

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.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

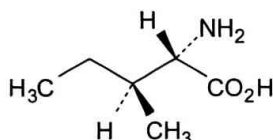
Loại thuốc

Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

ISOLEUCIN



$C_6H_{13}NO_2$

P.t.l: 131,2

Isoleucin là acid (2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{13}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Chế phẩm thu được từ sản phẩm lên men, chiết xuất hoặc thủy phân protein.

Tính chất

Bột kết tinh hay dạng bông màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong dung dịch acid vô cơ loãng và trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

B. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và 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 VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +40,0° đến +43,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Các chất dương tính với ninhydrin

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 50 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg isoleucin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg isoleucin chuẩn và 10 mg valin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT) và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong khoảng 15 min. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1), bắt kỳ vết phụ nào ngoài vết chính, không được lớn hơn hay đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách biệt rõ ràng.

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.

Sulfat

Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 3 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 15 ml bằng nước cất (TT).

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).

Lấy 50 mg chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp B. Dùng 0,1 ml dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4 (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT) và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml nước và lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dùng 0,25 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8.