

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo olanzapin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính tạp chất B, C và D. Thời gian lưu tương đối so với olanzapin (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2.

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

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

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

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic (đã hiệu chỉnh nếu cần) không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích pic 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: 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]thiophen-3-carbonitril.

Tạp chất B: 2-methyl-5,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-4-on.

Tạp chất C: 1-(cloromethyl)-1-methyl-4-(2-methyl-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-4-yl)piperazin-1-ium clorid.

Tạp chất D: 1-methyl-4-(2-methyl-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-4-yl)piperazin-1-oxid.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Dung dịch chứa *natri dihydrophosphat monohydrat* (TT) 6,9 g/l đã được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT) và chứa *natri dodecyl sulfat* (TT) 12 g/l.

Pha động: Acetonitril - dung dịch A (1 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg olanzapin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chế phẩm và 1 mg tạp chất A chuẩn của olanzapin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,2 lần thời gian lưu của olanzapin.

Thời gian lưu tương đối so với olanzapin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic olanzapin ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng olanzapin, $C_{17}H_{20}N_4S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{17}H_{20}N_4S$ trong olanzapin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN OLANZAPIN

Là viên nén chứa olanzapin. 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 olanzapin, $C_{17}H_{20}N_4S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên tương ứng với 60 mg olanzapin trong 20 ml *methanol* (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của olanzapin.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan nếu cần để được dung dịch có nồng độ 0,00056 % olanzapin.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,00056 % olanzapin chuẩn trong môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 260 nm. Sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng olanzapin, $C_{17}H_{20}N_4S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của $C_{17}H_{20}N_4S$ trong olanzapin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng olanzapin, $C_{17}H_{20}N_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch sau khi pha được bảo quản tránh ánh sáng.

Dung dịch A: Acetonitril - methanol (1 : 1).

Dung dịch đệm: Dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat (TT) 0,345 % được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

Pha động A: Dung dịch A - dung dịch đệm (45 : 55).

Pha động B: Dung dịch đệm - dung dịch A (25 : 75).

Dung dịch thử: Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 25 mg olanzapin trong 5 ml nước. Thêm 40 ml acetonitril (TT), trộn đều bằng cách lắc siêu âm, thêm 40 ml nước và lắc trong 20 min, thêm nước vừa đủ 100 ml, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (4 : 6). Pha loãng 1 thể tích dung dịch thu được thành 5 thể tích với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,025 % olanzapin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chuẩn olanzapin 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 $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

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 - 2	100	0
2 - 7	100 $\rightarrow$ 60	0 $\rightarrow$ 40
7 - 13	60	40
13 - 17	60 $\rightarrow$ 0	40 $\rightarrow$ 100
17 - 30	0	100
30 - 31	0 $\rightarrow$ 100	100 $\rightarrow$ 0
31 - 34	100	0

Thời gian lưu tương đối so với olanzapin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất 2 khoảng 0,13; tạp chất 3 khoảng

0,34; tạp chất C khoảng 0,37; tạp chất D khoảng 0,40; tạp chất B khoảng 0,60; tạp chất 1 khoảng 0,61.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính tạp chất B và D trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất D ít nhất là 6,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,63; tạp chất D là 1,52.

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

Tạp chất B: Diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất D: Diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

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

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất 1: [4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yliden]ethen-1-yl acetat.

Tạp chất 2: 1-[(3Z)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yliden]propan-2-on.

Tạp chất 3: 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(2-oxopropyliden)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on.

Tạp chất B, C và D: theo chuyên luận Olanzapin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch sau khi pha được bảo quản tránh ánh sáng.

Pha động: Hỗn hợp gồm 25 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat (TT) 0,345 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 75 thể tích hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril và methanol.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 25 mg olanzapin trong 5 ml nước. Thêm 40 ml acetonitril (TT), siêu âm. Thêm 40 ml nước, lắc trong 20 min và pha loãng thành 100 ml bằng nước, lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ 2 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,025 % olanzapin chuẩn trong hỗn hợp acetonitril - nước (4 : 6).

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, C₁₇H₁₉N₃O₃S, 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 C₁₇H₁₉N₃O₃S trong omeprazin chuẩn.

Bảo quản

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

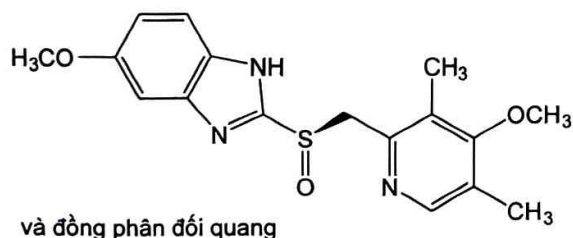
Loại thuốc

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.