

lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rabeprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng rabeprazol natri,  $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ , dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$  trong rabeprazol natri chuẩn.

#### Bảo quản

Tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ phòng.

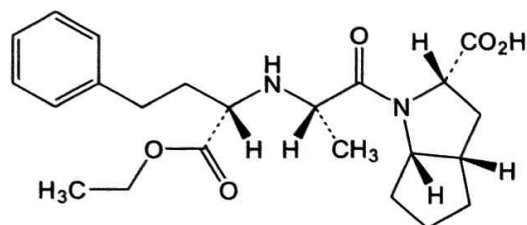
#### Loại thuốc

Thuốc ức chế bơm proton, điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng.

#### Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

### RAMIPRIL



$C_{23}H_{32}N_2O_5$

P.t.l: 416.5

Ramipril là acid (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $C_{23}H_{32}N_2O_5$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

#### Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol.

#### 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 ramipril chuẩn.

B. Phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

#### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

#### Góc quay cực riêng

Từ +32,0° đến +38,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 14 thể tích dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và 86 thể tích methanol (TT) vừa đủ 25,0 ml.

#### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.4).

**Pha động A:** Hòa tan 2,0 g natri perclorat (TT) trong hỗn hợp gồm 0,5 ml triethylamin (TT) và 800 ml nước, điều chỉnh về pH 3,6 bằng acid phosphoric (TT), sau đó thêm 200 ml acetonitril (TT), trộn đều.

**Pha động B:** Hòa tan 2,0 g natri perclorat (TT) trong hỗn hợp gồm 0,5 ml triethylamin (TT) và 300 ml nước, điều chỉnh về pH 2,6 bằng acid phosphoric (TT), sau đó thêm 700 ml acetonitril (TT), trộn đều.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg của từng tạp chất A chuẩn của ramipril, tạp chất B chuẩn của ramipril, tạp chất C chuẩn của ramipril và tạp chất D chuẩn của ramipril trong 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động B.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động B. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động B.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động B.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Nhiệt độ cột: 65 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) | Ghi chú      |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| 0 - 6              | 90                      | 10                      | Đẳng dòng    |
| 6 - 7              | 90 → 75                 | 10 → 25                 | Tuyến tính   |
| 7 - 20             | 75 → 65                 | 25 → 35                 | Tuyến tính   |
| 20 - 30            | 65 → 25                 | 35 → 75                 | Tuyến tính   |
| 30 - 40            | 25                      | 75                      | Đẳng dòng    |
| 40 - 45            | 25 → 90                 | 75 → 10                 | Tuyến tính   |
| 45 - 55            | 90                      | 10                      | Cân bằng lại |

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Cân bằng cột bằng hỗn hợp gồm 90 % pha động A và 10 % pha động B với thời gian ít nhất là 35 min. Trong trường hợp không thu được đường nền thích hợp, thì sử dụng triethylamin có độ tinh khiết cao hơn. Tiêm dung dịch đối chiếu (3). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho phải xuất hiện pic trên sắc ký đồ. Tiêm lần lượt các dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất A và ramipril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 3,0; pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) có tỉ lệ tín hiệu/nhiều ít nhất bằng 3; hệ số đối xứng của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử từ 0,8 đến 2,0.

Thời gian lưu của tạp chất A khoảng 14 min, ramipril khoảng 18 min, tạp chất B khoảng 22 min, toluen khoảng 24 min, tạp chất C khoảng 26 min và tạp chất D khoảng 28 min.

Đề tinh hàm lượng tạp chất C, nhân diện tích pic tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 2,4.

**Giới hạn:**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Diện tích của các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất B, tạp chất C và tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %); diện tích của bất kỳ pic tạp đơn nào khác với pic chính và các pic tạp chất A, B, C và D không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %); tổng diện tích các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3).

**Ghi chú:**

Tạp chất A (ramipril methyl ester): Acid (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]-pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất B (ramipril isopropyl ester): Acid (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-[(1-methylethoxy)carbonyl]-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất C (hexahydorramipril): Acid (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất D (ramipril diketopiperazin): Ethyl (2S)-2-[(3S, 5aS, 8aS, 9aS)-3-methyl-1,4-dioxodecahydro-2H-cyclopenta[4,5]pyrrolo [1,2-a] pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

**Paladi**

Không được quá 20 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích acid nitric (TT) và 99,7 thể tích nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

**Các dung dịch đối chiếu:** Pha loãng dung dịch paladi mẫu 0,5 phần triệu Pd (TT) với hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích acid nitric (TT) và 99,7 thể tích nước để thu được các dung dịch có chứa 0,02 µg, 0,03 µg và 0,05 µg paladi/ml, sử dụng các dung dịch này ngay sau khi pha.

**Dung dịch mẫu trắng:** Hòa tan 0,150 g magnesi nitrat (TT) trong hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích acid nitric (TT) và 99,7 thể tích nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

**Cách tiến hành:** Tiêm lần lượt 20 µl của các dung dịch thử, dung dịch chuẩn và 10 µl dung dịch mẫu trắng. Đo độ hấp thụ ở 247,6 nm sử dụng đèn cathod rỗng paladi làm nguồn bức xạ, lò graphit và dải truyền quang thích hợp là 1 nm.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không hoàn toàn; 60 °C; 4 h).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 25 ml methanol (TT) và thêm 25 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 41,65 mg C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Điều trị cao huyết áp, suy tim.

**Chế phẩm**

Nang, viên nén.

**VIÊN NÉN RAMIPRIL**

Là viên nén chứa ramipril.

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 ramipril,** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc một lượng bột viên tương đương với khoảng 25 mg ramipril với 50 ml acetone (TT), ly tâm trong 10 min, lọc lớp dịch trong ở trên qua màng lọc 0,45 µm. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sau đó sấy cần ở 60 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ramipril.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril khoảng 2,5 µg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch ramipril chuẩn 0,00025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).