

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.

Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 2,61 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Giới hạn: Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxid không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu gio quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphat [được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,02 g kali dihydrophosphat (TT) và 6,2 g dikali hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT)] để thu được dung dịch có nồng độ 20 μ g/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng dung dịch đệm phosphat làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Loại bỏ vỏ bao của 20 viên. Cân xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml methanol (TT).

NANG RIFAMPICIN VÀ ISONIAZID

Thêm methanol (TT) đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

NANG RIFAMPICIN VÀ ISONIAZID

Là nang cứng chứa rifampicin và isoniazid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 90,0 % đến 130,0 %, so với lượng ghi trên nhãn.

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

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - acid acetic băng (100 : 1).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 120 mg rifampicin với 20 ml methanol (TT) và lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích aceton (TT) và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị dung dịch rifampicin chuẩn có nồng độ 6 mg/ml trong methanol (TT). Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích aceton (TT) và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 3 mg/ml trong methanol (TT). Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích aceton (TT) và trộn đều.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 15,3 g dikali hydrophosphat (TT) và 80,0 g kali dihydrophosphat (TT) vào bình định mức 1 L, hòa tan và pha loãng bằng nước cất vừa đủ đến định mức.

Dung dịch chuẩn gốc isoniazid: Cân chính xác khoảng 66 mg isoniazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, trộn đều.

Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp: Cân chính xác khoảng 66 mg rifampicin chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và trộn đều. Thêm chính xác 50,0 ml dung dịch chuẩn gốc isoniazid và thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, trộn đều. (Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp được chuẩn bị ngay trước khi thử và được đặt trong bồn cách thủy của máy thử độ hòa tan cùng thời điểm bắt đầu và được lấy ra khi kết thúc phép thử độ hòa tan, cùng lúc với việc hút mẫu thử).

Định lượng rifampicin hòa tan

Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều (Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h).

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ dịch lọc đầu, để dịch lọc cân bằng về nhiệt độ phòng trong khoảng 10 min. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều (Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h).

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 475 nm, với mẫu trắng được chuẩn bị như sau: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều.

Tính lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, đã hòa tan so với lượng ghi trên nhãn dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ của rifampicin chuẩn.

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

Định lượng isoniazid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - dung dịch đệm phosphat - methanol (850 : 100 : 50).

Dung dịch chuẩn: Sử dụng dung dịch chuẩn trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, hòa tan căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ của 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.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 100 mg bột thuốc vào bình sấy nắp đầy có mao quản và sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

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 cất và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi A: Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

Dung môi B: Acetonitril - dung dịch đệm (55 : 45).

Pha động: Hỗn hợp của dung môi A và dung môi B theo phần điều kiện sắc ký.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác của rifampicin chuẩn và isoniazid chuẩn trong hỗn hợp của dung dịch đệm - methanol (96 : 4) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml rifampicin và 0,08 mg/ml isoniazid (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 10 min).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc, tương ứng với khoảng 16 mg rifampicin và 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml, thêm 90 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 10 min. Để dung dịch cân bằng về nhiệt độ và pha loãng bằng dung dịch đệm vừa đủ đến vạch và trộn đều, lọc (Dung dịch này 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 tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Chương trình gradient dung môi:

Thời gian (min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Ghi chú
0	100	0	Cân bằng cột
0 - 5	100	0	Đẳng dòng
5 - 6	100 → 0	0 → 100	Gradient
6 - 15	0	100	Đẳng dòng

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

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 đối với dung dịch chuẩn và ghi lại sắc đồ: thời gian lưu tương đối khoảng 2,6 đối với rifampicin và 1,0 đối với isoniazid. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết, tính cho pic rifampicin, không dưới 50.000 và tính cho pic isoniazid, không dưới 6000; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, và isoniazid, $C_6H_7N_3O$, có trong một đơn vị chế phẩm căn cứ vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng các chất chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Rifampicin 300 mg và isoniazid 150 mg.

VIÊN NÉN RIFAMPICIN, ISONIAZID VÀ PYRAZINAMID

Là viên nén bao phim chứa rifampicin, isoniazid và 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 rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Hàm lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - acid acetic băng (100 : 1).

Dung dịch đối chiếu rifampicin: Pha dung dịch của rifampicin chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 2,5R mg/ml (R là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của rifampicin và isoniazid trong viên). Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu isoniazid: Pha dung dịch của isoniazid chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu pyrazinamid: Pha dung dịch của pyrazinamid chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ

VIÊN NÉN RIFAMPICIN, ISONIAZID VÀ PYRAZINAMID

khoảng 2,5P mg/ml (P là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của pyrazinamid và isoniazid trong viên). Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích aceton (TT).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên (đã bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn) tương đương với 50 mg isoniazid, thêm 20 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min để hòa tan. Lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích aceton (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử cho 3 vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với các vết chính thu được từ các dung dịch đối chiếu rifampicin, isoniazid và pyrazinamid.

B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cho 3 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic rifampicin, isoniazid và pyrazinamid thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô

Không quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1,000 g bột viên, 60 °C, trong chân không, 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dịch dạ dày giả (TT) không có pepsin.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Định lượng rifampicin hòa tan

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác lượng rifampicin chuẩn, isoniazid chuẩn và pyrazinamid chuẩn tương đương với lượng ghi trên nhãn của mỗi hoạt chất trong 1/4 viên vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 200 ml môi trường hòa tan, lắc siêu âm để hòa tan, pha loãng vừa đủ đến vạch với môi trường hòa tan. Đặt bình dung dịch này vào bồn thử độ hòa tan cùng thời điểm khi cho viên thử vào cốc hòa tan và lấy bình ra cùng thời điểm hút mẫu thử. Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rifampicin khoảng 0,03 mg/ml.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rifampicin khoảng 0,03 mg/ml.

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 475 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng, sử dụng cốc đo dày 1 cm. Từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng chuẩn, tính lượng rifampicin trong viên hòa tan, so với lượng ghi trên nhãn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.