

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

NANG TAN TRONG RUỘT OMEPRAZOL

Giới hạn:

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất F: 8-methoxy-1,3-dimethyl-12-thioxopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]benzimidazol-2(12H)-on.

Tạp chất G: 9-methoxy-1,3-dimethyl-12-thioxopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]benzimidazol-2(12H)-on.

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; trong chân không; 60 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 10 ml nước và 40 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 34,54 mg C₁₇H₁₉N₃O₃S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Ức chế proton, điều trị loét dạ dày.

Chế phẩm

Nang, viên nén tan trong ruột, hỗn dịch.

NANG TAN TRONG RUỘT OMEPRAZOL

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

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 omeprazol, C₁₇H₁₉N₃O₃S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Metylen clorid bão hòa amoniac - metylen clorid - isopropanol (2 : 2 : 1).

Dung môi pha loãng: Metylen clorid - methanol (1 : 1).

Dung dịch thử: Lấy thuốc trong ít nhất 5 viên nang, nghiền mịn và trộn đều. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg omeprazol vào bình đựng thích hợp, thêm 2 ml dung môi pha loãng, siêu âm 5 min, và để yên dung dịch này 20 min trước khi chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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 omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

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

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành:

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Giai đoạn trong môi trường đệm.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 50 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức. Hút chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Sau 2 h, lọc dung dịch môi trường qua rây có đường kính lỗ rây không quá 0,2 mm. Lấy các vi hạt trong giỏ quay và vi hạt không qua rây, rửa bằng nước, dùng khoảng 60 ml *dung dịch natri tetraborat 0,01 M (TT)* để chuyển các vi hạt vào bình định mức 100 ml, siêu âm trong khoảng 20 min cho đến khi các vi hạt vỡ ra, thêm 20 ml *ethanol (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch natri tetraborat 0,01 M* đến định mức, lắc đều. Pha loãng một lượng thích hợp dung dịch này với *dung dịch natri tetraborat 0,01 M* để được một dung dịch có nồng độ omeprazol khoảng 0,02 mg/ml.

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

Tính lượng omeprazol trong mỗi viên hòa tan trong môi trường acid bằng cách lấy lượng omeprazol ghi trên nhãn trừ đi lượng không bị hòa tan tính được từ diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

Yêu cầu:

Mức độ L1: Chế phẩm đạt yêu cầu nếu không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan vượt quá 15 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L2: Nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1, tiếp tục thử 6 nang nữa. Giá trị trung bình của 12 nang không được quá 20 % và không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L3: Thử tiếp 12 viên nữa nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1 và L2. Giá trị trung bình của 24 nang không vượt quá 20 % và không được có nhiều hơn 2 nang có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % và không có nang nào hòa tan lớn hơn 45 % lượng ghi trên nhãn.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*. Thực hiện như trong giai đoạn môi trường acid với những viên nang mới trong cùng một lô. Sau 2 h, thêm 400 ml *dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4* vào mỗi cốc. 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 các dung dịch đệm:

Dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4: Hòa tan 33,36 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH $10,4 \pm 0,1$ bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 400 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vào 320 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,235 M pH 10,4*, 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)*.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Hòa tan 0,718 g *natri dihydrophosphat (TT)* và 4,49 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH $7,6 \pm 0,1$ (nếu cần) bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Pha loãng 250 ml dung dịch này thành 1000 ml bằng nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* (34 : 66), có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn (1) (đối với viên nang 10 mg): Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong *ethanol (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 0,01 mg/ml. Thêm ngay 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều.

Dung dịch chuẩn (2) (đối với viên nang 20 mg và 40 mg): Tiến hành như dung dịch chuẩn (1), nhưng dung dịch thu được trước khi thêm 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* phải có nồng độ 0,02 mg/ml.

Dung dịch thử (1) (đối với viên nang 10 mg và 20 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M*. Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2 μ m hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

Dung dịch thử (2) (đối với viên nang 40 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan cho vào ống nghiệm có chứa sẵn 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* và 5,0 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*. Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2 μ m hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng số đĩa lý thuyết không dưới 2000 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

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

Yêu cầu:

Đối với nang hàm lượng 10 mg và 20 mg: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đối với nang hàm lượng 40 mg: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp sắc ký

Dung môi pha loãng, dung dịch A, dung dịch B, dung dịch chuẩn, dung dịch thử, pha động và điều kiện sắc ký: Như mô tả trong mục Định lượng.

Tiêm riêng biệt 10 µl dung dịch chuẩn và thử, ghi lại sắc ký đồ. Tính phần trăm mỗi tạp chất theo công thức:

$$P(\%) = (10C/FA)(r_i/r_s)$$

trong đó:

C: Nồng độ omeprazol trong dung dịch chuẩn (µg/ml);

F: Hệ số đáp ứng tương đối ($F = 1,6$ đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,33; $F = 3,1$ đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,64; $F = 1$ đối với những tạp còn lại);

A: Lượng omeprazol (mg) trong lượng mẫu dùng để pha dung dịch thử, tính được từ kết quả định lượng;

r_i : Diện tích của mỗi pic tạp trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

r_s : Diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

Yêu cầu: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và tổng tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha loãng: Hòa tan 7,6 g natri tetraborat (TT) trong 800 ml nước. Thêm 1 g natri edetat (TT), điều chỉnh đến pH $11,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 50 %. Chuyển dung dịch này vào bình định mức 2000 ml, thêm 400 ml ethanol (TT), pha loãng với nước đến định mức.

Dung dịch A: Hòa tan 6 g glycin trong 1500 ml nước, điều chỉnh đến pH 9,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 50 % và pha loãng với nước vừa đủ 2000 ml, lọc.

Dung dịch B: Acetonitril - metanol (85 : 15).

Pha động: Hỗn hợp dung dịch A và dung dịch B theo chương trình dung môi như chỉ dẫn ở phần Điều kiện sắc ký (điều chỉnh nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan (bằng cách siêu âm) một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 20 mg omeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml dung môi pha loãng, siêu âm trong 15 min, thêm cùng dung môi đến định mức.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl

Thời gian và pha động có thể thay đổi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	88 → 40	12 → 60
20 - 21	40 → 88	60 → 12
21 - 25	88	12

Cách tiến hành: Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng dung dịch chuẩn

có số đĩa lý thuyết không dưới 20.000, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2 hoặc nhỏ hơn 0,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

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

Bảo quản

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

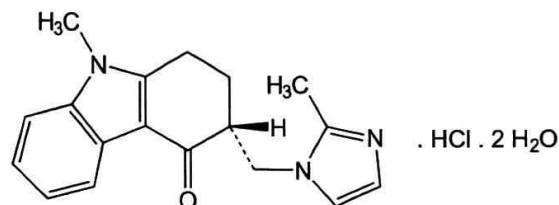
Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg, 40 mg.

ONDANSETRON HYDROCLORID



$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 365,9

Ondansetron hydroclorid là (3RS)-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on hydroclorid dihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà. Tan trong methanol; hơi tan trong nước và ethanol 96 %; khó tan trong isopropanol và dicloromethan; rất khó tan trong aceton, cloroform và ethyl acetat.

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 ondansetron hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT), lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất D

• Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (80 : 20).