

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

pic glimepirid không dưới 4000. Hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glimepirid từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0%.

Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic glimepirid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính lượng glimepirid hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ hòa tan của metformin (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M.

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. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng 233 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, đã hòa tan theo A (1 %; 1cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %; 1 cm) ở bước sóng 233 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

1-Cyanoguanidin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 1,7 % được chỉnh pH đến 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 10 mg 1-cyanoguanidin và chuyển vào bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 30 ml nước và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 200 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg metformin hydroclorid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm trong 30 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel gắn với các nhóm acid benzen sulfonic (Partisphere 5 μ SCX là phù hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, trên sắc ký đồ thu được, pic tương ứng với 1-cyanoguanidin không được có diện tích pic lớn hơn diện tích pic 1-cyanoguanidin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Độ đồng đều hàm lượng glimepirid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn gốc metformin, dung dịch chuẩn gốc glimepirid và dung dịch chuẩn hỗn hợp như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Chuyển một viên nén vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm khoảng 60 min để hòa tan. Để nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3500 rpm trong 15 min. Pha loãng 5,0 ml dịch trong thành 25,0 ml với pha động, trộn đều. Tiến hành tương tự với 9 viên còn lại.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Thay đổi tỉ lệ pha động nếu cần để đạt được độ thích hợp hệ thống như ở mục Định lượng. Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn hỗn hợp và các dung dịch thử. Từ diện tích pic glimepirid thu được từ dung dịch chuẩn hỗn hợp, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính hàm lượng glimepirid có trong mỗi viên.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,001 M - triethylamin (500 : 500 : 0,1). Điều chỉnh đến pH 6,1 ± 0,1 với dung dịch acid acetic 10 %.

Dung dịch chuẩn gốc metformin: Cân chính xác khoảng 25 mg metformin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc glimepirid: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Hút 5,0 ml chuẩn gốc metformin hydroclorid và 5,0 ml hoặc 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc glimepirid (tương ứng với viên chứa 1 mg hoặc 2 mg glimepirid) vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch.

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với một viên vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và

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.

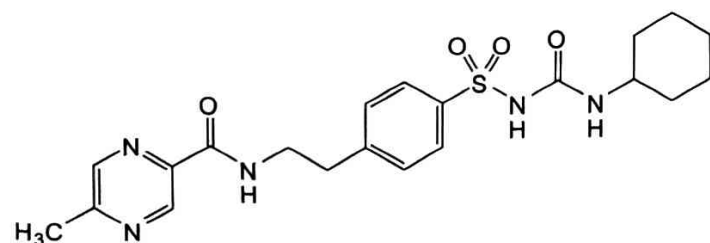
Loại thuốc

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.