

Bảo quản

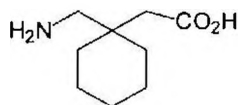
Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

20 mg; 40 mg.

GABAPENTIN**Gabapentinum**

$C_9H_{17}NO_2$

P.t.l: 171,2

Gabapentin là acid [1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_9H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid loãng và các dung dịch hydroxyd 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 gabapentin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và gabapentin chuẩn khác nhau, thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi dung môi tới khô và ghi lại phổ mới của các căn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic* (TT), 19,5 ml *methanol* (TT) và 30 ml *nước*.

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

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxide* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch A: Hòa tan 2,32 g *amoni dihydrophosphat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,58 g *amoni dihydrophosphat* (TT) và 1,83 g *natri perchlorat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 1,8 bằng *acid perchloric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Pha động: *Acetonitril* (TT₁) - *dung dịch đệm* (24 : 76).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong dung dịch A 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 với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 7,0 mg tạp chất A chuẩn của gabapentin và 10 mg tạp chất B chuẩn của gabapentin trong *methanol* (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,140 g gabapentin chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,0 mg tạp chất D chuẩn của gabapentin trong 25 ml *methanol* (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh là *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch đối chiếu (1) và (2), dung dịch thử.

Thời gian chạy sắc ký gấp 4 lần thời gian lưu của gabapentin. Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với gabapentin (thời gian lưu khoảng 4 min) của tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất B khoảng 2,8.

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 tạp chất B ít nhất phải bằng 2,3.

Để tránh hiện tượng pic lưu giữa hai sắc ký đồ, rửa cột sắc ký bằng *acetonitril* (TT₁) giữa hai lần tiêm.

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

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

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

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phép thử A với một số thay đổi như sau:

Pha động: *Methanol* (TT₁) - *acetonitril* (TT₁) - *dung dịch đệm* (30 : 35 : 35).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4). Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của tạp chất D. Thời gian lưu của tạp chất D khoảng 10 min.

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

Từng tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) (0,03 %). Bỏ qua tất cả các pic có thời gian lưu tương đối so với tạp chất D nhỏ hơn hoặc bằng 0,4.

Yêu cầu tổng các tạp chất trong phép thử A và B không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.

Tạp chất B: Acid (1-cyanocyclohexyl)acetic.

Tạp chất D: Acid [1-[(3-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)methyl]cyclohexyl]acetic.

Tạp chất E: Acid 1-(carboxymethyl)cyclohexancarboxylic.

Tạp chất G: Acid [1-(2-aminoethyl)cyclohexyl]acetic.

Clorid

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,5 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic* (TT), 19,5 ml *methanol* (TT) và 30 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,001 N* (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,001 N* (CD) tương đương với 0,03545 mg clorid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 6. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 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) với điều kiện như mô tả trong phép thử A của mục Tạp chất liên quan với một số thay đổi như sau:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3).

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), hệ số đối xứng của pic gabapentin không được lớn hơn 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic gabapentin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG GABAPENTIN

Capsulae Gabapentini

Là nang cứng có chứa gabapentin

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 gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy bột thuốc trong nang của ít nhất 10 nang, nghiền thành bột mịn, sử dụng một lượng bột thuốc tương ứng với 2 mg gabapentin và 200 mg *kali bromid tinh khiết IR* (TT) để dập thành đĩa nén và đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của gabapentin chuẩn.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,06 M* (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ gabapentin trong dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng. Thể tích tiêm là 100 μ l.

Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung môi pha mẫu: Như trong phần Định lượng.

Pha động A: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 940 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M. Thêm 60 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M. Thêm 200 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tinh khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 500 mg gabapentin vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 30 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và tạp chất A chuẩn của gabapentin hòa trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ gabapentin 0,04 mg/ml và tạp chất A của gabapentin là 0,04 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0,0 - 4,0	100	0
4,0 - 45,0	100 → 0	0 → 100
45,0 - 45,1	0 → 100	100 → 0
45,1 - 50,0	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic gabapentin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin và diện tích pic tạp chất A chuẩn của gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng tạp chất A dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng các tạp chất khác dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ gabapentin trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu:

Tạp chất A của gabapentin không được quá 0,4 %.

Mỗi tạp chất khác không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M.

Pha động: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 940 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M. Thêm 60 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch gabapentin chuẩn có nồng độ 4,0 mg/ml trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tinh khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 200 mg gabapentin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 60 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic gabapentin không nhỏ hơn 7000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng gabapentin, C₉H₁₇NO₂ có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₉H₁₇NO₂ của gabapentin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 300 mg và 400 mg.

VIÊN NÉN GABAPENTIN

Tabellae Gabapentini

Là viên nén có chứa gabapentin

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 gabapentin, C₉H₁₇NO₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 10 viên, nghiền thành bột mịn, sử dụng một lượng bột viên tương ứng với 2 mg gabapentin và 200 mg kali

bromid tinh khiết IR (TT) để dập thành đĩa nén và đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của gabapentin chuẩn.

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

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hoà tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,06 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ gabapentin trong dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như trong phần Định lượng. Thể tích tiêm là 100 µl đối với viên có hàm lượng không lớn hơn 400 mg.

Tính hàm lượng gabapentin, C₉H₁₇NO₂, hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₉H₁₇NO₂ trong gabapentin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gabapentin C₉H₁₇NO₂, 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).

Dung môi pha mẫu: Như trong phần Định lượng.

Pha động A: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 940 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M. Thêm 60 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M. Thêm 200 ml acetonitril (TT) và trộn 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 500 mg gabapentin vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 30 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và tạp chất A chuẩn của gabapentin hòa tan trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ gabapentin 0,04 mg/ml và tạp chất A của gabapentin là 0,04 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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)
0,0 - 4,0	100	0
4,0 - 45,0	100 → 0	0 → 100
45,0 - 45,1	0 → 100	100 → 0
45,1 - 50,0	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic gabapentin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin và diện tích pic tạp chất A chuẩn của gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng tạp chất A dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng các tạp chất khác dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và nồng độ gabapentin trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Tạp chất A của gabapentin không được quá 0,4 %. Mỗi tạp chất khác không được quá 0,1 %. Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M.

Pha động: Hòa tan 1,2 g kali dihydrophosphat (TT) trong 940 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 M. Thêm 60 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch gabapentin chuẩn có nồng độ 4,0 mg/ml trong dung môi pha mẫu.

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 200 mg gabapentin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 60 s nếu cần để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic gabapentin không nhỏ hơn 7000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, có trong viên dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ của gabapentin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg và 800 mg.

GELATIN

Gelatinum

Gelatin là protein tinh chế thu được bằng cách thủy phân từng phần bằng acid (dạng A), bằng kiềm (dạng B) hoặc bằng enzym collagen của động vật (kể cả cá và gia cầm). Gelatin cũng có thể là hỗn hợp của nhiều loại khác nhau. Quá trình thủy phân tạo ra các sản phẩm dạng gel hoặc không phải dạng gel. Chuyên luận này được áp dụng cho cả hai loại sản phẩm trên.

Gelatin được mô tả trong chuyên luận này không thích hợp cho các chế phẩm dùng để tiêm hoặc cho các mục đích đặc biệt khác.

Tính chất

Chất rắn, màu vàng nhạt đến màu vàng nâu sáng, thường ở dạng phiến trong, mảnh vụn, hạt hoặc bột.

Độ tan

Gelatin thực tế không tan trong các dung môi hữu cơ thông thường. Gelatin dạng gel trương nở trong nước lạnh và khi đun nóng cho dung dịch keo, dung dịch keo này khi làm lạnh tạo thành gel cứng hoặc mềm. Điểm đẳng điện là một đặc tính quan trọng trong nhiều ứng dụng của gelatin: Điểm đẳng điện của gelatin dạng A trong khoảng pH từ 6,0 và 9,5; gelatin dạng B là pH từ 4,7 đến 5,6. Khoảng giới hạn này áp dụng cho nhiều loại gelatin, với trường hợp ứng dụng cụ thể thường sử dụng giới hạn hẹp hơn.

Các loại gelatin khác nhau cho dung dịch có độ trong và màu sắc khác nhau. Tùy theo ứng dụng cụ thể mà các tiêu chí độ trong và màu sắc thích hợp được đưa ra áp dụng.

Định tính

A. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) ở khoảng 55 °C, pha loãng

thành 100 ml với cùng dung môi và giữ dung dịch ở nhiệt độ này để tiến hành các phép thử.

Thêm 0,05 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* vào 2 ml dung dịch S. Trộn đều và thêm 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Màu tím xuất hiện.

B. Thêm 0,5 g chế phẩm vào trong một ống nghiệm chứa 10 ml nước. Để yên 10 min, đun nóng ở 60 °C trong 15 min và giữ ống thẳng đứng ở 0 °C trong 6 h. Xoay ngược ống, chế phẩm chứa trong ống chảy ra ngoài ngay lập tức nếu là dạng không tạo gel và không được chảy ra ngoài ngay lập tức nếu là dạng tạo gel.

pH

Từ 3,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Độ dẫn điện

Tối đa 1 mS·cm⁻¹, xác định trên dung dịch 1,0 % ở 30 °C ± 1,0 °C.

Lưu huỳnh dioxyd

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Peroxyd

Không được quá 10 phần triệu, sử dụng giấy thử peroxyd có trên thị trường với thang đo từ 0 phần triệu đến 25 phần triệu. Peroxydase xúc tác phản ứng oxy hóa giữa peroxyd với một chỉ thị hữu cơ làm chỉ thị chuyển màu xanh lam. Cường độ của màu thu được tỷ lệ thuận với nồng độ peroxyd và có thể so sánh với một thang màu đã được cung cấp để xác định nồng độ peroxyd.

Kiểm tra sự phù hợp của phép thử: Nhúng giấy thử trong *dung dịch hydrogen peroxyd mẫu 10 phần triệu H₂O₂ (TT)* trong 1 s sao cho vùng phản ứng bị ướt. Vẩy bỏ phần chất lỏng thừa và so sánh màu của vùng phản ứng sau 15 s với thang màu được cung cấp kèm theo giấy thử. Phép thử chỉ có giá trị khi màu tương ứng với nồng độ 10 phần triệu.

Tiến hành thử: Cân 20,0 g ± 0,1 g chế phẩm vào một cốc thủy tinh và thêm 80,0 ml ± 0,2 ml nước. Khuấy để làm ẩm gelatin và để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h đến 3 h, đập bằng mặt kính đồng hồ. Đun cốc trong cách thủy trong vòng 20 min ± 5 min ở 65 °C ± 2 °C để hòa tan mẫu. Khuấy bằng đũa thủy tinh để thu được dung dịch đồng nhất. Nhúng giấy thử vào dung dịch thử trong 1 s để làm ướt vùng phản ứng. Vẩy bỏ phần chất lỏng thừa và so sánh màu của vùng phản ứng sau 15 s với thang màu mẫu. Nhận nồng độ đọc từ thang màu với 5 để tính nồng độ phần triệu của peroxyd trong chất thử.

Độ bền gel

Phải đạt từ 80 % đến 120 % giá trị ghi trên nhãn của chế phẩm. Độ bền gel được biểu hiện bằng khối lượng tính ra gam cần thiết để tạo ra một lực tác dụng lên piston có đường kính 12,7 mm, làm lún 4 mm trong gel có nồng độ 6,67 % (kl/kl) và đã được làm đông ở 10 °C.

Thiết bị: Máy đo độ bền gel bao gồm:

Một piston hình trụ có đường kính $12,7 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ với bề mặt chịu lực có cạnh đáy tròn.

Một chai có đường kính trong $\Phi 59 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ và cao 85 mm .

Điều chỉnh thiết bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất: Cài đặt khoảng cách 4 mm , tốc độ thử $0,5 \text{ mm/s}$.

Tiến hành:

Cho $7,5 \text{ g}$ chế phẩm vào mỗi chai. Thêm 105 ml nước, đậy chai bằng mặt kính đồng hồ và để yên trong 1 h đến 4 h . Đun nóng trong cách thủy ở $65 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ trong 15 min . Trong khi đun khuấy nhẹ nhàng bằng đũa thủy tinh. Khi dung dịch đã đồng nhất và không còn nước ngưng tụ trên thành trong của chai, để ở nhiệt độ phòng 15 min , chuyển chai vào bể điều nhiệt ở $10 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ và được lắp một thiết bị thích hợp để đảm bảo mặt phẳng đặt chai ngang hoàn toàn. Đậy chai bằng nút cao su và để yên trong $17 \text{ h} \pm 1 \text{ h}$.

Lấy các chai mẫu từ bể điều nhiệt và nhanh chóng lau nước từ bên ngoài của chai. Đặt chai vào giữa máy đo độ bền gel và điều chỉnh sao cho piston tiếp xúc với bề mặt gel càng gần điểm trung tâm càng tốt và đo.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Cân $5,0 \text{ g}$ chế phẩm vào bình nón nút mài, thêm 10 ml acid hydrochloric (TT). Đậy nút, đun cách thủy ở $75 \text{ }^\circ\text{C}$ đến $80 \text{ }^\circ\text{C}$ trong 2 h . Để nguội, pha loãng dung dịch trong bình với nước thành $100,0 \text{ g}$.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch sắt mẫu 8 phần triệu Fe (TT), pha loãng bằng nước nếu cần.

Bước sóng: $248,3 \text{ nm}$.

Crom

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT), pha loãng bằng nước nếu cần.

Bước sóng: $357,9 \text{ nm}$.

Kẽm

Không được quá 30 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT) pha loãng với nước nếu cần.

Bước sóng: $213,9 \text{ nm}$.

Mất khối lượng đo làm khô

Không được quá $15,0 \%$, (Phụ lục 9.6). ($5,000 \text{ g}$; $105 \text{ }^\circ\text{C}$, 16 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g .

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g .

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm phải không có *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh nóng và ẩm.

Ghi nhãn

Nhãn phải ghi rõ độ bền gel hoặc không phải dạng tạo gel.

VỎ NANG CỨNG GELATIN

Vỏ nang cứng gelatin (vỏ nang) là vỏ đựng thuốc có tác dụng phân liều, bảo vệ dược chất, được coi như một thành phần của dạng thuốc.

Vỏ nang thường chứa các dạng thuốc rắn (như bột, cốm, vi nang, pellet, viên nén mini...). Sau khi uống, vỏ nang tan rã trong dịch tiêu hóa giải phóng dược chất. Vỏ nang cứng có thể được xử lý để giải phóng dược chất ở ruột.

Thành phần chính của vỏ nang cứng là gelatin, nước; ngoài ra là các chất phụ gia khác (như chất hóa dẻo, chất làm đục, chất tạo màu, chất sát khuẩn...). Các thành phần của vỏ nang phải đạt tiêu chuẩn được dụng và tiêu chuẩn của nhà sản xuất, phải tránh tương tác với dược chất đóng nang trong quá trình bảo quản.

Mô tả

Vỏ nang gồm hai phần hình trụ lồng khít vào nhau (nắp và thân), mỗi phần có một đầu đáy tròn kín và một đầu hở. Hai phần có màu hoặc không màu; nếu có màu thì màu có thể đồng nhất hoặc màu khác nhau; trong suốt hoặc đục một phần hay toàn bộ nang; có in hoặc không in chữ hoặc dấu hiệu trên bề mặt vỏ nang. Phần nắp và thân phải lồng khít vào nhau và duy trì độ đóng kín.

Tính chất

Vỏ nang nhẵn; đồng nhất về màu sắc, hình dạng và kích thước.

Mùi

Lấy 100 vỏ nang cho vào một lọ kín để 24 h ở nhiệt độ từ $30 \text{ }^\circ\text{C}$ đến $40 \text{ }^\circ\text{C}$, không được xuất hiện mùi lạ.

Kích thước của vỏ nang

Kích thước vỏ nang có khuynh hướng thay đổi theo hàm lượng ẩm, điều kiện bảo quản và tiếp xúc với môi trường. Thành phần hóa học của vỏ nang cũng ảnh hưởng ở một mức độ nhất định tới kích thước khi tiếp xúc với nhiệt và ẩm.

Kích thước (đường kính ngoài, chiều dài, bề dày thành kép) của vỏ nang (đối với vỏ nang quy định kích cỡ từ số 0 đến số 4 tại Bảng 4) được quy định tại Bảng 1, 2 và 3 dưới đây. Các phép đo kiểm tra được thực hiện ở nhiệt độ từ $20 \text{ }^\circ\text{C}$ đến $25 \text{ }^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối trong khoảng 45% đến 50% .

Bảng 1 - Đường kính ngoài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	7,57 - 7,69	7,26 - 7,38
1	6,85 - 6,97	6,56 - 6,68
2	6,28 - 6,40	6,01 - 6,13
3	5,75 - 5,87	5,50 - 5,62
4	5,25 - 5,37	5,00 - 5,12

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.

Bảng 2 - Chiều dài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	10,68 - 11,68	18,22 - 19,22
1	9,51 - 10,51	16,22 - 17,22
2	8,67 - 9,67	14,84 - 15,84
3	7,73 - 8,73	12,98 - 13,98
4	6,97 - 7,97	11,84 - 12,84

Bảng 3 - Bề dày thành kép

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	0,187 - 0,223	0,177 - 0,213
1	0,182 - 0,218	0,175 - 0,211
2	0,180 - 0,216	0,173 - 0,209
3	0,178 - 0,214	0,170 - 0,206
4	0,176 - 0,212	0,164 - 0,200

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.

Khối lượng trung bình

Vỏ nang có nhiều loại với kích cỡ khác nhau. Kích cỡ vỏ nang được quy định theo số trong Bảng 4, có ký hiệu từ số 0 đến số 4, đó là các kích cỡ vỏ nang thông dụng. Những quy định đối với vỏ nang có kích cỡ khác có thể theo sự thỏa thuận của nhà sản xuất vỏ nang và người sử dụng vỏ nang, được sự đồng ý của cơ quan có thẩm quyền.

Tiến hành: Cân 100 vỏ nang và xác định khối lượng trung bình của một vỏ nang. Kết quả được đánh giá dựa vào Bảng 4.

Bảng 4 - Khối lượng trung bình của vỏ nang

Vỏ nang số (Kích cỡ)	Khối lượng danh định của vỏ nang (mg)	Giới hạn cho phép (%)
0	96	± 10
1	76	± 10
2	63	± 10
3	50	± 10
4	40	± 10

Chú ý: Để đảm bảo chất lượng của vỏ nang không bị ảnh

hưởng bởi nhiệt độ và độ ẩm, đặt vỏ nang trong điều kiện nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm $50 \pm 5\%$ ít nhất 12 h trước khi tiến hành phép thử. Khối lượng trung bình.

Định tính

Đun sôi một vỏ nang trong 20 ml nước, để nguội và ly tâm. Lấy dịch lỏng phía trên (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:
A. Thêm 1 ml dung dịch acid picric bão hòa (TT) vào 5 ml dung dịch A, xuất hiện tủa màu vàng chanh.

B. Thêm 1 ml dung dịch tanin 5% (TT) vào 5 ml dung dịch A, xuất hiện tủa.

pH

Dung dịch S: Hòa tan khoảng 1,0 g vỏ nang trong nước không có carbon dioxyd (TT) ở khoảng 55°C , pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi và giữ dung dịch ở nhiệt độ này để tiến hành phép thử.

Dung dịch S có pH từ 3,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Độ rã

Không được quá 15 min (Phụ lục 11.6). Dùng đĩa.

Lưu huỳnh dioxyd

Không được quá 200 phần triệu.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g vỏ nang trong 150 ml nước nóng trong bình cầu đáy tròn, cổ dài. Thêm 5 ml acid phosphoric (TT) và 1 g natri bicarbonat (TT), ngay lập tức nối bình với ống ngưng (chú ý: Có thể giảm bọt bằng cách thêm một vài giọt chất chống tạo bọt thích hợp, ví dụ như dầu silicon). Tiến hành cất lấy 50 ml. Hứng dịch cất vào phía dưới bề mặt của 15 ml dung dịch iod 0,1 N (TT). Pha loãng dung dịch thu được với nước vừa đủ 100,0 ml. Bốc hơi trên cách thủy 50,0 ml dung dịch, thỉnh thoảng thêm nước và tiếp tục bốc hơi cho đến khi dung dịch gần như không màu. Pha loãng dung dịch này với nước thành 40 ml, trung hòa bằng acid hydrochloric (TT), lọc nếu cần. Chuyển dung dịch thu được vào ống Nessler, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 10 ml dung dịch sulfat mầu 1000 phần triệu SO_4 (TT) với nước thành 100,0 ml. Hút 7,5 ml dung dịch thu được chuyển vào ống Nessler, pha loãng với nước thành 40 ml, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), trộn đều.

Tiến hành: Thêm vào mỗi ống chứa dung dịch thử và ống chứa dung dịch đối chiếu 5 ml dung dịch bari clorid 25%, pha loãng với nước thành 50 ml, để yên 10 min và quan sát độ đục bằng cách nhìn từ trên xuống trên nền đen.

Ống chứa dung dịch thử không được đục hơn ống chứa dung dịch đối chiếu.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân chính xác 5,0 g vỏ nang, thêm 10 ml nước, để yên trong 1 h. Làm ấm để hòa tan, thêm 10 ml acid hydrochloric (TT) và một lượng dung dịch brom (TT) hơi dư. Thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric thiếc hóa (TT), đun hồi lưu trên cách thủy sôi trong 1 h, để nguội. Dùng nước để

chuyển dung dịch thu được sang bình định mức 100 ml, thêm nước tới vạch, lắc đều. Lấy 10 ml dung dịch tiến hành thử theo phương pháp A.

Cẩn sau khi nung

Không được quá 7,0 %.

Cân chính xác 5,0 g vỏ nang, thêm 1,5 g đến 2 g dầu parafin (để tránh mất mẫu do trương nở) và đốt đến khi không còn khói, nung ở nhiệt độ 550 °C đến khối lượng không đổi.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy cân thu được trong phép thử "Cẩn sau khi nung". Thêm 2 ml acid hydrochloric (TT) và 0,5 ml acid nitric (TT), bốc hơi trên cách thủy tới khô. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (TT) và 15 ml nước vào cân thu được, làm ẩm trong vài min. Lọc và rửa bằng nước để thu được 100,0 ml dịch lọc. Pha loãng 20,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml với nước.

Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 12,5 % đến 16,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

Giới hạn nhiễm khuẩn

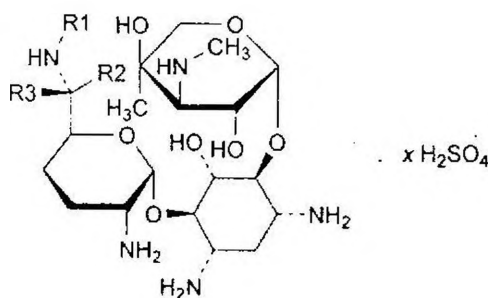
Đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, phương pháp đĩa thạch).

Bảo quản

Vỏ nang bảo quản tránh ẩm, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

GENTAMICIN SULFAT

Gentamicini sulfas



Gentamicin	R ₁	R ₂	R ₃
C ₁	CH ₃	CH ₃	H
C ₂	CH ₃	H	H
C _{1a}	H	H	H
C _{2a}	H	H	CH ₃

Gentamicin sulfat là muối sulfat hoặc hỗn hợp muối sulfat của kháng sinh được sản xuất bởi *Micromonospora purpurea*. Hàm lượng không được ít hơn 590 µg gentamicin trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

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 gentamicin sulfat chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +107° đến +121°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm nồng độ 10 mg/ml trong nước để đo.

Thành phần gentamicin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 5,5 g natri heptansulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 50 ml acid acetic băng (TT), 250 ml nước và 700 ml methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml methanol (TT) và 4 ml thuốc thử phthalaldehyd (TT); trộn đều và pha loãng thành 25,0 ml với methanol (TT). Đun nóng hỗn hợp thu được trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng. Nếu dung dịch thử không dùng ngay, làm lạnh ở nhiệt độ 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h kể từ khi chuẩn bị dung dịch.

Dung dịch đối chiếu: Cân 0,10 g gentamicin sulfat chuẩn, tiến hành tương tự như phần chuẩn bị dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm × 4,6 mm đến 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thử tự rửa giải: Gentamicin C₁, gentamicin C_{1a}, gentamicin C_{2a}, gentamicin C₂.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa hai pic bất kỳ ít nhất là 1,25. Hệ số phân bố khối lượng của pic gentamicin C₁ từ 2 đến 7. Số đĩa lý thuyết tính trên pic gentamicin C₂ không được nhỏ hơn 1200 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của gentamicin C₁, gentamicin C_{1a}, gentamicin C_{2a}, gentamicin C₂ trong chế phẩm theo công thức sau:

$$100 r_f / r_s$$

Trong đó: r_f là diện tích pic của từng loại gentamicin trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

r_s là tổng diện tích pic của 4 loại gentamicin.

Giới hạn:

Gentamicin C_1 : Từ 25 % đến 50 %.

Gentamicin C_{1a} : Từ 10 % đến 35 %.

Tổng hàm lượng gentamicin C_{2a} và gentamicin C_2 : Từ 25 % đến 55 %.

Methanol

Không được quá 1,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 2,5 ml *n*-propanol (TT) thành 500 ml bằng nước và trộn đều. Dung dịch chuẩn nội chứa 0,50 % (tt/tt) *n*-propanol.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng hỗn hợp 1,25 ml methanol (TT) và 1,25 ml *n*-propanol (TT) thành 500 ml bằng nước và trộn đều. Dung dịch chứa 0,25 % (tt/tt) methanol và 0,25 % (tt/tt) *n*-propanol.

Dung dịch kiểm tra: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 2,0 ml nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm 1,0 ml nước, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (1,5 m × 4 mm) được nhồi các hạt copolymer ethylvinylbenzen-divinylbenzen, có diện tích bề mặt từ 500 m²/g đến 600 m²/g và đường kính lỗ xốp trung bình 0,0075 μm.

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: Từ 30 đến 40 ml/min.

Nhiệt độ cột: Duy trì ở nhiệt độ không đổi từ 120 °C đến 140 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm và detector: Duy trì ở nhiệt độ không đổi và cao hơn nhiệt độ cột ít nhất 50 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa hai pic *n*-propanol và pic methanol ít nhất là 1,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra, nếu xuất hiện pic tương ứng với *n*-propanol, đo diện tích pic đáp ứng để hiệu chỉnh diện tích pic *n*-propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, ghi lại diện tích pic của *n*-propanol và methanol. Tính hàm lượng phần trăm methanol trong chế phẩm theo công thức sau:

$$(R_u/R_s) \times (C_s/C_u) \times D \times F$$

Trong đó:

R_u là tỷ lệ diện tích pic methanol và diện tích pic *n*-propanol (đã hiệu chỉnh, nếu cần, bằng cách trừ đi diện tích của pic tương ứng với *n*-propanol quan sát được trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra) thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

R_s là tỷ lệ diện tích pic methanol và diện tích pic *n*-propanol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C_s là nồng độ phần trăm methanol trong dung dịch đối chiếu.

C_u là nồng độ chế phẩm trong dung dịch thử (mg/ml).

D là khối lượng riêng của methanol (g/ml).

F là hệ số chuyển đổi, 1000 mg/g.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 18,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; 110 °C, trong chân không áp suất không quá 5 mmHg, 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 0,50 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,71 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà trong quy trình không có giai đoạn tiến hành loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Thử vô khuẩn

Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7).

Nếu trên nhãn ghi vô khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Tiến hành xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bao quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, đựng trong đồ bao gói kín và đảm bảo vô khuẩn.

Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm vô khuẩn và không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm

Kem thuốc, thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm, thuốc mỡ.

THUỐC NHỎ MẮT GENTAMICIN

Collyrium Gentamicini

Thuốc nhỏ mắt gentamicin là dung dịch vô khuẩn của gentamicin sulfat trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng gentamicin từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

pH

6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích *cloroform - amoniac - methanol*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan gentamicin sulfat trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với nước để thu được dung dịch có nồng độ gentamicin sulfat khoảng 1 mg/ml.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phát hiện vết trên hơi iod hoặc phun *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 3 vết chính tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với 3 vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Thành phần của gentamicin sulfat, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, thời gian lưu của 4 pic chính phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký thu được từ dung dịch chuẩn.

Thành phần của gentamicin sulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha dung dịch *natri heptansulfonat monohydrat* 0,025 M trong hỗn hợp dung môi: *Methanol - nước - acid acetic băng* (70 : 25 : 5).

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch gentamicin sulfat chuẩn 0,065 % trong nước. Lấy 10 ml dung dịch thu được cho vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ. Thêm vào hỗn hợp 4 ml *thuốc thử phthalaldehyd (TT)*, trộn đều. Bổ sung *methanol (TT)* tới định mức. Đun nóng 60 °C trong cách thủy 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không dùng ngay, cần bảo quản lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.

Dung dịch thử: Chuẩn bị như dung dịch chuẩn, nhưng thay 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn bằng 10 ml chế phẩm thử đã được pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương 0,045 % gentamicin.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm × 4,6 mm đến 5,0 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của gentamicin C₂ từ 10 min đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối so với gentamicin C₂ (gentamicin C₂: 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; gentamicin C₁: 0,27; gentamicin C_{1a}: 0,65; gentamicin C_{2a}: 0,85.

Điều chỉnh độ nhạy để chiều cao pic của gentamicin C₁ chiếm khoảng 75 % thang đo. Kẻ một đường ngang trên sắc ký đồ nối chân các pic, đo chiều cao của mỗi pic. Cũng tiến hành như vậy với dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của gentamicin C_{2a} và C₂ không nhỏ hơn 1,3.

Từ chiều cao của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và các tỷ lệ thành phần tương ứng đã biết trong dung dịch chuẩn, tính được tỷ lệ các thành phần C₁, C_{1a}, C_{2a} và C₂ trong chế phẩm thử theo cách tính trong phần Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfat.

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

Gentamicin C₁: 25,0 % đến 50,0 %.

Gentamicin C_{1a}: 10,0 % đến 35,0 %.

Gentamicin C₂ + C_{2a}: 25,0 % đến 55,0 %.

Định lượng

Theo phương pháp "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng gentamicin trong thuốc nhỏ mắt, 1 mg gentamicin base tương ứng với 1000 UI.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,3 %.

THUỐC TIÊM GENTAMICIN

Injectio Gentamicini

Thuốc tiêm gentamicin là dung dịch vô khuẩn chứa gentamicin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng gentamicin, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

pH

3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi: Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích *amoniac - cloroform - methanol*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg gentamicin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với nước để được dung dịch chứa khoảng 1 mg gentamicin sulfat trong 1 ml.
Cách tiến hành: Châm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy ra để khô ngoài không khí. Phát hiện vết trong hơi iod hoặc phun *dung dịch ninhydrin trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có ba vết chính có cùng giá trị R_f và màu sắc với ba vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Thành phần của gentamicin sulfat, thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

Thành phần của gentamicin sulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha dung dịch *natri heptansulfonat monohydrat* 0,025 M trong hỗn hợp: *Methanol - nước - acid acetic băng* (70 : 25 : 5).

Dung dịch chuẩn: Thêm 5 ml *methanol (TT)* vào 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn có nồng độ 0,065 %, lắc đều và thêm 4 ml *thuốc thử phthalaldehyd (TT)*, lắc đều và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 25 ml. Đun trong cách thủy ở 60 °C, trong 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không dùng ngay, để lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.

Dung dịch thử: Cũng chuẩn bị như trên nhưng thay 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn bằng 10 ml dung dịch thử có nồng độ khoảng 0,045 % gentamicin.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm × 4,6 mm đến 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (cột ODS Hypersil là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của gentamicin C_2 từ 10 đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối (so với gentamicin C_2 : 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; gentamicin C_1 : 0,27; gentamicin C_{1a} : 0,65; gentamicin C_{2a} : 0,85.

Điều chỉnh độ nhạy để chiều cao pic của gentamicin C_1 chiếm khoảng 75 % của thang đo. Kẻ một đường ngang trên sắc ký đồ nối chân các pic, đo chiều cao của mỗi pic. Cũng tiến hành như vậy với dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của gentamicin C_{2a} và C_2 không nhỏ hơn 1,3.

Từ chiều cao của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và các tỷ lệ thành phần tương ứng đã biết trong dung dịch chuẩn, tính được tỷ lệ các thành phần C_1 , C_{1a} , C_{2a} , C_2 trong chế phẩm thử theo cách tính ở mục Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfat.

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

Gentamicin C_1 : 25,0 % đến 50,0 %.

Gentamicin C_{1a} : 10,0 % đến 35,0 %.

Gentamicin $C_2 + C_{2a}$: 25,0 % đến 55,0 %.

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo chuyên luận “Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).

Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với nước BET để có nồng độ tương đương khoảng 10 mg gentamicin/ml (Dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố vi khuẩn của dung dịch A là 16,7 EU trong 1 ml. Tiến hành phép thử sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Tiến hành theo chuyên luận “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật” (Phụ lục 13.9).

Hoạt lực lý thuyết của gentamicin là 1000 đơn vị (IU) trong 1 mg.

Bảo quản

Để ở nơi mát, không quá 25 °C.

Loại thuốc

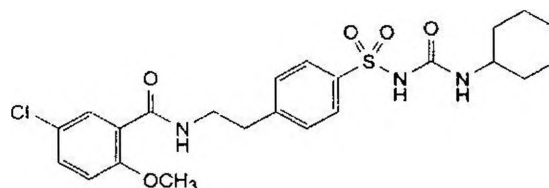
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

80 mg/2 ml; 40 mg/1 ml và 40 mg/2 ml.

GLIBENCLAMID

Glibenclamidum



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

P.t.l: 494,0

Glibenclamid là 1-[[4-[2-[(5-chloro-2-methoxy-benzoyl)-amino]ethyl]phenyl]sulphonyl]-3-cyclohexylure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 10,3 %* 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 các hấp thụ cực đại ở bước sóng 300 nm và 275 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) tương ứng 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 khoảng 10 cm. 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. Trong vòng 5 min, dung dịch có màu vàng đậm và sau khoảng 20 min màu nâu nhẹ xuất hiện.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 20 ml *dung dịch triethylamin* (vừa mới được cất lại) 10,18 % được điều chỉnh về 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) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất chuẩn A của glibenclamid và 5,0 mg tạp chất chuẩn B 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 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg gliclazid chuẩn trong *methanol* (TT), thêm 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (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
40 - 41	5 → 45	95 → 55
41 - 55	45	55

Thời gian lưu tương đối so với glibenclamid (thời gian lưu khoảng 5 min) của tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic glibenclamid và gliclazid không được nhỏ hơn 5,0.

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

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %); không quá hai pic tạp chất này có diện tích lớn hơn một nửa diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất khác, trừ tạp chất A và B, không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

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]carbamate.

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 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì màu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6). (1,000 g, 100 °C đến 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 (CE); dùng 1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị cho đến khi màu hồng xuất hiện.
1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE) tương ứng với 49,40 mg $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

Bảo quản

Trong lọ nút kín.

Loại thuốc

Thuốc chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID**Tabellae Glibenclamidi**

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 Tap 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 (2).

Tap chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: 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 glibenclamid chuẩn nồng độ 0,01 % trong hỗn hợp đồng thể tích cloroform (TT) và methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): 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. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

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 (TT) đã được chỉnh pH 3,0 bằng acid phosphoric đậm đặc - 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, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, 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.

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.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID VÀ METFORMIN

Tabellae Glibenclamidī et Metformini

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, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, 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 tỉ 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 hoặc 1 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:

Tiêm dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết xác định trên pic glibenclamid không ít 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 %.

Tiêm các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Metformin hydroclorid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 6,8.

Dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 6,8: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, chỉnh pH đến $6,8 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

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 hoặc 1 μm . Pha loãng (nếu cần) bằng môi trường hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của các dung dịch trên ở bước sóng cực đại khoảng 232 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl}$ của metformin hydroclorid chuẩn, tính lượng metformin hydroclorid đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) metformin hydroclorid, $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng glibenclamid (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu, dung dịch đệm amoni phosphat, dung dịch chuẩn, pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng glibenclamid.

Dung dịch thử: Cho 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml nước, lắc cho viên rã hoàn toàn. Thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm khoảng 30 min. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3000 r/min trong 10 min, sử dụng lớp dịch trong phía trên. Pha loãng dung dịch thu được (nếu cần) với dung môi pha mẫu để có nồng độ glibenclamid khoảng 0,025 mg/ml. Tiến hành lặp lại với 9 viên nữa.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, ghi lại sắc ký đồ. Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$, trong mỗi viên.

Định lượng

Glibenclamid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch đệm amoni phosphat: Hòa tan 23,8 g amoni dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Dung dịch đệm amoni phosphat - acetonitril (60 : 40), điều chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg glibenclamid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm để hòa tan. Thêm nước vừa 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 thử: Cân 20 viên (loại bỏ lớp bao nếu cần), xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 2,5 mg glibenclamid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 30 min để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3000 r/min trong 10 min, sử dụng lớp dịch trong phía trên.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 $^{\circ}\text{C}$.

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:

Tiêm dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %. Số đĩa lý thuyết xác định trên pic glibenclamid không ít hơn 3000. Tiêm dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$, trong chế phẩm.

Metformin hydroclorid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch acetonitril (TT) 2,5 % (theo thể tích) trong nước.

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

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (90 : 10). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn metformin hydroclorid: Pha dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử ở mục định lượng glibenclamid với nước để thu được nồng độ metformin hydroclorid khoảng 0,05 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 $^{\circ}\text{C}$.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metformin hydroclorid từ 0,8 đến 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

Tiêm dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl}$ của metformin chuẩn, tính hàm lượng metformin hydroclorid, $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl}$, trong chế phẩm.

Bảo quản

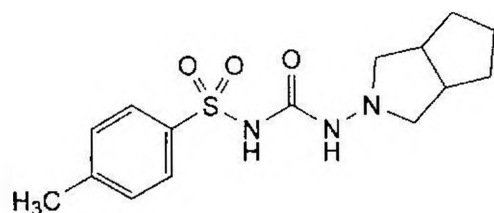
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

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.

GLICLAZID**Gliclazidum**

$C_{15}H_{21}N_3O_3S$

P.t.l.:323,4

Gliclazid là 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl) sulphonyl] ure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của gliclazid chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Triethylamin - acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (0,1 : 0,1 : 45 : 55).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 23 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (45 : 55).

Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg chế phẩm và 15 mg tạp chất chuẩn F của gliclazid trong 23 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (45 : 55).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất chuẩn F của gliclazid trong 45 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (45 : 55).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của gliclazid.

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính trên sắc ký đồ ít nhất là 1,8.

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

Diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất F, không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tạp chất F không được lớn hơn diện tích pic của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất E: 1-[(4-methylphenyl)sulphonyl]-3-(3,3a,4,6a-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ure.

Tạp chất F: 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(2-methylphenyl)sulphonyl]ure.

Tạp chất B của gliclazid

Không được quá 2 phần triệu.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 2,5 ml dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước. Khuấy trong 10 min, để ở 4 °C trong 30 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg tạp chất chuẩn B của gliclazid (2-nitroso-octahydrocyclopenta-[c]pyrrol) trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 12 ml dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), thêm 12 ml dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Tiêm 50 μl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. Dùng 1,5 ml *dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. 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 32,34 mg $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLICLAZID

Tabellae Gliclazidi

Là viên nén chứa gliclazid.

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 gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,4 g gliclazid với 10 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của gliclazid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ gliclazid khoảng 12,5 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 62,0 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml *methanol (TT)*, thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml và pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 226 nm và 290 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Hiệu chỉnh độ hấp thụ đo được ở 226 nm bằng cách trừ độ hấp thụ đo được ở 290 nm. Tính hàm lượng gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đã hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ của gliclazid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, 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).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg gliclazid chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 40 ml *acetonitril (TT)*, lắc để hòa tan. Pha loãng bằng *nước* đến định mức và lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 2,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *dung môi pha mẫu* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này bằng *dung môi pha mẫu* vừa đủ 50,0 ml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải gấp hai lần thời gian lưu của pic gliclazid.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của mỗi pic tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động: Triethylamin - acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (0,1 : 0,1 : 40 : 60). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (60 : 40).

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 gliclazid chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến định mức và lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác khoảng 10 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml *acetonitril (TT)*, sau đó pha loãng với *nước* vừa đủ 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).
 Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 235 nm.
 Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
 Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic gliclazid và pic tạp chất liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gliclazid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000.

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

Tính hàm lượng gliclazid, C₁₅H₂₁N₃O₃S, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₅H₂₁N₃O₃S trong gliclazid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

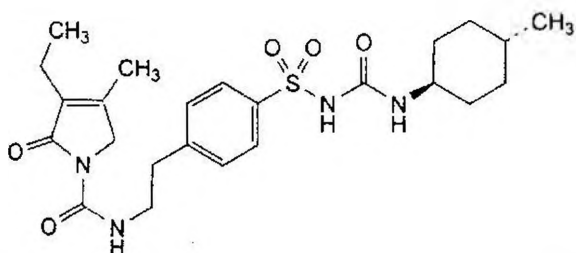
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

80 mg.

GLIMEPIRID

Glimepiridum



C₂₄H₃₄N₄O₅S

P.t.l: 490,6

Glimepirid là 1-[[4-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-*trans*-(4-methylcyclohexyl)ure, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₄H₃₄N₄O₅S, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, tan trong dimethylformamid, khó tan trong methylen clorid, rất khó tan trong methanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glimepirid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và của glimepirid chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế

phẩm và chất chuẩn trong dimethylformamid (TT), bốc hơi tới khô rồi tiến hành ghi phổ mới của cần.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được bảo quản ở nhiệt độ không quá 12 °C và không quá 15 h.

Pha động: Hòa tan 0,5 g natri dihydrophosphat (TT) trong 500 ml nước dùng cho sắc ký (TT) và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT). Thêm 500 ml acetonitril (TT) vào dung dịch thu được, lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (1 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan glimepirid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa các tạp chất B, C và D) có trong một lọ chuẩn trong 2,0 ml dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): 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 (3): Hòa tan 20,0 mg glimepirid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (4 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của glimepirid.

Thời gian lưu tương đối so với glimepirid (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 1,1.

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 B với pic của tạp chất C ít nhất là 4,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất B không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxamid.

Tạp chất C: methyl [[4-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]carbamat.

Tạp chất D: 1-[[3-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)ure.

Tạp chất E: 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-N-[2-(3-sulfamoylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxamid.

Tạp chất F: methyl [[2-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]carbamat.

Tạp chất G: methyl [[4-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]methylcarbamat.

Tạp chất H: 1-[[4-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(4-methylphenyl)ure.

Tạp chất I: 1-[[2-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)ure.

Tạp chất J: 1-[[4-(2-aminoethyl)phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)ure.

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Pha động: Acid acetic khan - 2-propanol - heptan (1 : 100 : 899).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,8 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg glimepirid chuẩn (có chứa tạp chất A) trong 1 ml methylen clorid (TT) và pha loãng thành 4,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh diol silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glimepirid.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo glimepirid chuẩn và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với glimepirid (thời gian lưu khoảng 14 min) của tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A và H_v

là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất A và pic glimepirid.

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-[[4-[2-[[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(cis-4-methylcyclohexyl)ure.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Hoà tan 0,250 g trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành thử trên 1,0 ml dung dịch thu được, song song tiến hành một mẫu trắng.

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) với các điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng glimepirid $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID**Tabellae Glimepiridi**

Là viên nén chứa glimepirid.

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 glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, 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 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu như mô tả trong phần Định lượng với một số thay đổi như sau:

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 10 mg glimepirid, làm ẩm bằng 0,5 ml nước, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min ở nhiệt độ không quá 20 °C. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của glimepirid khoảng 12 min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 6000 và hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử với thời gian chạy bằng 3 lần thời gian lưu của glimepirid.

Nếu xuất hiện pic phụ có thời gian lưu tương đối so với glimepirid khoảng 0,3 thì diện tích của pic này không được lớn hơn 2,6 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bất kỳ pic phụ nào khác ngoài pic chính và pic phụ nói trên không được có diện tích lớn hơn 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích các pic phụ ngoài pic chính và pic phụ nói trên không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bỏ qua các pic có diện tích bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm dinatri hydrophosphat - acid citric pH 7,5 được pha như sau: Thêm dung dịch acid citric 0,525 % vào 1000 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M đến khi thu được dung dịch đệm có pH 7,5.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký và pha động như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm 100 µl.

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch A trong phần Định lượng với môi trường hòa tan để được dung dịch chuẩn có nồng độ glimepirid tương đương với nồng độ trong dung dịch thử.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng

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

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml nước và để đến khi viên rã. Thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min ở nhiệt độ không quá 20 °C, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch A trong phần Định lượng với dung môi pha mẫu để được dung dịch chuẩn có nồng độ glimepirid tương đương với nồng độ trong dung dịch thử.

Tiến hành theo phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu như mô tả trong phần Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,5 g natri dihydrophosphat khan (TT) trong 500 ml nước, thêm 500 ml acetonitril (TT), chỉnh pH đến 3,5 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (4 : 1).

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 4 mg glimepirid và chuyển vào bình định mức 100 ml, làm ẩm bằng 5 ml nước, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min ở nhiệt độ không quá 20 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid chuẩn và chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn và thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều (Dung dịch A). Pha loãng 5,0 ml dung dịch A thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Cân chính xác khoảng 50 mg butyl parahydroxybenzoat và chuyển vào bình định mức 50 ml, hòa tan bằng dung môi pha mẫu và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, 5,0 ml dung dịch A chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của glimepirid khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic butyl parahydroxybenzoat và glimepirid không nhỏ hơn 6.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dựa vào diện tích pic glimepirid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ của glimepirid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

4 mg.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID VÀ METFORMIN**Tabellae Glimepiridi et Metformini**

Là viên nén chứa glimepirid 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:

Hàm lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5 HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, dung dịch thử phải cho hai pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic glimepirid và metformin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan của glimepirid

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch natri laurylsulfat 0,5 %.

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn gốc glimepirid: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml methanol (TT), lắc siêu âm để hòa tan. Thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg hoặc 50 mg metformin hydroclorid (tương ứng với viên chứa 250 mg hoặc 500 mg metformin hydroclorid) vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 30 ml môi trường hòa tan, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm 5,0 ml hoặc 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc glimepirid (tương ứng với viên chứa 1 mg hoặc 2 mg glimepirid), thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Định lượng glimepirid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với Điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính theo pic glimepirid không dưới 4000. Hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glimepirid từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0%.

Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic glimepirid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính lượng glimepirid hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ hòa tan của metformin

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng 233 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5 HCl$, theo A (1 %; 1 cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %; 1 cm) ở bước sóng 233 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

1-Cyanoguanidin

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 1,7 % được chỉnh pH đến 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 10 mg 1-cyanoguanidin và chuyển vào bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 30 ml nước và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 200 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg metformin hydroclorid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm trong 30 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel gắn với các nhóm acid benzen sulfonic (Partisphere 5 μ SCX là phù hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, trên sắc ký đồ thu được, pic tương ứng với 1-cyanoguanidin không được có diện tích pic lớn hơn diện tích pic 1-cyanoguanidin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Độ đồng đều hàm lượng glimepirid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn gốc metformin, dung dịch chuẩn gốc glimepirid và dung dịch chuẩn hỗn hợp như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Chuyển một viên nén vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm khoảng 60 min để hòa tan. Để nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3500 rpm trong 15 min. Pha loãng 5,0 ml dịch trong thành 25,0 ml với pha động, trộn đều. Tiến hành tương tự với 9 viên còn lại.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Thay đổi tỉ lệ pha động nếu cần để đạt được độ thích hợp hệ thống như ở mục Định lượng. Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn hỗn hợp và các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn hỗn hợp, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính hàm lượng glimepirid có trong mỗi viên.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,001 M-triethylamin (500 : 500 : 0,1). Điều chỉnh đến pH 6,1 ± 0,1 với dung dịch acid acetic 10 %.

Dung dịch chuẩn gốc metformin: Cân chính xác khoảng 25 mg metformin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc glimepirid: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Hút 5,0 ml chuẩn gốc metformin hydroclorid và 5,0 ml hoặc 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc glimepirid (tương ứng với viên chứa 1 mg hoặc 2 mg glimepirid) vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch.

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với một viên vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm khoảng 30 min. Thêm pha động vừa đủ đến

vạch, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3500 rpm trong 15 min.

Dung dịch thử glimepirid: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử metformin: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.

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 229 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính theo pic metformin không dưới 2000 và tính theo glimepirid không dưới 4000. Hệ số đối xứng của pic metformin không lớn hơn 2,5 và của glimepirid không lớn hơn 2,0. Độ phân giải giữa pic metformin và glimepirid không dưới 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích các pic metformin và glimepirid từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn hỗn hợp và các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn hỗn hợp, các dung dịch thử, hàm lượng $C_4H_{11}N_5 HCl$ trong metformin hydroclorid chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính hàm lượng metformin hydroclorid và glimepirid trong mỗi viên.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

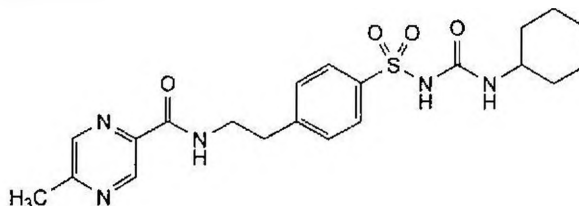
Điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

Glimepirid/metformin hydroclorid: 1 mg/250 mg; 1 mg/500 mg; 2 mg/250 mg; 2 mg/ 500 mg.

GLIPIZID

Glipizidum



$C_{21}H_{27}N_5O_4S$

P.t.l: 445,5

Glipizid là 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[[[(5-methylpyrazin-2-yl) carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure], phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid và aceton, tan trong các dung dịch kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B và C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glipizid chuẩn.

B. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm. Phổ thu được có các hấp thụ cực đại ở bước sóng 226 nm và 274 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ A_{226}/A_{274} từ 2,0 đến 2,4.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - ethyl acetat - methylen clorid (25 : 25 : 50).

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 glipizid 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: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 25 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml methanol (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng tới vạch bằng dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M (TT), lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 12,5 mg tạp chất A chuẩn của glipizid trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 25 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2) với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoại trừ pic chính và pic tạp chất A, không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ, ngoại trừ pic chính và pic tạp chất A, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methyl-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M đã được điều chỉnh đến pH 6,00 ± 0,05 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M - methanol (55 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và pha loãng đến vạch bằng dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg glipizid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và pha loãng đến vạch bằng dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng glipizid chuẩn và một lượng tạp chất A chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml glipizid và 2,5 µg/ml tạp chất A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, số đĩa lý thuyết tính trên pic glipizid không được nhỏ hơn 2000 và độ phân giải giữa pic glipizid và pic tạp chất A ít nhất phải bằng 1,5.

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

Tính hàm lượng phần trăm glipizid, C₂₁H₂₇N₃O₄S, trong

ché phẩm dựa vào diện tích pic glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIPIZID**Tabellae Glipizidi**

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa glipizid. 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 glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Toluene - ethyl acetat - acid formic 98 % (5 : 3 : 2).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg glipizid và chuyển vào ống ly tâm có nút mài, thêm 10 ml methanol (TT) và lắc mạnh. Ly tâm, sử dụng lớp dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch glipizid chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Để khô ngoài không khí và triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi di chuyển được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và sấy ở 80 °C trong 30 min. Để nguội, phun dung dịch natri hypochlorit 0,5 % (TT) và để khô ngoài không khí. Tiếp tục phun với ethanol 96 % (TT), để khô, phun với hỗn hợp mới pha gồm dung dịch hồ tinh bột - dung dịch kali iodid 1 % (1 : 1). Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết chính có cùng R_f và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 250 ml nước, thêm 77 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 M và 500 ml nước. Điều chỉnh pH với dung dịch natri hydroxyd

0,2 M hoặc dung dịch acid hydrochloric 0,2 M đến pH $6,8 \pm 0,1$. Pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian thử qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg glipizid chuẩn, thêm 5 ml methanol (TT) và lắc siêu âm để hòa tan, thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ glipizid tương đương nồng độ trong dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký, dung dịch đệm, pha động, dung dịch chuẩn được chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Chuyển một viên vào bình định mức thích hợp, thêm dung dịch đệm khoảng một nửa thể tích bình định mức, lắc cơ học khoảng 10 min, để viên rã hết. Thêm tiếp methanol (TT) đến khoảng 4/5 thể tích bình định mức, tiếp tục lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng với methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều để thu được dung dịch có nồng độ glipizid khoảng 0,05 mg/ml. Lọc. Tiếp tục thực hiện như vậy với 9 viên nữa.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn, tính hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong viên.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng tạp chất A của glipizid hòa tan trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 50 μ g/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20 mg glipizid chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan bằng methanol (TT), thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc và thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm.

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử ở mục Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,2 và glipizid là 1,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 5 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, từ diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn, tính phần trăm hàm lượng tạp chất A, nếu có, trong viên so với hàm lượng glipizid tìm thấy trong viên ở mục Định lượng. Hàm lượng tạp chất A không được lớn hơn 2,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methyl-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,8 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh pH đến $6,0 \pm 0,05$ bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M.

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của glipizid chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/ml. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với dung dịch đệm.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 5 mg glipizid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, lắc đều, tiếp tục lắc siêu âm khoảng 15 min, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.

Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

5 mg; 10 mg.

VIÊN NÉN GLIPIZID VÀ METFORMIN**Tabellae Glipizidi et Metformini**

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa glipizid 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 glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 10 viên (bỏ lớp bao phim, nếu cần), nghiền thành bột mịn và chuyển vào bình nón dung tích 100 ml. Thêm 20 ml nước và lắc khoảng 1 h. Lọc, chuyển dịch lọc vào phễu chiết và chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml cloroform (TT) trong 5 min. Chuyển dịch chiết cloroform vào cốc có mỏ đã chứa sẵn khoảng 3 g đến 4 g magnesi sulfat khan (TT), khuấy trong 1 min. Lọc, bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm và sấy cần thu được trong chân không ở 105 °C trong 4 h. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải có các cực đại hấp thụ tương ứng với phở hấp thụ hồng ngoại của glipizid chuẩn.

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

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH $6,8 \pm 0,05$ được chuẩn bị như sau: Hòa tan 12,96 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,66 g natri hydroxyd (TT) trong khoảng 400 ml nước, thêm nước đến vừa đủ 2000 ml. Điều chỉnh pH nếu cần với dung dịch natri hydroxyd 0,2 M.

Tốc độ quay: 50 r/m.

Thời gian: 45 min.

Định lượng glipizid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong khoảng 800 ml nước. Điều chỉnh đến pH $6,0 \pm 0,05$ với dung dịch natri hydroxyd 10 M. Pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Methanol - dung dịch A (52 : 48).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg glipizid chuẩn vào bình định mức 1000 ml. Thêm 100 ml methanol (TT), lắc siêu âm 5 min để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch thử

được với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ glipizid tương đương với nồng độ glipizid trong dung dịch thử.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, hòa tan dựa vào diện tích pic glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, được hòa tan trong 45 min.

Định lượng metformin hydroclorid hòa tan

Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được (pha loãng nếu cần) ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, sử dụng cốc đo 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch metformin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng glipizid (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng glipizid.

Dung dịch thử: Chuyển 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml dung môi pha mẫu. Lắc siêu âm 30 min. Sau đó lắc cơ học thêm 30 min nữa để hòa tan. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc. Tiếp tục pha loãng với dung môi pha mẫu và nước để được dung dịch có tỷ lệ dung môi hữu cơ và nồng độ glipizid tương ứng với dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan của glipizid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng glipizid.

Hàm lượng các tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5). Để tính hàm lượng tạp chất A của glipizid (thời gian lưu tương đối 0,92), chia diện tích pic tương ứng cho 1,4.

Giới hạn: Tạp chất A của glipizid không được quá 2,0 %. Các tạp chất khác (rửa giải khoảng sau 8 min) không được

quá 0,5 %. Tổng các tạp chất ngoại trừ tạp chất A không được quá 1,0 %. Bỏ qua pic metformin rửa giải trước 8 min. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methyl-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

Tạp chất liên quan của metformin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng metformin.

Hàm lượng các tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,1 %, tổng các tạp chất không được quá 0,5 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng, pic glipizid và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Cyanoguanidin.

Định lượng glipizid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 2,6 g amoni phosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh pH đến 8,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch B: Acetonitril - nước - dung dịch A (5 : 70 : 25).

Dung dịch C: Acetonitril - nước - dung dịch A (50 : 25 : 25).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (60 : 40).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg glipizid chuẩn và chuyển vào bình định mức màu nâu dung tích 100 ml, thêm 60 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm 20 min, thêm nước vừa đủ đến vạch và lắc đều. Hút 25,0 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức màu nâu dung tích 200 ml, thêm 75 ml dung môi pha mẫu và thêm nước đến định mức, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Cân chính xác khoảng 5 mg tạp chất A chuẩn của glipizid và chuyển vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 250 ml acetonitril (TT) và lắc siêu âm 30 min, sau đó thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

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 25 mg glipizid vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 300 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 min sau đó lắc cơ học khoảng 30 min nữa. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 25,0 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 25 ml dung môi pha mẫu và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

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 223 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Dung dịch B (% tt/tt)	Dung dịch C (% tt/tt)
0 - 3	100	0
3 - 18	100 → 0	0 → 100
20	0	100
20 - 22	0 → 100	100 → 0
30	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,92 và của glipizid là 1,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic glipizid phải lớn hơn 1,2. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.

Tính hàm lượng glipizid, C₂₁H₂₇N₅O₄S, có trong viên dựa vào diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₁H₂₇N₅O₄S trong glipizid chuẩn.

Định lượng metformin hydroclorid

Dung dịch A: Hòa tan 9,41 g natri hexansulfonat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh pH đến 2,0 bằng acid trifluoroacetic (TT) (thu được dung dịch acid hexansulfonic 50 mM).

Dung dịch B: Acetonitril - nước (40 : 60).

Pha động: Dung dịch A - dung dịch B - nước (30 : 20 : 50).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch A - nước (7 : 30 : 63).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch tạp chất A chuẩn của metformin trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 5 µg/ml. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

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 100 mg metformin hydroclorid vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc với dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ metformin hydroclorid 0,1 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh silica gel bê mặt được liên kết hóa học với nhóm phenyl, kích thước 3,5 µm.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn, thời gian

lưu tương đối của tạp chất A là 0,26 và của metformin là 1,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và metformin không nhỏ hơn 3,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metformin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của metformin.

Tính hàm lượng metformin hydroclorid, C₄H₁₁N₅.HCl có trong viên dựa vào diện tích pic metformin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₄H₁₁N₅.HCl trong metformin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

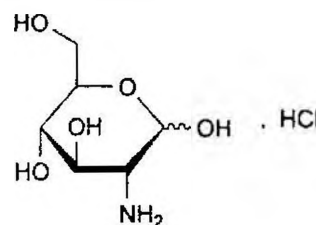
Glipizid 2,5 mg; metformin hydroclorid 250 mg.

Glipizid 2,5 mg; metformin hydroclorid 500 mg.

Glipizid 5 mg; metformin hydroclorid 500 mg.

GLUCOSAMIN HYDROCLORID

Glucosamini hydrochloridum



C₆H₁₃NO₅.HCl

P.t.l: 215,6

Glucosamin hydroclorid là 2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₆H₁₃NO₅.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, rất tan trong nước.

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 glucosamin hydroclorid chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

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

Góc quay cực riêng

Từ +70,0° đến +73,0° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Chuẩn bị dung dịch chế phẩm trong nước có nồng độ 25 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ 25 °C.

pH

Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) có nồng độ 20,0 mg/ml để đo.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

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

Sulfat

Không được quá 0,24 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 0,420 g chế phẩm trong nước vừa đủ 100,0 ml.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT) cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml nước và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm nước đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 3,5 dikali hydrophosphat (TT) trong nước. Thêm 0,25 ml amoniac (TT), pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT).
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (75 : 25).
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 380 mg chế phẩm hòa tan trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có một pic lớn gần với thể tích rỗng do sự có mặt của ion clorid.

Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic glucosamin không được nhỏ hơn 1500.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn, ghi lại sắc ký đồ.

Tính hàm lượng của C₆H₁₃NO₅.HCl dựa vào diện tích pic đáp ứng của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₆H₁₃NO₅.HCl trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

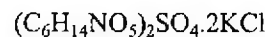
Chống thoái hóa khớp.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

GLUCOSAMIN SULFAT KALI CLORID

Glucosamini sulfas kalii chloridum



P.t.l: 605,5

Glucosamin sulfat-kali clorid là phức chất bis(2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose) sulfat kali clorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2KCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước.

Định tính

A. Cân khoảng 50 mg chế phẩm vào một ống ly tâm, thêm 2 ml nước và lắc kỹ để hòa tan. Thêm khoảng 0,5 ml dung dịch bari clorid 12 %, lắc đều và ly tâm. Bốc hơi lớp nước trong ở phía trên tới khô. Sấy cân ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glucosamin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị tương tự như chế phẩm nhưng không thêm dung dịch bari clorid 12 %.

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của ion clorid, kali và sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch chế phẩm có nồng độ 20 mg/ml trong nước không có carbon dioxide (TT) để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +47,0° đến +53,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 35 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ 25 °C.

Sulfat

Từ 15,5 % đến 16,5 %.

Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm vào cốc có dung tích 250 ml, thêm 100 ml nước và khuấy cho tan hoàn toàn. Thêm 4 ml dung dịch acid hydrochloric 6 N (TT). Đun đến sôi và vừa thêm vừa khuấy liên tục, một lượng thích hợp dung dịch bari clorid 12 % sôi để tạo tủa hoàn toàn với sulfat. Thêm tiếp 2 ml dung dịch bari clorid 12 % và để trên cách thủy 1 h. Lọc hỗn hợp qua giấy lọc không tro và rửa tủa bằng nước nóng đến khi 5 ml nước rửa không cho tủa với 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT). Chuyển giấy lọc chứa tủa vào chén nung đã cân bì. Than hóa giấy lọc, không được tạo ngọn lửa, nung đến khối lượng không đổi. Tính lượng sulfat bằng cách nhân khối lượng tủa thu được với 0,4116.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT) cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml nước và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm nước đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT).

Natri

Dùng dây platin lấy dung dịch chế phẩm 10 % trong nước và đưa vào ngọn lửa không màu. Ngọn lửa không được nhuộm thành màu vàng.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Từ 26,5 % đến 31,0 % (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 đệm: Hòa tan 3,5 g dikali hydrophosphat (TT) trong nước, thêm 0,25 ml amoniac (TT) và pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml. Chính đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (75 : 25).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 263 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml hỗn hợp dung môi,

lắc cơ học cho tan hoàn toàn và thêm hỗn hợp dung môi đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có những pic phụ xuất hiện gần thể tích rỗng tương ứng với các ion clorid và sulfat có trong dung dịch. Hệ số đối xứng tính trên pic glucosamin không được lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 1500; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng glucosamin tương ứng với glucosamin hydroclorid trong chế phẩm dựa trên diện tích pic thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của glucosamin hydroclorid chuẩn. Tính hàm lượng glucosamin sulfat kali clorid, (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2KCl, bằng cách nhân hàm lượng glucosamin hydroclorid với 605,52/431,26, trong đó 605,52 là phân tử lượng của (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2KCl và 431,26 là 2 lần phân tử lượng của glucosamin hydroclorid.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống thoái hóa khớp.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

GLUCOSAMIN SULFAT NATRI CLORID

Glucosamini sulfas natrii chloridum

(C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2NaCl

P.t.1: 573,3

Glucosamin sulfat natri clorid là phức chất bis(2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose) sulfat natri clorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2NaCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước.

Định tính

A. Cân khoảng 50 mg chế phẩm vào một ống ly tâm, thêm 2 ml nước và lắc kỹ để hòa tan. Thêm khoảng 0,5 ml dung

dịch bari clorid 12 %, lắc đều và ly tâm. Bốc hơi lớp nước trong ở phía trên tới khô. Sấy cân ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glucosamin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị tương tự như chế phẩm nhưng không thêm *dung dịch bari clorid 12 %*.

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của ion clorid, natri và sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Dung dịch chế phẩm có nồng độ 20 mg/ml trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +50,0° đến +55,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 35 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ 25 °C.

Sulfat

Từ 16,3 % đến 17,3 %.

Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm vào cốc có dung tích 250 ml, thêm 100 ml nước và khuấy cho tan hoàn toàn. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 6 N (TT)*. Đun đến sôi và vừa thêm vừa khuấy liên tục, một lượng thích hợp *dung dịch bari clorid 12 %* sôi để tạo tủa hoàn toàn với sulfat. Thêm tiếp 2 ml *dung dịch bari clorid 12 %* và để trên cách thủy 1 h. Lọc hỗn hợp qua giấy lọc không tro và rửa tủa bằng nước nóng đến khi 5 ml nước rửa không cho tủa với 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT)*. Chuyển giấy lọc chứa tủa vào chén nung đã cân bì. Than hóa giấy lọc, không được tạo ngọn lửa, nung đến khối lượng không đổi. Tính lượng sulfat bằng cách nhân khối lượng tủa thu được với 0,4116.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt *dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT)* cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml nước và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm nước đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml *dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT)*.

Kali

Acid hóa 5 ml dung dịch chế phẩm 5 % trong nước bằng *dung dịch acid acetic 6 M (TT)* và thêm 5 giọt *dung dịch natri cobalt nitrit 20 % (TT)*, không được có tủa tạo thành.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Từ 22,5 % đến 26,0 % (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 đệm: Hòa tan 3,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong nước, thêm 0,25 ml *amoniac (TT)* và pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml. Chính pH đến 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: Acetonitril - *dung dịch đệm* (75 : 25).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 250 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml hỗn hợp dung môi, lắc cơ học cho tan hoàn toàn và thêm hỗn hợp dung môi đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có những pic phụ xuất hiện gần thể tích rỗng tương ứng với các ion clorid và sulfat có trong dung dịch. Hệ số đối xứng tính trên pic glucosamin không được lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 1500; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng glucosamin tương ứng với glucosamin hydroclorid trong chế phẩm dựa trên diện tích pic thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của glucosamin hydroclorid chuẩn. Tính hàm lượng glucosamin sulfat natri clorid, (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2NaCl, bằng cách nhân hàm lượng glucosamin hydroclorid với 573,31/431,26, trong đó 573,31 là phân tử lượng của (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2NaCl và 431,26 là 2 lần phân tử lượng của glucosamin hydroclorid.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống thoái hóa khớp.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN GLUCOSAMIN**Tabellae Glucosamini**

Là viên nén chứa glucosamin hydroclorid hoặc glucosamin sulfat natri clorid hoặc glucosamin sulfat kali clorid hoặc hỗn hợp của các muối glucosamin trên.

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 glucosamin, $C_6H_{13}NO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic glucosamin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 60 mg glucosamin với 10ml nước, lọc. 2 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1)

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg glucosamin với 10 ml nước, lọc. 5 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính của sulfat (Phụ lục 8.1) (Phép thử chỉ thực hiện đối với viên có chứa glucosamin sulfat natri clorid hoặc glucosamin sulfat kali clorid).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Xác định lượng glucosamin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat: Trộn 1,0 ml acid phosphoric (TT) với 2000 ml nước, điều chỉnh pH đến 3,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 30 % (TT).

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (3 : 2).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng glucosamin ($C_6H_{13}NO_5$) hòa tan từ mỗi viên

dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_{13}NO_5$ trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng glucosamin, $C_6H_{13}NO_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,5 g dikali hydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, thêm 0,25 ml amoniac (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7.5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (25 : 75). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (50 : 50).

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 300 mg glucosamin chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 10 min. Sau đó lắc cơ học 15 min, thêm dung môi pha mẫu đến định mức. Trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng glucosamin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ glucosamin hydroclorid khoảng 3,0 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh aminopropyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min, ngoài ra trên sắc ký đồ có thêm một pic phụ gần với thể tích rỗng do sự có mặt của ion clorid. Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1500. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng của glucosamin, $C_6H_{13}NO_5$, trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử; hàm lượng $C_6H_{13}NO_5$ trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

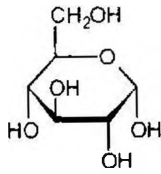
Trong lọ nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Dùng cho bệnh nhân thoái hóa khớp.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

GLUCOSE KHAN*Glucosum anhydricum***Dextrose** $C_6H_{12}O_6$

P.t.l: 180,2

Glucose khan là D-(+)-glucopyranose.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml thuốc thử Fehling (TT), đun đến sôi sẽ hình thành tủa đỏ nâu.

B. 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.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose chuẩn trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg fructose chuẩn, 10 mg glucose chuẩn, 10 mg sucrose chuẩn và 10 mg lactose chuẩn trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí nóng. 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 nóng, phun đều dung dịch chứa 0,5 g thymol (TT) trong 5 ml hỗn hợp acid sulfuric - ethanol 96 % (5 : 95). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính 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.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chứa 10,0 g chế phẩm trong 15 ml nước phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

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 ml bằng nước để đo.

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 6,0 g chế phẩm trong 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và thêm 0,3 ml dung dịch phenolphtalein (TT). Dung dịch phải không màu. Màu của dung dịch phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 0,15 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

Clorid

Không được quá 0,0125 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong 20 ml nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường ít tan và dextrin

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml ethanol 90 % (TT) bằng cách đun sôi. Để nguội, dung dịch thu được không được đục hơn 30 ml ethanol 90 % (TT).

Tinh bột tan

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml nước, đun sôi 1 min, để nguội rồi thêm 0,1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ), màu xanh không được xuất hiện.

Sulfit

Không được quá 15 phần triệu, tính theo SO₂.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 76 mg natri metabisulfit (TT) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Thêm vào 3,0 ml dung dịch này 4,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Thêm vào 10,0 ml mỗi dung dịch trên 1 ml dung dịch chứa 310 g/l acid hydrocloric (TT), 2 ml dung dịch Fuchsin đã khử màu (TT), 2,0 ml dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt).

Đề yên 30 min và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 583 nm. Mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng thay bằng 10,0 ml nước.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch chuẩn.

Tro sulfat

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

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 5 ml nước và thêm 2 ml acid sulfuric (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy và nung đến khối lượng không đổi. Nếu cần thiết, đun nóng lại với acid sulfuric (TT).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm để thử.

Bari

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) vào 10 ml dung dịch S. Kiểm tra ngay và sau 1 h, dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu gồm 10 ml dung dịch S và 1 ml nước.

Calci

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm dưới dạng đóng gói thể tích lớn thì phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Tiêm 10 ml dung dịch có chứa 50 mg chế phẩm trong 1 ml nước để pha thuốc tiêm cho 1 kg thỏ.

Bảo quản

Trong lọ kín.

Chế phẩm

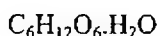
Glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid, natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch; natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch.

Dung dịch uống phối hợp với các muối để bù mất nước.

GLUCOSE NGÂM MỘT PHẦN TỬ NƯỚC

Glucosum monohydricum

Dextrose ngâm một phần tử nước



P.t.l: 198,2

Glucose ngâm một phần tử nước là D-(+)-glucopyranose ngâm một phần tử nước.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml thuốc thử Fehling (TT), đun đến sôi sẽ hình thành tủa đỏ nâu.

B. 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.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose chuẩn trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg fructose chuẩn, 10 mg glucose chuẩn, 10 mg sucrose chuẩn và 10 mg lactose chuẩn trong hỗn hợp nước - methanol (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí nóng. 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 nóng, phun đều dung dịch chứa 0,5 g thymol (TT) trong 5 ml hỗn hợp acid sulfuric - ethanol 96 % (5 : 95). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính 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.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

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 ml bằng nước để đo.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chứa 10,0 g chế phẩm trong 15 ml nước phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 6,0 g chế phẩm trong 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và thêm 0,3 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Dung dịch phải không màu. Màu của dung dịch phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 0,15 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD).

Clorid

Không được quá 0,0125 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong 20 ml nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường ít tan và dextrin

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml ethanol 90 % (TT) bằng cách đun sôi. Để nguội, dung dịch thu được không được đục hơn 30 ml ethanol 90 % (TT).

Tinh bột tan

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml nước, đun sôi 1 min, để nguội rồi thêm 0,1 ml dung dịch iod 0,1 N (CD), màu xanh không được xuất hiện.

Sulfit

Không được quá 15 phần triệu SO₂.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 76 mg natri metabisulfit (TT) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Thêm vào 3,0 ml dung dịch này 4,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Thêm vào 10,0 ml mỗi dung dịch trên 1 ml dung dịch chứa 310 g/l acid hydrochloric (TT), 2 ml dung dịch Fuchsin đã khử màu (TT), 2,0 ml dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt). Để yên 30 min và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 583 nm. Mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng thay bằng 10,0 ml nước.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch chuẩn.

Tro sulfat

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

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 5 ml nước và thêm 2 ml acid sulfuric (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy và nung đến khối lượng không đổi. Nếu cần thiết, đun nóng lại với acid sulfuric (TT).

Bari

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) vào 10 ml dung dịch S. Kiểm tra ngay và sau 1 h, dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu gồm 10 ml dung dịch S và 1 ml nước.

Calci

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Nước

Từ 7,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm dưới dạng đóng gói thể tích lớn thì phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Tiêm 10 ml dung dịch có chứa 55 mg chế phẩm trong 1 ml nước để pha thuốc tiêm (TT) cho 1 kg thỏ.

Bảo quản

Trong lọ kín.

Chế phẩm

Glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid, natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch.

Dung dịch uống phối hợp với các muối để bù mất nước.

THUỐC TIÊM GLUCOSE**Injectio Glucosi**

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngâm một phần từ nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được pha thêm chất bảo quản, sau khi pha chế phải tiệt khuẩn ngay.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng glucose, C₆H₁₂O₆, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc màu hơi vàng nhưng không đậm hơn màu vàng nhạt.

Định tính

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml thuốc thử Fehling (TT). Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.

B. Dung dịch thu được trong phần Định lượng có độ quay cực hữu tuyến.

5-Hydroxymethylfurfural và các chất liên quan

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với nước thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

pH

3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với nước (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml dung dịch kali clorid bão hòa (TT).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 g đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 5 M (TT) và thêm nước vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống dài 2 dm (Phụ lục 6.4).

Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose, C₆H₁₂O₆, có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

Bảo quản

Chế phẩm thường được đóng trong ống thủy tinh 5 ml hàn kín. Để ở nơi không quá 25 °C. Tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

1,5 g/5 ml (tính theo glucose khan).

THUỐC TIÊM TRUYỀN GLUCOSE

Infusio Glucosi

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngâm một phần từ nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được pha thêm chất bảo quản, sau khi pha chế phải tiệt khuẩn ngay.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” mục “Thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng glucose, C₆H₁₂O₆, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

- A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml thuốc thử Fehling (TT). Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.
- B. Dung dịch thu được trong phần định lượng có độ quay cực hữu tuyến.

5-Hydroxymethylfurfural và các chất liên quan

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với nước thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

pH

3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với nước (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml dung dịch kali clorid bão hòa (TT).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 5 M (TT)

và thêm nước vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống dài 2 dm (Phụ lục 6.4). Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose, C₆H₁₂O₆, có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với nước BET để có nồng độ tương đương 50,0 mg glucose trong 1 ml (dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố của dung dịch A là 0,25 đơn vị trong 1 ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Giới hạn tiêu phân

Khi chế phẩm được đóng ở thể tích 100 ml trở lên, tiến hành xác định giới hạn tiêu phân (Phụ lục 11.8). Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử A. Xác định giới hạn tiêu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.

Bảo quản

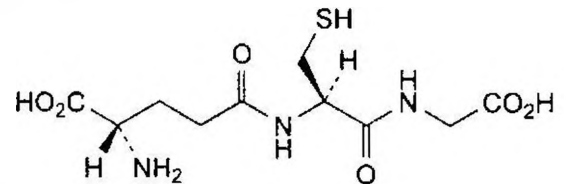
Chế phẩm được đóng trong chai nút kín, để ở nơi không quá 25 °C.

Nồng độ thường dùng

5 %, 10 %, 20 %, 30 %.

GLUTATHION

Glutathionum



C₁₀H₁₇N₃O₆S

P.t.l: 307,3

Glutathion là L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycin, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₁₀H₁₇N₃O₆S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Chế phẩm thu được từ sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

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 glutathion chuẩn.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước cất (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ $-15,5^\circ$ đến $-17,5^\circ$, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp điện di mao quản (Phụ lục 5.7). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch chuẩn nội (1): Hòa tan 0,100 g phenylalanin (TT) trong dung dịch điện giải và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn nội (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn nội (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch điện giải.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong dung dịch điện giải và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội (2) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội (1) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch điện giải.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch điện giải. Thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội (1), 0,5 ml dung dịch L-cystein (TT) (tạp chất B) 2 mg/ml trong dung dịch điện giải, 0,5 ml dung dịch L-glutathion đã oxy hóa (TT) (tạp chất C) 2 mg/ml trong dung dịch điện giải và 0,5 ml dung dịch L- γ -glutamyl-L-cystein (TT) (tạp chất D) 2 mg/ml trong dung dịch điện giải. Pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện điện di:

Cột mao quản bằng silica nung chảy không có lớp bao.

Chiều dài tổng cộng của cột: 60 cm, chiều dài hiệu dụng của mao quản 50 cm (từ đầu đến detector); đường kính trong 75 μ m.

Nhiệt độ cột: 25 $^\circ$ C.

Dung dịch điện giải: Hòa tan 1,50 g natri dihydrophosphat khan (TT) trong 230 ml nước và điều chỉnh đến pH 1,80 bằng acid phosphoric (TT). Pha loãng dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng nước. Kiểm tra pH và nếu cần, điều chỉnh pH bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

Quy trình rửa cột mao quản mới: Rửa cột mao quản mới trước khi tiêm lần đầu với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) ở áp suất 138 kPa trong 20 min và với nước ở áp suất 138 kPa trong 10 min; Để cân bằng cột mao quản hoàn toàn, rửa mao quản với dung dịch điện giải ở áp suất 350 kPa trong 40 min, và sau đó ở mức điện thế 20 kV trong 60 min

Rửa cột mao quản trước khi bắt đầu phân tích mẫu: Rửa cột mao quản với dung dịch điện giải ở áp suất 138 kPa trong 40 min.

Quy trình rửa cột mao quản giữa các lần tiêm mẫu: Rửa cột mao quản với nước ở áp suất 138 kPa trong 1 min, với dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) ở áp suất 138 kPa trong 2 min, sau đó lại rửa với nước ở áp suất 138 kPa trong 1 min, tiếp theo rửa với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) ở áp suất 138 kPa trong 3 min và cuối cùng rửa với dung dịch điện giải ở áp suất 138 kPa trong 10 min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Điện thế sử dụng: 20 kV.

Tiêm mẫu: Dưới áp suất 3,45 kPa trong 5 s.

Thời gian chạy điện di: 45 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành điện di với dung dịch thử (1) và (2), dung dịch đối chiếu (2) và (3) và dung dịch điện giải (mẫu trắng).

Thời gian di chuyển tương đối so với chuẩn nội (thời gian di chuyển khoảng 14 min): Tạp chất A khoảng 0,77; tạp chất B khoảng 1,04; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,26; tạp chất D khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống điện di: Trên điện di đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic chuẩn nội và tạp chất B ít nhất là 1,5. Nếu cần, tăng giá trị pH của dung dịch điện giải bằng dung dịch natri hydroxyd 8,5 %. Tỷ số đỉnh-hõm (p/v) phải ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất D so với đường nền và H_v là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic glutathion trên điện di đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3). Nếu cần, giảm giá trị pH của dung dịch điện giải bằng acid phosphoric (TT).

Kiểm tra điện di đồ thu được từ dung dịch thử (1), không được xuất hiện pic nào có cùng thời gian di chuyển với chuẩn nội (trong trường hợp như vậy hiệu chỉnh lại điện tích của pic phenylalanin).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2).

Diện tích pic hiệu chỉnh: Chia diện tích của các pic cho thời gian di chuyển tương ứng.

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh theo thời gian của tạp chất và chuẩn nội với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 3,0; tạp chất D là 1,4.

Tạp chất C: Tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tạp chất C và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 1,5 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Tạp chất D: Tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tạp chất D và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tạp chất A, B và E: Với mỗi tạp chất, tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của từng tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 0,5 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu

chính của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của từng tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 0,2 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Tổng tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tất cả các tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 2,5 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,5 %).

Bỏ qua các tạp chất có tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: L-cysteinylglycin.

Tạp chất B: Acid (2R)-2-amino-3-sulfanylpropanoic (cystein).

Tạp chất C: bis(L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycin) disulfid (L-glutathion đã oxy hóa).

Tạp chất D: L-γ-glutamyl-L-cystein.

Tạp chất E: Chưa biết cấu trúc (sản phẩm phân hủy).

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất và tiến hành thử.

Amoni

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.1).

Dùng 50 mg chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp B. Dùng 0,1 ml dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4 (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT₁) và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml nước và lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dùng 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Trong một bình nón nút mài, hòa tan 0,500 g chế phẩm và 2 g kali iodid (TT) trong 50 ml nước. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá và thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và 20,0 ml dung dịch iod 0,1 N (CD). Đậy nút bình và để yên ở chỗ tối trong 15 min. Chuẩn độ iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD), dùng 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị, cho vào lúc gần kết thúc chuẩn độ. Song song tiến hành làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CD) tương ứng với 30,73 mg $C_{10}H_{17}N_3O_6S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Acid amin.

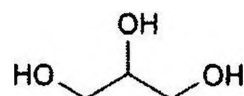
Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

GLYCERIN

Glycerinum

Glycerol



$C_3H_8O_3$

P.t.l: 92,1

Glycerin là propan-1,2,3-triol, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_3H_8O_3$ (kl/kl), tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Chất lỏng sánh, nhờn, trong suốt, không màu hoặc gần như không màu, rất hút ẩm.

Trộn lẫn được với nước và ethanol 96 %, khó tan trong acetone, thực tế không tan trong dầu béo và tinh dầu.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Lấy 5 ml chế phẩm, thêm vào 1 ml nước, trộn cẩn thận. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của glycerin 85 %.

B. Trộn 1 ml chế phẩm với 0,5 ml acid nitric (TT), nhỏ

lên trên bề mặt hỗn hợp thu được 0,5 ml dung dịch kali dicromat 10 % (TT), một vòng xanh lam xuất hiện ở bề mặt phân cách giữa hai lớp. Để yên 10 min, màu xanh không phân tán vào lớp bên dưới.

C. Đun nóng 1 ml chế phẩm với 2 g kali hydrosulfat (TT) trong một đĩa, hơi bay lên làm đen giấy tẩm dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT).

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số khúc xạ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Pha loãng 100,0 g chế phẩm thành 200 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 25 ml bằng nước, dung dịch thu được phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 50 ml dung dịch S, thêm 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT), dung dịch thu được không màu. Thêm dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) cho đến khi có màu hồng. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đã dùng không được quá 0,2 ml. Giữ lại dung dịch sau cùng này để dùng cho phép thử ester.

Chỉ số khúc xạ

Từ 1,470 đến 1,475 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất A và tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Pha loãng 10,0 ml dung dịch S thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 10,0 g glycerin (TT₁) thành 20,0 ml bằng nước. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,000 g diethylen glycol (TT) trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (4): Trộn 1,0 ml dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột (30 m × 0,53 mm), pha tĩnh là polycyanopropylphenyl siloxan 6 % và polydimethylsiloxan 94 %.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Vận tốc tuyến tính: 38 cm/s.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0	100
Cột	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Buồng tiêm		220
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 0,5 µl.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A, glycerin.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của glycerin ít nhất là 7,0.

Giới hạn:

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

Các tạp chất có thời gian lưu nhỏ hơn thời gian lưu của glycerin: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất có thời gian lưu lớn hơn thời gian lưu của glycerin không được lớn hơn 5 lần diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,2'-Oxydiethanol (diethylen glycol).

Tạp chất B: Ethan-1,2-diol (ethylen glycol).

Tạp chất C: (RS)-Propan-1,2-diol (propylen glycol).

Aldehyd

Không được quá 10 phần triệu.

Lấy 7,5 ml dung dịch S cho vào bình nút mài, thêm 7,5 ml nước và 1,0 ml dung dịch pararosanilin đã khử màu (TT). Đậy nắp và để yên trong 1 h ở nhiệt độ (25 ± 0,1) °C. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này đo ở bước sóng 552 nm không được lớn hơn độ hấp thụ của mẫu đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện và cùng thời gian bằng cách dùng 7,5 ml dung dịch formaldehyd 5 phần triệu CH₂O (TT) thay cho dung dịch S. Phép thử chỉ có giá trị khi mẫu đối chiếu có màu hồng.

Ester

Thêm 10,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ) vào dung dịch sau cùng của phép thử Giới hạn acid - kiềm. Đun sôi hồi lưu trong 5 min. Để nguội. Thêm 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ). Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đã dùng không ít hơn 8,0 ml.

Các hợp chất halogen

Không được quá 35 phần triệu.

Lấy 10 ml dung dịch S cho vào cốc thủy tinh 50 ml, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), 5 ml nước và 50 mg hợp kim nhôm - nickel không có halogen (TT). Đun trên cách thủy trong 10 min, để nguội và lọc. Rửa cốc và phễu lọc với nước cho đến khi thu được 25 ml dịch lọc.

Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 4 ml ethanol 96 % (TT), 2,5 ml nước, 0,5 ml acid nitric (TT) và 0,05 ml dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT), khuấy đều. Để yên trong 2 min. Dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện và cùng thời gian.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 7,0 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT), thêm 4 ml ethanol 96 % (TT), 0,5 ml nước, 0,5 ml acid nitric (TT) và 0,05 ml dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT).

Clorid

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 1,0 ml dung dịch S pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử. Dùng 1 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT) pha loãng thành 15 ml bằng nước để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), đun nóng trên cách thủy 5 min. Thêm vào 3 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M trong nước không có carbon dioxyd. Trộn đều và thêm từng giọt 1 ml dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT) mới pha. Dung dịch phải có màu xanh lam và trong. Tiếp tục đun trên cách thủy trong 5 min. Màu của dung dịch vẫn phải xanh và không được có tủa tạo thành.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Pha loãng 8 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 5,0 g chế phẩm sau khi đun nóng đến sôi và nung.

Định lượng

Trộn đều 0,075 g chế phẩm trong 45 ml nước. Thêm 25,0 ml hỗn hợp dung dịch acid sulfuric 0,1 M - dung dịch natri periodat 0,1 M (1 : 20). Để yên ở chỗ tối 15 min, thêm 5,0 ml dung dịch ethylen glycol 50 % trong nước (TT) và để yên ở chỗ tối 20 min. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), dùng 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Song song tiến hành làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 9,21 mg C₃H₈O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng, hút ẩm, dung môi hòa tan, tá dược.

Chế phẩm

Dung dịch thực trực tràng.

GLYCEROL MONOSTEARAT 40 - 55**Glyceroli monostearas 40 - 55**

Glycerol monostearat 40 - 55 là hỗn hợp các monoacyl glycerol, chủ yếu là monostearoylglycerol, cùng với di và triacylglycerol với hàm lượng khác nhau. Chế phẩm phải chứa từ 40,0 % đến 55,0 % monoacylglycerol, 30,0 % đến 45,0 % diacylglycerol và 5 % đến 15 % triacylglycerol, thu được bằng cách phân giải glycerol từng phần dầu thực vật chứa chủ yếu triacylglycerol của acid palmitic hoặc acid stearic, hay bằng cách ester hóa glycerol với acid stearic 50 (loại I), acid stearic 70 (loại II) hoặc acid stearic 95 (loại III). Các acid béo có thể có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật.

Tính chất

Khối sáp cứng hoặc bột, vảy nhờn, màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 % ở 60 °C.

Định tính

A. Nhiệt độ nóng chảy 54 °C đến 64 °C (Phụ lục 6.7). Cho chế phẩm vào ống mao quản và đặt trong bình kín trong vòng 24 h.

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Hexan - ether (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) bằng cách đun nhẹ và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 g glycerol monostearat 40 - 55 chuẩn trong methylen clorid (TT) bằng cách đun nhẹ và pha loãng thành 20 ml với cùng 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 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun dung dịch rhodamin B 0,01 % trong ethanol 96 %, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Các vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí giống với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Đáp ứng phép thử Thành phần acid béo tùy theo loại acid béo được qui định trên nhãn.

D. Đáp ứng các giới hạn định lượng (hàm lượng monoacyl glycerol).

Chỉ số acid

Không được quá 3,0 (Phụ lục 7.2).
 Dùng 1,0 g chế phẩm pha trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và toluen (TT), đun nóng nhẹ.

Chỉ số iod

Không được quá 3,0 (Phụ lục 7.5).

Chỉ số xà phòng hóa

158 đến 177 (Phụ lục 7.7).
 Dùng 2,0 g chế phẩm. Đun nóng khi tiến hành.

Glycerol tự do

Không được quá 6,0 %, tiến hành như phần Định lượng.

Thành phần acid béo

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2,0 % trong methanol trong bình nón 25 ml và đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 30 min. Thêm 5,0 ml dung dịch boron trifluorid-methanol (TT) qua ống sinh hàn và đun sôi 30 min. Thêm 4 ml heptan (TT) qua ống sinh hàn và đun sôi 5 min. Để nguội và thêm 10,0 ml dung dịch natri clorid bão hòa (TT), lắc khoảng 15 s và thêm một lượng dung dịch natri clorid bão hòa (TT) để lớp phía trên nằm trên cổ của bình. Lấy 2 ml lớp phía trên, rửa bằng 2 ml nước, làm khô bằng natri sulfat khan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị 0,50 g hỗn hợp các chất: Methyl laurat, methyl myristat, methyl palmitat, methyl stearat, methyl arachidat, methyl oleat (mỗi chất khoảng < 100 mg), sau đó hòa tan trong heptan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng heptan (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Chuẩn bị 0,50 g hỗn hợp các chất methyl palmitat và methyl stearat. Hòa tan trong heptan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột bằng silica nung chảy, thủy tinh hoặc thạch anh, kích thước dài từ 10 m đến 30 m, đường kính 0,2 mm đến 0,8 mm.

Pha tĩnh: Poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)siloxan hoặc macrogol 20 000 (phim dày 0,1 µm đến 0,5 µm) hoặc một vài pha tĩnh thích hợp khác.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký hoặc nitrogen dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min (với đường kính cột 0,32 mm).

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100 hoặc nhỏ hơn, phụ thuộc vào đường kính trong của cột sử dụng (1 : 50 nếu đường kính cột là 0,32 mm).

Nhiệt độ: Cột: 160 °C đến 200 °C, phụ thuộc vào chiều dài cột sử dụng (200 °C với cột dài 30 m và được bao lớp macrogol 20 000); nếu cần, tăng nhiệt độ cột từ 170 °C đến 230 °C với tốc độ 3 °C/min (với cột macrogol 20 000).

Buồng tiêm: 250 °C. Detector: 250 °C.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Tính phù hợp của hệ thống: Độ phân giải giữa pic của methyl oleat và methyl stearat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 1,8. Tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu của pic methyl myristat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 5. Số đĩa lý thuyết ít nhất là 30 000, tính trên pic của methyl stearat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Đánh giá kết quả

Định tính: Định tính các pic dựa trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Định lượng: Phương pháp chuẩn hóa coi tổng diện tích của tất cả các pic (trừ các pic của dung môi) là 100 %. Hàm lượng của mỗi thành phần được xác định bằng cách so sánh diện tích của pic đó với tổng diện tích của tất cả các pic. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 % tổng diện tích.

Thành phần acid béo của chế phẩm phải đạt yêu cầu theo bảng sau:

	Acid béo dùng để ester hóa	Thành phần acid béo
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại I)	Acid stearic 50	Acid stearic: 40,0 % đến 60,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 90,0 %.
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại II)	Acid stearic 70	Acid stearic: 60,0 % đến 80,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 90,0 %.
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại III)	Acid stearic 95	Acid stearic: 90,0 % đến 99,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 96,0 %.

Nickel

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.11).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3)

Dùng 1,0 g chế phẩm và pyridin (TT) làm dung môi, đun nóng nhẹ.

Tro toàn phần

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Xác định hàm lượng glycerol tự do và hàm lượng di và triacylglycerol bằng phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5).

Điều kiện sắc ký:

Cột: Cột thẩm thấu gel dài 0,6 m, đường kính trong 7 mm được nhồi styren-divinylbenzen copolymer (TT) (đường kính tiểu phân 5 µm, kích thước lỗ xốp 10 nm).

Pha động: Tetrahydrofuran (TT).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector: Khúc xạ kế vi sai.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Dung dịch thử:

Cân 0,2 g (chính xác đến 0,1 mg) chế phẩm (M) cho vào bình dung tích 15 ml. Thêm 5 ml *tetrahydrofuran* (TT), lắc mạnh để hòa tan. Cân lại bình, tính tổng khối lượng dung môi và chế phẩm (M).

Dung dịch đối chiếu:

Cân lần lượt (2,5 ± 0,1) mg, (5 ± 0,1) mg, (10 ± 0,1) mg, (20 ± 0,1) mg *glycerol* (TT) cho vào 4 bình dung tích 15 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml *tetrahydrofuran* (TT), lắc mạnh để hòa tan. Cân lại các bình và tính nồng độ *glycerol* (mg/g) cho mỗi dung dịch đối chiếu.

Cách tiến hành:

Tiêm mỗi dung dịch. Trong điều kiện mô tả trên, sắc ký đồ thu được có thời gian lưu tương đối so với thời gian lưu của *glycerol* là khoảng 0,86 đối với *monoacylglycerol*, khoảng 0,81 đối với *diacylglycerol* và 0,77 đối với *tricylglycerol*. Từ đường chuẩn thu được của các dung dịch đối chiếu, xác định nồng độ C (mg/g) của *glycerol* trong dung dịch thử. Hàm lượng % *glycerol* tự do trong chế phẩm được tính bằng công thức:

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

Hàm lượng (%) của *mono*, *di* và *triacylglycerol* được xác định bằng phương pháp chuẩn hóa.

Nhãn

Phải qui định loại *glycerol monostearat* 40 - 55.

Bảo quản

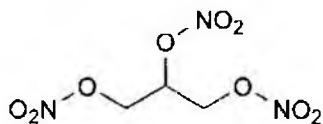
Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tá dược.

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT

Solutio glycerylis trinitras



C₃H₅N₃O₉

P.t.l: 227,1

Dung dịch *glyceryl trinitrat* là dung dịch 1 % (kl/kl) đến 10 % (kl/kl) của *propan-1,2,3-triyl trinitrat* trong *ethanol* 96 %. Phải chứa từ 96,5 % đến 102,5 % hàm lượng *glyceryl trinitrat* ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng. Có thể trộn lẫn với *aceton* và *ethanol* 96 %. *Glyceryl trinitrat* nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong *ethanol* 96 %, trộn lẫn với *aceton*.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

Khi pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat phải sử dụng ethanol khan nếu không các giọt glyceryl trinitrat nguyên chất có thể tách khỏi dung dịch.

Sau phép thử, phần cần và dung dịch còn lại phải được đun nóng cách thủy với dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong 5 min.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của *glyceryl trinitrat* chuẩn. Chuẩn bị mẫu bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm [pha loãng bằng *ethanol* (TT) để được dung dịch 1 % (kl/tt) *glyceryl trinitrat*, nếu cần] lên viên nén đựng kali bromid. Bay hơi dung môi trong chân không.

B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (20 : 80).

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg glyceryl trinitrat thành 100 ml với aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,05 ml dung dịch glyceryl trinitrat (TT) thành 1 ml với aceton (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Phun bản mỏng bằng dung dịch kali iodid - tinh bột (TT) mới pha. Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch

Pha loãng dung dịch chế phẩm đến nồng độ 1 % với *ethanol* (TT), nếu cần. Dung dịch phải không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nitrat vô cơ

Không được quá 0,5 % hàm lượng *glyceryl trinitrat*, tính theo kali nitrat.

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Toluene - aceton - acid acetic băng (60 : 30 : 15).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch chế phẩm. Pha loãng đến nồng độ 1 % với ethanol (TT), nếu cần.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg kali nitrat (TT) trong 1 ml nước rồi pha loãng thành 100 ml bằng ethanol (TT).

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 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí đến khi hết acid acetic, phun bằng dung dịch

kali iodid - tinh bột (TT). Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết nitrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - nước* (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm thử tương ứng với 2 mg glyceryl trinitrat trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn và một lượng pentaerythrityl tetranitrat loãng tương ứng với 1,0 mg pentaerythrityl tetranitrat trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lắc siêu âm và lọc nếu cần.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của glyceryl trinitrat và pic của pentaerythrityl tetranitrat ít nhất là 2,0.

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

Diện tích của bất cứ pic nào, ngoài pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %, tính theo glyceryl trinitrat) và tổng diện tích của các pic đó không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3 %, tính theo glyceryl trinitrat).

Loại bỏ các pic với diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Định lượng

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng dung dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 mg glyceryl trinitrat hòa vào *methanol (TT)* trong bình định mức dung tích 250 ml. Thêm *methanol (TT)* tới vạch.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 70,0 mg *natri nitrit (TT)* hòa tan vào *methanol (TT)* trong bình định mức dung tích 250 ml. Thêm *methanol (TT)* tới vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch trên thành 500,0 ml bằng *methanol (TT)*. Lần lượt lấy 10,0 ml dung dịch thử, 10,0 ml dung dịch đối chiếu và 10,0 ml *methanol (TT)* vào 3 bình định mức dung tích 50 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml dung dịch *natri hydroxyd loãng (TT)*, đậy nắp, trộn đều, rồi để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm 10 ml dung dịch *acid sulfanilic (TT)* và 10 ml dung dịch *acid hydrochloric*

loãng (TT), trộn đều. Sau đúng 4 min thêm 10 ml dung dịch *naphthylethylenediamin dihydroclorid (TT)*, pha loãng bằng nước đến vạch và trộn đều. Sau 10 min, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở 540 nm, sử dụng dung dịch trong bình định mức có chứa 10,0 ml *methanol (TT)* làm mẫu trắng.

Tính khối lượng glyceryl trinitrat (mg) trong dung dịch thử bằng công thức:

$$\frac{A_T \times m_S \times C}{A_R \times m_T \times 60,8 \times 100}$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

m_T là khối lượng (mg) của glyceryl trinitrat trong dung dịch thử.

C là hàm lượng của natri nitrit pha dung dịch đối chiếu.

A_R là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

m_T là khối lượng cân (mg) của natri nitrit.

Bảo quản

Bảo quản các dung dịch loãng (1 %) tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 15 °C. Bảo quản các dung dịch đậm đặc hơn tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 20 °C.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLYCERYL TRINITRAT

Tabellae Glicerylis trinitratis

Viên nén glyceryl trinitrat là viên ngậm dưới lưỡi được pha chế bằng cách thêm dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ thích hợp vào các hạt manitol đã sấy khô, trộn nhẹ nhàng, sấy khô ở nhiệt độ không quá 50 °C hoặc không sấy trong thời gian không quá 4 h và dập viên.

Chú ý: *Glyceryl trinitrat dạng không pha loãng có thể phát nổ do sự va đập hoặc do nhiệt độ cao. Cần có biện pháp để phòng thích hợp và nên chia từng lượng nhỏ khi vận chuyển.*

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng glyceryl trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, từ 85,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Pha động: *Toluen*.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,5 mg glyceryl trinitrat với 1 ml *acetone (TT)*, ly tâm.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng một lượng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với nước vừa đủ để thu được dung dịch glyceryl trinitrat 0,05 %.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy khô bản mỏng, phun dung dịch diphenylamin 1 % trong acid sulfuric (TT) và chiếu đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng 3 mg glyceryl trinitrat với 5 ml ether (TT), lọc. Bốc hơi ether, hòa tan cân trong 0,2 ml acid sulfuric (TT) có chứa một lượng rất nhỏ diphenylamin (TT), xuất hiện màu xanh lam đậm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (40 : 60), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên chứa 2,5 mg glyceryl trinitrat, hòa trong 10 ml acetonitril (TT), siêu âm để hòa tan, lọc qua màng lọc 4 μ m, pha loãng 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích nước.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) để được dung dịch chứa 0,05 % glyceryl trinitrat. Làm nóng dung dịch trong lọ phản ứng ở 100 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 \times 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Cột Nucleosil ODS là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên. triển khai sắc ký trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải có pic chính của glyceryl trinitrat và pic của tạp chất dinitrat, hai pic này phải tách rõ ràng, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất dinitrat so với pic của glyceryl trinitrat khoảng 0,5.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Thêm 2 ml acetonitril (TT) vào một viên, siêu âm trong 5 min để hòa tan, lọc qua màng lọc 4 μ m, pha loãng 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích nước.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với pha động để được dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ tương đương với nồng độ dung dịch thử.

Dung dịch phân giải: Pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) để được dung dịch chứa 0,05 % glyceryl trinitrat. Làm nóng dung dịch trong lọ phản ứng ở 100 °C trong 30 min.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên.

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải có pic chính của glyceryl trinitrat và pic của tạp chất dinitrat, hai pic này phải tách rõ ràng, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất dinitrat so với pic của glyceryl trinitrat khoảng 0,5.

Tính hàm lượng glyceryl trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic glyceryl trinitrat trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_3H_5N_3O_9$ của dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn.

Định lượng

Lấy kết quả trung bình của hàm lượng 10 viên thu được ở mức Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

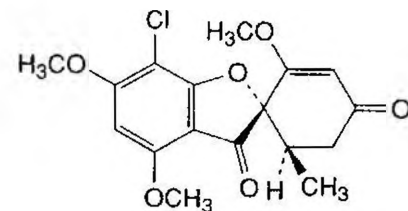
Viên nén glyceryl trinitrat nên bảo quản trong lọ thủy tinh nắp vặn bằng nhôm hoặc bằng thiếc, tránh ánh sáng. Tránh đóng gói thêm các chất có thể hấp thụ glyceryl trinitrat. Đơn vị đóng gói cho bệnh nhân không nên quá 100 viên.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch. Dự phòng cơn đau thắt ngực.

GRISEOFULVIN

Griseofulvinum



$C_{17}H_{17}ClO_6$

P.t.l: 352,8

Griseofulvin là (1'S,3-6'R)-7-cloro-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]cyclohexen]-3,4'-dion, thu được từ việc nuôi cấy chủng *Penicillium griseofulvum* hoặc bằng các phương pháp khác; phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{17}ClO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hoặc trắng ánh vàng, kích thước hạt thường nhỏ hơn 5 μ m mặc dù vẫn có thể có các hạt kích thước lớn hơn 30 μ m. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid và trong tetrachloroethan, khó tan trong ethanol và methanol.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 220 °C.

Định tính

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của griseofulvin chuẩn.
 B. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 1 ml *acid sulfuric* (TT), thêm khoảng 5 mg bột *kali dicromat* (TT). Màu đỏ tối tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lắc 0,25 g chế phẩm với 20 ml *ethanol* 96 % (TT) để tạo thành hỗn dịch. Thêm 0,1 ml dung dịch *phenolphthalein* (TT). Lượng dung dịch *natri hydroxyd* 0,02 N (CD) để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 1,0 ml.

Góc quay cực riêng

Phải từ +354° đến +364° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,2 g *diphenylanthracen* (TT) trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *acetone* (TT), thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với *acetone* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg griseofulvin chuẩn trong *acetone* (TT), thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với *acetone* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi pha tinh là *diatomit dùng cho sắc ký khí* đã được tẩm 1 % (kl/kl) *poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)]siloxan*. Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 50 ml/min đến 60 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 250 °C, nhiệt độ buồng tiêm 270 °C và nhiệt độ detector 300 °C.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic tương ứng với griseofulvin (khoảng 11 min).

Tiêm dung dịch đối chiếu, tính tỷ số giữa diện tích pic của griseofulvin và diện tích pic của chuẩn nội (R₂).

Tiêm dung dịch thử (2), tính tỷ số giữa diện tích pic của declorogriseofulvin (thời gian lưu tương đối so với griseofulvin khoảng 0,6) và diện tích pic của chuẩn nội (R₁).

Tính tỷ số như trên đối với dehydrogriseofulvin (pic có thời gian lưu tương đối so với griseofulvin khoảng 1,4) được R₂.

Giá trị R₁/R₂ phải không lớn hơn 0,6 và giá trị R₂/R₃ phải không lớn hơn 0,15.

Tạp chất tan trong ether dầu hỏa

Không được quá 0,2 %.

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml *ether dầu hỏa* (TT). Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Làm nguội, lọc, rửa phễu lọc ba lần, mỗi lần với 15 ml *ether dầu hỏa* (TT). Gộp dịch lọc và các dịch rửa, bay hơi trên cách thủy tới khô. Sấy cân ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng của cặn không được lớn hơn 2 mg.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *ethanol* (TT). Đo độ hấp thụ tại cực đại 291 nm (Phụ lục 4.1). Tính hàm lượng C₁₇H₁₇ClO₆ theo A (1 %, 1 cm), lấy 686 là giá trị A (1 %, 1 cm) tại bước sóng 291 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GRISEOFULVIN***Tabellae Griseofulvini***

Là viên nén chứa griseofulvin.

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 griseofulvin, C₁₇H₁₇ClO₆, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 125 mg griseofulvin với 20 ml *chloroform* (TT), thêm 1 g *natri sulfat khan* (TT), lắc đều và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy ở áp suất giảm không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phở hồng ngoại đối chiếu của griseofulvin.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 80 mg griseofulvin với 150 ml *ethanol* 96 % (TT) trong 20 min. Pha loãng với *ethanol* 96 % (TT) đến vừa đủ 200 ml và lọc. Pha loãng

tiếp 2 ml dịch lọc thành 100 ml với *ethanol* 96 % (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 240 nm đến 400 nm phải có hai cực đại hấp thụ ở 291 nm, 325 nm và một vai ở 250 nm.

C. Hòa tan 5 mg bột viên trong 1 ml *acid sulfuric đậm đặc* (TT) và thêm 5 mg *kali dicromat* (TT) đã được nghiền mịn, xuất hiện màu đỏ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch natri lauryl sulfat* 1,5 %.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng *methanol* 80 %. Tinh lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1cm). Lấy 725 là giá trị A (1 %, 1cm) ở cực đại 291 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng griseofulvin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Hòa tan 50 mg 9,10-diphenylanthracen (chuẩn nội) trong *cloroform* (TT) vừa đủ 50 ml (Dung dịch A).

Dung dịch (1): Hòa tan 5 mg griseofulvin đối chiếu trong *cloroform* (TT), thêm 2 ml dung dịch A và *cloroform* (TT) vừa đủ 200 ml. Bốc hơi 20 ml dung dịch này còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (2): Thêm 60 ml *cloroform* (TT) vào một lượng bột viên tương ứng với 50 mg griseofulvin, vừa đun vừa lắc ở 60 °C trong 20 min, làm nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *cloroform* (TT). Ly tâm và bốc hơi 20 ml lớp chất lỏng trong ở trên còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (3): Chuẩn bị như dung dịch (2) nhưng thêm 1 ml dung dịch A trước khi pha loãng thành 100 ml bằng *cloroform* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi chất mang *diatomit* đã được rửa bằng acid và silan hóa tẩm 1 % (kl/kl) pha tẩm *cyanopropylmethyl phenyl methyl silicon* (OV-225 là thích hợp).

Duy trì nhiệt độ cột ở 250 °C.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (3), nếu có xuất hiện các pic tương ứng với dechlorogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 0,6 lần thời gian lưu của griseofulvin) và/hoặc pic tương ứng với dehydrogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 1,4 lần thời gian lưu của griseofulvin) thì tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với dechlorogriseofulvin và pic tương ứng với dehydrogriseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội lần lượt phải không quá 0,6 lần và 0,15 lần

tỷ số giữa diện tích của pic griseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn một hỗn hợp gồm 57 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat* 0,05 M (TT), 38 thể tích *acetonitril* (TT) và 5 thể tích *methanol* (TT). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến $3,7 \pm 0,2$ bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Chuẩn bị một dung dịch diazepam trong *ethanol* (TT) có nồng độ 0,7 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Nghiền viên thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg griseofulvin, chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *ethanol* (TT), lắc siêu âm 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm *ethanol* (TT) đến định mức và trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn nội rồi pha loãng với *ethanol* (TT) đến định mức và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị tương tự như dung dịch thử, nhưng thay bột viên bằng một lượng cân chính xác khoảng 100 mg griseofulvin chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) có chứa pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn theo chỉ dẫn trong phần cách tiến hành ở dưới đây. Hiệu lực cột xác định trên pic chính griseofulvin không ít hơn 800 đĩa lý thuyết. Hệ số phân giải giữa các pic của griseofulvin và diazepam phải lớn hơn 1,5.

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

Tính hàm lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, trong viên từ tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, và hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ của griseofulvin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

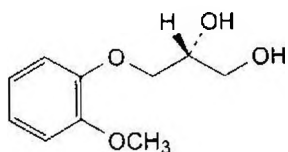
Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

0,1 g; 0,25 g.

GUAIFENESIN
Guaifenesinum



và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{14}O_4$

P.t.l: 198,2

Guaifenesin là (2*R*,5)-3-(2-methoxyphenoxy)propan-1,2-diol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{14}O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của guaifenesin chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 79 °C đến 83 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Methylen clorid - propanol* (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg guaifenesin chuẩn trong 10 ml *methanol* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được hơn 2/3 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch kali fericyanid 1 %*, *dung dịch sắt (III) clorid 20 %* và *ethanol 96 %*(TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), đun nóng nhẹ nếu cần và pha loãng đến 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CD) để làm thay đổi màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CD) để làm chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ không quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Acid acetic băng - nước* (10 : 990).

Pha động B: *Acetonitril*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng *acetonitril* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *acetonitril* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg *guaiacol* (tạp chất A) trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *acetonitril* (TT).

Dung dịch phân giải (3): Hòa tan 50,0 mg *guaiacol* trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch thử.

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 276 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:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 32	80 → 50	20 → 50
32 - 33	50 → 80	50 → 20
33 - 40	80	20

Thời gian lưu tương đối so với guaifenesin (khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 3,1 và tạp chất D khoảng 3,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa guaifenesin và tạp chất A ít nhất là 3,0.

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

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

Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-methoxyphenol (*guaiacol*).

Tạp chất B: 2-(2-methoxyphenoxy)propan-1,3-diol (B-isomer).

Tạp chất C: 1,1'-oxybis[3-(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol] (bisether).

Tạp chất D: 1,3-bis(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol.

Clorid và monoclorhydrin

Không được quá 250 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* vào 10 ml *dung dịch S* và đun nóng trên cách thủy 5 min. Để nguội, thêm 3 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một hỗn hợp *nước - ethanol 96 % (1 : 9)*, và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml *dung dịch* này tiến hành thử theo phương pháp 2. Pha loãng *dung dịch* chỉ mẫu 100 phần triệu *Pb (TT)* trong hỗn hợp *nước - ethanol 96 % (1 : 9)* để thu được *dung dịch* chỉ mẫu 2 phần triệu. Dùng *dung dịch* chỉ mẫu 2 phần triệu này để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 60 °C; áp suất giảm; 3 h).

Tro sulfat

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

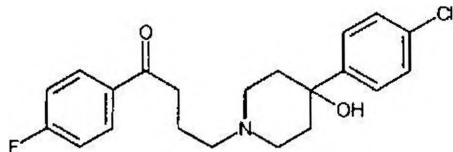
Định lượng

Thêm 10,0 ml hỗn hợp vừa mới chuẩn bị gồm 1 thể tích *anhydrid acetic (TT)* và 7 thể tích *pyridin (TT)* vào 0,500 g (*m* g) chế phẩm. Đun sôi dưới ống sinh hàn ngược 45 min. Để nguội và thêm 25 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* sử dụng 0,25 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị (n_1 ml). Song song làm mẫu trắng (n_2 ml). Tính hàm lượng phần trăm của guaifenesin $C_{10}H_{14}O_4$ bằng công thức:

$$\frac{19,82(n_2 - n_1)}{2m}$$

Loại thuốc

Long đờm.

HALOPERIDOL**Haloperidolum**

$C_{21}H_{23}ClFNO_2$

P.t.l: 375,9

Haloperidol là 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol, methanol và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

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 haloperidol chuẩn. Chuẩn bị chế phẩm dưới dạng đĩa.

B. Điểm chảy từ 150 °C đến 153 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel.

Dung môi khai triển: Tetrahydrofuran - methanol - *dung dịch natri clorid 5,8 % (10 : 45 : 45)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn và 10 mg bromperidol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l của mỗi *dung dịch* trên. Triển khai sắc ký trong bình chưa bão hòa dung môi khai triển trên một khoảng dài 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* thử phải có cùng vị trí và kích thước như vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (2) cho hai vết riêng biệt cho dù không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol (TT)*. Thêm 0,5 ml *dung dịch dinitrobenzen (TT)* và 0,5 ml *dung dịch kali hydroxyd 2 M trong ethanol (TT)*. Có màu tím xuất hiện và chuyển sang nâu đỏ sau 20 min.

E. Cho 0,1 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g *natri carbonat khan (TT)*. Đun nóng trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa tan cân bằng 5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và lọc. Hòa loãng 1 ml dịch lọc bằng 1 ml *nước*. *Dung dịch* thu được cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong *dung dịch acid lactic 1,0 % (tt/tt)* trong *nước* phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các *dung dịch* ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động A: *Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,7 %*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng bằng *methanol (TT)* thành 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg haloperidol chuẩn và 2,5 mg bromperidol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.