thuốc điều trị trứng cá.

Chế phẩm

Nang, gel.