

VIÊN NÉN NIMODIPIN

Là viên nén chứa nimodipin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Chú ý: Quá trình tiến hành các phép thử cần thực hiện tránh ánh sáng hoặc dưới ánh sáng dịu (có bước sóng lớn hơn 420 nm), các dung dịch chứa nimodipin chỉ pha ngay trước khi dùng và trong các dụng cụ thủy tinh tối màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel 60 F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương đương với 60 mg nimodipin trong 10 ml *ethyl acetat* (TT) trong 15 min. Ly tâm và lấy phần dịch trong phía trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,6 % nimodipin chuẩn trong *ethyl acetat* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun bản mỏng bằng dung dịch chứa 0,1 % 2,6-dicloroquinonclorimid trong *ethanol* (TT), sấy ở 110 °C trong 3 min.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết nhỏ gọn và duy nhất, vết nimodipin có màu tím xám.

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm acetat pH 4,5 có chứa 0,3 % *natri lauryl sulfat* (TT) (Hòa tan 0,299 g *natri acetat* (TT) trong 50 ml *nước*, thêm 0,174 g *acid acetic băng* (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Hòa tan 0,3 g *natri lauryl sulfat* (TT) trong 100 ml dung dịch đệm thu được ở trên).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp, bỏ vài mililit dịch lọc đầu. Pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 33 μ g/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa nimodipin chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ khoảng 33 μ g/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 360 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{26}N_2O_7$ trong nimodipin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - tetrahydrofuran - nước (13 : 26 : 60).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 60 mg nimodipin, thêm 50 ml *methanol* (TT), siêu âm 5 min và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml. Ly tâm và dùng lớp dịch trong phía trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0003 % tạp chất A chuẩn của nimodipin trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa hỗn hợp 0,0002 % nimodipin chuẩn và 0,0002 % tạp chất A chuẩn của nimodipin trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 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 đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic nimodipin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 1,5 và hệ số đối xứng của pic nimodipin không lớn hơn 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất, trừ tạp chất A, không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 60 mg nimodipin, thêm 50 ml *methanol* (TT), siêu âm 5 min và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml. Ly tâm và dùng lớp dịch trong phía trên.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,06 % nimodipin chuẩn trong *methanol* (TT).

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa hỗn hợp 0,0002 % nimodipin chuẩn và 0,0002 % tạp chất A chuẩn của nimodipin trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic nimodipin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 1,5 và hệ số đối xứng của pic nimodipin không lớn hơn 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm của nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic nimodipin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{26}N_2O_7$ trong nimodipin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn kênh calci.

Hàm lượng thường dùng

30 mg.