

VIÊN NÉN RIBOFLAVIN

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic (trừ pic tạp chất A) 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: 7,8,10-trimethylbenzo[g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion (lumiflavin).

Tạp chất B: 7,8-dimethylbenzo[g]pteridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất C: 6,7-dimethyl-8-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]pteridin-2,4(3*H*,8*H*)-dion.

Tạp chất D: 8-(hydroxymethyl)-7-methyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng lượng chế phẩm sau khi thử chỉ tiêu Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Chuyển 65,0 mg chế phẩm vào bình định mức 500 ml màu nâu, thêm nước để chế phẩm hoàn toàn bằng 5 ml nước, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), lắc để hòa tan. Ngay sau khi chế phẩm tan hoàn toàn, thêm 100 ml nước và 2,5 ml acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 500,0 ml. Hút 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 3,5 ml dung dịch natri acetat (TT) 1,4 % và thêm nước vừa đủ 200,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 444 nm.

Tính hàm lượng riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) của riboflavin ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

VIÊN NÉN RIBOFLAVIN

Viên nén vitamin B₂

Là viên nén chứa riboflavin.

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 riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg riboflavin, thêm 100 ml nước, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có màu lục vàng nhạt và có huỳnh quang lục vàng đậm. Huỳnh quang mất đi khi thêm dung dịch kiềm hay acid vô cơ.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

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 10 mg riboflavin, thêm hỗn hợp gồm 5 ml acid acetic băng (TT) và 100 ml nước, đun cách thủy 1 h, lắc liên tục. Thêm 50 ml nước, để nguội, thêm 30 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và lắc liên tục, pha loãng với nước thành 1000,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng cực đại khoảng 444 nm, trong cốc đo dày 1 cm. Tính hàm lượng riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

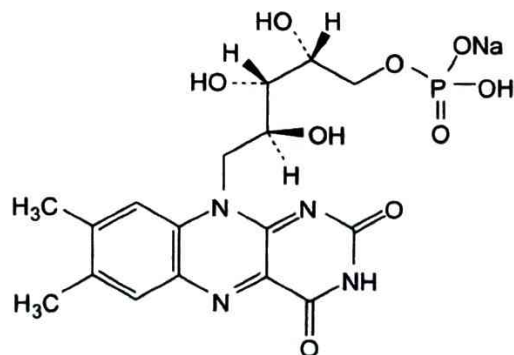
Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng

2 mg.

RIBOFLAVIN NATRI PHOSPHAT



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$

P.t.l: 478,3

Riboflavin natri phosphat là một hỗn hợp chứa thành phần chủ yếu là riboflavin 5'-(natri hydrophosphat) và các riboflavin natri monophosphat khác, phải chứa từ 73,0 %

đến 79,0 % riboflavin ($C_{17}H_{20}N_4O_6$; P.t.l: 376,4), tính theo chế phẩm đã làm khô. Chế phẩm chứa nước.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hay vàng cam, hút ẩm.
Tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 266 nm với giá trị A (1 %, 1 cm) từ 580 đến 640.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và diện tích tương tự với thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Đổ 1 ml dung dịch thu được dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 5 min, thêm một lượng acid acetic (TT) vừa đủ để acid hóa dung dịch, dùng chỉ thị là giấy quỳ xanh (TT) và lắc với 2 ml methylen clorid (TT). Lọc dưới phải có huỳnh quang vàng.

D. Cho 10 ml acid nitric (TT) vào 0,5 g chế phẩm, bốc hơi trên cách thủy đến khô. Nung cẩn đến trắng, hòa tan cẩn trong 5 ml nước và lọc. Dịch lọc cho phản ứng (A) của natri và phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +38,0° đến +43,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 18,2 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước để đo.

Tạp chất E

Cho 10 ml methylen clorid (TT) vào 35 mg chế phẩm và lắc trong 5 min, lọc. Dịch lọc không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Ghi chú

Tạp chất E: 7,8,10-trimethylbenzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion (lumiflavin).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,735 % (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 8,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 60 mg riboflavin chuẩn (tạp chất D) trong 1 ml acid hydrocloric (TT) và pha loãng thành 250,0 ml bằng nước. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,100 g riboflavin natri phosphat chuẩn trong 50 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 8,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 266 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đến khi pic riboflavin được rửa giải hoàn toàn. Thời gian lưu tương đối so với riboflavin 5'-monophosphat (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5; riboflavin 3'-monophosphat khoảng 0,7; riboflavin 4'-monophosphat khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của riboflavin 4'-monophosphat và pic của riboflavin 5'-monophosphat ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của riboflavin tự do (tạp chất D) và của riboflavin trong các dạng riboflavin diphosphat (tạp chất A, B và C) từ diện tích của các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và lượng riboflavin tự do trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 6,0 % (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tổng tạp chất A, B và C: Không được quá 6,0 % (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Ghi chú:

Tạp chất A: Riboflavin 3',4'-diphosphat.

Tạp chất B: Riboflavin 3',5'-diphosphat.

Tạp chất C: Riboflavin 4',5'-diphosphat.

Tạp chất D: Riboflavin.

Phosphat vô cơ

Không được quá 1,5 %.

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Lấy 5 ml dung dịch A, thêm 10 ml nước, 5 ml dung dịch đệm đồng sulfat pH 4,0 (TT), 2 ml dung dịch amoni molybdat 3 %, 1 ml dung dịch mới pha chứa 2 % 4-methylaminophenol sulfat (TT) và 5 % natri metabisulfite (TT), 1 ml dung dịch acid perchloric 3 % (tt/tt) và thêm nước vừa đủ 25,0 ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vòng 15 min ở bước sóng 800 nm, chuẩn bị mẫu trắng tương tự như trên nhưng không có chế phẩm.

Độ hấp thụ đo được không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị tương tự dung dịch thử dùng 15 ml *dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO₄(TT)* thay cho 5 ml dung dịch A và 10 ml *nước*.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Cân 2,0 g chế phẩm vào chén nung, thêm từng giọt một 2 ml *acid nitric (TT)* và 0,25 ml *acid sulfuric (TT)*. Đun nóng cẩn thận đến khi khói trắng bay ra, nung. Chiết cẩn đã để nguội hai lần, mỗi lần với 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Bốc hơi dịch chiết tới khô. Hòa tan cẩn thu được trong 2 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa; 5 h).

Định lượng

Tiến hành định lượng tránh ánh sáng.

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 150 ml *nước*, thêm 2 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm *nước* thành 1000,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 3,5 ml dung dịch *natri acetat (TT)* 1,4 % và thêm *nước* thành 50,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 444 nm.

Tính hàm lượng riboflavin, C₁₇H₂₀N₄O₆, theo A (1 %, 1 cm), lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) của riboflavin ở bước sóng 444 nm.

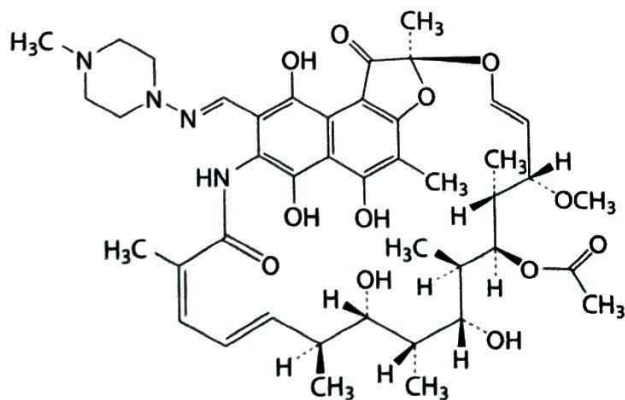
Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Chế phẩm

Thuốc tiêm vitamin B hỗn hợp.

RIFAMPICIN



C₄₃H₅₈N₄O₁₂

P.t.l: 823

Rifampicin là (2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-[[[(4-methylpiperazin-1-yl)imino]methyl]-1,11-dioxo-1,2 hydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino) naphtho[2,1-*b*]furan-21-yl acetat, là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamycin SV, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₄₃H₅₈N₄O₁₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu nâu đỏ hoặc đỏ nâu. Khó tan trong *nước*, khó tan trong acetone và ethanol 96 %, tan trong methanol.

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 rifampicin chuẩn. Chuẩn bị mẫu thử thành bột nhão trong *parafin lỏng (TT)*.
B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 50 ml *methanol (TT)*, pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (TT)*. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 500 nm có 4 cực đại hấp thụ tại bước sóng 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ tại bước sóng 334 nm và độ hấp thụ tại 475 nm bằng khoảng 1,75.
C. Lắc 25 mg chế phẩm với 25 ml *nước* trong 5 min, lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 1 ml dung dịch *amoni persulfat (TT)* 10 % trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (TT)* và lắc trong vài phút. Màu của dung dịch chuyển từ vàng cam sang đỏ tím và không xuất hiện tủa.

pH

pH của hỗn dịch chế phẩm 1,0 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 35 thể tích *acetonitril (TT)*, 65 thể tích dung dịch có chứa 0,1 % (tt/tt) *acid phosphoric (TT)*, 0,19 % *natri perclorat (TT)*, 0,59 % *acid citric (TT)* và 2,09 % *kali dihydrophosphat (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *dung dịch acid citric 1 M - dung dịch kali dihydrophosphat 1 M - dung dịch dikali hydrophosphat 1 M - acetonitril - nước* (10 : 23 : 77 : 250 : 640).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20,0 mg rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).