

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.

Định tính

Lắc một thể tích thuốc tiêm tương ứng 0,1 g metronidazol với 9 g *natri clorid* (TT) trong 5 min, rồi thêm 20 ml *aceton* (TT) và lắc 5 min. Để yên cho tách lớp, lấy lớp trên đem cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại của metronidazol chuẩn hoặc phổ hồng ngoại đối chiếu của metronidazol.

pH

4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng thể tích chế phẩm và pha loãng bằng pha động để được dung dịch có nồng độ metronidazol 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,0005 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,00050 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm) (cột Spherisorb ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 315 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic 2-methyl-5-nitroimidazol bằng khoảng 50 % thang đo. Đo chiều cao (a) của pic 2-methyl-5-nitroimidazol và chiều cao (b) là phần thấp nhất của đường cong giữa pic 2-methyl-5-nitroimidazol và pic metronidazol. Phép thử chỉ có giá trị khi a lớn hơn 10b. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic 2-methyl-5-nitroimidazol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Nitrit

Dung dịch thử: Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 2,5 mg metronidazol, thêm 40 ml *nước*, 2 ml *dung dịch acid sulfanilic* (TT), 2 ml *dung dịch acid aminonaphtalensulfonic* (TT) và thêm *nước* đến 50 ml. Để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu: Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml *dung dịch nitrit mẫu 20 phần triệu NO₂* (TT) rồi tiến hành như phần dung dịch thử.

Dung dịch mẫu trắng: Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml *nước* và tiến hành như phần dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử ở bước sóng cực đại 524 nm. Độ hấp thụ của

dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn

Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) trong *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ nội độc tố giới hạn của dung dịch A là 3,5 IU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat sử dụng trong thử nghiệm (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến 100 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng metronidazol, C₆H₉N₃O₃, theo A (1 %, 1 cm), lấy 375 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 277 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

Hàm lượng thường dùng

500 mg/100 ml.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL

Là viên nén chứa metronidazol.

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 metronidazol, C₆H₉N₃O₃, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 0,3 g metronidazol cho vào một bình nón, thêm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT), lắc vài phút, lọc. Pha loãng dịch lọc trong *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 20 μg/ml. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 400 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Phổ hấp thụ của dung dịch chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch metronidazol chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với