

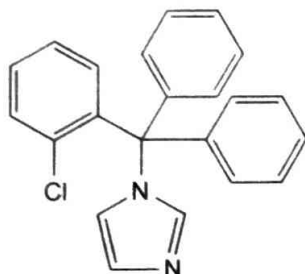
Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

Hàm lượng thường dùng

10 mg và 25 mg.

CLOTTRIMAZOL



$C_{22}H_{17}ClN_2$

P.t.l: 344,8

Clotrimazol là 1-[(2-clorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazol, phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $C_{22}H_{17}ClN_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clotrimazol chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 141 °C đến 145 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - propanol - toluen (0,5 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg clotrimazol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) và

0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT₁). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng acetonitril (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan clotrimazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml acetonitril (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg imidazol chuẩn (tạp chất D) và 5,0 ml tạp chất E chuẩn của clotrimazol trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng acetonitril (TT₁).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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 - 3	75	25
3 - 25	75 → 20	25 → 80
25 - 30	20	80

Thời gian lưu tương đối so với clotrimazol (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất D khoảng 0,1; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 1,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của clotrimazol ít nhất là 1,5; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo clotrimazol chuẩn dùng để định tính pic.

Giới hạn:

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

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

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

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-clorophenyl)diphenylmethanol.

Tạp chất B: 1-[(4-clorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazol.

Tạp chất C: 1-cloro-2-(clorodiphenylmethyl)benzen.

Tạp chất D: Imidazol.

Tạp chất E: (2-clorophenyl) phenylmethanon (2-cloro-benzophenon).

Tạp chất F: 1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol (descloro-clotrimazol).

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

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng *dung dịch naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lục.
1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 34,48 mg $C_{22}H_{17}ClN_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Chế phẩm

Viên đặt, kem thuốc.

KEM CLOTRIMAZOL

Là kem bôi da có chứa clotrimazol.

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

Hàm lượng clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem mịn màu trắng sữa, đồng nhất, hầu như không mùi.

Định tính

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

lưu của pic clotrimazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Lấy *ether ethylic* (TT) cho vào trong bình sắc ký. Sau đó, đặt cốc thủy tinh đựng sẵn 25 ml *amoniac 13,5 M* (TT) vào trong bình sắc ký trên, đậy kín, để bão hòa dung môi.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 20 mg clotrimazol với 20 ml *ethanol* (TT). Đặt trên bếp cách thủy cho chế phẩm chảy lỏng, khuấy kỹ để hòa tan hoạt chất. Sau đó đặt vào nước đá trong khoảng 20 min. Lọc lấy dung dịch trong.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi một dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm hoặc phun thuốc thử Dragendorff (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *dung dịch dikali hydrophosphat 0,44 %* (70 : 30) (thay đổi tỷ lệ nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm có chứa khoảng 30 mg clotrimazol vào cốc, thêm 25 ml *ethanol* (TT), đặt trên bếp cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng *ethanol* (TT). Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml *ethanol* (TT). Rửa cốc và giấy lọc bằng *ethanol* (TT). Tập trung các dịch lọc và dịch rửa, thêm *ethanol* (TT) cho vừa đủ 50,0 ml.

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: 1,0 đến 1,5 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. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clotrimazol trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{17}ClN_2$ trong clotrimazol chuẩn.