

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của rabeprazol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), số đĩa lý thuyết tính trên pic rabeprazol natri không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic rabeprazol natri không lớn hơn 2,0 và độ phân giải giữa pic rabeprazol natri và pic rabeprazol sulfon ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích. Nhân diện tích pic của rabeprazol sulfid với 0,96 và rabeprazol sulfon với 1,19.

Giới hạn:

Tạp rabeprazol sulfid: Không được quá 1,0 %.

Tạp rabeprazol sulfon: Không được quá 1,0 %.

Tạp đơn khác: Không được quá 0,5 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 2,5 %.

Nước

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,1 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 5 EU/mg rabeprazol natri (Phụ lục 13.2).

Định lượng

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, và điều chỉnh đến pH 7,0 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 một thể tích chính xác dung dịch thu được chứa 20 mg rabeprazol natri thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,02 % rabeprazol natri chuẩn trong *nước*.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 5 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rabeprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, dựa

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT RABEPAZOL

vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ trong rabeprazol natri chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

20 mg.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT RABEPAZOL

Là viên nén bao tan trong ruột chứa rabeprazol natri hoặc rabeprazol natri hydrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục Viên bao tan trong Ruột (Phụ lục 1.20) 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.

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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 120 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian quy định, gạn bỏ hết môi trường hòa tan, lấy viên và phân tán bằng cách lắc siêu âm với một lượng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT) tương đương 20 % tổng thể tích dung môi pha loãng cuối cùng. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ để được dung dịch có nồng độ rabeprazol natri khoảng 0,02 %, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg rabeprazol natri chuẩn hòa tan trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT), thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, lọc.

Xác định lượng rabeprazol natri được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Tính lượng rabeprazol natri trong mỗi viên hòa tan trong môi trường acid bằng cách lấy kết quả ở phần Định lượng trừ đi lượng rabeprazol natri không bị hòa tan tính được từ diện tích pic rabeprazol natri trên sắc ký đồ của dung dịch

thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ trong rabeprazol natri chuẩn

Yêu cầu: Không được quá 10 % lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 120 min.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Lấy 6 viên khác thử qua Giai đoạn trong môi trường acid. Sau đó gạn bỏ môi trường acid và thay bằng 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT) đã được làm nóng đến $37 \pm 0,5^\circ C$.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau 45 min, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ rabeprazol natri khoảng 0,011 mg/ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan rabeprazol natri chuẩn trong dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,055 % rabeprazol natri. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan. Thêm vào 5,0 ml dung dịch này 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Xác định lượng rabeprazol natri được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Tính lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, trong mỗi viên hòa tan trong môi trường đệm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ trong rabeprazol natri chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như mục Định lượng. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg rabeprazol natri cho vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ trong 5 min. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,05 % rabeprazol natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.

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

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic rabeprazol không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic rabeprazol không lớn hơn 2,0.

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

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Phân tán 1 viên bằng cách lắc siêu âm với một lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) tương đương 20 % tổng thể tích dung môi pha loãng cuối cùng. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ để được dung dịch có nồng độ rabeprazol natri khoảng 0,02 %, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg rabeprazol natri chuẩn hòa tan trong 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, lọc.

Tính hàm lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ trong rabeprazol natri chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,15 % điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid phosphoric hoặc dung dịch natri hydroxyd 5 % (35 : 65).

Dung môi pha mẫu: Methanol - nước - diethylamin (80 : 20 : 0,1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg rabeprazol natri vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và lắc kỹ để phân tán. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg rabeprazol natri chuẩn, hòa tan trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng 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 C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic rabeprazol không

lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rabeprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng rabeprazol natri, $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ trong rabeprazol natri chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ phòng.

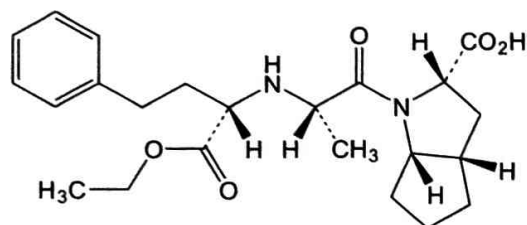
Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

RAMIPRIL



$C_{23}H_{32}N_2O_5$

P.t.l: 416.5

Ramipril là acid (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{23}H_{32}N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol.

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 ramipril chuẩn.

B. Phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +32,0° đến +38,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 14 thể tích dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và 86 thể tích methanol (TT) vừa đủ 25,0 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.4).

Pha động A: Hòa tan 2,0 g natri perclorat (TT) trong hỗn hợp gồm 0,5 ml triethylamin (TT) và 800 ml nước, điều chỉnh về pH 3,6 bằng acid phosphoric (TT), sau đó thêm 200 ml acetonitril (TT), trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 2,0 g natri perclorat (TT) trong hỗn hợp gồm 0,5 ml triethylamin (TT) và 300 ml nước, điều chỉnh về pH 2,6 bằng acid phosphoric (TT), sau đó thêm 700 ml acetonitril (TT), trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg của từng tạp chất A chuẩn của ramipril, tạp chất B chuẩn của ramipril, tạp chất C chuẩn của ramipril và tạp chất D chuẩn của ramipril trong 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động B. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Nhiệt độ cột: 65 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

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)	Ghi chú
0 - 6	90	10	Đẳng dòng
6 - 7	90 → 75	10 → 25	Tuyến tính
7 - 20	75 → 65	25 → 35	Tuyến tính
20 - 30	65 → 25	35 → 75	Tuyến tính
30 - 40	25	75	Đẳng dòng
40 - 45	25 → 90	75 → 10	Tuyến tính
45 - 55	90	10	Cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Cân bằng cột bằng hỗn hợp gồm 90 % pha động A và 10 % pha động B với thời gian ít nhất là 35 min. Trong trường hợp không thu được đường nền thích hợp, thì sử dụng triethylamin có độ tinh khiết cao hơn. Tiêm dung dịch đối chiếu (3). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho phải xuất hiện pic trên sắc ký đồ. Tiêm lần lượt các dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất A và ramipril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 3,0; pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) có tỉ lệ tín hiệu/nhiều ít nhất bằng 3; hệ số đối xứng của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử từ 0,8 đến 2,0.