

DUNG DỊCH IOD 1 %

Cẩn không bay hơi

Không được quá 0,1%.

Cân chính xác 1,00 g chế phẩm vào bát sứ đã cân bì, đun trên cách thủy cho đến khi iod bay hơi hết. Sấy cân ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cân còn lại không được quá 1 mg.

Định lượng

Trong một bình nón nút mài, hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch kali iodid 20 %* và 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Khi chế phẩm tan hết, thêm 50 ml nước. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* vào lúc cuối định lượng. 1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,69 mg iod.

Bảo quản

Trong lọ thủy tinh màu, có nút thủy tinh kín, để ở nơi mát.

Loại thuốc

Sát khuẩn, kháng giáp.

Chế phẩm

Dung dịch iod 1 %, cồn iod 1 %, cồn iod 5 %.

DUNG DỊCH IOD 1 %

Dung dịch Lugol

Công thức điều chế

Iod	1 g
Kali iodid	2 g

Nước tinh khiết (mới đun sôi để nguội) vđ 100 ml
Hòa tan kali iodid và iod trong khoảng 3 ml nước, khuấy kỹ cho tan hết, sau đó thêm nước vừa đủ 100 ml.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của iod, I, và hàm lượng của kali iodid, KI, từ 95,0 % đến 105 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, màu đỏ sẫm, mùi iod.

Định tính

A. Nhỏ 1 giọt chế phẩm vào 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* sẽ xuất hiện màu xanh tím.
B. Lấy vài ml chế phẩm cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho khô và đốt nhẹ cho bay hết iod tự do. Hòa tan cặn vào một ít nước. Dung dịch thu được phải cho các phản ứng của ion kali và iodid (Phụ lục 8.1).

Định lượng

Iod: Lấy chính xác 20 ml chế phẩm, thêm 10 ml nước. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*. Vào lúc gần cuối chuẩn độ, khi dung dịch đã rất nhạt màu, thêm vài giọt *dung dịch hồ tinh bột (TT)*.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,69 mg I.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Kali iodid: Lấy chính xác 10 ml chế phẩm, thêm 20 ml nước, 40 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ)* cho đến khi màu nâu sẫm chuyển sang nâu nhạt, thêm 1 ml *dung dịch amaranth S 0,2 % (TT)* rồi tiếp tục chuẩn độ chậm cho đến khi màu đỏ chuyển sang vàng nhạt.

Số gam kali iodid chứa trong 100 ml chế phẩm được tính bằng công thức:

$$0,166 \times \left(n_1 - \frac{n_2}{4} \right)$$

Trong đó:

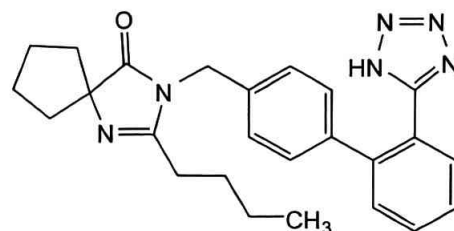
n_1 là số ml *dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ)*.

n_2 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* đã dùng trong phép định lượng iod.

Bảo quản

Chế phẩm bảo quản trong chai thủy tinh màu, nút kín, để ở nơi mát.

IRBESARTAN



$C_{25}H_{28}N_6O$

P.t.l: 428,5

Irbesartan là 2-butyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{25}H_{28}N_6O$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

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

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của irbesartan chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và của irbesartan chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol (TT)*, bay hơi dung môi tới khô bằng cách sấy ở 60 °C và ghi lại phổ mới của các cặn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 thể tích *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 9 thể tích *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *natri hydroxyd* (TT) 0,42 % trong nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg *natri azid* (TT) (muối natri của tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,25 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (0,25 m × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt trao đổi anion có tính kiềm mạnh dùng cho sắc ký (8,5 μm).

Detector: Điện hóa với độ nhạy 3 μS, dùng bộ khử tự phục hồi anion.

Trung hòa chất tách: Theo phương pháp hóa học hoặc theo phương pháp điện hóa.

Phương pháp hóa học: Bằng việc lưu thông liên tục dung môi trung hòa trong một màng vi lọc, quá trình thực hiện trước khi tiến hành phát hiện tại detector. Dung môi trung hòa: *Dung dịch acid sulfuric* 0,025 M (TT). Tốc độ dòng: 10 ml/min. Áp suất: Tương đương khoảng 100 kPa.

Phương pháp điện hóa: Có thể dùng dòng điện, ví dụ dòng 300 mA.

Thể tích tiêm: 200 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu với thời gian chạy sắc ký là 25 min.

Thời gian lưu của tạp chất B khoảng 14 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất B.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (10 ppm).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* (TT₁) - dung dịch đệm pH 3,2 (33 : 67).

Dung dịch đệm pH 3,2: Hỗn hợp 5,5 ml *acid phosphoric* (TT) và 950 ml nước, chỉnh đến pH 3,2 bằng *triethylamin* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol* (TT₂) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml với *methanol* (TT₂). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *methanol* (TT₂).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất A chuẩn của irbesartan trong *methanol* (TT₂) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *methanol* (TT₂).

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 (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của irbesartan.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với irbesartan (thời gian lưu khoảng 23 min): tạp chất A khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của irbesartan ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp đơn 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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(pentanoylamino)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]cyclopentancarboxamid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Hỗn hợp dung môi: *Aceton - methanol* (20 : 80).

Lấy 0,25 g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 8.

Dùng 0,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 42,85 mg C₂₅H₂₈N₆O.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN IRBESARTAN

Là viên nén chứa irbesartan.

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 irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 1 viên, thêm 10 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm khoảng 10 min, lọc qua màng lọc 0,45 μ m, làm bay hơi dịch lọc đến khô với dòng khí nitrogen. Lấy khoảng 1 mg cân trộn đều với khoảng 250 mg *kali bromid* (TT) và dập thành viên nén. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân phân tán trong *kali bromid* phải phù hợp với phổ hồng ngoại của irbesartan chuẩn thực hiện trong cùng điều kiện.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg irbesartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol* (TT) để hòa tan sau đó thêm dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT) đến thể tích, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được với dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ irbesartan tương đương với nồng độ irbesartan của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 244 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{28}N_6O$ trong irbesartan chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, ghi lại diện tích pic đáp ứng và tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,2 % và tổng lượng tạp chất không được quá 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 5,5 ml *acid phosphoric* (TT) trong khoảng 950 ml nước. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *triethylamin* (TT). Thêm nước vừa đủ 1000 ml, lắc đều.

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch đệm (40 : 60). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch phân giải: Cân chính xác một lượng irbesartan chuẩn và tạp chất A chuẩn của irbesartan và hòa tan trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 37,5 mg irbesartan chuẩn, hòa tan trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *methanol* (TT).

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 150 mg irbesartan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm 15 min. Để nguội và thêm *methanol* (TT) đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng *methanol* (TT).

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic irbesartan và pic tạp chất A chuẩn của irbesartan không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic irbesartan không được lớn hơn 1,5 %.

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

Tính hàm lượng irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{28}N_6O$ trong irbesartan chuẩn.