

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc trong 15 min và thêm *ethanol* 96 % (TT) tới định mức, trộn đều, lọc, bỏ 15 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *ethanol* 96 % (TT) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 262 nm. Dùng *ethanol* 96 % (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng nicotinamid, $C_6H_6N_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 241 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 262 nm.

Bảo quản

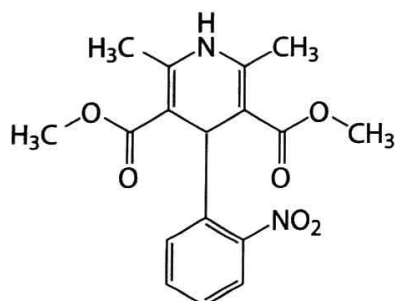
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

NIFEDIPIN

$C_{17}H_{18}N_2O_6$

P.t.l: 346,3

Nifedipin là dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{18}N_2O_6$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone, hơi tan trong *ethanol*. Dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng nhân tạo ở bước sóng nhất định, chế phẩm dễ dàng chuyển thành dẫn chất nitrosophenylpyridin. Dưới ánh sáng tử ngoại chế phẩm chuyển thành dẫn chất nitrophenylpyridin.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (trên 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 171 °C đến 175 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nifedipin chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Lấy 25 mg chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 10 ml dung dịch hỗn hợp gồm *acid hydrochloric* - nước - *ethanol* 96 % (1,5 : 3,5 : 5). Đun nóng nhẹ để hòa tan. Thêm 0,5 g *kẽm hạt* (TT), để 5 min, thỉnh thoảng khuấy nhẹ. Lọc sang ống nghiệm thứ hai rồi thêm 5 ml *dung dịch natri nitrit* 1 % (TT) vào dịch lọc, để yên trong 2 min. Thêm 2 ml *dung dịch amoni sulfamat* 5 %. Lắc mạnh rồi thêm 2 ml *dung dịch naphthylethyldiamin dihydroclorid* 0,5 % (TT). Màu đỏ đậm xuất hiện và bền trong ít nhất 5 min.

Tạp chất D và các tạp base khác

Không được quá 0,14 %.

Hòa tan 4 g chế phẩm trong 160 ml *acid acetic* băng (TT) vào bình nón 250 ml, dùng bể siêu âm.

Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ), dùng 0,25 ml *dung dịch naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lá.

Thể tích *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ) đã dùng không được quá 0,48 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - nước (9 : 36 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 20 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn của nifedipin trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất B chuẩn của nifedipin trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 0,1 ml dung dịch thử rồi pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A, tạp chất B và nifedipin.

Thời gian lưu của nifedipin khoảng 15,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic nifedipin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic nifedipin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tổng các tạp chất không được quá 0,3 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic nifedipin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat (nitrophenylpyridin analog).

Tạp chất B: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat (nitrosophenylpyridin analog).

Tạp chất C: Methyl 2-(2-nitrobenzyliden)-3-oxobutanoat.

Tạp chất D: Methyl 3-aminobut-2-enonot.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 2 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 0,1300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml 2-methyl-2-propanol (TT) và 25 ml dung dịch acid perchloric 1 M (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch ferroin (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ từ từ bằng dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ) cho đến khi mất màu hồng. Song song tiến hành với mẫu trắng. 1 ml dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ) tương đương với 17,32 mg $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chẹn kênh calci, điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN NIFEDIPIN

Là viên nén bao phim chứa nifedipin.

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 nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (lớn hơn 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng. Dùng dụng cụ thủy tinh màu nâu.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄ (Bản mỏng Merck silica gel 60 F₂₅₄ là phù hợp).

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

Dung môi pha mẫu: Dicloromethan - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn (bỏ lớp vỏ bao nếu cần) tương ứng với khoảng 20 mg nifedipin trong 100 ml dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch nifedipin chuẩn 0,02 % trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 1 thể tích dung dịch thử và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Dung dịch thử phải cho vết chính có cùng vị trí và kích thước so với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho một vết chính duy nhất.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Chế phẩm phải chỉ rõ là đáp ứng phép thử độ hòa tan theo Phương pháp 1 hay Phương pháp 2.

Phương pháp 1

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch nifedipin chuẩn 0,025 % trong methanol (TT) với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương tự như dung dịch thử.