

Định lượng isoniazid và pyrazinamid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - dung dịch kali dihydrophosphat 1 M - acetonitril (860 : 100 : 40).

Dung dịch chuẩn: Hút 3,0 ml dung dịch chuẩn gốc ở mục Định lượng rifampicin hòa tan vào bình định mức 20 ml, thêm 3 ml dung dịch dikali hydrophosphat 1 M và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 3,0 ml dịch lọc vào bình định mức 20 ml, thêm 3 ml dung dịch dikali hydrophosphat 1 M và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic isoniazid và pic pyrazinamid không nhỏ hơn 4. Hệ số đối xứng của pic isoniazid và pic pyrazinamid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Từ diện tích các pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn, tính lượng isoniazid và pyrazinamid trong viên hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, và 75 % (Q) lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1 L nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động A: Dung dịch đệm - acetonitril (96 : 4).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (55 : 45).

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn hỗn hợp của rifampicin chuẩn, isoniazid chuẩn và pyrazinamid chuẩn trong hỗn hợp dung dịch đệm - methanol (96 : 4) có nồng độ chính xác tương ứng lần lượt với khoảng 0,08R mg/ml, 0,08 mg/ml và 0,08P mg/ml (R là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của rifampicin và isoniazid trong viên. P là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của pyrazinamid và isoniazid trong viên). Dung dịch thu được sử dụng trong vòng 10 min.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao phim nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 4 ml methanol (TT), lắc siêu âm 5 min. Tiếp tục thêm khoảng 80 ml dung

dịch đệm và lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc. Dung dịch thu được sử dụng trong vòng 2 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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)	Điều kiện rửa giải
0	100	0	Cân bằng cột
0 - 5	100	0	Đẳng dòng
5 - 6	100 → 0	0 → 100	Gradient tuyến tính
6 - 15	0	100	Đẳng dòng

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của các pic isoniazid, pyrazinamid và rifampicin khoảng 0,7, 1,0 và 1,8. Độ phân giải giữa hai pic isoniazid và pyrazinamid không nhỏ hơn 4. Hệ số đối xứng của các pic isoniazid, pyrazinamid và rifampicin không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Từ diện tích các pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ trong rifampicin chuẩn, hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn, tính hàm lượng rifampicin, isoniazid và pyrazinamid trong viên.

Bảo quản

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

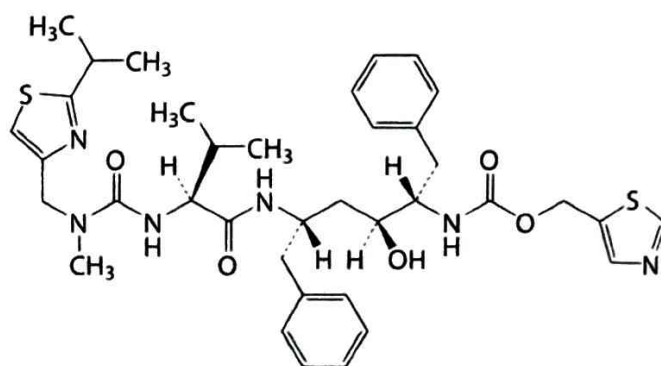
Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Viên nén bao phim chứa 150 mg rifampicin, 75 mg isoniazid, 400 mg pyrazinamid; hoặc 120 mg rifampicin, 50 mg isoniazid, 300 mg pyrazinamid.

RITONAVIR



$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

P.t.l: 721,0

Ritonavir là thiazol-5-ylmethyl [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[[(2*S*)-3-methyl-2-[[methyl[[2-(1-methylethyl)thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]carbamate, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình.
Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methanol và dicloromethan, hơi tan trong aceton và rất khó tan trong acetonitril.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 ritonavir chuẩn.

Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng rẽ chế phẩm và ritonavir chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol* (TT), kết tinh bằng cách thêm vừa đủ *nước* từng giọt một, lọc và để bay hơi dung môi trong khoảng 1 h rồi ghi phổ hồng ngoại mới.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chế phẩm nồng độ 40 µg/ml trong *methanol* (TT) đo trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 280 nm (Phụ lục 4.1) phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 240 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại có giá trị từ 116 đến 128.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan và pha loãng chế phẩm trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan và pha loãng ritonavir chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng một dòng khí mát, sau đó kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và kích thước.

Góc quay cực riêng

Từ +7° đến +10°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm 20,0 mg/ml trong *methanol* (TT), đo ở 20 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 4,0: Hòa tan 7,8 g *natri dihydrophosphat* (TT) và 1,88 g *natri hexansulfonat* (TT)

trong 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 - nước (35 : 28 : 37).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 - nước (70 : 28 : 2).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 0,5 mg/ml trong pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng pha động A để được dung dịch có nồng độ 0,5 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hút 5 ml dung dịch thử, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %* (TT), đun trong cách thủy trong 20 min.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: ở 35 °C

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 20	70	30	Đẳng dòng
20 - 30	70 → 0	30 → 100	Thay đổi tuyến tính
30 - 40	0	100	Đẳng dòng
40 - 45	0 → 70	100 → 30	Thay đổi tuyến tính
45 - 50	70	30	Đẳng dòng - cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic chính (thời gian lưu khoảng 22 min) và pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 0,8 không được nhỏ hơn 3,5; độ phân giải giữa pic chính và pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 1,5 không được nhỏ hơn 9,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong cả pha động A và pha động B hoặc điều chỉnh chương trình dung môi.

Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là pha động A, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Không được có quá hai pic tạp chất có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Không được có quá 4 pic tạp chất có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic tạp chất 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 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ 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; 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,25 g chế phẩm, hòa tan trong 30 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 36,05 mg C₃₇H₄₈N₆O₅S₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

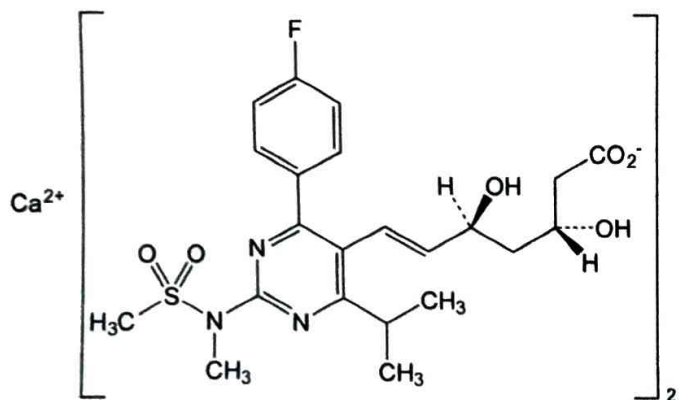
Loại thuốc

Ức chế enzyme protease, kháng virus HIV.

Chế phẩm

Nang.

ROSUVASTATIN CALCI



C₄₄H₅₄CaF₂N₆O₁₂S₂

P.t.l: 1001

Rosuvastatin calci là calci bis[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat], phải chứa

từ 97,0 % đến 102,0 % C₄₄H₅₄CaF₂N₆O₁₂S₂, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Khó tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol khan.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 1 % (tt/tt) - nước (29 : 1 : 70).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 1 % (tt/tt) - nước (75 : 1 : 24).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 35,0 mg chế phẩm trong 12 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 35,0 mg rosuvastatin calci chuẩn trong 12 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 7 mg rosuvastatin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B và C) trong 2,5 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Tốc độ dòng: 0,75 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 - 30	100	0
30 - 50	100 → 60	0 → 40
50 - 60	60 → 0	40 → 100
60 - 70	0	100