

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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 300 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Sau 2 h thử trong môi trường acid, tiếp tục thử trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau: Thêm 700 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M vào mỗi bình thử. Điều chỉnh đến pH $6,8 \pm 0,05$ bằng dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng esomeprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 300 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) vào 700 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M, điều chỉnh đến pH $6,8 \pm 0,05$ bằng dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ L/1000 mg/ml (L là hàm lượng ghi trên nhãn mg/viên). Thêm ngay 2,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều. Lưu ý, không để dung dịch lâu trước khi thêm dung dịch natri hydroxyd.

Dung dịch thử: Sau 30 min trong môi trường đệm pH 6,8, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc thu được vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M. Lắc đều. Tránh ánh sáng.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng esomeprazol hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic esomeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Trộn 5,2 ml dung dịch natri dihydrophosphat 1 M với 63 ml dung dịch dinatri

hydrophosphat 0,5 M và pha loãng với nước thành 1000 ml. *Pha động A:* Trộn 100 ml acetonitril (TT) với 100 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động B: Trộn 800 ml acetonitril (TT) với 10 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn và omeprazol sulfon chuẩn trong methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1 mg/ml. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm hỗn hợp dung môi pha mẫu - nước (1 : 4) đến vạch, lắc đều. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi. *Dung dịch thử:* Lấy các vi hạt trong 20 nang và nghiền thành bột. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và lắc 30 s. Thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc tay 30 s và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc. Lưu ý, dung dịch ổn định trong vòng 3 h nếu bảo quản tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (3 μm).

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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100 → 80	0 → 20
10 - 30	80 → 0	20 → 100
30 - 31	0 → 100	100 → 0
31 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của omeprazol sulfon so với omeprazol là 0,93. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic omeprazol sulfon và pic omeprazol không nhỏ hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng từng tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Giới hạn: Omeprazol sulfon không được quá 0,5 %; các tạp đơn khác mỗi loại không được quá 0,2 %; tổng các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,3: Trộn 10,5 ml dung dịch natri dihydrophosphat 1 M với 60 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động: Trộn 350 ml acetonitril (TT) với 500 ml dung

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

dịch đệm phosphat pH 7,3 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 10 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 10 ml ethanol 96 % (TT), thêm 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng bằng nước đến định mức, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ omeprazol khoảng 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và trộn đều. Cân một lượng thuốc tương ứng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc khoảng 20 min để hòa tan các vi hạt, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 20 ml ethanol 96 % (TT), lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm nước tới vạch, lắc đều. Bảo quản dung dịch tránh ánh sáng.

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 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dựa vào diện tích pic esomeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 40 mg.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT ESOMEPAZOL

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa esomeprazol magnesi. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT ESOMEPAZOL

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 bột viên 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, 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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 300 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Sau 2 h thử trong môi trường acid, tiếp tục thử trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau: Thêm 700 ml dung