

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 %).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn, kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cho 1 viên vào bình định mức 10 ml, thêm 1 ml nước, lắc cho rã viên. Thêm 8 ml dung môi pha mẫu, siêu âm 15 min, thêm tiếp dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều và lọc. Pha loãng dịch lọc thu được (nếu cần) bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ glimepirid khoảng 0,1 mg/ml.

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

Định lượng

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* (9 : 1).

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 10 mg glimepirid, thêm 80 ml dung môi pha mẫu, siêu âm 15 min và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Ly tâm và sử dụng lớp dịch trong.

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

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa glimepirid chuẩn 0,1 mg/ml, tạp chất B chuẩn của glimepirid 0,02 mg/ml và tạp chất C chuẩn của glimepirid 0,02 mg/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 (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm. Dùng detector diode array trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 340 nm cho Định tính B.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 12 °C.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C không nhỏ hơn 1,5. 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 2,0 %; hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 2,0. Tính hàm lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, trong chế phẩm

VIÊN NÉN GLIMEPIRID VÀ METFORMIN

dựa vào diện tích pic glimepirid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID VÀ METFORMIN

Là viên nén chứa glimepirid 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:

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

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, dung dịch thử phải cho hai pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic glimepirid và metformin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan của glimepirid (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch *natri laurylsulfat* 0,5 %.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn gốc glimepirid: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg hoặc 50 mg metformin hydroclorid (tương ứng với viên chứa 250 mg hoặc 500 mg metformin hydroclorid) vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 30 ml môi trường hòa tan, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm 5,0 ml hoặc 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc glimepirid (tương ứng với viên chứa 1 mg hoặc 2 mg glimepirid), thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Định lượng glimepirid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với Điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính theo