

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

Đề ở nơi mát, không quá 25 °C.

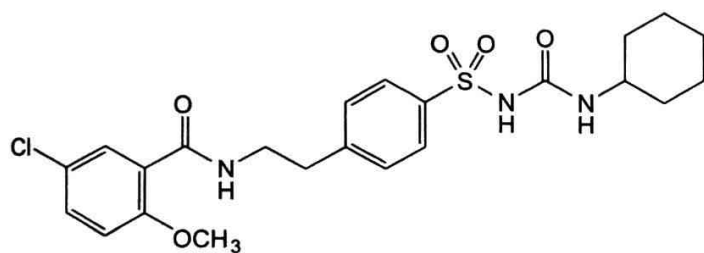
Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

80 mg/2 ml; 40 mg/1 ml và 40 mg/2 ml.

GLIBENCLAMID



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

P.t.l: 494,0

Glibenclamid là 1-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-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 đa hình, màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glibenclamid chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu chuẩn và mẫu thử khác nhau thì làm ẩm 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 hydrocloric 1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có cực đại ở các bước sóng 300 nm và 275 nm và giá trị A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt là 61 đến 65 và 27 đến 32.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

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

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

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

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

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

Tạp chất liên quan

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

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

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

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT), siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	45	55
15 - 30	45 → 5	55 → 95
30 - 40	5	95

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

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

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

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

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

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

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

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,8 %.

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

Ghi chú:

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

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

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

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

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

Mất khối lượng do làm khô

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

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 100 ml *ethanol* 96 % (TT) bằng cách làm nóng. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương ứng với 49,40 mg $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID

Viên nén glyburid

Là viên nén chứa glibenclamid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

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

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính 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.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, kích thước tương đương với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

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

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

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

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

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch glibenclamid chuẩn