

Ghi chú:

Tạp chất A: *O*-4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose.

Tạp chất B: (1*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl 4-*O*-[4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl]- α -D-glucopyranosid.

Tạp chất C: α -D-glucopyranosyl 4-*O*-[4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl]- α -D-glucopyranosid.

Tạp chất D: 4-*O*-[4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl]-D-glucopyranose.

Tạp chất E: *O*-4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose (4-*O*- α -acarbosyl-D-fructopyranose).

Tạp chất F: *O*-4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose(4-*O*- α -acarbosyl-D-glucopyranose).

Tạp chất G: α -D-glucopyranosyl-*O*-4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- α -D-glucopyranosid(α -D-glucopyranosyl α -acarbosid).

Tạp chất H: *O*-4,6-dideoxy-4-[[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose.

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

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). 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 (1).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Chất ức chế α -glucosidase; điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ACARBOSE

Là viên nén chứa acarbose.

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 acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

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: 30 min.

Cách tiến hành:

Định lượng acarbose hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan acarbose chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 50 μ g/ml (với viên hàm lượng 50 mg) hoặc 100 μ g/ml (với viên hàm lượng 100 mg).

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

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Tính lượng acarbose đã hòa tan trong một viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 500 mg acarbose vào bình định mức 25 ml, thêm nước lắc để hòa tan và thêm nước đến vạch, lắc đều và lọc.

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

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với acarbose: Tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2.

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 0,75; tạp chất B là 0,63.

Giới hạn:

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

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

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

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3,0 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với acarbose nhỏ hơn 0,2 và các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (25 : 75).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 600 mg kali dihydrophosphat (TT) và 279 mg dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

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 50 mg acarbose vào bình định mức 50 ml. Thêm nước, siêu âm để hòa tan và thêm nước đến vạch. Trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml acarbose chuẩn trong nước.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan 200 mg acarbose chuẩn trong bình định mức 10 ml bằng một lượng nhỏ nước, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Trộn đều, để yên ở nhiệt độ phòng 1 h, thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), sau đó thêm nước đến vạch, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh amino-propylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, thời gian

lưu tương đối của pic tạp chất A so với acarbose khoảng 0,9; 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 so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic 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 so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A và pic acarbose; số đĩa lý thuyết tính trên pic acarbose ít nhất là 2000.

Tính hàm lượng acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Bảo quản

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

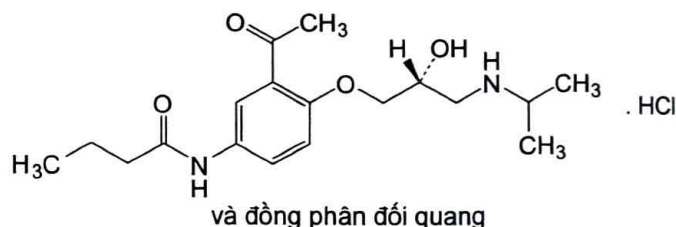
Loại thuốc

Điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

ACEBUTOLOL HYDROCLORID



$C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$

P.t.l: 372,9

Acebutolol hydroclorid là *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]butanamid hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 143 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của acebutolol hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị các mẫu dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric (TT) 0,1 % (tt/tt) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được