

VIÊN NÉN ALENDRONAT NATRI

Là viên nén chứa alendronat natri. 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 acid alendronic, $C_4H_{13}NO_7P_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 15 min.

Cách tiến hành:

Xác định hàm lượng acid alendronic đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A, pha động, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch đệm citrat 0,6 M: Dung dịch chứa 176,4 g/L *natri citrat* (TT) trong môi trường hòa tan.

Dung dịch B: Hòa tan 6,2 g *acid boric* (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 9,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch C: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml *9-fluorenylmethyl cloroformat* (TT) trong *acetonitril* (TT) (Pha ngay trước khi dùng).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, ly tâm ngay. Lấy 5,0 ml phần dịch trong vào ống ly tâm 50 ml có nắp xoáy đã có sẵn 1,0 ml *dung dịch đệm citrat 0,6 M*, 5,0 ml dung dịch B và trộn đều trong vòng 3 min. Thêm 4,0 ml dung dịch C và lắc mạnh 30 s. Để yên ở nhiệt độ phòng 25 min. Thêm 25,0 ml *methylen clorid* (TT) và lắc mạnh 40 s. Ly tâm hỗn hợp 5 min. Thu lấy phần chất lỏng trong phía trên.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa alendronat natri chuẩn trong môi trường hòa tan có hàm lượng acid alendronic tương đương với hàm lượng 1 viên nén hòa tan trong 900 ml môi trường hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Lấy 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc và tiến hành tiếp như dung dịch thử từ đoạn “vào ống ly tâm 50 ml...”.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml nước và tiến hành tiếp như dung dịch thử từ đoạn “vào ống ly tâm 50 ml...”.

Tính lượng acid alendronic, $C_4H_{13}NO_7P_2$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic acid alendronic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của acid alendronic trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acid alendronic, $C_4H_{13}NO_7P_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 15 min. Với viên nén liều hàng tuần thì không ít hơn 75 % (Q) lượng acid alendronic, $C_4H_{13}NO_7P_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 15 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,7 g *natri citrat* (TT) và 7,05 g *dinatri hydrophosphat khan* (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch B: Dung dịch chứa 38,1 g/L *natri borat* (TT) trong nước.

Dung dịch C: Dung dịch chứa 1 mg/ml *9-fluorenylmethyl cloroformat* (TT) trong *acetonitril* (TT) (Pha ngay trước khi dùng).

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch A (20 : 5 : 75).

Dung dịch đệm citrat 0,1 M: Dung dịch chứa 29,4 g/L *natri citrat (TT)* trong nước.

Dung dịch thử gốc: Cân 10 viên nén, cho vào bình định mức 1000 ml, thêm 500 ml *dung dịch đệm citrat 0,1 M*, lắc bằng máy lắc cơ học trong 30 min và siêu âm 5 min. Thêm *dung dịch đệm citrat 0,1 M* đến vạch, và ly tâm dung dịch thu được. Pha loãng phần dịch trong sau khi ly tâm để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,03 mg/ml acid alendronic.

Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch thử gốc vào ống ly tâm 50 ml có nắp xoáy đã có sẵn 5 ml dung dịch B và trộn đều trong vòng 3 min. Thêm 4,0 ml dung dịch C và lắc mạnh 30 s. Để yên ở nhiệt độ phòng 25 min. Thêm 25,0 ml *methylen clorid (TT)* và lắc mạnh 40 s. Ly tâm hỗn hợp 10 min. Thu lấy phần chất lỏng trong phía trên.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa alendronat natri chuẩn có nồng độ acid alendronic khoảng 0,03 mg/ml trong *dung dịch đệm citrat 0,1 M*.

Dung dịch chuẩn: Lấy 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc và tiến hành tiếp như dung dịch thử từ đoạn “vào ống ly tâm 50 ml...”

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml nước và tiến hành tiếp như dung dịch thử từ đoạn “vào ống ly tâm 50 ml...”

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,1 mm) được nhồi pha tĩnh styrenedivinylbenzen copolymer (3 - 30 µm) [Cột Hamilton PRP-1, 25 cm × 4,1 mm (10 µm), là phù hợp].

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 266 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch mẫu trắng, dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

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

Tính hàm lượng phần trăm của acid alendronic, $C_4H_{13}NO_7P_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic acid alendronic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_4H_{13}NO_7P_2$ trong alendronat natri chuẩn. Khối lượng phân tử của acid alendronic và alendronat natri khan lần lượt là 249,10 và 271,09.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở 15 °C đến 30 °C.

Loại thuốc

Ức chế tiêu xương.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 70 mg.