

Thời gian lưu tương đối so với repaglinid (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và C ít nhất là 5,0. Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo của repaglinid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,6; tạp chất B là 0,7; tạp chất C là 3,1.

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

Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic (đã hiệu chỉnh nếu cần) không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp đơn khác: 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) (0,1 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic 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: Acid 4-(carboxymethyl)-2-ethoxybenzoic.

Tạp chất B: Acid [3-ethoxy-4(ethoxycarbonyl)phenyl]acetic.

Tạp chất C: (1S)-3-methyl-1-[2-(piperidin-1-yl)phenyl]butan-1-amin.

Tạp chất D: Ethyl 2-ethoxy-4-[2-[(1S)-3-methyl-1-[2-(piperidin-1-yl)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl]benzoat.

Tạp chất E: Acid 2-ethoxy-4-[2-[(1R)-3-methyl-1-[2-(piperidin-1-yl)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl]benzoic.

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 khoảng 0,320 g chế phẩm trong 10 ml *methanol* (TT), thêm 60 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 45,26 mg $C_{27}H_{36}N_2O_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống đái tháo đường typ 2.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN REPAGLINID

Là viên nén chứa repaglinid. 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 repaglinid, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml dung dịch đệm pH 5,0.

Dung dịch đệm pH 5,0: Hòa tan 10,2 g *acid citric* (TT) và 14,5 g *dinatri hydrophosphat khan* (TT) trong 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng repaglinid chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,001 %. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Xác định lượng repaglinid được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch *kali dihydrophosphat* 0,15 % được điều chỉnh đến pH 2,3 bằng *acid phosphoric* - *methanol* (49 : 40 : 11).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector huỳnh quang với bước sóng kích thích 244 nm và bước sóng phát xạ 348 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

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

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

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tính lượng repaglinid, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, được hòa tan dựa vào diện tích pic repaglinid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{27}H_{36}N_2O_4$ trong repaglinid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng repaglinid, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, 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).

Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (70 : 30).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 % được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (70 : 30).

Dung dịch thử: Phân tán 8 viên trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thích hợp bằng hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch có chứa 0,008 % repaglinid, lắc 20 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,08 % repaglinid chuẩn trong methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan một lượng thích hợp tạp chất A chuẩn của repaglinid để thu được dung dịch có nồng độ 0,008 % trong methanol (TT). Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 2,5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 1000 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10,0 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (3), (4) và dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic repaglinid và pic tạp chất A ít nhất là 7,0 và hệ số đối xứng của pic repaglinid không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic repaglinid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (4) không lớn hơn 10,0 %.

Tính hàm lượng các tạp chất theo phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tổng các tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-(carboxymethyl)-2-ethoxybenzoic.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch thử,

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẠM ĐẶC DẠNG BỘT

dung dịch đối chiếu (2) và (3), điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan với thay đổi sau:

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic repaglinid và pic tạp chất A ít nhất là 7,0 và hệ số đối xứng của pic repaglinid không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic repaglinid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (2) không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng repaglinid, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_{27}H_{36}N_2O_4$ trong repaglinid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng và ẩm.

Loại thuốc

Thuốc chống đái tháo đường typ 2.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẠM ĐẶC DẠNG BỘT

Retinol tổng hợp đậm đặc dạng bột được điều chế bằng cách phân tán ester tổng hợp của retinol trong chất nền gelatin hoặc gôm arabic hoặc chất thích hợp khác. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp như chất chống oxy hóa.

Hàm lượng vitamin A trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn (không được ít hơn 250.000 IU/g).

Tính chất

Bột màu hơi vàng, thường dưới dạng hạt có kích thước gần như đồng nhất. Thực tế không tan trong nước, trương nở hoặc tạo thành nhũ tương phụ thuộc vào công thức điều chế.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether - cyclohexan (20 : 80).

Dung dịch thử: Cho vào ống nghiệm nút mài có dung tích 20 ml một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 17.000 IU vitamin A. Thêm khoảng 20 mg bromelains (TT), 2 ml nước và khoảng 150 μ l 2-propanol (TT), lắc tròn nhẹ nhàng trong 2 min đến 5 min trong cách thủy ở 60 °C đến 65 °C. Làm nguội đến dưới 30 °C và thêm 5 ml 2-propanol (TT) có chứa 1 g/l butylhydroxytoluen (TT). Lắc mạnh trong 1 min, để yên trong vài phút và sử dụng lớp dung dịch phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 10 mg/ml các chất chuẩn ester của retinol (tương đương khoảng 3,3 IU mỗi ester