

tích pic lisinopril thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic lisinopril không nhỏ hơn 10. Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic lisinopril trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1); nồng độ của lisinopril trong dung dịch đối chiếu (1), dung dịch thử, chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối F (nếu có). Thời gian lưu tương đối, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
N-Alkyl-L-lysin	0,57	0,35	0,3
DL-Homophenylalanin	0,72	1,08	0,30
Lisinopril	1,0	1,0	-
Lisinopril epimer	1,33	0,76	0,3
Lisinopril cyclohexyl analog	2,93	0,39	0,30
R,S,S-Diketopiperazin	3,88	0,79	0,3
S,S,S-Diketopiperazin (tạp chất A)	4,04	0,76	0,3
N-Alkyl lisinopril	4,60	0,86	0,15
Tạp đơn chưa xác định	-	1,00	0,1
Tổng tạp (không bao gồm tạp chất lisinopril epimer)	-	-	0,5

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

N-Alkyl-L-lysin: [(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysin.

DL-Homophenylalanin: Acid 2-amino-4-phenylbutanoic.

Lisinopril epimer: [(R)-1-Carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.

Lisinopril cyclohexyl analog: [(S)-1-Carboxy-3-cyclohexylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.

R,S,S-Diketopiperazin: Acid (S)-2-[(3S,8aR)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-phenylbutanoic.

S,S,S-Diketopiperazin (tạp chất A): Acid (S)-2-[(3S,8aS)-3-(4-Aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-phenylbutanoic.

N-Alkyl lisinopril: N²,N⁶-Bis[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.

Nước

Từ 8,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,12 g *natri dihydrophosphat* (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml lisinopril chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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, hệ số đối xứng của pic lisinopril không lớn hơn 1,7; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lisinopril thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 0,73 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phần trăm của lisinopril, C₂₁H₃₁N₃O₅, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lisinopril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₂₁H₃₁N₃O₅ trong lisinopril chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LISINOPRIL

Là viên nén chứa lisinopril.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng lisinopril, C₂₁H₃₁N₃O₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong mục 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng lisinopril đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn có nồng độ lisinopril trong môi trường hòa tan tương tự dung dịch thử.

Tính lượng lisinopril, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic lisinopril thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ trong lisinopril chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lisinopril, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Dung dịch phosphat, pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT) sau đó thêm nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức dung tích thích hợp để thu được dung dịch có chứa 0,2 mg/ml lisinopril. Thêm một thể tích dung môi pha mẫu bằng 50 % thể tích bình, siêu âm 5 min và lắc bằng máy lắc cơ học 20 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lisinopril chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có chứa 0,2 mg/ml lisinopril.

Tính lượng lisinopril, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$, có trong mỗi viên dựa vào diện tích pic lisinopril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ trong lisinopril chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Dung dịch phosphat, pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn (trong phần Định lượng) bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có chứa 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lisinopril.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian bằng ít nhất 3 lần thời gian lưu của lisinopril.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, ghi lại diện tích pic đáp ứng của các pic tạp chất nếu có (bỏ qua các pic của dung môi).

Tính phần trăm tạp chất dựa vào tổng diện tích các pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic lisinopril trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ trong lisinopril chuẩn.

Giới hạn:

Tổng tạp chất: Không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch phosphat: Hòa tan 4,1 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (TT) sau đó thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Hòa tan 1,0 g natri 1-hexansulfonat (TT) trong 820 ml dung dịch phosphat. Thêm 180 ml acetonitril (TT), trộn đều, lọc và đuổi khí.

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (4 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 10 viên cho vào bình định mức dung tích thích hợp để thu được dung dịch có chứa 0,2 mg/ml lisinopril. Thêm dung môi pha mẫu, siêu âm 5 min và lắc bằng máy lắc cơ học 20 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lisinopril chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có chứa 0,2 mg/ml lisinopril.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 $^{\circ}\text{C}$.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 lisinopril không nhỏ hơn 700; hệ số đối xứng của pic lisinopril không lớn hơn 2,0; hệ số phân bố khối lượng k' của pic lisinopril phải lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lisinopril thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của lisinopril, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lisinopril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ trong lisinopril chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt. Tránh ẩm, nóng và tránh bị đông lạnh.

Loại thuốc

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg.