

và thêm 5 ml nước. Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng nước đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng nước. Thêm từng giọt acid nitric (TT) vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

#### Nước

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml ether dầu hòa (50 °C đến 70 °C) (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

#### Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Đề bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cẩn còn lại không được quá 1 mg.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

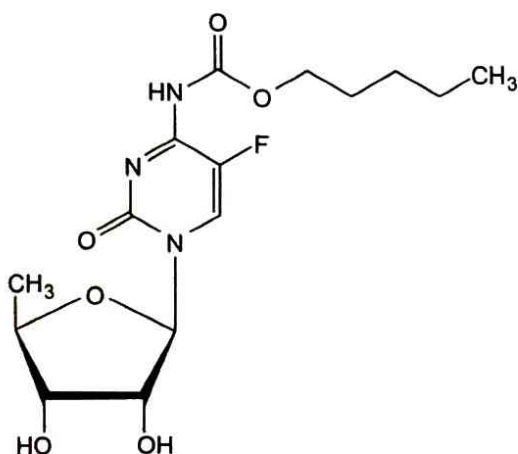
#### Ghi chú

Tương kỵ: Tạo hỗn hợp chảy lỏng (hỗn hợp lỏng, đặc sệt, trong suốt) với phenol, menthol, thymol, salol, naphthol, resorcin, pyrocatechol, pyrogallol, acid salicylic, phenylsalicylat, cloral hydrat, antipirin...

#### Loại thuốc

Thuốc kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

### CAPECITABIN



$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

P.t.l: 359,4

Capecitabin là pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidin caramat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 %  $C_{15}H_{22}FN_3O_6$ , tính theo chế phẩm khan.

#### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng ngà. Hơi tan trong nước, tan trong acetonitril và ethanol 96 %, 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 capecitabin chuẩn hoặc phổ đối chiếu của capecitabin.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### Góc quay cực riêng

Từ +96° đến +100°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong methanol (TT), đo ở 20 °C.

#### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động A, pha động B, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch chuẩn, dung dịch phù hợp hệ thống và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Bảng 1 đưa ra các thông số thời gian lưu tương đối (giá trị gần đúng giúp xác định vị trí các tạp chất), hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn của các tạp chất.

Tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic capecitabin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, nồng độ capecitabin chuẩn trong dung dịch chuẩn và nồng độ lý thuyết của capecitabin trong dung dịch thử. Chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối.

#### Giới hạn:

Từng tạp chất: Không được quá giới hạn ghi trong Bảng 1.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,5 %.

Bảng 1

| Tên chất                                                                                                                           | Thời gian lưu tương đối | Hệ số đáp ứng tương đối | Giới hạn tạp chất (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Tạp chất A                                                                                                                         | 0,18                    | 1,05                    | 0,3                   |
| Tạp chất B                                                                                                                         | 0,19                    | 0,81                    | 0,3                   |
| 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluorocytidin                                                                                         | 0,36                    | 0,89                    | 0,1                   |
| 5'-deoxy-5-fluoro-N4-(2-methyl-1-butyloxycarbonyl)cytidin + 5'-deoxy-5-fluoro-N4-(3-methyl-1-butyloxycarbonyl)cytidin              | 0,95                    | 1,01                    | 0,5                   |
| Capecitabin                                                                                                                        | 1,00                    | 1,00                    | —                     |
| 1-[5-Deoxy-3-O-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]-carbamic acid pentyl ester | 1,06                    | 1,00                    | 0,3                   |

| Tên chất                                                                                                                           | Thời gian<br>lưu<br>tương đối | Hệ số<br>đáp ứng<br>tương đối | Giới hạn<br>tạp chất<br>(%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1-[5-Deoxy-2-O-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]-carbamic acid pentyl ester | 1,09                          | 1,00                          | 0,2                         |
| Tạp chất C                                                                                                                         | 1,11                          | 0,91                          | 0,3                         |
| 1-[5-Deoxy-3-O-(5-deoxy-α-D-ribofuranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]-carbamic acid pentyl ester | 1,20                          | 1,00                          | 0,3                         |
| 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluoro-N4-(pentyloxycarbonyl)cytidin                                                                  | 1,37                          | 0,85                          | 0,1                         |
| Tạp đơn khác                                                                                                                       | —                             | 1,00                          | 0,1                         |

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 4-amino-1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoropyrimidin-2(1H)-on (5'-deoxy-5-fluorocytidin).

Tạp chất B: 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (5'-deoxy-5-fluorouridin).

Tạp chất C: 2',3'-O-carbonyl-5'-deoxy-5-fluoro-N4-(pentyloxy-carbonyl)cytidin.

**Tro sulfat**

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

**Nước**

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Dung dịch acid acetic 0,1 % (tt/tt) - methanol - acetonitril (60 : 35 : 5).

**Pha động B:** Methanol - dung dịch acid acetic 0,1 % (tt/tt) - acetonitril (80 : 15 : 5).

**Dung môi pha mẫu:** Nước - methanol - acetonitril (60 : 35 : 5).

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng chế phẩm trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ 0,6 mg/ml capecitabin.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan capecitabin chuẩn trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ 0,6 mg/ml capecitabin chuẩn.

**Dung dịch phù hợp hệ thống:** Dung dịch chứa 0,6 µg/ml capecitabin chuẩn, 0,6 µg/ml tạp chất A chuẩn của capecitabin, 0,6 µg/ml tạp chất B chuẩn của capecitabin, 0,6 µg/ml tạp chất C chuẩn của capecitabin trong dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu tự động: 5 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

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) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 5              | 100                     | 0                       |
| 5 - 20             | 100 → 49                | 0 → 51                  |
| 20 - 30            | 49                      | 51                      |
| 30 - 31            | 49 → 100                | 51 → 0                  |
| 31 - 40            | 100                     | 0                       |

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic capecitabin không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic capecitabin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{15}H_{22}FN_3O_6$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_{15}H_{22}FN_3O_6$  trong capecitabin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ phòng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống ung thư.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VIÊN NÉN CAPECITABIN**

Là viên nén chứa capecitabin. 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 capecitabin,  $C_{15}H_{22}FN_3O_6$ ,** từ 93,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Trong phần Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.