

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02

THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02

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. Dung dịch cụ thủy tinh màu nâu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} (Bản mỏng Merck silica gel 60 F_{254} 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 μ l 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 hydrocloric 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 qui 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 qui 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 thép không gỉ (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), hệ số phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,5; hệ số 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 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 thử độ 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.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02