

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.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng

1 %, 3 %.

VIÊN NÉN ĐẶT ÂM ĐẠO CLOTRIMAZOL

Là viên nén đặt âm đạo có chứa clotrimazol. 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 clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải 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 G.

Dung môi khai triển: di-isopropyl ether (TT) trong bình sắc ký chứa cốc đựng 25 ml amoniac 13,5 M (TT).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg clotrimazol với 4 ml dicloromethan (TT) trong 30 min, ly tâm, sử dụng lớp chất lỏng phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 0,5 % trong dicloromethan (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt 10 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho màu nâu đỏ và tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Hỗn hợp 30 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,02 M và 70 thể tích methanol (TT), điều chỉnh đến pH 7,5 bằng dung dịch triethylamin (TT) 10 % (tt/tt) trong methanol (TT).

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp 30 thể tích nước và 70 thể tích methanol (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g clotrimazol, thêm 50 ml methanol (TT), lắc 20 min, pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Lọc, lấy 20,0 ml dịch lọc, thêm 50 ml methanol (TT) và thêm nước vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha dung dịch 2-clorotritanol chuẩn 0,0002 % trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích của dung dịch thử thành 50 thể tích với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 thể tích của dung dịch đối chiếu (2) thành 40 thể tích với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha dung dịch có nồng độ 2-clorotritanol chuẩn 0,0002 % và nồng độ clotrimazol chuẩn 0,02 % trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của pic clotrimazol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính không nhỏ hơn 9000/m; Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic clotrimazol và pic 2-clorotritanol ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g clotrimazol, thêm 50 ml methanol (TT), lắc 20 min, pha loãng thành 250,0 ml với methanol (TT). Lọc, lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 60 ml methanol (TT) và thêm nước vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 20 mg chuẩn clotrimazol trong 70 ml methanol (TT), thêm nước vừa đủ 100 ml. Pha loãng 1 thể tích của dung dịch này thành 5 thể tích bằng dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính không được nhỏ hơn 9000/m.

Tiến hành sắc ký lần lượt 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 trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{17}ClN_2$ của clotrimazol chuẩn.