

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 đơn 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.

ISOSORBID DINITRAT HỖN HỢP

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ isoniazid tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 263 nm (Phụ lục 4.1).

Tính lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Điều chỉnh dung dịch kali dihydro-phosphat 0,1 M (TT) đến pH 6,9 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Thêm 30 mg triethanolamin (TT) vào 1000 ml dung dịch thu được, trộn đều (dung dịch có nồng độ 0,2 mM triethanolamin).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn trong pha động có nồng độ 0,32 mg/ml.

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 32 mg isoniazid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc siêu âm trong 10 min để hòa tan. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động vừa đủ đến vạch, ly tâm trong 5 min. Lọc dịch trong qua màng lọc 0,45 μ m.

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng (k') của pic isoniazid không nhỏ hơn 2,35; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic isoniazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm isoniazid, $C_6H_7N_3O$, trong viên dựa vào diện tích pic isoniazid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Bảo quản

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

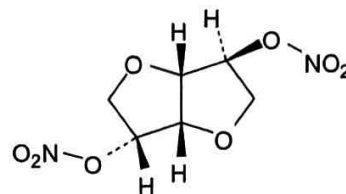
Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg; 300 mg.

ISOSORBID DINITRAT HỖN HỢP



$C_6H_8N_2O_8$

P.t.l: 236,1

Isosorbide dinitrat là 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5- dinitrat. Isosorbide dinitrat hỗn hợp là hỗn hợp khô của isosorbide dinitrat với lactose monohydrat hoặc manitol, phải chứa từ 95,0 % đến 105,0 % lượng ghi trên nhãn của 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5-dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$.

Thận trọng: Isosorbide dinitrat không pha trộn có thể nổ khi tiếp xúc với nhiệt hoặc khi có va chạm. Cần hết sức thận trọng khi tiếp xúc và chỉ thao tác với lượng rất nhỏ.

Tính chất

Isosorbide dinitrat không pha trộn là bột kết tinh mịn, màu trắng hay gần như trắng.

Isosorbide dinitrat không pha trộn rất khó tan trong nước, rất tan trong acetone, hơi tan trong ethanol 96 %.

Độ tan của isosorbide dinitrat hỗn hợp phụ thuộc vào bản chất tá dược pha trộn và tỷ lệ isosorbide dinitrat trong hỗn hợp.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được từ phép thử định tính D, chuẩn bị dưới dạng đĩa nén phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của isosorbide dinitrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Metylen clorid - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 10 mg isosorbide dinitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 5 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lắc một lượng isosorbide dinitrat chuẩn tương ứng với 10 mg isosorbide dinitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 5 min và lọc.