

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.

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Tạp chất liên quan. Tính lượng nifedipin hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$ trong nifedipin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng nifedipin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Phương pháp 2

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch natri lauryl sulfat 0,25 %.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - nước (25 : 25 : 50).

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) bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương tự như dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nifedipin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng nifedipin hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$ trong nifedipin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nifedipin vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 15 ml methanol (TT), lắc kỹ, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lọc. Trộn đều 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất A chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch tạp chất B chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn đều 1 thể tích dung dịch thu được với 1 thể tích dung dịch đối chiếu (2) và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (3).

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), 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 pic nifedipin không nhỏ hơn 1,5.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %). Diện tích của bất cứ pic tạp nào khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp khác không lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như ở mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg nifedipin chuẩn, hòa tan trong một lượng tối thiểu methanol (TT) và thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao phim (nếu cần) tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg nifedipin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml methanol (TT) và lắc siêu âm để hòa tan, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.

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.

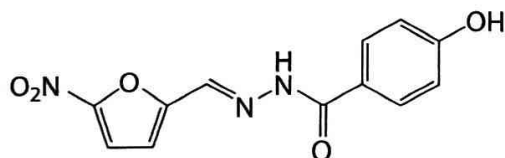
Loại thuốc

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).