

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

RUTIN

độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử, ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic roxithromycin. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), tổng diện tích tất cả các pic tạp không được lớn hơn 4,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và bỏ qua các pic tá được có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn hoặc bằng 0,3.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 6,5 bằng triethylamin - acetonitril (65 : 35).

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên (đã loại bỏ lớp bao phim nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động 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 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn.

Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0; độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn 1,0; độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch

thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

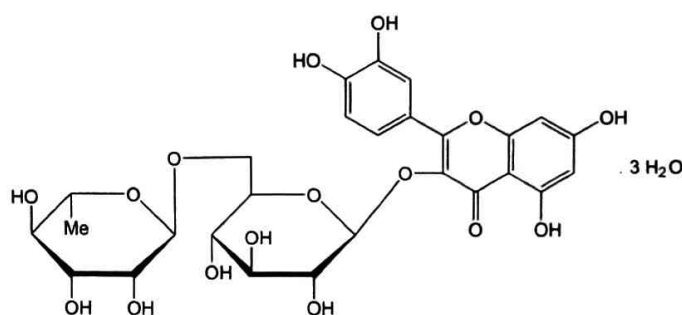
Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 75 mg; 150 mg.

RUTIN

Rutosid, vitamin P



$C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$

P.t.l: 665,0

Rutin là 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon 3-rutinosid, một glucosid chiết được từ nụ hoa cây Hòe (*Sophora japonica* L.), họ Đậu (Fabaceae), hoặc từ nhiều cây khác thuộc các họ thực vật khác nhau, phải chứa từ 95,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{30}O_{16}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hay vàng lục.

Tan trong methanol và trong các dung dịch hydroxyd kiềm, hơi tan trong ethanol, thực tế không tan trong nước và dicloromethan.

Định tính

Có thể thử một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 rutin chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, lọc nếu cần. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng methanol (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ bước sóng 210 nm đến 450 nm, dung dịch phải cho hai cực đại hấp thụ ở 257 nm và 358 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại 358 nm phải từ 305 đến 330, tính theo chế phẩm khan.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *n-Butanol - acid acetic khan - nước - methyl ethyl ceton - ethyl acetat* (5 : 10 : 10 : 30 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg rutin chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp gồm 7,5 ml *dung dịch kali fericyanid 1 %* (TT) và 2,5 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 %* (TT). Quan sát bản mỏng trong vòng 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol 96 %* (TT). Thêm 1 g *kẽm* (TT) và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 %* (TT), sẽ xuất hiện màu đỏ.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *2-propanol* (TT). Lắc trong 15 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng *2-propanol* (TT), lọc. Độ hấp thụ của dịch lọc ở các bước sóng trong khoảng từ 450 nm đến 800 nm không được quá 0,10.

Các chất không tan trong methanol

Không được quá 3 %.

Lắc 2,5 g chế phẩm với 50 ml *methanol* (TT) ở 20 °C đến 25 °C trong 15 min. Lọc qua phễu lọc thủy tinh có độ xốp 1,6 đã được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min và để nguội trong bình hút ẩm rồi cân bì. Rửa phễu lọc 3 lần với 20 ml *methanol* (TT). Sấy phễu lọc ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Khối lượng cân thu được không được quá 75 mg.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hỗn hợp gồm 5 thể tích *tetrahydrofuran* (TT) và 95 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 1,56 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: Hỗn hợp gồm 40 thể tích *tetrahydrofuran* (TT) và 60 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 1,56 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 20 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg rutin chuẩn trong 10,0 ml *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng pha động B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

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 - 10	50 → 0	50 → 100
10 - 15	0	100
15 - 16	0 → 50	100 → 50
16 - 20	50	50

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với rutin (thời gian lưu khoảng 7 min) như sau: Tạp chất B (*kaempferol 3-rutinosid*) khoảng 1,1; tạp chất A (*isoquercitrosid*) khoảng 1,2; tạp chất C (*quercetin*) khoảng 2,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic rutin và pic tạp chất B ít nhất là 2,5.

Xác định vị trí các tạp chất bằng cách so sánh với sắc ký đồ thu được của rutin chuẩn.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,8 và tạp chất C là 0,5.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Nước

Từ 7,5 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 20 ml *dimethylformamid* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamonihydroxyd 0,1 M* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch tetrabutylamonihydroxyd 0,1 M* (CĐ), tương đương với 30,53 mg $C_{27}H_{30}O_{16}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Loại thuốc

Bảo vệ thành mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN RUTIN

Là viên nén chứa rutin.

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 rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 rutin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,05 g rutin, thêm 20 ml *ethanol* 90 % nóng. Lắc kỹ để hòa tan rutin. Lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt *acid hydrochloric đậm đặc (TT)* và một lượng nhỏ *kẽm bột (TT)*. Dung dịch chuyển sang màu đỏ.

Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt *dung dịch sắt (III) clorid* 3 % sẽ xuất hiện màu nâu hơi lục.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran* (10 : 70 : 20).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định mức 50 ml, thêm 35 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min và thêm *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

VIÊN NÉN RUTIN VÀ ACID ASCORBIC

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

Tính hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ trong rutin chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 50 mg, 100 mg.

VIÊN NÉN RUTIN VÀ ACID ASCORBIC

Viên nén Rutin C

Là viên nén bao đường có chứa đồng lượng rutin và acid ascorbic.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid ascorbic, $C_6H_8O_6$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên đã loại bỏ lớp bao tương ứng với 0,2 g acid ascorbic, thêm 20 ml *nước*, lắc kỹ trong 5 min, lọc. Cẩn để định tính rutin, dịch lọc (A) để định tính acid ascorbic.

A. Rửa cán ở trên 3 lần, mỗi lần với 10 ml *nước*. Chuyển giấy lọc cùng cán vào cốc có mỏ, thêm 10 ml *ethanol (TT)* nóng, khuấy kỹ, lọc (dịch lọc B). Lấy 3 ml dịch lọc B, thêm 5 giọt *acid hydrochloric (TT)* và khoảng 10 mg *kẽm bột (TT)*, màu của dung dịch chuyển dần sang đỏ.

B. Lấy 5 ml dịch lọc B, thêm 1 giọt *dung dịch sắt (III) clorid* 3 % (TT) xuất hiện màu nâu hơi lục.

C. Lấy 5 ml dịch lọc A, thêm 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat* 2 % (TT), để yên sẽ xuất hiện tủa xám đen.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi triển khai: *Ethanol* - *nước* (120 : 20).

Dung dịch thử: Lấy 5 ml dịch lọc A, pha loãng thành 10 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic đối chiếu 0,5 %.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.