

ĐƯỢC 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.

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.

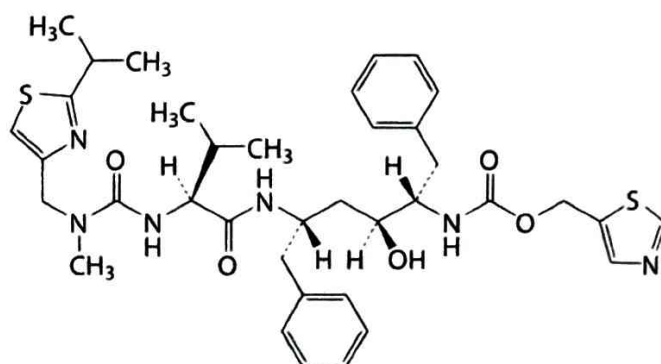
Loại thuốc

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