

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Trộn 250,0 ml dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,2 M với 112,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.
Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ capecitabin tương đương dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng capecitabin chuẩn trong lượng tối thiểu pha động (không quá 5 % thể tích cuối cùng) và pha loãng bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ capecitabin 0,01 %.

Xác định lượng capecitabin được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: 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 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng capecitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic của capecitabin 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.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng capecitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, 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 và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg capecitabin vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động và lắc siêu âm 30 min. Thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,001 % capecitabin chuẩn trong pha động.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic capecitabin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp ít nhất 3 lần thời gian lưu của capecitabin.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,5 g amoni acetat (TT) trong

nước và pha loãng thành 1000 ml bằng nước, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid trifluoroacetic (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril - methanol (60 : 20 : 20).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,01 % capecitabin chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg capecitabin vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, lắc siêu âm 30 min. Thêm pha động vừa đủ đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic capecitabin không nhỏ hơn 2000, hệ số đối xứng của pic capecitabin không lớn hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic capecitabin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng capecitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, 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

Ở nhiệt độ phòng.

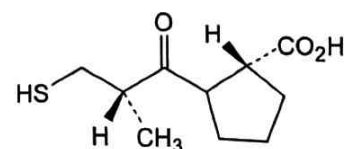
Loại thuốc

Chống ung thư.

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 500 mg.

CAPTOPRIL



$C_9H_{15}NO_3S$

P.t.l: 217,3

Captopril là acid (2S)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulphanylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,5 % $C_9H_{15}NO_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước, dễ tan trong methanol và methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 captopril chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 2,0 đến 2,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -132° đến -127°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thuốc thử: Thêm từng giọt 2,8 ml acetyl clorid (TT) vào 17,2 ml methanol khan (TT) ở 0 °C và trộn đều. Để ở nhiệt độ phòng 20 min trước khi sử dụng.

Dung dịch thử: Thêm 1,0 ml dung dịch thuốc thử vào một lọ chứa 20,0 mg chế phẩm. Trộn đều và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Bay hơi đến khô dưới luồng khí nitơ. Hòa tan cân trong 0,5 ml ethyl acetat (TT), thêm 0,5 ml anhydrid pentafloropropionic (TT). Trộn đều và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Bốc hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen và hòa tan cân trong 1,0 ml butyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan captopril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất F) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thuốc thử. Tiến hành như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 0,25 ml dung dịch đối chiếu (1) và 0,75 ml butyl acetat (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (25 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan (độ dày phim 1 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 10	200
	10 - 14	200 → 240
	14 - 34	240
Buồng tiêm		270
Detector		300

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với captopril (thời gian lưu khoảng 6 min): tạp chất F khoảng 0,96.

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 F với pic của captopril ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic tạp chất F ít nhất là 10.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất F theo công thức sau:

$$\frac{A}{A + B} \times 100$$

Trong đó:

A là diện tích pic của tạp chất F;

B là diện tích pic của captopril trong sắc ký đồ của dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất F: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid phosphoric - nước (0,08 : 100).

Pha động B: Acid phosphoric - acetonitril (TT₁) - nước (0,08 : 50 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Acid phosphoric - acetonitril (TT₁) - nước (0,08 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4,0 mg tạp chất J chuẩn của captopril; 5,0 mg tạp chất B chuẩn của captopril; 5,0 mg tạp chất C chuẩn của captopril và 5,0 mg tạp chất D chuẩn của captopril trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất E chuẩn của captopril trong actonitril (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Lấy 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức và thêm 230 µl dung dịch iod 0,05 M (TT). Nếu dung dịch vẫn có màu, nhỏ từng giọt dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT) đến khi dung dịch thành không màu và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi (dung dịch thu được có chứa tạp chất A).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (10 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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 - 5	90	10
5 - 20	90 → 50	10 → 50
20 - 45	50	50

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic các tạp chất B, C, D và J; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với captopril (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,17; tạp chất J khoảng 1,22; tạp chất A khoảng 1,7.

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 B với pic của tạp chất J ít nhất là 1,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất E với pic của captopril ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).

Tạp chất J: Diện tích pic tạp chất J không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

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 (4) (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 1,2 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1,1'-[disulfandiylbis[(2S)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]bis[(2S)-pyrrolidin-2-carboxylic] (captopril disulfid).

Tạp chất B: Acid (2S)-1-[(2S)-3-bromo-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-methyl-3-sulfanylpropanoic.

Tạp chất D: Acid (2RS)-3-bromo-2-methylpropanoic.

Tạp chất E: Acid (2S)-1-(2-methylpropanoyl)pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất F: (2S)-1-[(2R)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (*epi*-captopril).

Tạp chất G: Acid (2RS)-3-(acetylsulfanyl)-2-methylpropanoic.

Tạp chất H: Acid (2S)-1-[(2S)-3-[[[(2R)-3-(acetylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]sulfanyl]-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic].

Tạp chất I: Acid (2S)-1-[(2S)-3-[[[(2S)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidin-2-yl]carbonyl]sulfanyl]-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất J: Acid (2S)-1-[(2S)-3-(acetylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (acetylcaptopril).

Tạp chất L: Acid 1,1'-[methylenbis[sulfandiyl]bis[(2S)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]bis[(2S)-pyrrolidin-2-carboxylic].

Tạp chất M: Acid (2S)-1-[(2S)-3-[(2S)-2-carboxypropyl]disulfanyl]-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất N: Acid 3,3'-disulfandiylbis[(2S)-2-methylpropanoic].

Tạp chất O: Acid 1,1'-[propan-2,2-diylbis[sulfandiyl]bis[(2S)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]bis[(2S)-pyrrolidin-2-carboxylic].

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung môi: Nước.

Lấy 0,5 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8.

Dùng 1 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6, phương pháp 2).

(1,000 g; trong chân không; 60 °C; 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 30 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Dùng điện cực kết hợp platin.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ) tương đương với 21,73 mg C₉H₁₅NO₃S.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CAPTOPRIL

Là viên nén hay viên nén bao chứa captopril.

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 captopril, C₉H₁₅NO₃S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.