

ISONIAZID

Dùng 0,25 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 3 ml acid formic khan (TT), thêm 30 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành làm mẫu trắng.
1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 13,12 mg C₆H₇N₃O.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

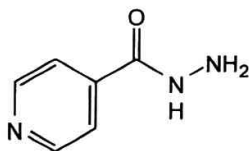
Loại thuốc

Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

ISONIAZID



C₆H₇N₃O

P.t.l: 137,1

Isoniazid là pyridin-4-carbohydrazid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₆H₇N₃O, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

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 isoniazid chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 10 ml dung dịch vanilin (TT) 1 % trong nước ấm, để yên và cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh, kết tủa vàng tạo thành, tủa này sau khi kết tinh lại bằng 5 ml ethanol 70 % (TT) và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, có điểm chảy từ 226 °C đến 231 °C (Phụ lục 6.7).

C. Điểm chảy: 170 °C đến 174 °C (Phụ lục 6.7).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch A: Thêm acetonitril (TT) vào 2 ml benzaldehyd (TT) để thu được 100 ml hỗn hợp dung môi. Sử dụng dung dịch này trong vòng 4 h sau khi pha.

Pha động: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 1,0 ml nước, thêm 5,0 ml dung dịch A và lắc kỹ. Để 45 min để quá trình tạo dẫn xuất diễn ra hoàn toàn [hydrazin (tạp chất E) phản ứng với benzaldehyd tạo thành benzaldehyd azin] và pha loãng thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20,0 mg hydrazin sulfat (tương đương với 4,925 mg tạp chất E) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 2,5 ml dung dịch A và lắc kỹ. Để 45 min để quá trình tạo dẫn xuất diễn ra hoàn toàn và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 7,5 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của benzaldehyd azin (thời gian lưu của benzaldehyd azin khoảng 14 min).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất E dựa vào nồng độ của hydrazin sulfat trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất E: Không được quá 15 ppm.

Ghi chú:

Tạp chất E: Hydrazin.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong 950 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 6,9 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT), thêm 30 mg triethanolamin (TT) và thêm nước dùng cho sắc ký (TT) vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Methanol - dung dịch đệm (3 : 97).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg acid isonicotinic (TT) (tạp chất A), 5 mg isonicotinamid (TT) (tạp chất B) và 5 mg nicotinoyl hydrazid (TT) (tạp chất D) trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 266 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 12	100	0
12 - 20	100 → 85	0 → 15
20 - 28	85	15

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

Thời gian lưu tương đối so với isoniazid (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 1,15; tạp chất B khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,8; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất D so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất D và pic isoniazid.

Nhân diện tích pic với hệ số hiệu chỉnh của tạp chất A là 1,4 và tạp chất B là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của isoniazid trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid pyridin-4-carboxylic (acid isonicotinic).

Tạp chất B: Pyridin-4-carboxamid (isonicotinamid).

Tạp chất C: Pyridin-4-carbonitril (isonicotinonitril).

Tạp chất D: Pyridin-3-carbohydrazid (nicotinoyl hydrazid).

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 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 100 ml nước, 20 ml acid hydrochloric (TT), 0,2 g kali bromid (TT) và 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Chuẩn độ từ từ bằng dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ), lắc liên tục cho tới khi màu đỏ biến mất. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) tương đương với 3,429 mg $C_6H_7N_3O$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén, viên phối hợp, thuốc tiêm, sirô.

VIÊN NÉN ISONIAZID

Là viên nén chứa isoniazid.

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 isoniazid, $C_6H_7N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 20 mg isoniazid, thêm 200 ml nước, lắc kỹ để hòa tan, lọc. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), thêm nước đến định mức, lắc đều. Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được so sánh với dung dịch isoniazid chuẩn có cùng nồng độ. Phổ tử ngoại của dung dịch thử phải có các cực đại và cực tiểu tương ứng với phổ tử ngoại của dung dịch đối chiếu.

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