

LANSOPRAZOL

BẢN BỐ SUNG ĐỀVN V

Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ của dung dịch này từ bước sóng 210 nm đến 300 nm. Tại những bước sóng từ 210 đến 220 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,25. Tại những bước sóng từ 270 nm đến 300 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,07.

**Nước**

Từ 4,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 g chế phẩm và hỗn hợp formamid - methanol (1 : 2) làm dung môi.

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Giới hạn nhiễm khuẩn**

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không quá 10<sup>2</sup> CFU/g chế phẩm, xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có E.coli (Phụ lục 13.6).

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

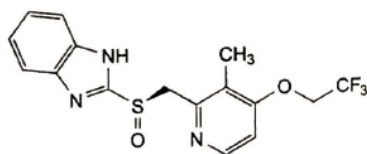
**Loại thuốc**

Tá dược.

**CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU**

Các đặc tính về Phân bố kích thước hạt và Khối lượng riêng thô và khối lượng riêng gõ của bột (Phụ lục 6.13) có thể liên quan đến việc sử dụng lactose monohydrat làm tá dược độn/pha loãng trong các dạng bào chế rắn (nén và bột).

LANSOPRAZOL



và đồng phân đối quang

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

P.t.l.: 369,4

Lansoprazol là 2-[(RS)-[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột màu trắng đến trắng ánh nâu. Dễ tan trong dimethylformamid, thực tế không tan trong nước. Nóng chảy ở 166 °C, kèm theo phân hủy.

**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 lansoprazol chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 µg/ml chế phẩm trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 10 µg/ml lansoprazol chuẩn trong methanol (TT).

Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải có cực đại hấp thụ và cực tiểu hấp thụ ở các bước sóng giống nhau.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản và tiêm các dung dịch ở nhiệt độ không quá 5 °C. Dung dịch bảo quản ở nhiệt độ 5 °C ổn định trong 24 h.

Pha động A: Nước.

Pha động B: Acetonitril - nước - triethylamin (160 : 40 : 1), điều chỉnh pH đến 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi pha loãng: Methanol - dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (1 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan chế phẩm trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ lansoprazol 2,5 mg/ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 25 µg/ml lansoprazol chuẩn và 25 µg/ml tạp chất B chuẩn của lansoprazol trong methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 25 µg/ml lansoprazol chuẩn và 25 µg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch mẫu trắng: Methanol - dung môi pha loãng (1 : 9).

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 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               | 90                   | 10                   |
| 40              | 20                   | 80                   |
| 50              | 20                   | 80                   |
| 51              | 90                   | 10                   |
| 60              | 90                   | 10                   |

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6; độ lệch chuẩn tương đối



của diện tích pic tạp chất A và diện tích pic lansoprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 3 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử. Thời gian lưu tương đối của các chất được trình bày trong *Bảng 1*.

Hàm lượng (%) của tạp chất B được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

Trong đó:

$r_u$ : là diện tích pic tạp chất B trong dung dịch thử.

$r_s$ : là diện tích pic tạp chất B trong dung dịch đối chiếu (1).

$C_s$ : là nồng độ tạp chất B chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) ( $\mu\text{g/ml}$ ).

$C_u$ : là nồng độ của lansoprazol trong dung dịch thử ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Hàm lượng (%) của các tạp chất khác được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:

$r_u$ : là diện tích pic từng tạp chất trong dung dịch thử.

$r_s$ : là diện tích pic của lansoprazol trong dung dịch đối chiếu (1).

$C_s$ : là nồng độ của lansoprazol chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) ( $\mu\text{g/ml}$ ).

$C_u$ : là nồng độ của lansoprazol trong dung dịch thử ( $\mu\text{g/ml}$ ).

F: là hệ số đáp ứng tương đối được trình bày trong *Bảng 1*.

*Giới hạn*: Xem *Bảng 1*.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 % và các pic của dung dịch mẫu trắng.

*Bảng 1*

| Tên chất                        | Thời gian lưu tương đối | Hệ số đáp ứng tương đối (F) | Giới hạn (%) |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------|
| Lansoprazol N-oxid              | 0,8                     | 1,3                         | 0,1          |
| Lansoprazol                     | 1,0                     | —                           | —            |
| Tạp chất A (Lansoprazol sulfon) | 1,1                     | 0,82                        | 0,4          |
| Tạp chất B (Lansoprazol sulfid) | 1,2                     | —                           | 0,1          |
| Tạp chất khác                   | —                       | 1,00                        | 0,1          |
| Tổng các tạp chất               | —                       | —                           | 0,6          |

*Ghi chú*:

Lansoprazol N-oxid: [[[1H-Benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-1-oxid.

Tạp chất A: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfonyl]benzimidazol.

Tạp chất B: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]methyl]sulfanyl]-1H-benzimidazol.

**Nước**

Không được quá 0,10 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 2).

Dùng 0,5 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**

*Pha động*: Acetonitril - nước - triethylamin (40 : 60 : 1), điều chỉnh pH đến 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung môi pha loãng*: Acetonitril - nước - triethylamin (40 : 60 : 1), điều chỉnh pH đến 10,0 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung dịch thử*: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha loãng.

*Dung dịch chuẩn*: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn trong dung môi pha loãng.

*Dung dịch phân giải*: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong dung môi pha loãng.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu\text{m}$ ).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu\text{l}$ .

*Cách tiến hành*:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 5. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng lansoprazol,  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lansoprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  của lansoprazol chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Ức chế bơm proton, điều trị loét dạ dày, tá tràng.

**Chế phẩm**

Nang tan trong ruột.

**NANG TAN TRONG RUỘT LANSOPRAZOL**

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa lansoprazol.

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 lansoprazol**,  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.