

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,0003 % nifedipin, 0,0002 % tạp chất A và 0,0002 % tạp chất B trong pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,5, độ phân giải giữa pic tạp chất B và nifedipin không nhỏ hơn 1,5.

Tiêm dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nifedipin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$ của nifedipin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

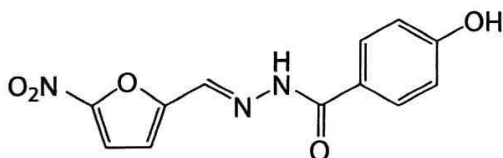
Loại thuốc

Điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

NIFUROXAZID



$C_{12}H_9N_3O_5$

P.t.l: 275,2

Nifuroxazid là (E)-4-Hydroxy-N'-[(5-nitrofuran-2-yl)methyliden]benzohydrazid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{12}H_9N_3O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng sáng. Thực tế không tan trong nước và methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Độ hấp thụ riêng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml ethylen glycol monomethyl ether (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT).

Độ hấp thụ riêng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 367 nm (Phụ lục 4.1) phải từ 940 đến 1000.

Tạp chất A

Không được quá 0,05 %.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Lấy 5,5 ml dung dịch thử (1), thêm 50,0 ml nước trong khi khuấy. Để yên trong 15 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 ml dung dịch thử (1), thêm 5,0 ml dung dịch 4-hydroxybenzohydrazid (tạp chất A) trong dimethyl sulfoxid (TT) nồng độ 50 mg/L. Thêm 50,0 ml nước, vừa thêm vừa khuấy. Để yên trong 15 min và lọc.

Lần lượt thêm 0,5 ml thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT) và 10,0 ml dung dịch natri carbonat (TT) 10,6 % vào 10,0 ml dung dịch thử (2) và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 1 h. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch trên ở bước sóng 750 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử (2) không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng bình định mức màu nâu nếu không có chỉ dẫn khác.

Pha động A: Tetrahydrofuran - nước (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu, siêu âm không quá 5 min, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Để chuẩn bị tạp chất E, hòa tan 5 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu trong bình định mức không màu, siêu âm 5 min, pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Để yên 1 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn (tạp chất B) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm, hình cầu).

Nhiệt độ cột: 10 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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 - 10	67	33
10 - 30	67 → 43	33 → 57

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với nifuroxazid (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A (đồng phân hồ biến keto-enol) khoảng 0,36 và 0,39; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 2,6; tạp chất D khoảng 3,4.

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

Giới hạn:

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

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %). Không quá 1 pic trong số 3 pic trên có diện tích lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất E không được lớn hơn 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 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua các pic của tạp chất A.

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-hydroxybenzohydrazid (*p*-hydroxybenzohydrazid).

Tạp chất B: methyl 4-hydroxybenzoat (methyl parahydroxybenzoat).

Tạp chất C: (5-nitrofur-2-yl)methylidendiacetat.

Tạp chất D: (*E,E*)-*N,N'*-bis[(5-nitrofur-2-yl)methyliden]hydrazin (5-nitrofurfural azin).

Tạp chất E: (*Z*)-4-hydroxy-*N'*-[(5-nitrofur-2-yl)methyliden]benzohydrazid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 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 0,200 g chế phẩm, đun nóng nếu cần, trong 30 ml *dimethyl formamid* (TT), thêm 20 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương đương 27,52 mg $C_{12}H_9N_3O_5$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Nang.

NANG NIFUROXAZID

Là nang cứng chứa nifuroxazid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nifuroxazid, $C_{12}H_9N_3O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 80 mg nifuroxazid vào bình định mức 200 ml, thêm *methoxyethanol* (TT) đến định mức, lắc 90 min và lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 200,0 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 420 nm, dung dịch thu được phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng $287\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$, $367\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$ và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng $315\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$. *Lưu ý: Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.*

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 rã (Phụ lục 11.6)

Không được quá 20 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethylsulfoxid* (TT), lắc 15 min để phân tán đều. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - *nước* (40 : 60).

Dung dịch thử độ nhạy: Cân chính xác 20 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 4 ml *dimethylsulfoxid* (TT). Thêm *methanol* (TT) đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - *nước* (40 : 60).