

Dung dịch thử: Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg ethylnicotinamid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào tương ứng với ethylnicotinamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và bất kỳ vết phụ nào khác ngoài vết chính và vết tương ứng với ethylnicotinamid không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch chế phẩm 10 % trong nước tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic khan* (TT) và 5 ml *anhydrid acetic* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 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 *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 17,82 mg $C_{10}H_{14}N_2O$.

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích hệ thần kinh trung ương.

THUỐC GIỌT NIKETHAMID

Là dung dịch thuốc chứa nikethamid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nikethamid, $C_{10}H_{14}N_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng.

Định tính

A. Lấy 1 ml chế phẩm, kiểm hóa bằng dung dịch *natri hydroxyd* 5 M (TT), chiết với 5 ml *dicloromethan* (TT). Dịch chiết được bốc hơi dung môi đến gần khô trên cách thủy dưới luồng khí nitơ. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản thu được phải phù hợp với phở hồng ngoại của nikethamid chuẩn.

B. Phở hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, trong cốc đo dày 1 cm của dung dịch thu được ở phần định lượng, chỉ có một cực đại hấp thụ ở 263 nm.

Định lượng

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 500,0 ml với nước. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này, thêm 5 ml dung dịch *acid hydrochloric* 1 M (TT) và pha loãng với nước cất thành 500,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, dùng cốc dày 1 cm. Mẫu trắng là dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng nikethamid, $C_{10}H_{14}N_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 263 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

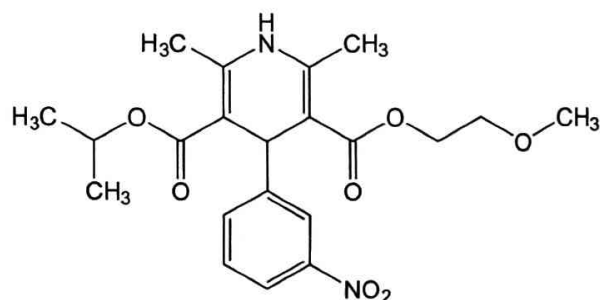
Loại thuốc

Kích thích hệ thần kinh trung ương.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 25 %.

NIMODIPIN



$C_{21}H_{26}N_2O_7$

P.t.l: 418,4

Nimodipin là isopropyl 2-methoxyethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(*m*-nitrophenyl)-3,5-pyridinecarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{26}N_2O_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu vàng hoặc vàng nhạt, nhạy cảm với ánh sáng. Dễ tan trong ethyl acetat, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong nước.

Chú ý: Quá trình tiến hành các phép thử cần thực hiện tránh ánh sáng hoặc dưới ánh sáng dịu (có bước sóng lớn hơn 420 nm), các dung dịch chứa nimodipin chỉ pha ngay trước khi dùng và trong các dụng cụ thủy tinh tối màu.

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 nimodipin 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.

Góc quay cực riêng

Từ $-0,10^\circ$ đến $+0,10^\circ$, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chứa 50 mg/ml chế phẩm trong *aceton* (TT) để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *tetrahydrofuran* - nước (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 2,5 ml *tetrahydrofuran* (TT) và pha loãng thành 25 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng thích hợp nimodipin chuẩn bằng *tetrahydrofuran* (TT) (thể tích *tetrahydrofuran* đã dùng chiếm 10 % tổng thể tích) và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ nimodipin 1,6 mg/ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động (nồng độ nimodipin 3,2 µg/ml).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lượng thích hợp nimodipin chuẩn và tạp chất A chuẩn của nimodipin bằng *tetrahydrofuran* (TT) (thể tích *tetrahydrofuran* đã dùng chiếm 10 % tổng thể tích) và pha loãng bằng pha động để thu được một dung dịch có nồng độ nimodipin 0,8 mg/ml và tạp chất A của nimodipin 0,8 mg/ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động (nồng độ nimodipin 1,6 µg/ml và tạp chất A của nimodipin 1,6 µg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với nimodipin của tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic nimodipin không nhỏ hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nimodipin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ tạp chất A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp đơn khác trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic nimodipin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ nimodipin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,1 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-Methoxyethyl-1-methylethyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng thích hợp chế phẩm bằng *tetrahydrofuran* (TT) (thể tích *tetrahydrofuran* đã dùng chiếm 10 % tổng thể tích) và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ nimodipin 0,3 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng thích hợp nimodipin chuẩn bằng *tetrahydrofuran* (TT) (thể tích *tetrahydrofuran* đã dùng chiếm 10 % tổng thể tích) và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ nimodipin chuẩn 0,3 mg/ml.

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 nimodipin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nimodipin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 0,73 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm của nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic nimodipin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{26}N_2O_7$ trong nimodipin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt

Loại thuốc

Thuốc chẹn kênh calci.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN NIMODIPIN

Là viên nén chứa nimodipin.

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 nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Chú ý: Quá trình tiến hành các phép thử cần thực hiện tránh ánh sáng hoặc dưới ánh sáng dịu (có bước sóng lớn hơn 420 nm), các dung dịch chứa nimodipin chỉ pha ngay trước khi dùng và trong các dụng cụ thủy tinh tối màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel 60 F₂₅₄.

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

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương đương với 60 mg nimodipin trong 10 ml ethyl acetat (TT) trong 15 min. Ly tâm và lấy phần dịch trong phía trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,6 % nimodipin chuẩn trong ethyl acetat (TT).

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun bản mỏng bằng dung dịch chứa 0,1 % 2,6-dicloroquinonclorimid trong ethanol (TT), sấy ở 110 °C trong 3 min.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết nhỏ gọn và duy nhất, vết nimodipin có màu tím xám.

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 dung dịch đệm acetat pH 4,5 có chứa 0,3 % natri lauryl sulfat (TT) (Hòa tan 0,299 g natri acetat (TT) trong 50 ml nước, thêm 0,174 g acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Hòa tan 0,3 g natri lauryl sulfat (TT) trong 100 ml dung dịch đệm thu được ở trên).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp, bỏ vài mililit dịch lọc đầu. Pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 33 μ g/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa nimodipin chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ khoảng 33 μ g/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 360 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{26}N_2O_7$ trong nimodipin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - tetrahydrofuran - nước (13 : 26 : 60).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 60 mg nimodipin, thêm 50 ml methanol (TT), siêu âm 5 min và thêm methanol (TT) vừa đủ 100 ml. Ly tâm và dùng lớp dịch trong phía trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0003 % tạp chất A chuẩn của nimodipin trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa hỗn hợp 0,0002 % nimodipin chuẩn và 0,0002 % tạp chất A chuẩn của nimodipin trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic nimodipin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 1,5 và hệ số đối xứng của pic nimodipin không lớn hơn 2,0.