

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 chì 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.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT), dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 110 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT), dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 66 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT), dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 22 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 200,0 ml bằng *methanol* (TT), dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 11 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan tạp chất B chuẩn của ranitidin trong dung dịch thử (1) để thu được dung dịch có nồng độ 1,0 mg/ml.

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được ít nhất khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, đặt bản mỏng vào bình chứa hơi iod đến khi xuất hiện các vết. Kiểm tra bản mỏng, và so sánh độ đậm của bất kỳ vết phụ nào quan sát được trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) vết chính của ranitidin và vết của tạp chất B tách ra rõ ràng và dung dịch đối chiếu (5) cho vết có thể quan sát được.

Giới hạn:

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %), không có quá 1 vết phụ đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %) và tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2,0 %.

Ghi chú:

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]sulfinyl]ethyl]-N'-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ranitidin hydroclorid chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ ranitidin 0,0010 %.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan lọc, pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp với nước.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 314 nm với mẫu trắng là nước. Tính lượng ranitidin,

$C_{13}H_{22}N_4O_3S$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ trong ranitidin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,1 M - *methanol* (15 : 85).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ranitidin hydroclorid chuẩn 0,0112 % trong pha động.

Dung dịch thử: Cho 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml pha động lắc cho các viên rã hoàn toàn (khoảng 15 min), thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc (giấy lọc Whatman GF/C là thích hợp). Pha loãng dịch lọc bằng pha động để được dung dịch có nồng độ 0,01 % ranitidin.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0112 % ranitidin hydroclorid chuẩn và 0,0002 % tạp chất C chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 322 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ranitidin hydroclorid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, pic ranitidin phải tách rõ so với pic của tạp chất C.

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

Tính hàm lượng ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ trong ranitidin hydroclorid chuẩn.

Hệ số chuyển đổi từ ranitidin hydroclorid ($C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$) sang ranitidin ($C_{13}H_{22}N_4O_3S$) là 0,8961.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_2 .

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.