

VIÊN NÉN PYRAZINAMID

Là viên nén chứa pyrazinamid.

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 pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g pyrazinamid với 20 ml *ethanol* (TT), lọc, bốc hơi dịch lọc tới khô và sấy căn ở 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của căn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của pyrazinamid.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyrazinamid với 50 ml *nước* và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có 2 cực đại ở bước sóng 268 nm và 310 nm.

C. Đun sôi một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg pyrazinamid với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 5 M (TT), sẽ có mùi amoniac bay ra.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* để có nồng độ khoảng 10 µg pyrazinamid trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong *nước*.

Tính lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, được hòa tan từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng pyrazinamid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - *nước* - *n-butanol* (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g pyrazinamid với 50 ml hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (9 : 1), lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và hòa tan căn trong hỗn hợp dung môi trên thành 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 500 thể tích bằng hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (9 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

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 0,1 g pyrazinamid cho vào bình định mức 500 ml, thêm 200 ml *nước*, để yên 10 min, thỉnh thoảng lắc, sau đó lắc siêu âm trong 10 min rồi thêm *nước* đến định mức. Lắc đều, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với *nước* thành 100,0 ml, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Tính hàm lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, trong viên từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

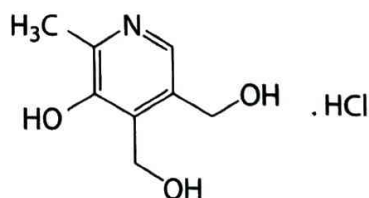
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

PYRIDOXIN HYDROCLORID

Vitamin B₆



$C_8H_{11}NO_3.HCl$

P.t.l: 205,6

Pyridoxin hydroclorid là (5-hydroxy-6-methylpyridin-3,4-diyl) dimethanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_{11}NO_3.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong *nước*, khó tan trong *ethanol* 96 %.

Chảy ở khoảng 205 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Dung dịch A: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch B: Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch C: Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat 0,025 M (TT).

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch B trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở bước sóng từ 288 nm đến 296 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng với cực đại hấp thụ từ 425 đến 445.

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch C trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ, một cực đại ở bước sóng từ 248 nm đến 256 nm và một cực đại ở bước sóng từ 320 nm đến 327 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng với các cực đại hấp thụ lần lượt là 175 đến 195 và 345 đến 365.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - tetrahydrofuran - acetone (9 : 13 : 13 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml thu được thành 10 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g pyridoxin hydroclorid chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch natri carbonat (TT) 5 % trong hỗn hợp ethanol 96 % - nước (30 : 70). Để khô ngoài không khí, phun dung dịch dicloroquinonclorimid (TT) 0,1 % trong ethanol 96 % (TT) và quan sát ngay.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 2,4 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất A chuẩn của pyridoxin và 2,5 mg 4-deoxypyridoxin hydroclorid (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

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 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pyridoxin.

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

Thời gian lưu tương đối so với pyridoxin (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất B khoảng 1,9.

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 và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Độ tinh hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 1,5.

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

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Bò qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 6-methyl-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridin-7-ol.

Tạp chất B: 5-(hydroxymethyl)-2,4-dimethylpyridin-3-ol.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo Phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 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

Để tránh nhiệt độ cao quá trong môi trường phản ứng, khi chuẩn độ phải luôn khuấy đều và dừng ngay khi đạt điểm kết thúc.

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 50 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)*.

Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 20,56 mg $C_8H_{11}NO_3.HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM PYRIDOXIN HYDROCLORID

Thuốc tiêm vitamin B₆

Là dung dịch vô khuẩn của pyridoxin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

Dung dịch A: Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg pyridoxin hydroclorid, pha loãng với *nước* thành 100 ml.

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.

B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với *nước* thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch natri acetat 20 % (TT)*, 1 ml *nước* và 1 ml *dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol*, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml *nước* bằng 1 ml *dung dịch acid boric 4 %*, không có màu xanh xuất hiện.

C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, màu đỏ phai dần.

pH

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/mg pyridoxin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g pyridoxin hydroclorid, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 500,0 ml, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, trong thuốc tiêm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng

2,5 %; 5,0 % và 10,0 %.

VIÊN NÉN PYRIDOXIN HYDROCLORID

Viên nén vitamin B₆

Là viên nén chứa pyridoxin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây: