

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.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên, nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, siêu âm để hòa tan. Thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng, nếu cần, với pha động để được dung dịch có nồng độ perindopril *tert*-butylamin 0,04 mg/ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước được điều chỉnh pH đến 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).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 16 mg perindopril *tert*-butylamin vào bình định mức 10 ml, thêm 7 ml pha động A và siêu âm 5 min. Thêm pha động A đến vạch, lắc đều và lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,6 mg perindopril chuẩn dùng để định tính pic (chuẩn perindopril có chứa các tạp chất B, E, F, H và K) trong 1 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 mg tạp chất chuẩn của perindopril (chuẩn perindopril có chứa các tạp chất C và D) trong 10 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (Cột Inertsil C8 là phù hợp).

Nhiệt độ 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:

$$t = \frac{D - 2}{F}$$

Trong đó: F là tốc độ dòng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo perindopril chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) 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 (tạp H có thể rửa giải ra 1 hoặc 2 pic).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất chuẩn của perindopril (chuẩn perindopril có chứa các tạp chất C và D) và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic tạp chất C và D. Thời gian lưu tương đối so với perindopril (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất C khoảng 1,25; tạp chất D khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo perindopril chuẩn dùng để định tính pic. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất B và tạp chất K so với đường nền.

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

Tạp chất B và F: Diện tích của pic tương ứng với mỗi tạp chất B hoặc F không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Tạp chất C và D: Diện tích của pic tương ứng với mỗi tạp chất C hoặc D không được lớn hơn 1,2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Tạp chất E: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất E không được lớn hơn 0,8 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Tạp chất khác: Diện tích của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất, trừ các pic tương ứng với tạp chất B, C, D, E và F, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước được điều chỉnh pH đến 2,0 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid perchloric và nước (34 : 66).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg perindopril *tert*-butylamin chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng 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 20 mg perindopril *tert*-butylamin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và siêu âm 20 min. Để nguội, thêm pha động đến

PETHIDIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 2 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, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic perindopril *tert*-butylamin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; hệ số đối xứng của pic perindopril *tert*-butylamin không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng perindopril *tert*-butylamin, C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic perindopril *tert*-butylamin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N trong perindopril *tert*-butylamin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

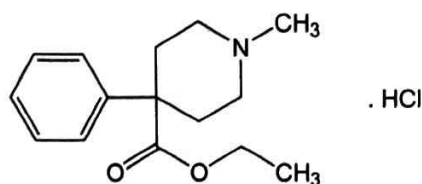
Loại thuốc

Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg và 8 mg.

PETHIDIN HYDROCLORID



C₁₅H₂₁NO₂.HCl

P.t.l: 283,8

Pethidin hydroclorid là ethyl-1-methyl-4-phenyl-piperidin-4-carboxylat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₅H₂₁NO₂.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất: Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm thì quy trình sản xuất phải được thẩm định để chứng minh giới hạn tạp chất B không quá 0,1 phần triệu.

Tính chất

Bột kết tinh trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 187 °C đến 190 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol* (TT) và thêm 10 ml *dung dịch acid picric* 1 % (TT). Tủa tinh thể thu được sau khi rửa với nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C chảy trong khoảng 186 °C đến 193 °C. Trộn đều đồng lượng tủa thu được và chế phẩm, xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của hỗn hợp phải thấp hơn điểm chảy của tủa ít nhất là 20 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 5 ml *nước* vào 5 ml *dung dịch* S. *Dung dịch* này cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,01 N (CD) vào 10 ml *dung dịch* S. *Dung dịch* này màu vàng. Thêm 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CD), *dung dịch* chuyển sang đỏ.

Tạp chất B

Không được quá 10 phần triệu đối với chế phẩm không dùng pha tiêm.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri peclorat* 4,2 % và *dung dịch acid phosphoric* 1,16 %, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *triethylamin* (TT).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *acetonitril* - *nước* (20 : 80) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 thể tích *acetonitril* (TT) và 80 thể tích *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml *dung dịch thử* (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril* - *nước* (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A (1-methyl-4-phenylpiperidin) trong hỗn hợp *acetonitril* - *nước* (20 : 80) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 12,5 mg tạp chất B (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) trong hỗn hợp *acetonitril* - *nước* (20 : 80) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril* - *nước* (20 : 80).