

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

pantoprazol trên sắc ký đồ thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng pantoprazol hòa tan từ diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ trong pantoprazol natri chuẩn (phân tử lượng của pantoprazol là 383,37 và pantoprazol natri là 405,35).

Yêu cầu: Không quá 10 % lượng pantoprazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 2 h (Phụ lục 11.4, mục 4.3)

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Trộn dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) với dung dịch natri phosphat tribasic 0,2 M theo tỷ lệ 3 : 1 và điều chỉnh pH đến $6,8 \pm 0,05$ bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn gốc ở giai đoạn môi trường acid vào bình định mức thích hợp và pha loãng với hỗn hợp gồm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 và 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: Chuyển viên đã qua thử giai đoạn acid ở trên vào bình thử, thêm 1000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 đã được làm nóng trước đến nhiệt độ $37 \pm 0,5$ °C. Sau 30 min, lấy dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M.

Cách tiến hành:

Xác định lượng pantoprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký giống như giai đoạn acid.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng pantoprazol, $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn ở phần Định lượng với dung dịch natri hydroxyd 0,02 M để được dung dịch có nồng độ pantoprazol 0,0004 mg/ml.

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 đối chiếu: 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 10,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic pantoprazol.

Thời gian lưu tương đối so với pantoprazol: của tạp chất D và F khoảng 1,2; tạp chất A khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 2,7.

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Tổng tạp chất D và F (hai tạp chất này không tách hoàn toàn nên có thể tích phân cùng nhau): Tổng diện tích pic tạp chất D và F không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %).

Tạp đơn 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 (0,2 %).

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 %).

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 (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 7,9: Hòa tan 3,85 g amoni acetat (TT) và 1,1 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh pH đến 7,9 bằng dung dịch amoniac 12,5 %.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,9 (35 : 65).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (1 : 1).

Dung dịch chuẩn: Cân một lượng pantoprazol natri chuẩn tương ứng 20 mg pantoprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT) và lắc siêu âm 5 min để hòa tan. Thêm 2 ml acetonitril (TT) và dung dịch natri hydroxyd 0,02 M đến vạch, lắc đều.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Pha pantoprazol natri chuẩn và tạp chất A chuẩn của pantoprazol trong dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT) để được dung dịch chứa pantoprazol natri 0,2 mg/ml và tạp chất A 0,0004 mg/ml.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên, bóc bỏ vỏ bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg pantoprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc.

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 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.

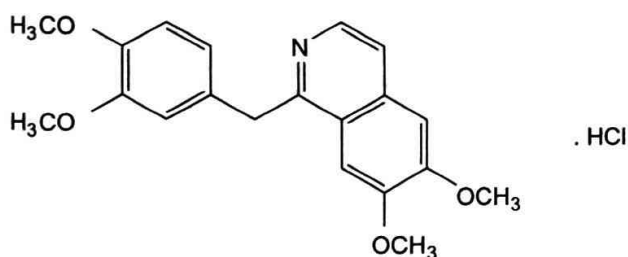
Loại thuốc

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: