

của dihydroquinidin và pic của quinin ít nhất là 1,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

**Giới hạn:**

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa điện tích. Bỏ qua những pic có điện tích nhỏ hơn điện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Dihydroquinin: Không được quá 10 %.

Các tạp chất rửa giải ra trước quinin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

**Định lượng**

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Lấy 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g quinin sulfat, thêm 40 ml *anhydrid acetic* (TT), đun nóng để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội rồi chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ), dùng *dung dịch tím tinh thể* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 26,10 mg  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ .

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN RAMIPRIL**

Là viên nén chứa ramipril.

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 ramipril**,  $C_{23}H_{32}N_2O_5$ , từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc một lượng bột viên tương đương với khoảng 25 mg ramipril với 50 ml *acetone* (TT), ly tâm trong 10 min, lọc lớp dịch trong ở trên qua màng lọc 0,45 µm. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sau đó sấy cần ở 60 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ramipril.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 500 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril khoảng 2,5 µg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch ramipril chuẩn 0,00025 % trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tính lượng ramipril hòa tan trong mỗi viên từ điện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{23}H_{32}N_2O_5$  của ramipril chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % (Q) lượng ramipril,  $C_{23}H_{32}N_2O_5$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Trộn đều 350 thể tích *acetonitril* (TT) và 680 thể tích dung dịch chứa 1,4 % *natri perchlorat* (TT) và 0,58 % *acid phosphoric* (TT) đã được điều chỉnh đến pH 3,9 bằng *triethylamin* (TT). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,6 bằng *acid phosphoric* (TT).

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động và lắc siêu âm 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Dung dịch chứa 0,05 % ramipril chuẩn và 0,0005 % từng tạp chất chuẩn của ramipril gồm tạp chất A, tạp chất D và tạp chất K trong pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 µl.

*Cách tiến hành:*

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3): thời gian lưu tương đối so với ramipril của các pic tạp chất E (ramiprilat), tạp chất K (diketopiperazin acid), tạp chất A (methyl ester) và tạp chất D (diketopiperazin) của ramipril lần lượt là 0,3; 0,5; 0,7 và 2,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ

của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất K và pic tạp chất A của ramipril ít nhất là 1,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải bằng 3 lần thời gian lưu của pic ramipril.

*Yêu cầu:*

**Đối với viên có hàm lượng ramipril lớn hơn 1,25 mg**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Tổng diện tích các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E của ramipril không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6,0 %); diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6,0 %).

**Đối với viên có hàm lượng ramipril nhỏ hơn hoặc bằng 1,25 mg**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Tổng diện tích các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E của ramipril không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (8,0 %); diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (8,0 %).

**Độ đồng đều hàm lượng** (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Dung dịch thử:* Lấy một viên, thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc siêu âm 10 min và pha loãng nếu cần bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril 0,025 %. Ly tâm hoặc lọc để được dung dịch trong.

**Định lượng**

**Viên có hàm lượng ramipril bằng hoặc lớn hơn 2 mg**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Trộn đều 420 thể tích acetonitril (TT) và 580 thể tích dung dịch chứa 1,4 % natri perchlorat (TT) và 0,58 % acid phosphoric (TT) đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng triethylamin (TT). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,1 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)

và lắc siêu âm 10 min, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng ramipril, C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, trong mỗi viên từ diện tích pic ramipril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> trong ramipril chuẩn.

**Viên có hàm lượng ramipril nhỏ hơn 2 mg**

Lấy giá trị trung bình của kết quả định lượng 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống tăng huyết áp.

**Hàm lượng thường dùng**

1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg.

**VIÊN NÉN RANITIDIN**

Là viên nén bao phim chứa ranitidin hydroclorid.

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 ranitidin**, C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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 ranitidin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ranitidin với 2 ml nước và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi triển khai:* Nước - amoniac 18 M - 2-propanol - ethyl acetat (1 : 5 : 15 : 25).

*Dung dịch thử (1):* Lắc một lượng bột viên tương ứng với