

## VIÊN NÉN VALSARTAN

Là viên nén chứa valsartan.

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 valsartan**,  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

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 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:* 1000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

*Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:* Hòa tan 6,805 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,896 g natri hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml bằng nước. Điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 1 M (TT). Đuổi khí.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng với môi trường hòa tan nếu cần.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch chứa (L/1000) mg/ml valsartan chuẩn trong dung dịch đệm pH 6,8 [L là hàm lượng valsartan (mg) trên nhãn của viên nén]. Pha loãng với môi trường hòa tan nếu cần để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ valsartan trong dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 250 nm. Mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Tính lượng valsartan,  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ , đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  của valsartan chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng valsartan,  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

*Dung dịch thử độ nhạy:* Pha loãng dung dịch chuẩn ở phần Định lượng để thu được dung dịch chứa 0,1 µg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B của valsartan và pic valsartan ít nhất là 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 10,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic valsartan.

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

Diện tích của bất kỳ pic tạp đơn nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

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

Bỏ qua pic tạp chất B và các tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất B: *N*-Butyryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-*L*-valin.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Acetonitril - nước - acid acetic băng (500 : 500 : 1).

*Dung môi pha mẫu:* Acetonitril - nước (1 : 1).

*Dung dịch thử gốc:* Cho 20 viên nén vào bình định mức dung tích thích hợp. Thêm nước vào bình (thêm khoảng 10 % thể tích bình), lắc đến khi viên rã hoàn toàn (khoảng 5 min). Thêm acetonitril (TT) (thêm khoảng 80 % thể tích bình). Lắc 30 min, sau đó siêu âm 10 min. Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều, ly tâm.

*Dung dịch thử:* Pha loãng dung dịch thử gốc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 0,2 mg/ml valsartan.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch chứa 0,20 mg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch chứa 2 µg/ml tạp chất B chuẩn của valsartan và 20 µg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B của valsartan và pic valsartan ít nhất là 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng valsartan, C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> của valsartan chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

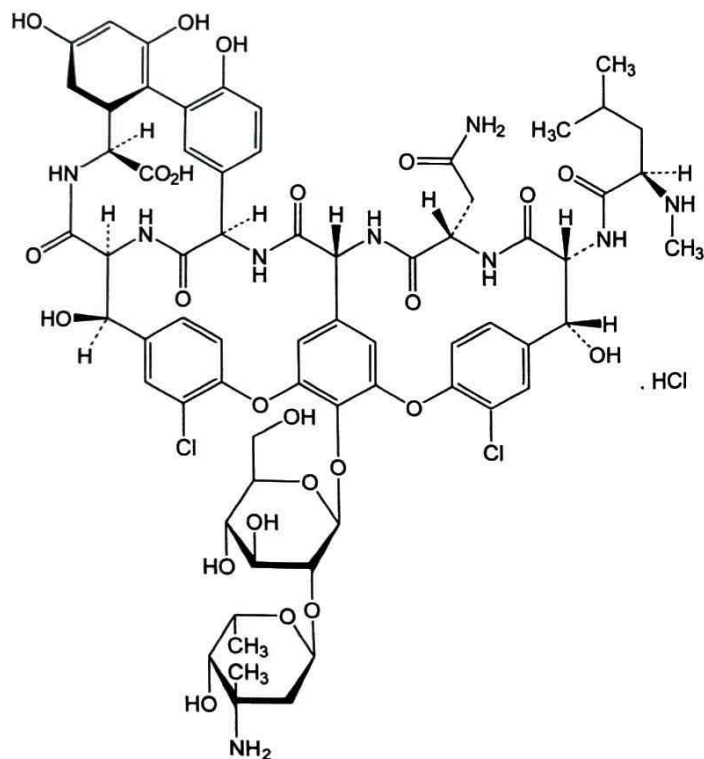
**Loại thuốc**

Điều trị tăng huyết áp.

**Hàm lượng thường dùng**

40 mg, 80 mg, 160 mg.

**VANCOMYCIN HYDROCLORID**



C<sub>66</sub>H<sub>75</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>24</sub>.HCl

P.t.l: 1486,0

Vancomycin hydroclorid là muối hydroclorid của hỗn hợp các glycopeptid có liên quan với nhau, chủ yếu dưới dạng mono hydroclorid của (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,*aS*,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoethyl)-44-[[2-*O*-3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl- $\alpha$ -*L*-lyxo-hexopyranosyl)- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dicloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[*(2R)*-4-methyl-2-(methylamino)-pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahydro-22*H*-8,11,18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dime-theno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosin-26-carboxylic acid (vancomycin B).

Vancomycin hydroclorid được điều chế từ một số loài *Amycolaptosis orientalis* hoặc bằng phương pháp khác.

Hoạt lực không được ít hơn 1050 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

A. Trong phần Vancomycin B, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) tương đương với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.  
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên đo ở bước sóng 450 nm không được lớn hơn 0,10.

**pH**

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch phải từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

**Vancomycin B**

Không được ít hơn 93,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Thêm 1996 ml nước vào 4,0 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 3,2 bằng acid phosphoric (TT). Lấy 920 ml dung dịch vừa pha, thêm 10 ml tetrahydrofuran (TT) và 70 ml acetonitril (TT).

*Pha động B:* Thêm 1996 ml nước vào 4,0 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 3,2 bằng acid phosphoric (TT). Lấy 700 ml dung dịch vừa pha, thêm 10 ml tetrahydrofuran (TT) và 290 ml acetonitril (TT).

*Dung dịch thử (1):* Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.

*Dung dịch thử (3):* Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (2) thành 20,0 ml bằng pha động A.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 5,0 mg vancomycin hydroclorid chuẩn trong 4 ml nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Đun nóng ở 65 °C trong 24 h. Để nguội.

Dùng các dung dịch này trong vòng 4 h sau khi pha chế.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt bước sóng ở 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Rửa giải cột khởi đầu với pha động A. Sau 13 min, tiến hành rửa giải gradient tăng dần nồng độ pha động B