

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.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

NANG TAN TRONG RUỘT LANSOPRAZOL

Dung môi pha loãng: Hỗn hợp gồm *methanol* - *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (1 : 3), điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động A: Nước.

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

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương khoảng 25 mg lansoprazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml dung môi pha loãng, lắc siêu âm 30 min ở nhiệt độ dưới 10 °C, thỉnh thoảng lắc tay, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan (bằng cách lắc siêu âm) một lượng lansoprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ 2 µg/ml.

Dung dịch kiểm tra độ nhạy: Pha loãng dung dịch đối chiếu với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol 0,25 µg/ml.

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

Mẫu trắng: Hỗn hợp gồm *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).

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 40 µl.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi 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
61	90	10

Kiểm tra sự 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 của lansoprazol không nhỏ hơn 6. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) xác định trên pic lansoprazol không nhỏ hơn 10.

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử. Bỏ qua các pic của dung dịch thử tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của mẫu trắng (có thể sử dụng dung dịch mẫu placebo, nếu cần). Tính hàm lượng (%) của mỗi tạp chất trong chế phẩm theo công thức:

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

Trong đó:

r_u là diện tích của từng pic tạp chất thu được từ dung dịch thử.

r_s là diện tích của pic lansoprazol thu được từ dung dịch đối chiếu.

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

C_u là nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của lansoprazol trong dung dịch thử (µg/ml).

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

Giới hạn: Xem *Bảng 1*.

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	0,2
Lansoprazol	1,0	—	—
Tạp chất A (Lansoprazol sulfon)	1,1	0,82	0,4
Tạp chất B (Lansoprazol sulfid)	1,2	1,0	0,2
Tạp đơn khác	—	1,0	0,2
Tổng các tạp chất	—	—	1,5

Ghi chú:

Lansoprazol N-oxid: [[(1-H-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.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Cho toàn bộ lượng thuốc của từng nang vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc siêu âm để làm rã các hạt. Thêm 65 ml *acetonitril (TT)*, để nguội và thêm *acetonitril (TT)* đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc. Pha loãng dịch lọc với hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* (7 : 3) để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,012 mg/ml. Pha dung dịch lansoprazol chuẩn có cùng nồng độ trong cùng dung môi.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 294 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* (7 : 3).

Tính hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, có trong mỗi nang 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.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; áp suất không quá 5 mmHg; phosphor pentoxyd; 60 °C; 5 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm nước - acetonitril - triethylamin (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT). Thay đổi tỷ lệ nếu cần.

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

Dung dịch chuẩn: Hòa tan (bằng cách lắc siêu âm) một lượng lansoprazol chuẩn trong hỗn hợp acetonitril (TT) và dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (2 : 3) để được dung dịch có nồng độ khoảng 3,0 mg/ml. Pha loãng tiếp với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với 300 mg lansoprazol vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 60 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, lắc siêu âm đến khi các hạt rã hoàn toàn. Thêm acetonitril (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên. Pha loãng dung dịch với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,1 mg/ml.

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: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

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

Tính hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, có trong nang 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, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

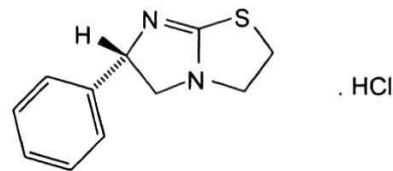
Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

15 mg; 30 mg.

LEVAMISOL HYDROCLORID



$C_{11}H_{12}N_2S.HCl$

P.t.l: 240,8

Levamisol hydroclorid là (6S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, khó tan trong methylen clorid.

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 levamisol hydroclorid chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu đối chiếu V_7 (Phụ lục 9.3, Phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 3,0 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -121° đến -128°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Pha động A: Hòa tan 0,5 g amoni dihydrophosphat (TT) trong 90 ml nước, chỉnh pH của dung dịch đến 6,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT), thêm 1,0 ml amoniac (TT) và thêm methanol (TT) vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của