

lắc siêu âm khoảng 30 min. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3500 rpm trong 15 min.
Dung dịch thử glimepirid: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử metformin: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 229 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính theo pic metformin không dưới 2000 và tính theo glimepirid không dưới 4000. Hệ số đối xứng của pic metformin không lớn hơn 2,5 và của glimepirid không lớn hơn 2,0. Độ phân giải giữa pic metformin và glimepirid không dưới 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích các pic metformin và glimepirid từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn hỗn hợp và các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn hỗn hợp, các dung dịch thử, hàm lượng $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ trong metformin hydroclorid chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính hàm lượng metformin hydroclorid và glimepirid trong mỗi viên.

Bảo quản

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

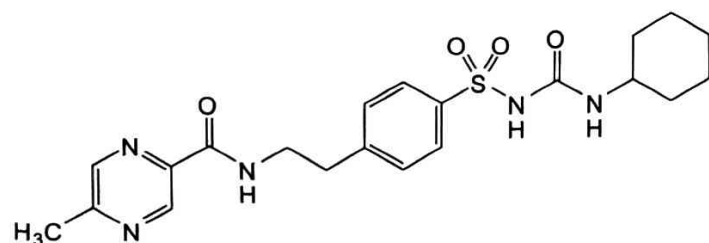
Loại thuốc

Điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

Glimepirid/metformin hydroclorid: 1 mg/250 mg;
1 mg/500 mg; 2 mg/250 mg; 2 mg/500 mg.

GLIPIZID



$C_{21}H_{27}N_5O_4S$

P.t.l: 445,5

Glipizid là 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[(5-methylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]urea, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid và aceton, tan trong các dung dịch kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B và C.

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

B. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm. Phổ thu được có hấp thụ cực đại ở các bước sóng 226 nm và 274 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ A_{226}/A_{274} từ 2,0 đến 2,4.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Acid formic khan - ethyl acetat - methylen clorid* (25 : 25 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg glipizid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

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

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 25 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng tới vạch bằng *dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M* (TT), lắc đều.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 12,5 mg tạp chất A chuẩn của glipizid trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 25 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2) với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoại trừ pic chính và pic tạp chất A, không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ, ngoại trừ pic chính và pic tạp chất A, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Ghi chú:

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

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 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M đã được điều chỉnh đến pH 6,00 ± 0,05 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M - methanol (55 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và pha loãng đến vạch bằng dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg glipizid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và pha loãng đến vạch bằng dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng glipizid chuẩn và một lượng tạp chất A chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml glipizid và 2,5 µg/ml tạp chất A.

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 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, số đĩa lý thuyết tính trên pic glipizid không được nhỏ hơn 2000 và độ phân giải giữa pic glipizid và pic tạp chất A ít nhất phải bằng 1,5.

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

Tính hàm lượng phần trăm glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, trong chế phẩm 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.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLIPIZID

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa glipizid.

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.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Toluene - ethyl acetat - acid formic 98 % (5 : 3 : 2).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg glipizid và chuyển vào ống ly tâm có nút mài, thêm 10 ml methanol (TT) và lắc mạnh. Ly tâm, sử dụng lớp dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch glipizid chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Để khô ngoài không khí và triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi di chuyển được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và sấy ở 80 °C trong 30 min. Để nguội, phun dung dịch natri hypoclorit 0,5 % (TT) và để khô ngoài không khí. Tiếp tục phun với ethanol 96 % (TT), để khô, phun với hỗn hợp mới pha gồm dung dịch hồ tinh bột - dung dịch kali iodid 1 % (1 : 1). Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết chính có cùng R_f và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic glipizid trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 250 ml nước, thêm 77 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 M và 500 ml nước. Điều chỉnh pH với dung dịch natri hydroxyd