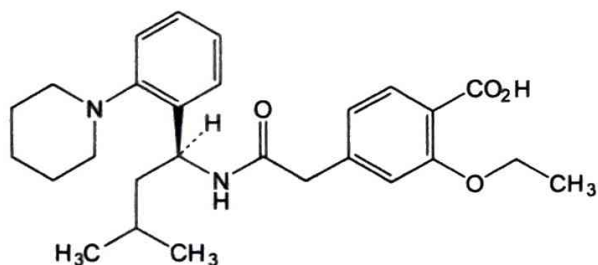


REPAGLINID



$C_{27}H_{36}N_2O_4$

P.t.l: 452,6

Repaglinid là acid 2-ethoxy-4-[2-[[1S]-3-methyl-1-[2-(piperidin-1-yl)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl]benzoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{36}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methanol và methylen clorid.

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 repaglinid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm ở trạng thái rắn khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn trong *ethanol khan* (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ mới của các căn thu được.

B. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Từ +6,3° đến +7,7°.

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi và tiến hành thử.

Tạp đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong dụng cụ thủy tinh màu nâu.

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 1,0 g/L được điều chỉnh đến pH 4,7 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất E chuẩn của repaglinid trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1,0 ml dung dịch thử và 10 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel AGP dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột trước khi sử dụng, bắt đầu bằng nước, từ từ tăng tốc độ dòng từ 0,2 ml/min đến 0,5 ml/min và duy trì tốc độ 0,5 ml/min trong 5 min. Rửa cột bằng nước với tốc độ 1 ml/min trong 1 h và pha động trong 1 h với thành phần giống thời điểm bắt đầu tiến hành sắc ký.

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 - 4	80 → 60	20 → 40
4 - 6	60	40

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Thời gian lưu của repaglinid khoảng 3,3 min, của tạp chất E khoảng 5,0 min.

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 E ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất E: Diện tích pic của tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 4,0 g/l được điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Pha động B: Pha động A - acetonitril (300 : 700).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *acetonitril* (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *acetonitril* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1 lọ (6 mg) repaglinid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong 2,0 ml *acetonitril* (TT), lắc siêu âm cho tới khi tan hoàn toàn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel dùng cho sắc ký gắn nhóm alkyl thích hợp với pha động có tỷ lệ pha nước cao (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 20	50 → 7	50 → 93
20 - 30	7	93

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 %.