

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Crom hòa tan

Không được quá 50 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml nước bằng cách đun nóng khoảng 90 °C, để nguội, thêm nước cho đủ 25 ml và lọc qua phễu thủy tinh xốp số 16.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn 0,5 phần triệu, 1 phần triệu và 2 phần triệu từ dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,9 nm, sử dụng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch mẫu đối chiếu.

Iodid

Không được quá 0,1 %.

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,5 ml acid nitric (TT), lọc, rửa giấy lọc bằng nước để thu được 10 ml dịch lọc. Thêm 1 ml dung dịch kali cromat 0,5 % và 5 ml cyclohexan (TT), lắc và để yên. Chuẩn bị song song trong cùng điều kiện dung dịch chuẩn có 1 ml dung dịch kali iodid 0,0131 %. Màu sắc của lớp dung môi hữu cơ ở dung dịch thử không được đậm hơn màu của lớp dung môi hữu cơ ở dung dịch chuẩn.

Định lượng

Hòa tan 75,0 mg chế phẩm đã được làm khô trong chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi trong dung dịch amoni acetat 0,1542 % mới pha và pha loãng với dung môi này thành 100,0 ml. Lấy 2,0 ml dung dịch tạo thành pha loãng thành 200,0 ml với dung dịch amoni acetat 0,1542 %. Song song tiến hành một dung dịch chuẩn với 75,0 mg erythrosin chuẩn đã được sấy khô trong chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi.

Đo phổ hấp thụ khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và thử, dùng dung dịch amoni acetat 0,1542 % làm mẫu trắng, dung dịch thử cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 525 nm và bước sóng cực đại này sai lệch không quá 5 nm so với bước sóng cực đại hấp thụ của dung dịch chuẩn trong cùng điều kiện.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch chuẩn và thử ở bước sóng cực đại hấp thụ, dùng dung dịch amoni acetat 0,1542 % làm mẫu trắng.

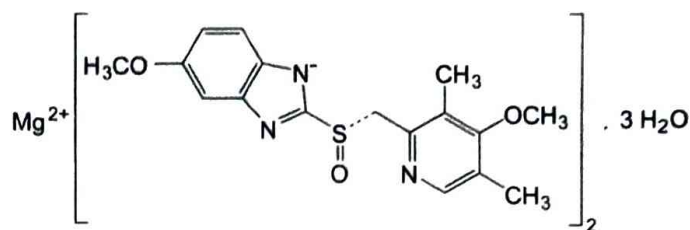
Từ độ hấp thụ đo được và nồng độ của dung dịch chuẩn tính ra hàm lượng $C_{20}H_{6}I_4Na_2O_5$ hoặc $C_{20}H_{6}I_4K_2O_5$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

ESOMEPRAZOL MAGNESI TRIHYDRAT

ESOMEPRAZOL MAGNESI TRIHYDRAT



P.t.l: 767,2

Esomeprazol magnesi trihydrat là magnesi bis[5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-id] trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm.

Khó tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong heptan.

Định tính

Có thể chọn một trong bốn nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, C.

Nhóm II: A, C, E.

Nhóm III: A, B, D.

Nhóm IV: A, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của esomeprazol magnesi trihydrat chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1) như mô tả trong phép thử Magnesi. Dung dịch thử phải cho vạch hấp thụ cực đại ở 285,2 nm.

C. Góc quay cực riêng: Từ -137° đến -155°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

E. Nung khoảng 0,5 g chế phẩm như ở phép thử Tro sulfat (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Hòa tan cân trong 10 ml nước. 2 ml dung dịch thu được phải cho phản ứng đặc trưng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Lọc dung dịch này qua màng lọc 0,45 µm. Độ hấp thụ của dung dịch thu được tại bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,20.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Áp dụng phương pháp chuẩn hóa. Sử dụng các dung dịch mới pha.

Pha động: Acetonitril - dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 0,14 % được chỉnh đến pH 7,6 bằng acid phosphoric (27 : 73).

Dung dịch thử: Hòa tan 3,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1 mg omeprazol chuẩn và 1 mg tạp chất D chuẩn của omeprazol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg omeprazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất E) trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của esomeprazol.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo esomeprazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với pic esomeprazol (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của omeprazol ít nhất là 3,0. Nếu cần thiết, điều chỉnh pH của pha nước của pha động hoặc điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động; tăng pH sẽ làm tăng độ phân giải.

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,1 %.

Tạp chất khác: Không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 0,5 %.

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methoxy-1H-benzimidazol-2-thiol.

Tạp chất B: 2-[(R,S)-[(3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazol.

Tạp chất C: 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol (ufiprazol).

Tạp chất D: 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol (omeprazol sulfon).

Tạp chất E: 4-methoxy-2-[(R,S)-(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3,5-dimethylpyridin 1-oxyl.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 6,0 (65 : 435).

Dung dịch đệm pH 6,0: Trộn 70 ml dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 15,6 % với 20 ml dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 17,91 %, pha loãng hỗn hợp này thành 1000 ml bằng nước. Pha loãng 250 ml dung dịch thu được thành 1000,0 ml bằng nước.

Dung dịch đệm pH 11,0: Trộn 11 ml dung dịch natri phosphat tribasic (TT) 9,5 % với 22 ml dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 17,91%, pha loãng hỗn hợp này thành 1000,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg omeprazol chuẩn trong dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel AGP (α_1 -acid glucoprotein) dùng cho sắc ký phân tách đồng phân quang học (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Với các điều kiện sắc ký như trên, thứ tự rửa giải các chất lần lượt là tạp chất F, esomeprazol; thời gian lưu của esomeprazol khoảng 4 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic của esomeprazol ít nhất là 3,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất F.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất F theo công thức sau:

$$100 \times \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

Trong đó:

r_i : Là diện tích pic tạp chất F trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

r_s : Là tổng diện tích các pic esomeprazol và pic tạp chất F trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất F: Không được quá 0,2 %.

Ghi chú:

Tạp chất F: 5-methoxy-2-[(R)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ((R)-omeprazol).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Magnesi

Từ 3,30 % đến 3,55 %, tính theo chế phẩm khan.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)* bằng cách thêm từ từ dung dịch acid vào chế phẩm và pha loãng thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml với nước. Thêm 4 ml *dung dịch lanthan clorid (TT)* vào 10,0 ml dung dịch thu được ở trên và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn, dùng *dung dịch magnesi mẫu 1000 phần triệu Mg (TT)*, pha loãng nếu cần với một hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)* pha trong 1000,0 ml nước.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 285,2 nm, dùng đèn cathod rỗng của magnesi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Nước

6,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *dung dịch dinatri hydrophosphat (TT)* 0,14 % được chỉnh đến pH 7,6 bằng *acid phosphoric (TT)* (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 11,0: Trộn 11 ml dung dịch *natri phosphat tribasic (TT)* 9,5 % với 22 ml dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 17,91 % và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong khoảng 10 ml *methanol (TT)*, thêm 10 ml dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 200,0 ml với nước.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 10,0 mg omeprazol chuẩn trong khoảng 10 ml *methanol (TT)*, thêm 10 ml dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 200,0 ml với nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của esomeprazol.

Thời gian lưu của esomeprazol khoảng 4 min.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ trong omeprazol chuẩn.

1 g omeprazol tương đương với 1,032 g esomeprazol magnesi.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

NANG TAN TRONG RUỘT ESOMEPRAZOL

Loại thuốc

Thuốc ức chế bơm proton.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG TAN TRONG RUỘT ESOMEPRAZOL

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa esomeprazol magnesi.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Dung dịch chứa *dinatri hydrophosphat dihydrat* 2,66 % và *natri dihydrophosphat monohydrat* 5,52 %.

Pha động: Trộn 150 ml *acetonitril (TT)* với 85 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 và pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong nước, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc kỹ để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân một lượng thuốc trong nang tương ứng với 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung môi pha mẫu và lắc khoảng 20 min để hòa tan vi hạt, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml bằng nước, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi các hạt *silica hình cầu có gắn α_1 -acid glycoprotein* (5 μm) (Loại cột tương tự L41 của dược điển Mỹ).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải: pic đồng phân R ra trước, pic esomeprazol (đồng phân S) ra sau. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của hai đồng phân không nhỏ hơn 1,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính tỉ số giữa thời gian lưu của pic esomeprazol thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tỉ số này phải nằm trong khoảng từ 0,98 đến 1,02.