

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

0,2 M hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,2 M đến pH $6,8 \pm 0,1$. Pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian thử quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg glipizid chuẩn, thêm 5 ml methanol (TT) và lắc siêu âm để hòa tan, thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ glipizid tương đương nồng độ trong dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký, dung dịch đệm, pha động, dung dịch chuẩn được chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Chuyển một viên vào bình định mức thích hợp, thêm dung dịch đệm khoảng một nửa thể tích bình định mức, lắc cơ học khoảng 10 min, để viên rã hết. Thêm tiếp methanol (TT) đến khoảng 4/5 thể tích bình định mức, tiếp tục lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng với methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều để thu được dung dịch có nồng độ glipizid khoảng 0,05 mg/ml. Lọc. Tiếp tục thực hiện như vậy với 9 viên nữa.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn, tính hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong viên.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch đệm như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng tạp chất A của glipizid hòa tan trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 50 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20 mg glipizid chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan bằng methanol (TT), thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc và thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm.

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử ở mục Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,2 và glipizid là 1,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 5 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, từ diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn, tính phần trăm hàm lượng tạp chất A, nếu có, trong viên so với hàm lượng glipizid tìm thấy trong viên ở mục Định lượng. Hàm lượng tạp chất A không được lớn hơn 2,0 %.

Ghi chú:

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,8 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh pH đến $6,0 \pm 0,05$ bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M.

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của glipizid chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/ml. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với dung dịch đệm.

Dung dịch thử: 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 5 mg glipizid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, lắc đều, tiếp tục lắc siêu âm khoảng 15 min, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 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: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.

Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

5 mg; 10 mg.