

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

VIÊN NÉN ETHAM BUTOL VÀ ISONIAZID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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.

Định lượng ethambutol hydroclorid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng ethambutol hydroclorid.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn ethambutol hydroclorid có nồng độ 0,44 mg/ml trong nước.

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 isoniazid hòa tan

Phương pháp quang phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 0,015 mg/ml trong nước.

Đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Định lượng ethambutol hydroclorid

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.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,4 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,6 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm, tương ứng với khoảng 60 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh nitrilsilyl silica gel (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng pic ethambutol hydroclorid không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ethambutol hydroclorid trong 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 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.

Định lượng isoniazid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác khoảng 40 mg isoniazid chuẩn trong 50,0 ml methanol (TT) và pha loãng với dung dịch đệm để thu được 500,0 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg isoniazid vào bình định mức 500 ml, thêm 50,0 ml methanol (TT), lắc siêu âm 10 min để hòa tan và thêm dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột 30 °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:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng của pic isoniazid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic isoniazid trong 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 isoniazid, $C_6H_7N_3O$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Bảo quản

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

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

ETHANOL

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Ethambutol 400 mg và isoniazid 150 mg.

ETHANOL

Alcol tuyệt đối, alcol khan



$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

P.t.l: 46,07

Ethanol phải chứa ít nhất 99,5 % (tt/tt) hoặc 99,2 % (kl/kl) $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ ở 20 °C, tính từ tỷ trọng tương đối bằng cách tra Bảng liên hệ giữa phần trăm ethanol theo thể tích, phần trăm ethanol theo khối lượng, khối lượng riêng của hỗn hợp ethanol và nước (Phụ lục 19).

Tính chất

Chất lỏng không màu, trong, dễ bay hơi, dễ cháy, cháy với ngọn lửa màu xanh dương, không có khói, hút ẩm. Có thể hòa trộn với nước và methylen clorid.
Điểm sôi ở khoảng 78 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 đối chiếu của ethanol khan.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Tỷ trọng tương đối (Xem phần dưới).

C. Trộn 0,1 ml chế phẩm với 1 ml dung dịch kali permanganat (TT) 1 % và 0,2 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) trong ống nghiệm. Đậy ngay bằng giấy lọc đã được làm ẩm bằng dung dịch chứa 0,1 g natri nitroprussid (TT) và 0,5 g piperazin hydrat (TT) trong 5 ml nước vừa mới pha. Sau vài phút, màu xanh lam đậm xuất hiện trên giấy và nhạt dần sau 10 - 15 min.

D. Thêm 5 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) vào 0,5 ml chế phẩm, sau đó thêm từ từ 2 ml dung dịch iod 0,05 M (TT). Tủa màu vàng xuất hiện trong vòng 30 min.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) khi so sánh với nước.

Pha loãng 1,0 ml chế phẩm thành 20 ml bằng nước, để yên 5 min dung dịch thu được vẫn phải trong khi so sánh với nước (Phụ lục 9.2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào 20 ml chế phẩm.

Dung dịch phải không màu. Thêm 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD), dung dịch phải có màu hồng (30 ppm, tính theo acid acetic).

Tỷ trọng tương đối

Từ 0,790 đến 0,793 (Phụ lục 6.5).

Độ hấp thụ ánh sáng

Lấy nước làm mẫu trắng, ghi phổ hấp thụ từ ngoại của chế phẩm từ 235 nm đến 340 nm, sử dụng cốc đo dày 5 cm (Phụ lục 4.1).

Giới hạn:

Không được quá 0,40 ở 240 nm.

Không được quá 0,30 trong khoảng từ 250 nm đến 260 nm.

Không được quá 0,10 trong khoảng 270 nm đến 340 nm.

Phổ hấp thụ là đường cong giảm dần đều, không có pic hoặc vai.

Tạp chất bay hơi

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử (1): Chế phẩm cần thử.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 150 µl 4-methylpentan-2-ol (TT) vào 500,0 ml chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 100 µl methanol khan (TT) thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 50 µl methanol khan (TT) và 50 µl acetaldehyd (TT) thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 150 µl acetal (TT) thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 100 µl benzen (TT) thành 100,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,32 mm) được phủ poly[(cyanopropyl)(phenyl)] [dimethyl]siloxan (độ dày lớp bao 1,8 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT) với tốc độ 35 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Buồng tiêm		200
Detector		280

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.