

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm, pha động A, pha động B, dung môi pha mẫu, dung dịch phù hợp hệ thống, điều kiện sắc ký, chương trình dung môi và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng khoảng 50 mg emtricitabin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung môi pha mẫu để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,50 mg/ml emtricitabin chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Tính hàm lượng phần trăm của emtricitabin, $C_8H_{10}FN_3O_3S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic emtricitabin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{10}FN_3O_3S$ trong emtricitabin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

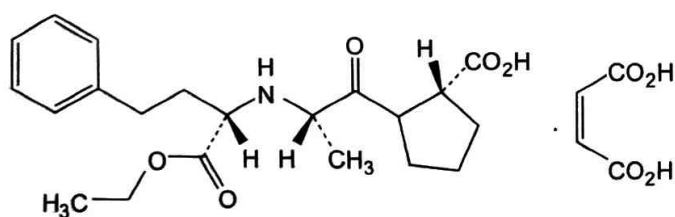
L loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

ENALAPRIL MALEAT



$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 492,5

Enalapril maleat là acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (Z)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng. Điểm chảy khoảng 144 °C (Phụ lục 6.7).

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của enalapril maleat chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,25 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 2,4 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -48° đến -51°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm A: Hòa tan 2,8 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch đệm B: Hòa tan 2,8 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm B (50 : 950).

Pha động B: Dung dịch đệm B - acetonitril (TT₁) (340 : 660).

Dung môi hòa tan: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm A (50 : 950).

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg enalapril chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của enalapril (chứa các tạp chất B, C, D, E và H) có trong một lọ chuẩn vào 1,0 ml dung môi hòa tan.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,1 mm) được nhồi pha tinh styren-divinylbenzen copolymer (5 µm).

Nhiệt độ cột: 70 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau (có thể điều chỉnh nếu cần):

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	95 → 40	5 → 60
20 - 25	40	60

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của enalapril và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với enalapril (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,1; tạp chất H khoảng 1,3; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 10; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic enalapril.

Giới hạn:

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

Tạp chất B, C, D, E, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và pic của acid maleic.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoic.

Tạp chất C: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất D: Ethyl (2S)-2-[(3S,8aS)-3-methyl-1,4-dioxo-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Tạp chất E: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-3-phenyl-1-[(2-phenylethoxy)carbonyl]propyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất F: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(butoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất G: Acid (2S)-2-[(1S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoic.

Tạp chất H: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất I: 1H-imidazol.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì 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).
(1,000 g; 105 °C; 3 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 0,100 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl (TT)* và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Lấy điểm kết thúc của phép chuẩn độ tại bước nhảy thứ hai trên đường cong chuẩn độ.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,42 mg $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tác nhân ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ENALAPRIL

Là viên nén chứa enalapril maleat.

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 enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Butan-1-ol - nước - acid acetic băng (60 : 25 : 15).

Dung dịch hiện màu: Hòa tan 0,85 g bismuth nitrat base (TT) trong hỗn hợp 10 ml acid acetic băng (TT) và 40 ml nước. Trộn đồng thể tích của dung dịch thu được và *dung dịch kali iodid 40 %*. Pha loãng 10 thể tích hỗn hợp này với 20 thể tích acid acetic băng (TT) và 70 thể tích nước ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg enalapril maleat, thêm 10 ml ethanol 90 % (TT), lắc trong 10 min, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch enalapril maleat chuẩn 0,2 % trong ethanol 90 % (TT).