

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg metoprolol tartrat vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml pha động, lắc siêu âm trong 30 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg metoprolol tartrat chuẩn trong 10 ml pha động, chuyển dung dịch thu được vào một cốc thạch anh và chiếu ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 6 h sao cho bề mặt dung dịch cách đèn tử ngoại 5 cm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của metoprolol khoảng 7 min, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với metoprolol khoảng 0,4. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic metoprolol phải lớn hơn 10.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của metoprolol.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,1.

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích pic của tạp chất C đã hiệu chỉnh và các tạp chất khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với pic metoprolol nhỏ hơn 0,2 và các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 961 mg natri 1-pentansulfonat monohydrat (TT) và 82 mg natri acetat khan (TT) trong hỗn hợp gồm 550 ml methanol (TT), 470 ml nước và 0,57 ml acid acetic băng (TT).

Dung môi pha mẫu: Methanol - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg metoprolol tartrat vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu

và lắc cơ học trong 30 min, siêu âm 15 min và đun nóng trên cách thủy 10 min. Để dung dịch nguội về nhiệt độ phòng và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Ly tâm và chuyển 25,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml và thêm pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metoprolol tartrat chuẩn trong dung môi pha mẫu để có dung dịch chứa 1000 μg/ml metoprolol tartrat (dung dịch chuẩn gốc). Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch chứa 720 μg/ml oxprenolol hydroclorid trong dung môi pha mẫu. Trộn đều một thể tích dung dịch thu được và một thể tích dung dịch chuẩn gốc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của metoprolol khoảng 0,8, của oxprenolol khoảng 1,0 và độ phân giải giữa pic metoprolol và pic oxprenolol ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoprolol thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %. Tính hàm lượng metoprolol tartrat, (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆ của metoprolol tartrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

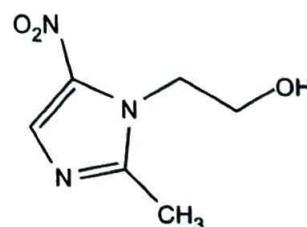
Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

METRONIDAZOL



C₆H₉N₃O₃

P.t.l: 171,2

Metronidazol là 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)-ethanol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₆H₉N₃O₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Khó tan trong nước, trong acetone, ethanol 96 % và trong methylen clorid.

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 metronidazol chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy: 159 °C đến 163 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm (Phụ lục 4.1) có một cực đại hấp thụ tại 277 nm và một cực tiểu tại 240 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ từ 365 đến 395.

D. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, thêm 10 mg bột kềm (TT), 1 ml nước và 0,25 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Để nguội. Dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,05 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất chuẩn A của metronidazol (2-methyl-4-nitroimidazol) trong pha động, thêm 10,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

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 tại bước sóng 315 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với metronidazol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic metronidazol và pic tạp chất A ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.

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

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

Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,01 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

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; 100 °C đến 105 °C; 3 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 0,150 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm tương đương 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 17,12 mg C₆H₉N₃O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm truyền.

THUỐC TIÊM TRUYỀN METRONIDAZOL

Là dung dịch vô khuẩn của metronidazol trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metronidazol, C₆H₉N₃O₃, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu đến màu vàng nhạt.