

GLICLAZID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

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

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

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

Bảo quản

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

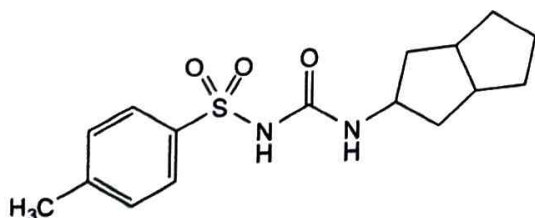
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

Metformin hydroclorid 500 mg và glibenclamid 5 mg.

Metformin hydroclorid 500 mg và glibenclamid 2,5 mg.

GLICLAZID



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$

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 acetone, 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 bằng nước.

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 thu được 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 bằng nước. 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 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 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 hoặc bằng 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 chì 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

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 sản phẩm 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 quy 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, trộn đều 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 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 ngay 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.