

thời gian lưu của pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 278 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch metronidazol chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 µg/ml metronidazol chuẩn và 2,5 µg/ml 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 250 mg metronidazol vào bình định mức 500 ml. Thêm khoảng 400 ml pha động, lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ 500 ml. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 319 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Thời gian lưu tương đối của 2-methyl-5-nitroimidazol so với metronidazol là 0,7. Độ phân giải giữa pic metronidazol và pic 2-methyl-5-nitroimidazol ít nhất là 4,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol và 2-methyl-5-nitroimidazol từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất 2-methyl-5-nitroimidazol dựa vào diện tích pic 2-methyl-5-nitroimidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng của 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm từng tạp chất khác dựa vào diện tích pic từng tạp chất, diện tích pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của metronidazol chuẩn.

Giới hạn:

2-Methyl-5-nitroimidazol: Không được quá 0,5 %.

Tạp đơn khác: Không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cho 10 viên thuốc được nghiền thành bột mịn vào một bình định mức có dung tích phù hợp, thêm vào một lượng methanol (TT) để hòa tan, lắc siêu âm khoảng 30 min, pha loãng bằng methanol (TT) vừa đủ để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg/ml. Để yên dung dịch cho tá được lắng xuống. Hút 5,0 ml lớp dung dịch trong ở trên cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ NYSTATIN

Là viên nén đặt âm đạo chứa metronidazol và nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Hàm lượng nystatin, từ 90,0 % đến 130,0 % 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 - amoniac đậm đặc - nước (70 : 28 : 2 : 4).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg metronidazol với 10 ml ethanol (TT), lọc và sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch của metronidazol chuẩn có nồng độ 2 mg/ml trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - toluen - aceton - amoniac đậm đặc (10 : 5 : 1 : 1).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 100.000 IU nystatin với 10 ml methanol (TT), lọc và sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch nystatin chuẩn có nồng độ 10.000 IU/ml trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi 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 và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 100 mg bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng

Định lượng metronidazol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỉ lệ, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg/ml.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ SPIRAMYCIN

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol trong các lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng metronidazol, C₆H₉N₃O₃, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₆H₉N₃O₃ của metronidazol chuẩn.

Định lượng nystatin

Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 200.000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml, thêm dimethylformamid (TT) vừa đủ đến vạch, lắc mạnh trong 1 h. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch làm việc.

Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

Metronidazol 500 mg và nystatin 100.000 IU.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ SPIRAMYCIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa metronidazol và spiramycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

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