

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của ketoconazol với pic của loperamid ít nhất là 15; nếu cần thì điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động hoặc điều chỉnh thời gian trong chương trình dung môi.

Giới hạn:

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]1,2,3,4-tetrahydropyrazin.

Tạp chất B: 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-3-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenoxy]phenyl]piperazin.

Tạp chất C: 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin.

Tạp chất D: 1-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin.

Tạp chất E: [(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 4-methylbenzensulfonat.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 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).
(1,000 g, 105 °C).

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 70 ml hỗn hợp acid acetic khan - methyl ethyl keton (1 : 7). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 26,57 mg $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Viên nén, kem bôi ngoài da.

KEM KETOCONAZOL

Là thuốc kem có chứa ketoconazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận “Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc” (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem màu trắng ngà, đồng nhất.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng kem tương ứng với khoảng 50 mg ketoconazol trong 50 ml cloroform (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn 0,1 % trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1 % (90 : 10). Thay đổi tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ketoconazol chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch này pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg ketoconazol, thêm 40 ml methanol (TT), đặt trên cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng methanol (TT). Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần với 20 ml methanol (TT). Rửa cốc và giấy lọc bằng methanol (TT). Tập trung dịch lọc và dịch rửa, thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml. Lấy 5,0 ml dịch lọc thu được pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng (%) ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ trong ketoconazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

2 %.

VIÊN NÉN KETOCONAZOL

Là viên nén có chứa ketoconazol.

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 ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % 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: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ketoconazol với 50 ml *cloroform* (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn 0,1 % trong *cloroform* (TT).

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch

acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 270 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn ketoconazol có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của ketoconazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) ketoconazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Methanol - dung dịch đệm amoni acetat 1,0 % (90 : 10). Thay đổi tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn trong 40 ml methanol (TT), lắc cho tan, thêm methanol (TT) vừa đủ 50,0 ml. Lấy 5,0 ml dung dịch này pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg ketoconazol cho vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm methanol (TT) tới định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Lichrosob RP18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml /min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ trong ketoconazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.