

đủ, lắc đều. Pha loãng dung dịch này với dung môi pha mẫu để có nồng độ chính xác khoảng 0,025 mg/ml.

Dung dịch thích hợp hệ thống (1): Chuẩn bị dung dịch chứa 0,025 mg/ml tạp chất A chuẩn của glibenclamid trong dung môi pha mẫu. Pha loãng 50 µl dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch chuẩn.

Dung dịch thích hợp hệ thống (2): Chuẩn bị dung dịch chứa 5,0 mg/ml metformin hydroclorid chuẩn trong dung dịch thích hợp hệ thống (1).

Dung dịch thử: Hòa tan không ít hơn 5 viên trong dung môi pha mẫu bằng cách khuấy từ trong ít nhất 1 h. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ 0,025 mg/ml glibenclamid. Đem ly tâm dung dịch thu được ở 3000 r/min trong 10 min.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch thích hợp hệ thống (2) (Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với glibenclamid khoảng 0,3). Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glibenclamid từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải bằng 1,25 lần thời gian lưu của pic glibenclamid.

Tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn.

Metformin hydroclorid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 40).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,0 g natri heptansulfonat (TT) và 1,0 g natri clorid (TT) trong 1800 ml nước. Chính pH đến 3,85 bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 0,06 M. Thêm nước vừa đủ 2000 ml, trộn đều.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (90 : 10).

Đề đạt độ phân giải, có thể điều chỉnh pha động như sau:

Dung dịch đệm - acetonitril (95 : 5).

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ chính xác khoảng 0,25 mg/ml (lắc siêu âm để hòa tan, nếu cần).

Dung dịch thích hợp hệ thống: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,025 mg/ml tạp chất B chuẩn của metformin trong dung môi pha mẫu. Hút 0,5 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch chuẩn vừa đủ thể tích.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử ở mục Định lượng glibenclamid với nước để thu được dung dịch có nồng độ metformin hydroclorid khoảng 0,25 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch thích hợp hệ thống. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất B so với metformin khoảng 0,86. Độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic metformin không nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng của pic metformin từ 0,8 đến 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metformin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất B từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10 %.

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

Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ của metformin chuẩn.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

Metformin hydroclorid 500 mg và glibenclamid 5 mg.

Metformin hydroclorid 500 mg và glibenclamid 2,5 mg.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID

Viên nén glyburid

Là viên nén chứa glibenclamid.

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, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Trong phép thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vị trí, kích thước

tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi triển khai: *Cloroform - cyclohexan - ethanol 96 % - acid acetic băng (45 : 45 : 5 : 5)*.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 20 mg glibenclamid, chiết 4 lần, mỗi lần với 5 ml hỗn hợp *dicloromethan - aceton (2 : 1)*. Tập trung dịch chiết, bốc hơi đến khô ở nhiệt độ không quá 40 °C, áp suất 2 kPa. Hòa tan cần trong 4 ml hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch tạp chất A chuẩn của glibenclamid nồng độ 0,012 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất B chuẩn của glibenclamid nồng độ 0,0020 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch glibenclamid chuẩn nồng độ 0,5 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

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

Vết tương ứng với tạp chất A của glibenclamid không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (2,4 %).

Vết tương ứng với tạp chất B của glibenclamid không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Ghi chú:

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

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch chứa 0,8134 % *dinatri hydrophosphat khan (TT)* và 0,1350 % *kali dihydrophosphat (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric - acetonitril (40 : 60)*.

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan glibenclamid chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol (TT)* và pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (*Spherisorb ODS* là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ hòa tan dựa vào diện tích pic glibenclamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Viên nén chứa 5 mg glibenclamid hoặc ít hơn phải đáp ứng yêu cầu phép thử độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Dung dịch thử: Nghiền một viên, thêm hỗn hợp 2,0 ml *nước* và 20,0 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm cho đến khi phân tán đều. Lọc qua màng lọc 0,2 µm (*Anatop LC* là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Thêm 2,0 ml *nước* vào 20,0 ml dung dịch glibenclamid chuẩn 0,025 % trong *methanol (TT)*, trộn và siêu âm cho đến khi phân tán đều, lọc qua màng lọc 0,2 µm (*Anatop LC* là thích hợp).

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (47 : 53)*.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng 5 mg glibenclamid, thêm hỗn hợp 2,0 ml *nước* và 20,0 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm cho đến khi có sự phân tán đều. Lọc qua màng lọc 0,2 µm (*Anatop LC* là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50 mg glibenclamid chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)* bằng cách lắc siêu âm 20 min, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml, pha loãng 4 lần dung dịch thu được với *methanol (TT)*. Lấy 20,0 ml dung dịch này thêm 2,0 ml *nước (TT)*, trộn đều, lọc qua màng lọc 0,2 µm (*Anatop LC* là thích hợp).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng glibenclamid, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, dựa vào diện tích pic glibenclamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₂₃H₂₈ClN₃O₅S của glibenclamid chuẩn.

Bảo quản

Ở nhiệt độ phòng, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

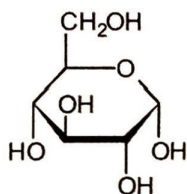
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg.

GLUCOSE KHAN

Dextrose khan



C₆H₁₂O₆

P.t.l: 180,2

Glucose khan là D-glucopyranose, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₆H₁₂O₆, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: C, D.

A. Góc quay cực riêng: Từ +52,5° đến +53,3°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 10 % (TT), để yên 30 min và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước để đo.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - acid acetic khan

- ethylen clorid (10 : 15 : 25 : 50). Các dung môi nên lấy chính xác vì một lượng nhỏ nước thừa sẽ làm đục.

Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (2 : 3).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose monohydrat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg fructose (TT), 10 mg glucose (TT), 10 mg lactose monohydrat (TT) và 10 mg sucrose (TT) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên, làm khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí ẩm. Sau khi bản mỏng khô, lập tức khai triển sắc ký với pha động đã được thay mới một lần nữa. Sau khi sấy khô dưới luồng không khí ẩm, phun đều dung dịch chứa 0,5 g thymol (TT) trong hỗn hợp chứa 5 ml acid sulfuric (TT) và 95 ml ethanol 96 % (TT). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng. D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 3 ml thuốc thử Fehling (TT), đun nóng sẽ hình thành tủa đỏ.

E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 15 ml nước bằng cách làm nóng trên cách thủy.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ dẫn điện

Không được quá 20 μS·cm⁻¹ (Phụ lục 6.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Vừa đo độ dẫn điện vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,330 g glucose monohydrat chuẩn trong nước 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 250,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối