

VIÊN NÉN ETHAMBUTOL

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

hỗn hợp trong 5 min. Thêm 15 µl (R)-(+)-*α*-methylbenzyl isocyanat (TT) và đun nóng ở 70 °C trong 20 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,50 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như mô tả ở phần Dung dịch thử nhưng thay chế phẩm bằng 4,0 mg ethambutol chuẩn để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *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 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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	71	29
30 - 35	71 → 0	29 → 100
35 - 37	0	100
37 - 38	0 → 71	100 → 29

Thời gian lưu tương đối so với ethambutol (thời gian lưu khoảng 14 min) của tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ethambutol với pic của tạp chất B ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Các tạp chất khác có thời gian lưu tương đối so với ethambutol từ 0,75 đến 1,5: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic ethambutol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (tạp chất B và các tạp chất khác có thời gian lưu tương đối so với ethambutol từ 0,75 đến 1,5) không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-Aminobutan-1-ol.

Tạp chất B: (2R,2'S)-2,2'-(ethylendiimino)dibutan-1-ol (meso-ethambutol).

Tạp chất C: (2R,2'R)-2,2'-(ethylendiimino)dibutan-1-ol ((R,R)-ethambutol).

Tạp chất D: 1,2-Dicloroethan (ethylen clorid).

Tạp chất D (1,2-dicloroethan)

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 10.14).

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml bằng cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml dung dịch chỉ mẫu 1 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).
(0,500 g; 105 °C; 3 h).

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 50 ml nước, thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ) và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 27,72 mg C₁₀H₂₆Cl₂N₂O₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ETHAMBUTOL

Là viên nén chứa ethambutol hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu dưới đây:

Hàm lượng ethambutol hydroclorid, C₁₀H₂₄N₂O₂·2HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ethambutol hydroclorid với 5 ml methanol (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phở đối chiếu của ethambutol hydroclorid.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ethambutol hydroclorid với 10 ml nước, lọc và thêm vào dịch lọc 2 ml dung dịch đồng sulfat 1 %, sau đó thêm tiếp 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), xuất hiện màu xanh dương.

2-Aminobutanol

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Bản mòng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Amoniac 13,5 M - nước - methanol (10 : 15 : 75).*

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml *methanol (TT)*. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mòng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mòng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mòng *dung dịch ninhydrin (TT)*, sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lọc một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, pha loãng dịch lọc nếu cần với *nước* để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* với *nước* thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50)*. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.

Dung dịch thử: 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 30 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *nước* và lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrilsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

VIÊN NÉN ETHAM BUTOL VÀ ISONIAZID

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

VIÊN NÉN ETHAM BUTOL VÀ ISONIAZID

Là viên nén bao phim chứa ethambutol hydroclorid và isoniazid.

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:

Hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, 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.

Định tính

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

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

2-Aminobutanol

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

Bản mòng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Amoniac - nước - methanol (10 : 15 : 75).*

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml *methanol (TT)*. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mòng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mòng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mòng *dung dịch ninhydrin (TT)*, sau đó sấy ở 110 °C trong