

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.

CARBAMAZEPIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg captopril, thêm 5 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc kỹ 5 min, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm một vài tinh thể *natri nitrat* (TT) và 10 ml *dung dịch acid sulfuric* 10 % (TT), lắc mạnh, xuất hiện màu đỏ.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Chú ý: Đuổi khí môi trường hòa tan để giảm đến mức tối thiểu tiếp xúc của captopril với không khí và phân tích mẫu ngay.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 205 nm, dùng *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch captopril chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ trong captopril chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng captopril $C_9H_{15}NO_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Captopril disulfid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký được thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml *methanol* (TT) và ly tâm 15 min. Sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch captopril disulfid chuẩn 0,0030 % trong *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 2,0.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với captopril disulfid không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *methanol* - nước - *acid phosphoric* (550 : 450 : 0,5).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ captopril chuẩn 0,01 % và captopril disulfid chuẩn 0,0005 % trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml pha động, để siêu âm 15 min và ly tâm. Pha loãng 5,0 ml dịch trong ở trên thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn.

Phép thử chỉ có giá trị độ phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ của captopril chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

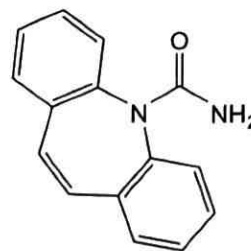
Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

12,5 mg; 25 mg.

CARBAMAZEPIN



$C_{15}H_{12}N_2O$

P.t.l: 236,3

Carbamazepin là 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{12}N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng, dạng tinh thể được chấp nhận tương tự như carbamazepin chuẩn. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.