

Viên có hàm lượng ranitpril nhỏ hơn 2 mg

Lấy giá trị trung bình của kết quả định lượng 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

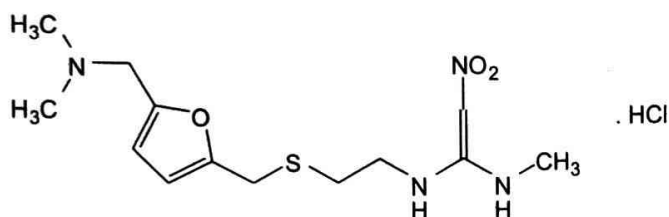
Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg.

RANITIDIN HYDROCLORID



$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$

P.t.l: 350,9

Ranitidin hydroclorid là *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfany]ethyl]-*N*'-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc vàng nhạt.

Đễ tan trong nước, hơi tan hay khó tan trong ethanol khan, rất khó tan trong methylen clorid.

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 ranitidin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ 10 mg chế phẩm và 10 mg ranitidin hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml *methanol* (TT) trong cối mã não, bốc hơi đến khô dưới luồng khí *nitrogen* (TT). Sấy cần trong chân không trong 30 min, thêm 3 giọt *parafin lỏng* (TT) vào cần và nghiền đến khi thành hỗn hợp bột nhão có màu trắng đục, nén hỗn hợp thu được vào giữa hai đĩa trong suốt và ghi phổ mới.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (2 : 98).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (22 : 78).

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,1 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 13 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 6,5 mg tạp chất A chuẩn của ranitidin trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất J chuẩn của ranitidin có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (4): Để tạo tạp chất D và H, hòa tan 6,5 mg chế phẩm trong 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và đun nóng đến 60 °C trong 5 min, rồi pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl amorphous organosilica polymer (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và mẫu trắng là pha động A.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất A chuẩn của ranitidin dùng và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất J. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D và H.

Thời gian lưu tương đối so với ranitidin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất H khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,2; tạp chất F khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất I khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 1,7.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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 J và pic của ranitidin ít nhất là 1,5. Sắc ký đồ của mẫu trắng không được có bất kỳ pic nào có cùng thời gian với pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất J với hệ số hiệu chỉnh là 2.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất B, C, D, E, F, G, H, I, J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N,N*-bis[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-2-nitroethen-1,1-diamin.

Tạp chất B: 2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethanamin.

Tạp chất C: *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin.

Tạp chất D: *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-2-nitroacetamid.

Tạp chất E: *N*-[2-[[[5-[(dimethyloxidoamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin.

Tạp chất F: [5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methanol.

Tạp chất G: 3-(methylamino)-5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-2-on-oxim.

Tạp chất H: *N*-methyl-2-nitroacetamid.

Tạp chất I: 2,2'-metylenbis[*N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin].

Tạp chất J: 1,1'-*N*-[metylenbis(sulfandiylethylen)]bis(*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin).

Tạp chất K: *N*-methyl-1-methylthio-2-nitroethenamin.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm để thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,75 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; trong chân không).

VIÊN NÉN RANITIDIN

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,280 g chế phẩm trong 35 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). 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 (CD) tương đương với 35,09 mg C₁₃H₂₃ClN₄O₃S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng thụ thể H₂-histamin; điều trị loét dạ dày.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN RANITIDIN

Là viên nén bao phim chứa ranitidin hydroclorid.

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 ranitidin, C₁₃H₂₂N₄O₃S, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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 ranitidin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ranitidin với 2 ml nước và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi triển khai: Nước - amoniac 18 M - 2-propanol - ethyl acetat (1 : 5 : 15 : 25).

Dung dịch thử (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,40 g ranitidin với 20 ml methanol (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1 là thích hợp).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan ranitidin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 2,2 mg/ml.