

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

MEBENDAZOL

Nội độc tố vi khuẩn

Không quá 4 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa 100 g manitol trong 1 L hoặc ít hơn và không quá 2,5 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa nhiều hơn 100 g manitol trong 1 L (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để loại nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong manitol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

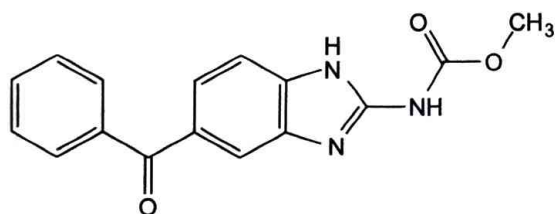
Chế phẩm

Dịch truyền.

Nhãn

Nếu cần, phải ghi nồng độ tối đa nội độc tố vi khuẩn và chế phẩm có đạt yêu cầu để sản xuất thuốc tiêm hay không.

MEBENDAZOL



$C_{16}H_{13}N_3O_3$

P.t.l: 295,3

Mebendazol là methyl (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, methylen clorid và ethanol 96 %.

Định tính

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,75 % (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dimethylformamid (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dimethylformamid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 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 - 15	80 → 70	20 → 30
15 - 20	70 → 10	30 → 90
20 - 25	10	90

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất G với hệ số hiệu chỉnh là 1,4.

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất 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 (2) (0,25 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất B: (2-hydroxy-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất C: (2-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất D: Methyl (5-benzoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate.

Tạp chất E: Ethyl (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate.

Tạp chất F: Methyl [5-(4-methylbenzoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate.

Tạp chất G: N,N'-bis(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)urea.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan* (TT) và thêm 50 ml hỗn hợp *acid acetic khan* - *butan-2-on* (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 29,53 mg $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị giun sán.

Chế phẩm

Viên nén, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN MEBENDAZOL

Là viên nén chứa mebendazol.

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 mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, từ 92,5 % đến 107,5 % 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: *Cloroform* - *methanol* - *acid formic* 96 % (90 : 5 : 5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 200 mg mebendazol, lắc kỹ với 20 ml hỗn hợp *cloroform* - *acid formic* 96 % (19 : 1). Làm ẩm hỗn dịch này trong cách thủy vài phút, để nguội và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg mebendazol chuẩn trong 5 ml hỗn hợp *cloroform* - *acid formic* 96 % (19 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, làm khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho giá trị R_f tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. 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 mebendazol 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) chứa 1 % *natri laurylsulfat* (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 120 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 8 g *natri hydroxyd* (TT) trong 2 L nước, thêm 3 g *natri laurylsulfat* (TT) và trộn đều. Sau đó thêm 20 ml *acid phosphoric* (TT) và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (3 : 7). Lọc và đuổi khí pha động, điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 50 mg mebendazol chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *acid formic* (TT), lắc để hòa tan và thêm *methanol* (TT) đến vạch. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương tự như nồng độ của dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mebendazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2 %.

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

Tính lượng mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, hòa tan trong viên dựa vào diện tích pic mebendazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{13}N_3O_3$ trong mebendazol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng mebendazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Dung dịch amoni acetat* (TT) 0,75 %.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung môi pha mẫu: *Methanol* - nước (60 : 40)

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg mebendazol vào bình định mức 100 ml, thêm 30 ml *acid formic* (TT), siêu âm khoảng 20 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Cân 25 mg mebendazol chuẩn vào bình định mức 25 ml, thêm 12,5 ml *methanol* (TT) và 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), đun trong cách