

### 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**,  $C_6H_9N_3O_3$ , 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 hydrochloric 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, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### 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-nitroim-

idazol 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 chất khác: Không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 2,0 %.

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

#### 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 sắc ký: Tiến hành sắc



ký 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 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, C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 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<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> trong metronidazol chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

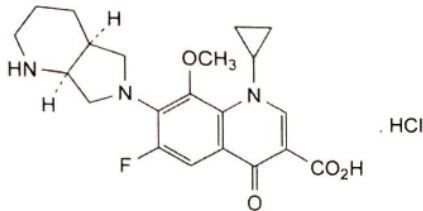
**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg, 400 mg.

**MOXIFLOXACIN HYDROCLORID**



C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.HCl

P.t.l: 437,9

Moxifloxacin hydroclorid là acid (4a*S*-*cis*)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-oxo-3-quinolincarboxylic monohydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.HCl, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột hay tinh thể màu vàng hay vàng nhạt. Hút ẩm nhẹ. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong acetone.

**Định tính**

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

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

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lắc đều, để yên 5 min. Dung dịch thu được phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 3,9 đến 4,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm 2 mg/ml trong nước không có carbon dioxide (TT).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch moxifloxacin phải bảo quản tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - dung dịch đệm (28 : 72).

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước, thêm 2 ml acid phosphoric (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Thêm 20 mg natri sulfit khan (TT) vào 1000 ml dung dịch đệm, trộn đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 2 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 1 µg/ml tạp chất A của moxifloxacin trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch chuẩn bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ moxifloxacin hydroclorid 0,05 µg/ml, bảo quản trong tủ lạnh và tránh ánh sáng.

Dung dịch mẫu trắng: Dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của moxifloxacin.

Thời gian lưu tương đối so với moxifloxacin: Tạp chất A khoảng 1,15; tạp chất B khoảng 1,32; tạp chất C khoảng 1,48; tạp chất D khoảng 1,71; tạp chất E khoảng 1,83.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của moxifloxacin và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic moxifloxacin.

Để tính hàm lượng, chia diện tích pic các tạp chất sau cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,71 với tạp chất B; 0,29 với tạp chất E và bằng 1 với các tạp chất khác.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và nồng độ của moxifloxacin trong dung dịch chuẩn.

Giới hạn: