

Tính hàm lượng gemfibrozil đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₅H₂₂O₃ của gemfibrozil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gemfibrozil, C₁₅H₂₂O₃, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg gemfibrozil vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml pha động, siêu âm và lắc 20 min. Pha loãng đến vạch bằng pha động và lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 100,0 ml, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 10 lần dung dịch chuẩn bằng pha động, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,005 mg/ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của gemfibrozil.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được độ phân giải giữa pic của gemfibrozil và pic của p-xilenol ít nhất là 8,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch phân giải không được quá 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic gemfibrozil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₅H₂₂O₃ của gemfibrozil chuẩn.

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,17 %. Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Thêm 10 ml acid acetic băng (TT) vào 800 ml methanol (TT) trong bình định mức 1000 ml. Sau đó thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg gemfibrozil vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml methanol (TT) và lắc để hòa tan. Thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml methanol (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa gemfibrozil 0,2 mg/ml và p-xilenol 0,05 mg/ml trong pha động.

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 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 phân giải, độ phân giải giữa pic gemfibrozil và pic p-xilenol ít nhất là 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng gemfibrozil, C₁₅H₂₂O₃, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₅H₂₂O₃ của gemfibrozil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

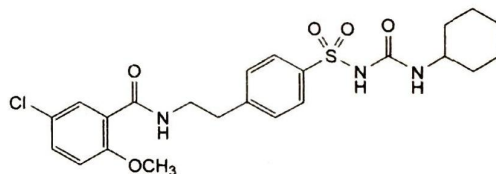
Loại thuốc

Điều hòa lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

300 mg, 600 mg.

GLIBENCLAMID



C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

P.t.l: 494,0

Glibenclamid là 1-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-cyclohexylurea, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Đa hình.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glibenclamid chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu chuẩn và mẫu thử khác nhau thì làm âm riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn với methanol (TT), nghiền nhỏ, sấy khô ở 100 °C đến 105 °C và đo lại phổ hồng ngoại.

B. Điểm chảy: Từ 169 °C đến 174 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong methanol (TT), nếu cần lắc siêu âm, và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 10,0 ml dung dịch này thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có cực đại ở bước sóng 300 nm và 275 nm và giá trị A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt là 61 đến 65 và 27 đến 32.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - cyclohexan - methylen clorid (5 : 5 : 45 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg glibenclamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 1/2 chiều dài bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

E. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml acid sulfuric (TT). Dung dịch không màu và có huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Thêm 0,1 g cloral hydrat (TT) vào dung dịch, lắc cho tan. Sau khoảng 5 min, dung dịch có màu vàng đậm và sau khoảng 20 min màu nâu nhạt xuất hiện.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 5 °C trong vòng không quá 40 h.

Pha động A: Trộn 20 ml dung dịch triethylamin (TT₂) 10 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT) và 50 ml acetonitril (TT), pha loãng thành 1000 ml với nước.

Pha động B: Pha động A - nước - acetonitril (20 : 65 : 915).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol

(TT), siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất A chuẩn của glibenclamid và 3,0 mg tạp chất B chuẩn của glibenclamid trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 12,5 mg glibenclamid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C) trong methanol (TT), siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 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)
0 - 15	45	55
15 - 30	45 → 5	55 → 95
30 - 40	5	95

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và B. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo glibenclamid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C. Thời gian lưu tương đối so với glibenclamid (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic tạp chất A và tạp chất B ít nhất là 2,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 1,8.

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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 (2) (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,8 %.
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-cloro-2-methoxy-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamid.

Tạp chất B: Methyl [[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]carbamat.

Tạp chất C: 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[(cyclohexylcarbamoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure.

Tạp chất D: 1-butyl-3-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure.

Tạp chất E: 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[(3,5-dicloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure.

Mất khối lượng do làm khô

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

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 100 ml ethanol 96 % (TT) bằng cách làm nóng. 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).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương ứng với 49,40 mg C₂₃H₂₈ClN₃O₅S.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID VÀ METFORMIN

Viên nén glyburid và metformin

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa glibenclamid và metformin 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 glibenclamid, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, C₄H₁₁N₅.HCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong mục Định lượng glibenclamid, pic chính thu

được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn glibenclamid.

B. Trong mục Định lượng metformin hydroclorid, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn metformin hydroclorid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Glibenclamid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid boric và kali clorid 0,05 M được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,09 g acid boric (TT) và 3,73 g kali clorid (TT) trong khoảng 250 ml nước. Chỉnh pH đến 9,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Xác định lượng glibenclamid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm amoni phosphat - acetonitril (50 : 50), điều chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm amoni phosphat: Hòa tan 28,8 g amoni dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lọc lại qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg glibenclamid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ, lắc đều. Pha loãng dung dịch này với môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết xác định trên pic glibenclamid không nhỏ hơn 5000. Hệ số đối xứng của pic từ 0,8 đến 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₃H₂₈ClN₃O₅S của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) glibenclamid, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.