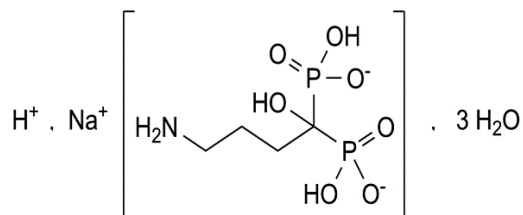


PHẦN 1

NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC

ALENDRONAT NATRIC₄H₁₂NNaO₇P₂·3H₂O

P.t.l: 325,1

Alendronat natri là natri trihydrogen (4-amino-1-hydroxybutyliden)diphosphonat trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₄H₁₂NNaO₇P₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Tan trong nước, thực tế không tan trong methanol và methylen clorid.

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 alendronat natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 2,94 g/L *natri citrat* (TT) và 1,42 g/L *dinatri hydrophosphat khan* (TT), điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,5 µm hoặc nhỏ hơn.

Pha động A: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (3 : 17).

Pha động B: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (7 : 3).

Dung dịch C: Dung dịch chứa 4 mg/ml *9-fluorenylmethyl cloroformat* (TT) trong *acetonitril* (TT) (chuẩn bị dung dịch trước khi dùng).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch chứa 29,4 g/L *natri citrat* (TT).

Dung dịch borat: Dung dịch chứa 19,1 g/L *natri borat* (TT).

Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch chứa 0,6 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Thêm 5 ml *acetonitril* (TT) và 5 ml dung dịch C, lắc trong 45 s. Để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm 20 ml *methylen clorid* (TT) và lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm 5 min đến 10 min, lấy phần dung dịch trong ở phía trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,6 mg/ml alendronat natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Tiếp tục tiến hành như dung dịch thử bắt đầu từ “Thêm 5 ml *acetonitril* (TT) ...”.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) thành dung dịch có nồng độ 0,6 µg/ml alendronat natri bằng dung môi pha mẫu. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Tiếp tục tiến hành như dung dịch thử bắt đầu từ “Thêm 5 ml *acetonitril* (TT) ...”.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml dung môi pha mẫu vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Tiếp tục tiến hành như dung dịch thử bắt đầu từ “Thêm 5 ml *acetonitril* (TT) ...”.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (3 µm đến 30 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 266 nm.
Tốc độ dòng: 1,8 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	100	0
15	50	50
25	0	100
27	100	0
32	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và dung dịch mẫu trắng
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số đối xứng của pic chính không quá 2,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số tín hiệu trên nhiễu đối với pic chính ít nhất là 3.
Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa.
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: Không được quá 0,1 %.
Tổng tạp: Không được quá 0,5 %.
Bỏ qua các pic tương ứng với pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 16,1 % đến 17,1 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất không quá 5 mmHg; 140 °C).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 14,7 g/L *natri citrat (TT)* và 7,05 g/L *dinatri hydrophosphat khan (TT)*, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm (25 : 5 : 70).
Dung dịch A: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml 9-fluorenylmethyl cloroformat (TT) trong acetonitril (TT). Chuẩn bị dung dịch trước khi dùng).
Dung môi pha mẫu và dung dịch borat: Như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Thêm 5 ml dung dịch A, lắc trong 30 s. Để yên ở nhiệt độ phòng trong 25 min. Thêm 25 ml *methylen clorid (TT)* và lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm 5 min đến 10 min, lấy phần dung dịch trong ở phía trên.
Dung dịch chuẩn: Lấy 5,0 ml dung dịch chứa 0,1 mg/ml alendronat natri chuẩn trong dung môi pha mẫu vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Tiếp tục tiến hành như dung dịch thử bắt đầu từ “Thêm 5 ml dung dịch A...”.
Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml dung môi pha mẫu vào 1 ống ly tâm bằng polypropylen có nắp xoáy dung tích 50 ml đã có sẵn 5 ml dung dịch borat. Tiếp tục tiến hành như dung dịch thử bắt đầu từ “Thêm 5 ml dung dịch A...”.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (3 µm đến 30 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 266 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của alendronat natri, $C_4H_{12}NNaO_7P_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của alendronat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{12}NNaO_7P_2$ trong alendronat natri chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Ức chế tiêu xương.

Chế phẩm

Viên nén.

