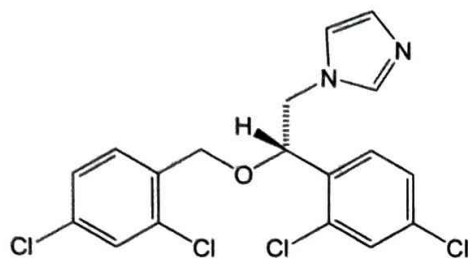


MICONAZOL



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$

P.t.l: 416,1

Miconazol là 1-[(2*RS*)-2-[(2,4-diclorobenzyl)oxy]-2-(2,4-diclorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 miconazol chuẩn.

B. Điểm chảy: 83 °C đến 87 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký lớp mỏng.

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

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 miconazol chuẩn trong dung môi khai triển, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg miconazol chuẩn và 30 mg econazol nitrat chuẩn trong dung môi khai triển, 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 ít nhất 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ấm trong 15 min. Để bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Kiểm tra dưới ánh sáng ban ngày, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho hai vết tách ra rõ ràng.

D. Trộn khoảng 30 mg chế phẩm với 300 mg *natri carbonat khan* (TT) trong chén nung, đốt trên ngọn lửa khoảng 10 min. Để nguội, thêm 5 ml *acid nitric loãng* (TT), lắc kỹ và lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml *nước*, dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của phép thử định tính ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ (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: Hòa tan 6,0 g *amoni acetat* (TT) trong hỗn hợp gồm 320 ml *methanol* (TT), 380 ml *nước* và 300 ml *acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 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 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2,5 mg miconazol chuẩn và 2,5 mg econazol nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành: Ổn định cột bằng pha động trong khoảng 30 min.

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic chính.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.

Thời gian lưu của econazol nitrat khoảng 10 min, miconazol khoảng 20 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa econazol nitrat và miconazol ít nhất là 10. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tổng diện tích của các pic phụ này không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; trong chân không; 4 h).

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).
Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid acetic khan* (TT) và 7 thể tích *methyl ethyl keton* (TT), thêm 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) cho đến khi màu của dung dịch chuyển từ màu vàng da cam sang màu xanh lá.
1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 41,61 mg $C_{29}H_{35}NO_2$.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

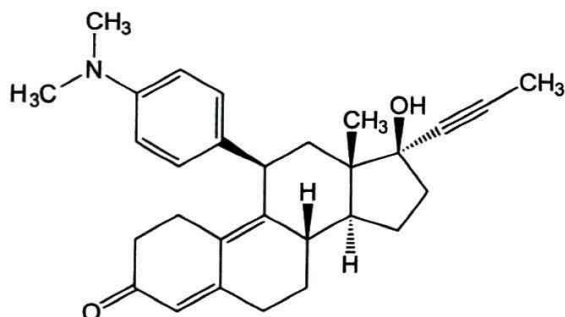
Loại thuốc

Chống nôn.

Chế phẩm

Kem, gel.

MIFEPRISTON



$C_{29}H_{35}NO_2$

P.t.l: 429,6

Mifepriston là 17 β -hydroxy-11 β -(4-dimethylamino)phenyl-17-(1-propynyl)-4,9-estradien-3-on, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{29}H_{35}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt.

Định tính

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

Góc quay cực riêng

Từ +124° đến +135° (Phụ lục 6.4).

Dùng *dung dịch* chứa 0,5 % chế phẩm trong *dicloromethan* (TT).

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* chứa

1,0 % chế phẩm trong *methanol* (TT) ở bước sóng 420 nm không được quá 1,25.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Pha loãng 0,75 ml *acid formic* (TT) thành 1000 ml bằng *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch amoniac loãng* (TT).

Pha động B: *Methanol* - *acetonitril* (50 : 50).

Dung môi pha mẫu: *Nước* - *methanol* (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung môi pha mẫu*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu tự động: 5 °C.

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	40	60
30	34	66
50	10	90
60	10	90
65	40	60
70	40	60

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch thử*, độ phân giải giữa pic mifepriston và pic phụ gần nhất không nhỏ hơn 1,5.

Tính hàm lượng phân trăm các tạp chất theo phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Thêm 1 lượng vừa đủ *acid sulfuric* (TT) để làm ướt 1,0 g chế phẩm, sau đó nung cẩn thận ở nhiệt độ thấp đến khi thành than. Thêm 2 ml *acid nitric* (TT) và 5 giọt *acid sulfuric* (TT) và đun hỗn hợp cẩn thận đến khi hết khói. Sau đó đem hỗn hợp nung ở 500 °C - 600 °C đến khi carbon cháy hoàn toàn. Để nguội, thêm 4 ml *acid hydrochloric* (TT). Đậy nắp và đun trên cách thủy 15 min, mở nắp để bốc hơi từ từ trên cách thủy đến cạn. Làm ẩm cân bằng 1 giọt *acid hydrochloric* (TT), thêm 10 ml *nước* nóng và đun tiếp 2 min. thêm từng giọt *amoniac* (TT) đến