

của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất K và pic tạp chất A của ramipril ít nhất là 1,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải bằng 3 lần thời gian lưu của pic ramipril.

Yêu cầu:

Đối với viên có hàm lượng ramipril lớn hơn 1,25 mg

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Tổng diện tích các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E của ramipril không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6,0 %); diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6,0 %).

Đối với viên có hàm lượng ramipril nhỏ hơn hoặc bằng 1,25 mg

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Tổng diện tích các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E của ramipril không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (8,0 %); diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (8,0 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc siêu âm 10 min và pha loãng nếu cần bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril 0,025 %. Ly tâm hoặc lọc để được dung dịch trong.

Định lượng

Viên có hàm lượng ramipril bằng hoặc lớn hơn 2 mg

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 420 thể tích acetonitril (TT) và 580 thể tích dung dịch chứa 1,4 % natri perchlorat (TT) và 0,58 % acid phosphoric (TT) đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng triethylamin (TT). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)

và lắc siêu âm 10 min, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng ramipril, C₂₃H₃₂N₂O₅, trong mỗi viên từ diện tích pic ramipril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₃H₃₂N₂O₅ trong ramipril chuẩn.

Viên có hàm lượng ramipril 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.

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 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: Chấm 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.

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 qui 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 hàm lượng ranitidin, C₁₃H₂₂N₄O₃S, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₃H₂₂N₄O₃S trong ranitidin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng ranitidin, C₁₃H₂₂N₄O₃S, 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: 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 tinh 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: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %. Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được 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, C₁₃H₂₂N₄O₃S, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₃H₂₂N₄O₃S của ranitidin hydroclorid chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ ranitidin hydroclorid (C₁₃H₂₂N₄O₃S.HCl) sang ranitidin (C₁₃H₂₂N₄O₃S) là 0,8961.

Bảo quản

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

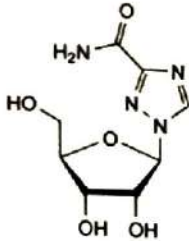
Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H₂.

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

RIBAVIRIN



$C_8H_{12}N_4O_5$

P.t.l: 244,2

Ribavirin là 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_{12}N_4O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, khó tan hay rất khó tan trong methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ribavirin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong methylen clorid (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ của cần thu được.

pH

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ -33° đến -37°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo trong vòng 10 min sau khi pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,0 g natri sulfat khan (TT) trong 950 ml nước dùng cho sắc ký (TT), thêm 2,0 ml dung dịch acid phosphoric (TT) 5 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH 2,8 bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 5 % (tt/tt) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT) - pha động A (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Để tạo tạp chất A, trộn 5,0 ml

dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), để yên 90 min. Trung hòa bằng 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ribavirin chuẩn trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (3 μm) phù hợp cho các pha động có tỷ lệ nước cao.

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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 - 15	100	0
15 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 35	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với ribavirin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của ribavirin ít nhất là 4,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,3.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 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 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 không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

Tạp chất B: 1-α-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (anomer).