

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic pantoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 3; Hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng pantoprazol trong viên từ diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₆H₁₅F₂N₃O₄S trong pantoprazol natri chuẩn.

Bảo quản

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

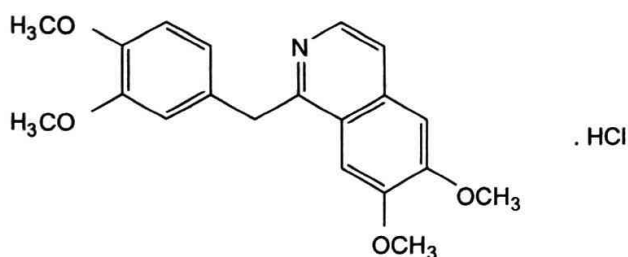
Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 40 mg.

PAPAVERIN HYDROCLORID



C₂₀H₂₁NO₄.HCl

P.t.l: 375,9

Papaverin hydroclorid là 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinolin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₂₀H₂₁NO₄.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - toluen (10 : 20 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg papaverin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Thêm 5 ml amoniac đậm đặc (TT) bằng cách nhỏ từng giọt vào 10 ml dung dịch S (xem mục Độ trong và màu sắc của dung dịch) và để yên 10 min. Tủa sau khi rửa và sấy khô có điểm chảy từ 146 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), đun nóng nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric loãng (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Pha động C: Methanol (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - pha động A (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 12 mg noscapin chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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)	Pha động C (% tt/tt)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40
27 - 32	40 → 85	20 → 5	40 → 10

Thời gian lưu tương đối so với papaverin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 0,75; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của papaverin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 6,2; tạp chất C là 2,7; tạp chất D là 0,5.

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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 (1) (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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl] isobenzofuran-1(3H)-on (noscipin).

Tạp chất B: (RS)-(3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanol (papaverinol).

Tạp chất C: 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin (dihydropapaverin).

Tạp chất D: (3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanon (papaveraldin).

Tạp chất E: (1RS)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (tetrahydropapaverin).

Tạp chất F: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng lượng chế phẩm đã làm khô ở phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) và 50 ml ethanol 96 %

(TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

Độc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 37,59 mg $C_{20}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế phosphodiesterase; giãn cơ trơn, chống co thắt.

Chế phẩm

Viên nén, nang tác dụng kéo dài, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN PAPAVERIN HYDROCLORID

Là viên nén chứa papaverin hydroclorid.

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 papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid, thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Cho vào bình chiết và chiết bằng 10 ml cloroform (TT), lọc qua giấy lọc để thu lớp cloroform, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và sấy cặn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của papaverin hydroclorid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm. So sánh với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng một dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid chuyển vào một bình nón có nút mài, thêm vào khoảng 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc bằng máy lắc trong 15 min.