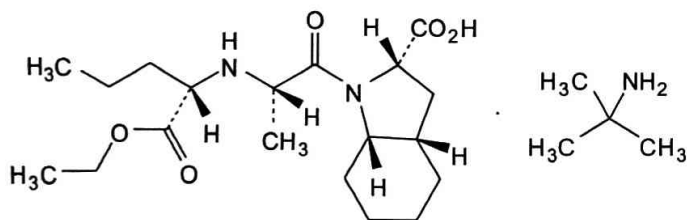


Bảng A

	Ổng nghiệm								
	S ₁	S _{1b}	S ₂	S _{2b}	S ₃	S _{3b}	T	T _b	B
Dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) (ml)	0,5	0,5	0,25	0,25			0,25	0,25	1,0
Dung dịch đối chiếu (ml)	0,5	0,5	0,75	0,75	1,0	1,0			
Dung dịch thử (ml)							0,75	0,75	
Dung dịch acid trichloroacetic (TT) (ml)		10,0		10,0		10,0		10,0	10,0
Trộn		+		+		+		+	+
Trong cách thủy ở 25 °C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dung dịch hemoglobin (TT) (ml)		5,0		5,0		5,0		5,0	5,0
Trộn		+		+		+		+	+
Dung dịch hemoglobin (TT) (ml)	5,0		5,0		5,0		5,0		
Trộn	+		+		+		+		
Trong cách thủy ở 25 °C 10 min	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dung dịch acid trichloroacetic (TT) (ml)	10,0		10,0		10,0		10,0		
Trộn	+		+		+		+		
Lọc	+	+	+	+	+	+	+	+	+

PERINDOPRIL *tert*-BUTYLAMIN

Perindopril erbumin



C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N

P.t.l: 441,6

Perindopril *tert*-butylamin là 2-methylpropan-2-amin (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ.

Đễ tan trong nước và ethanol 96 %, tan hoặc hơi tan trong dicloromethan.

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 perindopril *tert*-butylamin chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong dicloromethan (TT), bay hơi đến khô và dùng cân để đo phổ mới.

B. Trên sắc ký đồ thu được từ phép thử Tạp chất A, dung dịch thử cho một vết có R_f tương ứng với vết có R_f lớn hơn trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (*tert*-butylamin).

C. Góc quay cực riêng: Từ -66° đến -69°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - toluen - methanol (1 : 40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của perindopril trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 5 ml dung dịch 1,1 dimethylethylamin 2 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí ẩm sau đó đặt vào bình bão hòa hơi iod trong ít nhất 20 h. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với vết tạp chất A thì không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách riêng biệt.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic.

Tinh khiết đồng phân lập thể

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều các dung môi theo thứ tự sau: Acetonitril - pentanol - dung dịch natri heptansulfonat 0,15 % đã điều chỉnh đến pH 2,0 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid perchloric (TT) và nước (21,7 : 0,3 : 78).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với ethanol 96 % (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể (chứa tạp chất I) trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl silica gel hình cầu loại dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột và đoạn trước cột 30 cm: 50 °C

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thời gian cân bằng: Ít nhất 4 h.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của perindopril. Định tính các pic tạp chất: Dựa vào sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất I. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất I so với pic perindopril (thời gian lưu khoảng 100 min) là 0,9.

Tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất bằng 3 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất bằng 3, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất I và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất I và pic perindopril trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với tạp chất I không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp đơn 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 (1) (0,1 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với perindopril nhỏ hơn 0,6 hoặc lớn hơn 1,4.

Ghi chú:

Tạp chất I: Acid (2*RS*,3*aRS*,7*aRS*)-1-[(2*RS*)-2-[(1*SR*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indoliz-2-carboxylic [(±)-1''-*epi*-perindopril].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Điều chỉnh nước đến pH 2,5 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid perchloric (TT) và nước.

Pha động B: Dung dịch acid perchloric 0,03 % (tt/tt) trong acetonitril (TT).

Pha các dung dịch sau và dùng ngay sau khi pha hoặc duy trì ở nhiệt độ dưới 10 °C.

Dung dịch thử: Hòa tan 60 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3 mg chất chuẩn perindopril dùng cho định tính pic (chứa các tạp B, E, F, H và K) trong 1 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động A.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel hình cầu loại dùng cho sắc ký (5 μm), có kích thước lỗ xốp 15 nm.

Nhiệt độ cột và đoạn trước cột: 60 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - t)	95	5
(5 - t) – (60 - t)	95 → 40	5 → 60
(60 - t) – (65 - t)	40 → 95	60 → 5

Giai đoạn đẳng dòng mô tả ở đây áp dụng cho hệ thống sắc ký có thể tích lưu trú (D) là 2 ml. Nếu D khác 2 ml, điều chỉnh thời gian gradient theo giá trị t được tính bằng công thức sau:

$$\frac{D - 2}{\text{Tốc độ dòng}}$$

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Định tính các pic tạp chất: dựa vào sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định các pic tạp chất B, E, F, H và K.

Thời gian lưu tương đối so với perindopril (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất B khoảng 0,68; tạp chất K khoảng 0,72; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất F khoảng 1,6; tạp chất H khoảng 1,8 (có thể phân tách ra 1 hoặc 2 pic).

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất bằng 3, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất B và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất B và pic tạp chất K.

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

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất F, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Tổng diện tích của pic các tạp chất: Không được quá 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-carboxybutyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic (perindoprilat).

Tạp chất E: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-[(1-methylethoxy)carbonyl]butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic.

Tạp chất F: Ethyl (2*S*)-2-[(3*S*,5*aS*,9*aS*,10*aS*)-3-methyl-1,4-dioxo-decahydropyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]pentanoat.

Tạp chất H: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-3-cyclohexyl-2-(cyclohexylimino)-4-oxo-5-propylimidazolidin-1-yl]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic.

Tạp chất K: (3*S*,5*aS*,9*aS*,10*aS*)-3-methyldecahydropyrazino[1,2-*a*]indol-1,4-dion.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CEĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CEĐ) tương đương với 22,08 mg C₂₃H₄₃N₃O₅.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PERINDOPRIL *tert*-BUTYLAMIN

Viên nén perindopril erbumin

Là viên nén chứa perindopril *tert*-butylamin.

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 perindopril *tert*-butylamin, C₁₉H₃₂N₂O₅. C₄H₁₁N, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg perindopril *tert*-butylamin, thêm 10 ml *dicloromethan* (TT), siêu âm khoảng 2 min để hòa tan và ly tâm trong 5 min. Gạn lấy dịch trong và lọc, chiết dịch lọc với 10 ml *nước*. Để yên tách lớp, gạn lấy lớp nước ở trên và rửa bằng *hexan* (TT) 2 lần, mỗi lần 10 ml. Bay hơi lớp nước trên cách thủy đến khô và sấy cấn ở 60 °C dưới áp suất không quá 0,7 kPa, chú ý không để nhiệt độ bay hơi và sấy lên cao quá. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cấn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của perindopril *tert*-butylamin chuẩn.

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 perindopril *tert*-butylamin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,05 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở mục Định lượng, thể tích tiêm là 50 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc, nếu cần, với dung dịch *acid hydrochloric* 0,05 M (TT) để được dung dịch có nồng độ perindopril *tert*-butylamin 0,004 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg perindopril *tert*-butylamin chuẩn vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 150 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,05 M (TT), siêu âm để hòa tan và thêm cùng dung môi đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch *acid hydrochloric* 0,05 M (TT).

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng perindopril *tert*-butylamin, C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Phải đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng.