

VIÊN NÉN ANASTROZOL

Là viên nén chứa anastrozol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12 mg anastrozol vào bình thích hợp, thêm 10 ml *diethyl ether* (TT) và siêu âm 5 min. Lọc qua màng lọc nylon 0,45 μm vào cốc có mỏ có chứa sẵn 400 mg *kali bromid* (TT). Bốc hơi hỗn hợp tới khô bằng dòng khí nitrogen. Sấy khô tiếp trong chân không ở 50 °C trong 1 h. Thêm 400 mg *kali bromid* (TT) để chuẩn bị đĩa nén.

Chuẩn bị mẫu chuẩn anastrozol tương tự mẫu thử.

Phổ hồng ngoại của mẫu thử cho các dải phổ hấp thụ tại các số sóng ở khoảng 2235 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} , 1359 cm^{-1} , 1205 cm^{-1} , 1137 cm^{-1} , 1013 cm^{-1} , 875 cm^{-1} giống với phổ của mẫu chuẩn.

B. 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, đuổi khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 15 min.

Cách tiến hành:

Xác định hàm lượng anastrozol hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung môi pha mẫu như mô tả ở mục Định lượng. Thể tích tiêm là 50 μl .

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μm . Bỏ vài mililit dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,2 mg/ml anastrozol chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch chứa (L/1000) mg/ml anastrozol, L là hàm lượng ghi trên nhãn của viên tính theo mg.

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 anastrozol không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic anastrozol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic anastrozol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của anastrozol trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 15 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - methanol - acid trifluoroacetic - nước (100 : 200 : 0,7 : 700).

Pha động B: Acetonitril - methanol - acid trifluoroacetic - nước (250 : 500 : 0,7 : 250).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - acid trifluoroacetic - nước (200 : 0,8 : 800).

Dung dịch phù hợp hệ thống gốc: Cân một lượng anastrozol chuẩn và ethyl 4-hydroxybenzoat vào bình định mức thích hợp và thêm dung môi pha mẫu khoảng 50 % thể tích bình. Siêu âm để hòa tan và thêm dung môi pha mẫu đến vạch để thu được dung dịch chứa 0,5 mg/ml anastrozol và 0,3 mg/ml ethyl 4-hydroxybenzoat.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Pha loãng dung dịch phù hợp hệ thống gốc bằng dung môi pha mẫu để

thu được dung dịch chứa 10 µg/ml anastrozol, 6 µg/ml ethyl 4-hydroxybenzoat.

Dung dịch đối chiếu gốc: Cân một lượng anastrozol chuẩn vào bình định mức thích hợp và thêm dung môi pha mẫu khoảng 50 % thể tích bình. Siêu âm để hòa tan và thêm dung môi pha mẫu đến vạch để thu được dung dịch chứa 0,5 mg/ml anastrozol.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch đối chiếu gốc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 10 µg/ml anastrozol.

Dung dịch thử: Cân 25 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg anastrozol vào bình thích hợp, thêm 10,0 ml dung môi pha mẫu. Siêu âm 30 min và để nguội về nhiệt độ phòng. Lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Nếu dịch lọc không trong thì lọc lại qua màng lọc 0,2 µm và bỏ vài ml dịch lọc đầu.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 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
25	100	0
25,1	0	100
30	0	100
31	100	0
40	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, thời gian lưu tương đối của ethyl 4-hydroxybenzoat so với anastrozol khoảng 0,7; độ phân giải giữa pic ethyl 4-hydroxybenzoat và pic anastrozol không nhỏ hơn 4; hệ số đối xứng pic anastrozol từ 0,9 đến 1,3 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic anastrozol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic anastrozol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, nồng độ của anastrozol trong dung dịch đối chiếu và nồng độ lý thuyết của anastrozol trong dung dịch thử.

Thời gian lưu tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1. Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,1 %.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn (%)
Anastrozol diamid	0,11	0,5
Anastrozol monoacid monoamid	0,26	0,5
Anastrozol monoamid mononitril	0,30	0,5
Desmethyl anastrozol	0,51	-
Anastrozol diacid	0,71	0,5
Anastrozol monoacid mononitril	0,87	0,5
Anastrozol	1,00	-
Tạp đơn chưa xác định	-	0,5
Tổng tạp	-	1,0

Ghi chú:

Anastrozol diamid: 2,2'-{5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-phenylen}bis(2-methylpropanamid).

Anastrozol monoacid monoamid: Acid 2-{3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-5-(1-amino-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)phenyl}-2-methylpropanoic.

Anastrozol monoamid mononitril: 2-{3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-5-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl}-2-methylpropanamid.

Desmethyl anastrozol: 2-(3-(1-cyanoethyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl)-2-methylpropannitril (Tạp chất này được kiểm soát ở nguyên liệu, chỉ đưa ra đây để định tính, không tính vào tổng tạp).

Anastrozol diacid: 2,2'-{5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-phenylene}bis(acid 2-methylpropanoic).

Anastrozol monoacid mononitril: Acid 2-{3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-5-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl}-2-methylpropanoic.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9, phương pháp đồng đều hàm lượng.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cho 1 viên vào bình định mức có dung tích thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ anastrozol 40 µg/ml, thêm nước khoảng 40 % thể tích bình. Lắc trên máy lắc cơ học 10 min cho viên rã hoàn toàn. Thêm tiếp acetonitril (TT) khoảng 40 % thể tích bình, siêu âm 15 min ở 25 °C, lắc liên tục trong lúc siêu âm. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, ly tâm dung dịch thu được với tốc độ 3500 rpm trong 10 min. Lấy phần dịch trong ở phía trên. Lọc qua màng lọc 0,45 µm nếu cần.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (40 : 60).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 40 µg/ml anastrozol chuẩn trong dung môi pha mẫu. Siêu âm để hòa tan nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 10 viên. Chuyển 10 viên vào bình định mức có dung tích thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ anastrozol 40 µg/ml, thêm nước khoảng 40 % thể tích bình. Lắc trên máy lắc cơ học 10 min cho viên rã hoàn toàn. Thêm tiếp acetonitril (TT) khoảng 40 % thể tích bình, siêu âm 15 min ở 25 °C, lắc liên tục trong lúc siêu âm. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, ly tâm dung dịch thu được với tốc độ 3500 rpm trong 10 min. Lấy phần dịch trong ở phía trên. Lọc qua màng lọc 0,45 µm nếu cần.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 anastrozol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic anastrozol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của anastrozol, C₁₇H₁₉N₅, trong viên dựa vào diện tích pic anastrozol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₇H₁₉N₅ trong anastrozol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Ức chế aromatase, điều trị ung thư vú.

TCVN IX:2024

Hàm lượng thường dùng
1 mg.