

Tạp chất H: 2-[(*RS*)-[(4-cloro-3-methylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; sấy trong chân không với phosphor pentoxyd, 24 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), điều kiện được mô tả như phần Tạp chất liên quan với sự thay đổi sau:
Tiến hành sắc ký các dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng rabeprazol natri $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ của rabeprazol natri hydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

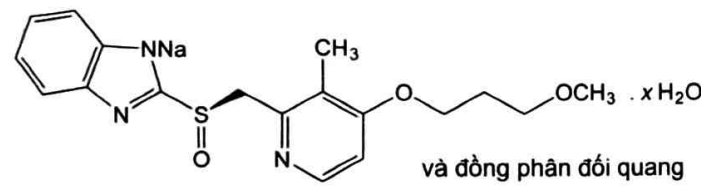
Loại thuốc

Thuốc ức chế bơm proton, điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng.

Chế phẩm

Viên nén bao tan trong ruột.

RABEPRAZOL NATRI HYDRAT



$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S \cdot xH_2O$ P.t.l: 381,4 (dạng khan)

Rabeprazol natri hydrat là natri 2-[(*RS*)-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl] sulfinyl] benzimidazol-1-id hydrat, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình hoặc vô định hình màu trắng hoặc trắng hơi ánh vàng, hút ẩm. Dễ tan đến rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol khan, thực tế không tan trong heptan.

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 rabeprazol natri hydrat chuẩn. Nếu phổ ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với mẫu chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và rabeprazol natri hydrat chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi đến khô, ghi lại phổ mới của các cần thu được.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Nước.
- C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 9,5 đến 11,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong vừa đủ 10 ml *nước không có carbon dioxyc* (TT).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch dikali hydrophosphat 4,35 g/L đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (5 : 95).

Pha động B: Methanol (TT).

Pha động C: Acetonitril (TT).

Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 11,3: Hòa tan 17,4 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 11,3 bằng dung dịch *kali hydroxyd* (TT) 10 %, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Methanol - dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 11,3 (20 : 80).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg rabeprazol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chuẩn rabeprazol có chứa tạp chất A và H) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg rabeprazol natri hydrat chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 6 °C.

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)	Pha động C (% tt/tt)
0 - 2	100	0	0
2 - 7	100 → 85	0	0 → 15
7 - 27	85 → 30	0 → 40	15 → 30
27 - 32	30 → 15	40 → 55	30

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo rabeprazol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định vị trí pic tạp chất A và H.

Thời gian lưu tương đối so với rabeprazol (thời gian lưu khoảng 19 min): tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất H khoảng 0,98.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) không nhỏ hơn 1,5, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất H so với đường nền, H_v là chiều cao từ đường nền tới đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất H và pic rabeprazol.

Tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và diện tích pic rabeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Tạp chất A: Không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 0,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol.

Tạp chất H: 2-[(RS)-[(4-cloro-3-methylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

Nước

Từ 1,5 % đến 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), thực hiện như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với sự thay đổi sau:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$, dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ trong rabeprazol natri hydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế bơm proton, điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng.

Chế phẩm

Viên nén bao tan trong ruột, bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM RABEPRAZOL

Bột pha tiêm rabeprazol là bột vô khuẩn chứa rabeprazol natri hoặc rabeprazol natri hydrat, có thể có thêm tá dược hoặc không, được đóng trong lọ kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng hoặc trắng ngà.

Định tính

Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Dung dịch chứa 0,8 % rabeprazol natri trong nước phải có pH từ 10,8 đến 12,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Trộn đều 30 thể tích acetonitril (TT) và 70 thể tích dung dịch chứa kali dihydrophosphat (TT) 2,725 g/L và dikali hydrophosphat (TT) 0,525 g/L đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch chứa kali dihydrophosphat (TT) 2,725 g/L và dikali hydrophosphat (TT) 0,525 g/L, điều chỉnh đến pH 10,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT).

Dung dịch thử: Hoàn nguyên riêng biệt 5 lọ thuốc tiêm bằng 5,0 ml nước mỗi lọ. Trộn đều dung dịch sau khi hoàn nguyên của 5 lọ này thành một mẫu chung. Pha loãng chính xác một thể tích thích hợp dung dịch thu được bằng dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ 0,1 % rabeprazol natri.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg rabeprazol sulfid chuẩn và 2,5 mg rabeprazol sulfon chuẩn trong 2,5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg rabeprazol natri chuẩn trong 30 ml nước, thêm 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.