

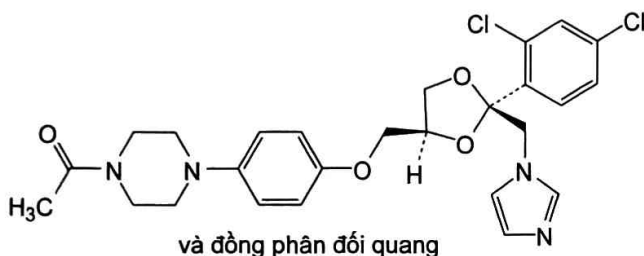
Bảo quản

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

Hàm lượng thường dùng

0,5 %.

KETOCONAZOL



$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

P.t.l: 531,4

Ketoconazol là 1-acetyl-4-[4-[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dicloro-phenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 của ketoconazol chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Điểm chảy từ 148 °C đến 152 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoni acetat - dioxan - methanol (20 : 40 : 40).

Dung dịch amoni acetat: Hòa tan 150 g amoni acetat (TT) trong nước, thêm 3 ml acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn và 30 mg econazol nitrat chuẩn trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí ẩm trong 15 min, sau

đó đặt vào bình bão hòa hơi iod đến khi hiện vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

D. Lấy khoảng 30 mg chế phẩm vào chén nung sứ, thêm 0,3 g natri carbonat khan (TT). Đốt trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội, hòa tan căn bằng 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và lọc. Thêm 1 ml nước vào 1 ml dịch lọc. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm hơn màu mẫu VN₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT) - dung dịch tetrabutyl amoni hydrosulfat 0,34 % (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril (TT) - dung dịch tetrabutyl amoni hydrosulfat 0,34 % (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT) pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg ketoconazol chuẩn và 2,5 mg loperamid hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Mẫu trắng: Methanol (TT).

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 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu của ketoconazol khoảng 6 min; loperamid khoảng 8 min.

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 C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄.

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, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, 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.