

TOLBUTAMID

DUỢC ĐIỀN VIỆT NAM VI

hút ẩm. Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 vỏ nang, tính khối lượng trung bình thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 50 mg vitamin E vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg vitamin E chuẩn [alpha tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$) hoặc alpha tocopheryl acetat ($C_{31}H_{52}O_3$)] vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 50 mg alpha tocopherol chuẩn và 50 mg alpha tocopheryl acetat chuẩn trong 50 ml *ethanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm đến 30 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 hoặc 10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 284 nm đối với alpha tocopherol acetat và 292 nm đối với alpha tocopheryl.

Tốc độ dòng: 1 đến 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành

Tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic alpha tocopherol và alpha tocopheryl acetat không nhỏ hơn 2,6.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,8 %.

Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng vitamin E theo diện tích pic chính của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng vitamin E trong dung dịch chuẩn.

Hoạt lực của vitamin E được tính theo đơn vị USP.

1 mg dl-alpha tocopherol = 1,1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg dl-alpha tocopheryl acetat = 1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopherol = 1,49 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopheryl acetat = 1,36 đơn vị USP vitamin E.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

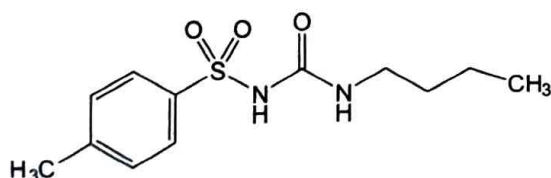
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

100 IU, 400 IU.

TOLBUTAMID



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

P.t.l: 270,3

Tolbutamid là 1-butyl-3-[(4-methylphenyl) sulfonyl] ure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 tolbutamid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 126 °C đến 130 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 245 nm đến 300 nm, có 3 cực đại hấp thụ ở 258 nm, 263 nm, 275 nm và một vai tại 268 nm.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 250,0 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ trong khoảng bước sóng 220 nm đến 235 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ tại 228 nm, giá trị A (1 %, 1 cm) tại 228 nm từ 480 đến 520.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 8 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %* (TT) và đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu 30 min. Để nguội, thu được các tinh thể sau khi kết tinh lại từ nước nóng và sấy ở 105 °C, có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 135 °C đến 140 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và thêm 5 ml *nước*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh và lọc.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm pH 3,5 (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 g/l được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động 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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *toluensulfonamid* (TT) (tạp chất A) và 10 mg *toluensulfonylure* (TT) (tạp chất

B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và B.

Thời gian lưu tương đối so với tolbutamid (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3.

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

Giới hạn:

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

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 (1) (0,3 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (4-methylphenyl)sulfonamid (toluensulfonamid).

Tạp chất B: 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl] ure (toluensulfonylure).

Tạp chất C: 1-azepan-1-yl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ure (tolazamid).

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.

Chuẩn bị dung dịch chì mẫu 0,5 phần triệu Pb bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15).

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 20 ml *nước* và 40 ml *ethanol* 96 % (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri*

hydroxyd 0,1 N (CD), dùng 1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CD) tương đương với 27,03 mg $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống đau thảo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TOLBUTAMID

Là viên nén chứa tolbutamid.

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 tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 g tolbutamid, chiết với 10 ml *cloroform* (TT), lọc vào cốc nhỏ, dùng đĩa thủy tinh cọ vào thành cốc để tinh thể hình thành, lọc lấy tinh thể, làm bay hơi dung môi cho tới khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của tolbutamid chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch có chứa 2,04 % *đinatri hydrophosphat* và 0,135 % *kali dihydrophosphat*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 228 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 417 làm giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 228 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi triển khai: *Acid formic khan - methanol - cloroform* (2 : 8 : 90).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g tolbutamid với 10 ml *aceton* (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1).