

GLIMEPIRID

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải gấp hai lần thời gian lưu của pic gliclazid.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của mỗi pic tạp đơn không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Triethylamin - acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (0,1 : 0,1 : 40 : 60). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (60 : 40).

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 khoảng 100 mg gliclazid chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến định mức và lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác khoảng 10 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml acetonitril (TT), sau đó pha loãng với nước vừa đủ 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic gliclazid và pic tạp chất liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gliclazid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ trong gliclazid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

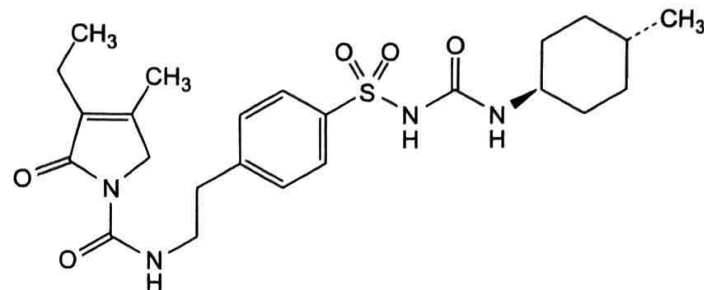
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

80 mg.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

GLIMEPIRID



$C_{24}H_{34}N_4O_5S$

P.t.l: 490,6

Glimepirid là 1-[[4-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolidin-1-carboxamido)-ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-*trans*-(4-methylcyclohexyl)ure, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, tan trong dimethylformamid, khó tan trong methylen clorid, rất khó tan trong methanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glimepirid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và của glimepirid chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn trong dimethylformamid (TT), bốc hơi tới khô rồi tiến hành ghi phổ mới của cần.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được bảo quản ở nhiệt độ không quá 12 °C trong không quá 15 h.

Pha động: Hòa tan 0,5 g natri dihydrophosphat (TT) trong 500 ml nước dùng cho sắc ký (TT) và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT). Thêm 500 ml acetonitril (TT) vào dung dịch thu được, lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (1 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan glimepirid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa các tạp chất B, C và D) có trong một lọ chuẩn trong 2,0 ml dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg glimepirid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (4 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của glimepirid.

Thời gian lưu tương đối so với glimepirid (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của tạp chất C ít nhất là 4,0.

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

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất B không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxamid.

Tạp chất C: Methyl [[4-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]carbamate.

Tạp chất D: 1-[[3-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea.

Tạp chất E: 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-N-[2-(3-sulfamoylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxamid.

Tạp chất F: Methyl [[2-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]carbamate.

Tạp chất G: Methyl [[4-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]methylcarbamate.

Tạp chất H: 1-[[4-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(4-methylphenyl)urea.

Tạp chất I: 1-[[2-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea.

Tạp chất J: 1-[[4-(2-aminoethyl)phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea.

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Pha động: Acid acetic khan - 2-propanol - heptan (1 : 100 : 899).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,8 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg glimepirid chuẩn (có chứa tạp chất A) trong 1 ml methylen clorid (TT) và pha loãng thành 4,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh diol silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo glimepirid chuẩn và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với glimepirid (thời gian lưu khoảng 14 min) của tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất A và pic glimepirid.

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-[[4-[2-[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(cis-4-methylcyclohexyl)urea.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 2).

Hòa tan 0,250 g trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành thử trên 1,0 ml dung dịch thu được, song song tiến hành một mẫu trắng.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký và các dung dịch như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID

Là viên nén chứa glimepirid.

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 glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu tương ứng với phổ của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 7,8.

Dung dịch đệm pH 7,8: Hòa tan 0,58 g kali dihydrophosphat (TT) và 11,11 g dinatri hydrophosphat dihydrat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Thê tích tiêm: 50 μ l.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng, nếu cần, bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ glimepirid khoảng 0,001 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chứa glimepirid chuẩn 0,01 mg/ml trong acetonitril (TT) bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ dung dịch thử.

Bảo quản các dung dịch ở nhiệt độ không quá 12 °C và sử dụng trong vòng 15 h.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glimepirid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

2,0 %; hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 2,0. Tính lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic glimepirid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của glimepirid trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch natri dihydrophosphat dihydrat (TT) 0,1 % và acetonitril (TT), điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (4 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng khoảng 2 mg glimepirid với 8 ml dung môi pha mẫu, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 10,0 ml. Ly tâm và sử dụng lớp dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch có nồng độ glimepirid chuẩn 4 μ g/ml, tạp chất B chuẩn của glimepirid 2 μ g/ml và tạp chất C chuẩn của glimepirid 2 μ g/ml trong dung môi pha mẫu.

Bảo quản các dung dịch ở nhiệt độ không quá 12 °C và sử dụng trong vòng 15 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thê tích tiêm: 10 μ l.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 12 °C.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của glimepirid.

Thời gian lưu tương đối so với glimepirid của tạp chất B khoảng 0,24 và tạp chất C khoảng 0,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C không nhỏ hơn 4,0.

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

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

Diện tích pic của tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp đơn nào khác không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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