

## THÔNG TIN LUẬN ÁN TIẾN SĨ ĐƯA LÊN MẠNG

Tên đề tài luận án: “*Tổng hợp và thiết lập tạp chuẩn captorpril disulfid, 7-ADCA, D-phenylglycin, tạp D của amlodipin, tạp A và B của nifedipin dùng trong kiểm nghiệm thuốc*”

Chuyên ngành: Kiểm nghiệm thuốc Mã số: 62720410

Họ và tên nghiên cứu sinh: Trần Văn Mười

Họ và tên người hướng dẫn: 1. PGS.TS. Nguyễn Đức Tuấn

2. PGS.TS. Đặng Văn Tịnh

Tên cơ sở đào tạo: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Trước tình hình tạp chuẩn trong kiểm nghiệm thuốc gặp nhiều khó khăn về nguồn cung ứng và phải mua từ nước ngoài với giá cao, đặc biệt là các tạp chất liên quan trong kháng sinh nhóm cephalexin và thuốc tim mạch captorpril, amlodipin, nifedipin. Sau quá trình nghiên cứu, tác giả đã có các kết quả sau đây:

### *Qui trình tổng hợp tạp chất liên quan*

- Tạp captorpril disulfid: tối ưu hóa qui trình tổng hợp captorpril disulfid với tác nhân  $H_2O_2$ .

- Tạp 7-ADCA và D-phenylglycin: thủy phân cephalexin bằng enzym PGA trong môi trường nước, tách loại, thu hồi enzym dễ dàng, enzym được tái sử dụng nên ít ảnh hưởng môi trường. Đây là ưu điểm so với tổng hợp hóa học.

- Tạp D của amlodipin: tổng hợp từ sản phẩm trung gian phthaloyl amlodipin để rút ngắn qui trình còn 2 giai đoạn, hạn chế sử dụng các dung môi, hóa chất độc hại, giảm thiểu tạp chất trong sản phẩm tổng hợp, dễ tinh chế.

- Tạp A và B của nifedipin: tham khảo các công trình nghiên cứu ngoài nước về việc oxy hóa vòng 1,4-dihydropyridin của các chất có khung tương tự để tổng hợp.

Các qui trình tổng hợp tạp captorpril disulfid, tạp A và B của nifedipin hiện chưa được công bố cả trong và ngoài nước.

**Phương pháp phân tích:** luận án đóng góp mới qui trình định lượng captorpril disulfid trong nguyên liệu và thành phẩm bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

**Thiết lập chất đối chiếu:** các tạp chất 7-ADCA, D-phenylglycin, captopril disulfid, tạp D của amlodipin, tạp A và tạp B của nifedipin lần đầu tiên được thiết lập chất đối chiếu, đủ điều kiện đăng ký chất đối chiếu quốc gia.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 30 tháng 12 năm 2020

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN**

**NGHIÊN CỨU SINH**

**HIỆU TRƯỞNG**

## ONLINE Ph.D. DISSERTATION INFORMATION

The Ph.D. Dissertation title: Synthesis and establishment of reference standards of captopril disulfide, 7-ADCA, D-phenylglycine, amlodipine impurity D, and nifedipine impurities A and B for drug quality control

Specialty: Drug Quality Control

Code: 62720410

Ph.D. candidate: Tran Van Muoi

Supervisor: Assoc. Prof. Nguyen Duc Tuan, Ph.D.

Assoc. Prof. Dang Van Tinh, Ph.D.

Academic institute: University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

### SUMMARY OF NEW FINDINGS

In the current context of drug quality control in Vietnam, the supply of impurities reference standards for quality control of pharmaceutical substances and products is a major concern because the locally produced impurity reference standards are limited and their accessibility is costly. Especially the standards used for impurity testing of cephalexin antibiotics, and cardiovascular drugs such as captopril, amlodipine and nifedipine, are in urgent needs now. In this dissertation, the author achieved the following results:

#### *Synthetic process of related impurity*

- Captopril disulfide impurity: optimizing successfully captopril disulfide synthetic process with  $H_2O_2$ .
- 7-ADCA and *D*-phenylglycine impurities: hydrolysis of cephalexin by using PGA enzyme. The advantages of this enzymatic method compared to chemical one are to recover easily PGA and then this enzyme is able to reuse and less environmental impacts.
- Amlodipine impurity D: phthaloyl amlodipine as intermediate product was selected to shorten the synthetic process into 2 steps. In consequence, the use of solvent and toxic chemical was reduced, and the occurrence of impurities in the synthetic product was minimized.
- Nifedipine impurities A and B: The synthetic process was developed by reference of the published studies on oxidation of 1,4-dihydropyridine ring of similar-frame substances.

To the best of my knowledge, the above-mentioned synthetic processes of captopril disulfide impurity as well as nifedipine impurities A and B have not yet published so far.

**Analytical method:** the new HPLC method for quantitative determination of captopril disulfide in pharmaceutical substance and corresponding products was successfully developed.

**Establishment of reference standards:** 7-ADCA, D-phenylglycine, captopril disulfide, amlodipine impurity D, and nifedipine impurities A and B were firstly established and conformed fully to establish national reference standards.

*Ho Chi Minh City, December 30<sup>th</sup>, 2020*

**Supervisor**

**Ph.D. candidate**

**President**