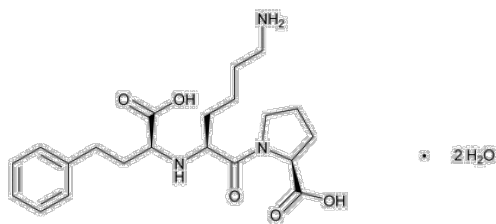


LISINOPRIL

$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

P.t.l: 441,5

Lisinopril là 1-[N²-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl]-L-prolin dihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{31}N_3O_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng. Nóng chảy ở khoảng 160 °C kèm theo phân hủy. Tan trong nước, hơi tan trong methanol, thực tế không tan trong ethanol, aceton, acetonitril và cloroform.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lisinopril 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ - 47° đến - 43°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dung môi pha mẫu: Thêm 150 ml *acid acetic băng (TT)* và 54,9 g *kẽm acetat (TT)* vào 600 ml *nước*, khuấy đến khi kẽm acetat tan hết. Vừa khuấy vừa thêm 150 ml *amoniac (TT)*, để nguội về nhiệt độ phòng và điều chỉnh đến pH 6,4 bằng *amoniac (TT)*. Chuyển toàn bộ dung dịch thu được vào bình định mức 1000 ml và thêm *nước* đến vạch.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 3,53 g/l *natri dihydrophosphat (TT)* trong *nước* được điều chỉnh đến pH 4,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động A: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (7 : 193).

Pha động B: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (20 : 80).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 2 mg/ml chế phẩm trong pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,006 mg/ml lisinopril chuẩn trong pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 1,0 µg/ml lisinopril chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian	Pha động A	Pha động B
(min)	(% tt/tt)	(% tt/tt)
0	100	0
35	60	40
55	60	40
60	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện 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 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 (%)
<i>N</i> -Alkyl-L-lysine	0,57	0,35	0,3
<i>DL</i> -Homophenylalanine	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
<i>R,S,S</i> -Diketopiperazine	3,88	0,79	0,3
<i>S,S,S</i> -Diketopiperazine (tạp chất A)	4,04	0,76	0,3
<i>N</i> -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 0,05 %.

Ghi chú:

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

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

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

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

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

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

N-Alkyl lisinopril: *N*²,*N*⁶-Bis[(*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-proline.

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:

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn.

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, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lisinopril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{31}N_3O_5$ trong lisinopril chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

