

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	75
	1 - 5	75 → 175
	5 - 30	175 → 275
	30 - 40	275 → 285
	40 - 55	285
Buồng tiêm		300
Detector		350

Detector: Cộng kết điện tử hoặc nhiệt điện tử.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Hệ thống sắc ký B:

Tiền cột: Cột silica bất hoạt, chiều dài 4,5 m, đường kính 0,53 mm.

Cột: Silica nung chảy, chiều dài 60 m, đường kính 0,25 mm, phủ pha tĩnh *poly(cyanopropyl)(7) (phenyl)(7)(methyl)(86) siloxan* (độ dày phim 0,25 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ: 25 cm/s.

Áp suất: 180 kPa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	75
	1 - 5	75 → 175
	5 - 30	175 → 275
	30 - 40	275 → 285
	40 - 55	285
Buồng tiêm		300
Detector		350

Detector: Cộng kết điện tử hoặc nhiệt điện tử.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Clorid

Không được quá 0,015 %.

Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 20 ml *ethanol* 90 % (TT) trong một bình cầu đáy tròn dưới sinh hàn hồi lưu trong 5 min. Để nguội, thêm 40 ml nước và 0,5 ml *acid nitric* (TT), lọc. Thêm 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat* 1 % trong *ethanol* 90 % vào dịch lọc. Để yên trong 5 min, tránh ánh sáng. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng một thời gian bằng cách thêm 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat* 1 % trong *ethanol* 90 % vào hỗn hợp gồm 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,02 M (CD), 20 ml *ethanol* 90 % (TT), 40 ml nước và 0,5 ml *acid nitric* (TT).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 1 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Nung 5,0 g chế phẩm và dùng cân để xác định tro sulfat.

Bảo quản

Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau đây có thể liên quan đến việc sử dụng lanolin khan làm tá dược thuốc mỡ và thuốc kem.

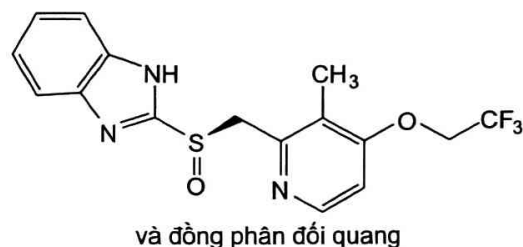
Khả năng hút nước (xem ở trên)

Điểm nhũ giọt

Từ 38 °C đến 44 °C (Phụ lục 6.7, phương pháp 4).

Làm đầy chế phẩm trong cốc kim loại bằng cách đun chảy chế phẩm trên nồi cách thủy, để nguội đến khoảng 50 °C, rót vào cốc và để yên ở 15 °C đến 20 °C trong 24 h.

LANSOPRAZOL



$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

P.t.l: 369,4

Lansoprazol là 2-[(*RS*)-[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]-methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng đến trắng ánh nâu. Dễ tan trong dimethylformamid, thực tế không tan trong nước. Nóng chảy ở 166 °C, kèm theo phân hủy.

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 lansoprazol chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 µg/ml chế phẩm trong *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 10 µg/ml lansoprazol chuẩn trong *methanol* (TT).

Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải có cực đại hấp thụ và cực tiểu hấp thụ ở các bước sóng giống nhau.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản và tiêm các dung dịch ở nhiệt độ không quá 5 °C. Dung dịch bảo quản ở nhiệt độ 5 °C ổn định trong 24 h.

Pha động A: Nước.

Pha động B: Acetonitril - nước - triethylamin (160 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi pha loãng: Methanol - dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (1 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan chế phẩm trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ lansoprazol 2,5 mg/ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 25 µg/ml lansoprazol chuẩn và 25 µg/ml tạp chất B chuẩn của lansoprazol trong methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 25 µg/ml lansoprazol chuẩn và 25 µg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch mẫu trắng: Methanol - dung môi pha loãng (1 : 9).

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 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)
0	90	10
40	20	80
50	20	80
51	90	10
60	90	10

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6; độ lệch chuẩn trong đối của diện tích pic tạp chất A và diện tích pic lansoprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử. Thời gian lưu tương đối của các chất được trình bày trong *Bảng 1*.

Hàm lượng (%) của tạp chất B được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

Trong đó:

r_u : là diện tích pic tạp chất B trong dung dịch thử.

r_s : là diện tích pic tạp chất B trong dung dịch đối chiếu (1).

C_s : là nồng độ tạp chất B chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) (µg/ml).

C_u : là nồng độ của lansoprazol trong dung dịch thử (µg/ml).

Hàm lượng (%) của các tạp chất khác được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:

r_u : là diện tích pic từng tạp chất trong dung dịch thử.

r_s : là diện tích pic của lansoprazol trong dung dịch đối chiếu (1).

C_s : là nồng độ của lansoprazol chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) (µg/ml).

C_u : là nồng độ của lansoprazol trong dung dịch thử (µg/ml).

F: là hệ số đáp ứng tương đối được trình bày trong *Bảng 1*.

Giới hạn: Xem *Bảng 1*.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 % và các pic của dung dịch mẫu trắng.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Lansoprazol N-oxid	0,8	1,3	0,1
Lansoprazol	1,0	—	—
Tạp chất A (Lansoprazol sulfon)	1,1	0,82	0,4
Tạp chất B (Lansoprazol sulfid)	1,2	—	0,1
Tạp đơn khác	—	1,00	0,1
Tổng các tạp chất	—	—	0,6

Ghi chú:

Lansoprazol N-oxid: [(1H-Benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-1-oxid.

Tạp chất A: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfonyl]benzimidazol.

Tạp chất B: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]methyl]sulfanyl]-1H-benzimidazol.

Nước

Không được quá 0,10 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 2).

Dùng 0,5 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

Pha động: Acetonitril - nước - triethylamin (40 : 60 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi pha loãng: Acetonitril - nước - triethylamin (40 : 60 : 1), điều chỉnh đến pH 10,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha loãng.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn trong dung môi pha loãng.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong dung môi pha loãng.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 phân giải, độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lansoprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong lansoprazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế bơm proton, điều trị loét dạ dày, tá tràng.

Chế phẩm

Nang tan trong ruột.

NANG TAN TRONG RUỘT LANSOPRAZOL

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

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 lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều đơn vị liều, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch 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 lansoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid (giai đoạn 1)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Cho từng nang vào trong cốc và vận hành theo quy định. Sau 60 min lấy 25 ml dung dịch (để lại 475 ml dung dịch trong cốc dùng cho giai đoạn 2), lọc. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm (Phụ lục 4.1), trong

cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Chuẩn bị dung dịch lansoprazol chuẩn bằng cách hòa tan một lượng chất chuẩn lansoprazol tương đương với khoảng 8 % lượng lansoprazol ghi trên nhãn trong 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) [có thể dùng methanol (TT) để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) nhưng lượng methanol không được quá 0,5 % thể tích dung dịch chuẩn].

Tính lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong lansoprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được quá 10 % lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Giai đoạn trong môi trường đệm (giai đoạn 2)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml hỗn hợp gồm 425 ml dung dịch đệm và 475 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M có sẵn trong cốc ở giai đoạn 1, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Dung dịch đệm: Hòa tan 65,4 g natri dihydrophosphat (TT), 28,2 g natri hydroxyd (TT) và 12 g natri dodecyl sulfat (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 4000 ml.

Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp gồm dung dịch đệm và dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (17 : 19), điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd.

Cách tiến hành: Sau 60 min thử theo các điều kiện nêu trên, lấy một lượng dung dịch, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng khoảng 286 nm và 650 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm. Đồng thời đo độ hấp thụ của dung dịch lansoprazol được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng chất chuẩn lansoprazol bằng khoảng 70 % lượng ghi trên nhãn trong 900 ml dung dịch mẫu trắng [có thể dùng methanol (TT) để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với dung dịch mẫu trắng nhưng lượng methanol không được quá 2 % thể tích dung dịch chuẩn].

Tính lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, đã hòa tan dựa vào hiệu số độ hấp thụ thu được giữa bước sóng 286 nm và 650 nm của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong lansoprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả 2 giai đoạn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Bảo quản và tiêm các dung dịch lansoprazol ở nhiệt độ không quá 5 °C.