

VIÊN NÉN GLIPIZID VÀ METFORMIN

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

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 glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 10 viên (bỏ lớp bao phim, nếu cần), nghiền thành bột mịn và chuyển vào bình nón dung tích 100 ml. Thêm 20 ml nước và lắc khoảng 1 h. Lọc, chuyển dịch lọc vào phễu chiết và chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml cloroform (TT) trong 5 min. Chuyển dịch chiết cloroform vào cốc có mỏ đã chứa sẵn khoảng 3 g đến 4 g *magnesi sulfat khan* (TT), khuấy trong 1 min. Lọc, bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm và sấy cần thu được trong chân không ở 105 °C trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải có các cực đại hấp thụ tương ứng với phổ hấp thụ hồng ngoại của glipizid chuẩn.

B. Trong mục Định lượng glipizid, 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 glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Trong mục Định lượng metformin hydroclorid, 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 metformin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH $6,8 \pm 0,05$ được chuẩn bị như sau: Hòa tan 12,96 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,66 g natri hydroxyd (TT) trong khoảng 400 ml nước, thêm nước đến vừa đủ 2000 ml. Điều chỉnh pH nếu cần với dung dịch natri hydroxyd 0,2 M.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Định lượng glipizid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong khoảng 800 ml nước. Điều chỉnh đến pH $6,0 \pm 0,1$ với dung dịch natri hydroxyd 10 M. Pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Methanol - dung dịch A (52 : 48).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg glipizid chuẩn vào bình định mức 1000 ml. Thêm 100 ml methanol (TT), lắc siêu âm 5 min để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng

độ glipizid tương đương với nồng độ glipizid trong dung dịch thử.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, hòa tan dựa vào diện tích pic glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, được hòa tan trong 45 min.

Định lượng metformin hydroclorid hòa tan

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được (pha loãng nếu cần) ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, sử dụng cốc đo 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch metformin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng glipizid (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng glipizid.

Dung dịch thử: Chuyển 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml dung môi pha mẫu. Lắc siêu âm 30 min. Sau đó lắc cơ học thêm 30 min nữa để hòa tan. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc. Tiếp tục pha loãng với dung môi pha mẫu và nước để được dung dịch có tỷ lệ dung môi hữu cơ và nồng độ glipizid tương ứng với dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan của glipizid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng glipizid.

Hàm lượng các tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5). Để tính hàm lượng tạp chất A của glipizid (thời gian lưu tương đối 0,92), chia diện tích pic tương ứng cho 1,4.

Giới hạn: Tạp chất A của glipizid không được quá 2,0 %.

Tạp đơn khác (rửa giải khoảng sau 8 min) không được quá 0,5 %. Tổng các tạp chất ngoại trừ tạp chất A không được quá 1,0 %. Bỏ qua pic metformin rửa giải trước 8 min. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methyl-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

Tạp chất liên quan của metformin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng metformin.

Hàm lượng các tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,1 %, tổng các tạp chất không được quá 0,5 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng, pic glipizid và các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Cyanoguanidin.

Định lượng glipizid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 2,6 g amoni phosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh pH đến 8,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch B: Acetonitril - nước - dung dịch A (5 : 70 : 25).

Dung dịch C: Acetonitril - nước - dung dịch A (50 : 25 : 25).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (60 : 40).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg glipizid chuẩn và chuyển vào bình định mức màu nâu dung tích 100 ml, thêm 60 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm 20 min, thêm nước vừa đủ đến vạch và lắc đều. Hút 25,0 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức màu nâu dung tích 200 ml, thêm 75 ml dung môi pha mẫu và thêm nước đến định mức, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Cân chính xác khoảng 5 mg tạp chất A chuẩn của glipizid và chuyển vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 250 ml acetonitril (TT) và lắc siêu âm 30 min, sau đó thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

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 với 25 mg glipizid vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 300 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 min sau đó lắc cơ học khoảng 30 min nữa. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 25,0 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 25 ml dung môi pha mẫu và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 223 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Dung dịch B (% tt/tt)	Dung dịch C (% tt/tt)
0 - 3	100	0
3 - 18	100 → 0	0 → 100
18 - 20	0	100
20 - 22	0 → 100	100 → 0
22 - 30	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,92 và của glipizid là 1,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic glipizid phải lớn hơn 1,2. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.

Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Định lượng metformin hydroclorid

Dung dịch A: Hòa tan 9,41 g natri hexansulfonat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh pH đến 2,0 bằng acid trifluoroacetic (TT) (thu được dung dịch acid hexansulfonic 50 mM).

Dung dịch B: Acetonitril - nước (40 : 60).

Pha động: Dung dịch A - dung dịch B - nước (30 : 20 : 50).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch A - nước (7 : 30 : 63).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch tạp chất A chuẩn của metformin trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 5 μg/ml. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

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 với 100 mg metformin hydroclorid vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc với dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ metformin hydroclorid 0,1 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh silica gel bề mặt được liên kết hóa học với nhóm phenyl, kích thước 3,5 μm.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

GLUCOSAMIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,26 và của metformin là 1,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và metformin không nhỏ hơn 3,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metformin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của metformin.

Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$ có trong viên dựa vào diện tích pic metformin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ trong metformin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

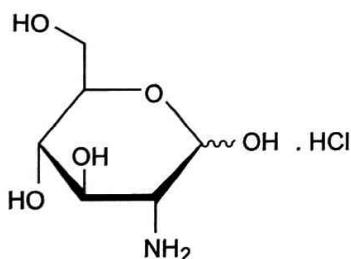
Hàm lượng thường dùng

Glipizid 2,5 mg; metformin hydroclorid 250 mg.

Glipizid 2,5 mg; metformin hydroclorid 500 mg.

Glipizid 5 mg; metformin hydroclorid 500 mg.

GLUCOSAMIN HYDROCLORID



$C_6H_{13}NO_5.HCl$

P.t.l: 215,6

Glucosamin hydroclorid là 2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranose hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{13}NO_5.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, rất tan trong nước.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glucosamin hydroclorid chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

C. 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 glucosamin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ $+70,0^\circ$ đến $+73,0^\circ$ tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Chuẩn bị dung dịch chế phẩm trong nước có nồng độ 25 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ $25^\circ C$.

pH

Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) có nồng độ 20,0 mg/ml để đo.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; $105^\circ C$; 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Sulfat

Không được quá 0,24 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,420 g chế phẩm trong nước vừa đủ 100,0 ml.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT) cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml nước và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm nước đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,5 dikali hydrophosphat (TT) trong nước. Thêm 0,25 ml amoniac (TT), pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (75 : 25).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 380 mg chế phẩm hòa tan trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: $35^\circ C$.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có một pic lớn gần với thể tích rỗng do sự có mặt của ion clorid.