

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

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

nồng độ 0,5 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform* (TT) và *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

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

Vết tương ứng với tạp chất A của glibenclamid không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,4 %).

Vết tương ứng với tạp chất B của glibenclamid không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Ghi chú:

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

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch chứa 0,8134 % *dinatri hydrophosphat khan* (TT) và 0,1350 % *kali dihydrophosphat* (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *kali dihydrophosphat* 0,1 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* - *acetonitril* (40 : 60).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan glibenclamid chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol* (TT) và pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Spherisorb ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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

Tính lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ đã hòa tan dựa vào diện tích pic glibenclamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ trong glibenclamid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Viên nén chứa 5 mg glibenclamid hoặc ít hơn phải đáp ứng yêu cầu Phép thử độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID VÀ METFORMIN

Dung dịch thử: Nghiền một viên, thêm hỗn hợp 2,0 ml *nước* và 20,0 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm cho đến khi phân tán đều. Lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Thêm 2,0 ml *nước* vào 20,0 ml dung dịch glibenclamid chuẩn 0,025 % trong *methanol* (TT), trộn và siêu âm cho đến khi phân tán đều, lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch *kali dihydrophosphat* 1,36 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (47 : 53).

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 5 mg glibenclamid, thêm hỗn hợp 2,0 ml *nước* và 20,0 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm cho đến khi có sự phân tán đều. Lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50 mg glibenclamid chuẩn trong 10 ml *methanol* (TT) bằng cách lắc siêu âm 20 min, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 50,0 ml, trộn đều. Pha loãng dung dịch thu được 4 lần với *methanol* (TT). Lấy 20,0 ml dung dịch này thêm 2,0 ml *nước* (TT), trộn đều, lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dựa vào diện tích pic glibenclamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn.

Bảo quản

Ở nhiệt độ phòng, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID VÀ METFORMIN

Viên nén glyburid và metformin

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa glibenclamid và metformin hydroclorid.