

S_{2B}, S_{3B}. Dụng đường biểu diễn mối quan hệ tuyến tính giữa độ hấp thụ và thể tích dung dịch chuẩn trong các ống S₁, S₂, S₃. Trên cơ sở đường tuyến tính này, dựa vào độ hấp thụ ($U - U_B$), hệ số pha loãng của dung dịch thử và hoạt lực của protease trong *pancreatin chuẩn* tính hoạt lực của protease trong mẫu thử.

Bảo quản

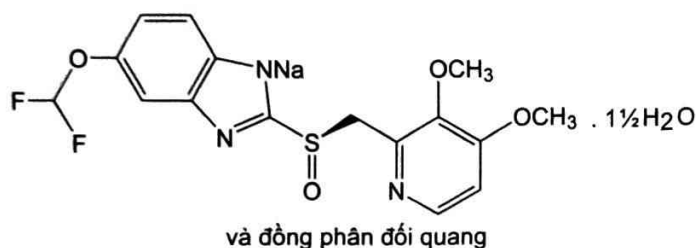
Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Enzym tiêu hóa.

PANTOPRAZOL NATRI SESQUIHYDRAT

Pantoprazol natri



C₁₆H₁₄F₂N₃NaO₄S.1 1/2 H₂O

P.t.l: 432,4

Pantoprazol natri sesquihydrat là natri 5-(difluoromethoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-id sesquihydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₆H₁₄F₂N₃NaO₄S, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm được sản xuất theo phương pháp đảm bảo thu được dạng ngậm nước thích hợp và nếu được kiểm tra bằng một phương pháp phù hợp phải chứng minh được chế phẩm ngậm 1,5 phân tử nước (ví dụ như phương pháp cận hồng ngoại hoặc nhiễu xạ tia X).

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước và trong ethanol (96%), thực tế không tan trong hexan.

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 pantoprazol natri sesquihydrat chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn dung dịch màu đối chiếu N₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,4° đến +0,4° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml nước, điều chỉnh pH

từ 11,5 đến 12,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng nước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch dikali hydrophosphat (TT) 1,74 g/l, điều chỉnh đến pH 7,00 ± 0,05 bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 330 g/l.

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch natri hydroxyd 0,001 M (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 23 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan chất chuẩn có trong một lọ pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp A, B, C, D và E) trong 1,0 ml dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm, với tạp chất C ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 40	80 → 20	20 → 80
40 - 45	20 → 80	80 → 20

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp A, B, C, D + F và E.

Thời gian lưu tương đối so với pantoprazol (thời gian lưu khoảng 11 min) của tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất D và F khoảng 1,2; tạp chất E khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa tạp chất E và tạp chất D + F không nhỏ hơn 1,5.

Sắc ký đồ thu được tương tự như sắc ký đồ được cung cấp từ pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,3.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng tạp chất D và F: Tổng diện tích pic tạp chất D và F không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất B, C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-(difluoromethoxy)-2-[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol.

Tạp chất B: 5-(difluoromethoxy)-2-[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol.

Tạp chất C: 5-(difluoromethoxy)-1H-benzimidazol-2-thiol.

Tạp chất D: 5-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1-methyl-1H-benzimidazol.

Tạp chất F: 6-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1-methyl-1H-benzimidazol.

Tạp chất E: Hỗn hợp các đồng phân lập thể của 6,6'-bis(difluoromethoxy)-2,2'-bis[[3,4-yl)methyl]sulfonyl]-1-methyl-1H-benzimidazol, dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazolyl.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 5,9 % đến 6,9 %. (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,150 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic khan (TT)*, thêm vào 5 ml *anhydrid acetic (TT)* và lắc hỗn hợp trong ít nhất 10 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 20,27 mg $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế bơm proton, điều trị loét đường tiêu hóa.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc bột pha tiêm.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT PANTOPRAZOL

Là viên nén bao tan trong ruột chứa pantoprazol natri.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng pantoprazol, $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 pantoprazol 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: 1000 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - triethylamin - nước (40 : 1 : 60).

Điều chỉnh pH đến $7,0 \pm 0,05$ bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân một lượng pantoprazol natri chuẩn tương ứng 20 mg pantoprazol vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT)* và lắc siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 2 ml *acetonitril (TT)* và thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT)* đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức thích hợp và pha loãng với hỗn hợp gồm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M - dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (1 : 1)* để được dung dịch có nồng độ pantoprazol tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch thử: Sau 2 h, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (7,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic