

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,025 % omeprazin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chuẩn omeprazin có chứa các tạp chất B, C và D) trong hỗn hợp acetonitril - nước (4 : 6).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 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 đối chiếu (2), thứ tự rửa giải lần lượt là tạp chất C, tạp chất D, tạp chất B và omeprazin. Độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic omeprazin ít nhất là 8,0.

Tính hàm lượng omeprazin, C₁₇H₂₀N₄O₃S, trong chế phẩm dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₁₇H₂₀N₄O₃S trong omeprazin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

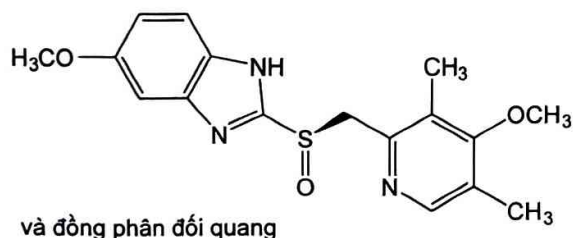
Loại thuốc

Thuốc an thần kinh/Thuốc chống loạn thần.

Hàm lượng thường dùng

5 mg; 10 mg.

OMEPRAZOL



C₁₇H₁₉N₃O₃S

P.t.l: 345,4

Omeprazol là 5-methoxy-2-[(RS)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₇H₁₉N₃O₃S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng.

Rất khó tan trong nước, tan trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 % và methanol. Tan trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính

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

Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và omeprazol chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bay hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ của cần mới thu được.

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất F và G

Không được quá 350 phần triệu.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 440 nm không được quá 0,10.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,6 (27 : 73).

Dung dịch đệm pH 7,6: Dung dịch dinatri hydrophosphat 0,14 % đã được điều chỉnh pH về 7,6 bằng *acid phosphoric*.

Dung dịch thử: Hòa tan 3 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): 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.

Dung dịch đối chiếu (3): 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.

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 omeprazol.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D. Sử dụng sắc ký đồ cùng cấp kèm theo omeprazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với omeprazol (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, điều chỉnh pH của dung dịch đệm pH 7,6 hoặc tỷ lệ acetonitril để đạt độ phân giải, pH tăng sẽ tăng độ phân giải.

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.