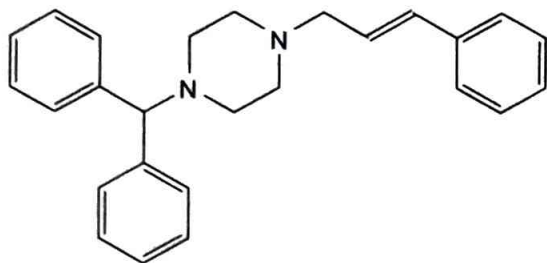


CINARIZIN



$C_{26}H_{28}N_2$

P.t.l: 368,5

Cinarizin là (E)-1-(diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-en-1-yl)piperazin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{28}N_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

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 cinarizin chuẩn.

B. Điểm nóng chảy (Phụ lục 6.7): từ 118 °C đến 122 °C.

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254} .

Dung môi triển khai: Dung dịch natri clorid 1 M - methanol - aceton (20 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cinarizin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg cinarizin chuẩn và 10 mg flunarizin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch chuẩn và thử. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô tự nhiên, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vị trí và kích thước của vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ ràng.

D. Hòa tan 0,2 g acid citric khan (TT) trong 10 ml anhydrid acetic (TT) bằng cách đun trong cách thủy ở 80 °C và tiếp tục để thêm 10 min. Thêm khoảng 20 mg chế phẩm, màu đỏ tía sẽ xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 20 ml methylen clorid (TT).

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 0,5 g chế phẩm thêm 15 ml nước, đun sôi trong 2 min. Làm lạnh và lọc. Pha loãng dịch lọc thành 20 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT) thu được dung dịch S. Lấy 10 ml dung dịch S thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ), dung dịch có màu hồng. Lấy 10 ml dung dịch S thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,25 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 1 % (TT).

Pha động B: Dung dịch acid acetic 0,2 % trong acetonitril (tt/tt).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) 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 methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch phân giải: Hòa tan 12,5 mg cinarizin chuẩn và 15,0 mg flunarizin hydroclorid chuẩn trong 100,0 ml methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,0 mm) nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

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)	Ghi chú
0 - 20	75 $\rightarrow$ 10	25 $\rightarrow$ 90	Gradient tuyến tính
20 - 25	10	90	Đẳng dòng
25 - 30	75	25	Chuyển dung môi về thành phần ban đầu
30 - 0	75	25	Bắt đầu lại chương trình gradient

(Cân bằng cột ít nhất 30 min với tỷ lệ dung môi 75 A : 25 B).

Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính khi tiêm dung dịch đối chiếu ít nhất khoảng 50 % của thang đo. Nếu cần, có thể điều chỉnh nồng độ dung dịch acid acetic trong pha động B để thu được đường nền phẳng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu của cinarizin khoảng 11 min, thời gian lưu của flunarizin khoảng 11,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của cinarizin và flunarizin ít nhất là 5. Nếu cần, có thể điều chỉnh chương trình thời gian rửa giải gradient.

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng là *methanol* (TT), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

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

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

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

Bỏ qua các pic của mẫu trắng và bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 15 thể tích *nước* và 85 thể tích *aceton* (TT). Thêm *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT) đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp *nước - aceton* trên.

Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 2. Dùng 10 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng *dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb* (TT) với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; áp suất giảm; 60 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6). Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid acetic khan* (TT) và 7 thể tích *ethyl methyl keton* (TT). Chuẩn độ với *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị. 1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương ứng với 18,43 mg $C_{26}H_{28}N_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng histamin (H_1).

VIÊN NÉN CINARIZIN

Là viên nén có chứa cinarizin.

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 cinarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g cinarizin trong 25 ml *ethanol* (TT), đun nóng nhẹ để hòa tan. Lọc, làm bay hơi dịch lọc tới gần, lấy cặn làm các phản ứng sau đây:

A. Lấy khoảng 20 mg cặn thêm 5 ml *ethanol* (TT), đun nóng để hòa tan. Thêm 2 giọt *dung dịch kali hydroxyd 6,5 %*. Trộn kỹ. Thêm 2 đến 3 giọt *dung dịch kali permanganat 0,02 M*, màu tím lập tức bị biến mất.

B. Lấy khoảng 10 mg cặn, thêm vài giọt *dung dịch formaldehyd 2 %* trong *acid sulfuric* (TT), xuất hiện màu đỏ.

C. Lấy khoảng 50 mg cặn cho vào một ống nghiệm. Đậy lên miệng ống nghiệm một miếng giấy lọc đã được thấm ướt trước với *dung dịch acid trichloroacetic 2 %*, sau đó thêm 1 giọt *dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd 5 %* trong *acid hydrochloric* lên trên miếng giấy lọc đỏ. Đốt nóng ống nghiệm đến khi thu được một khối màu đen. Khói bay lên nhuộm giấy lọc thành màu tím.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 20 ml với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 253 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng cinarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, đã được hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinarizin ở bước sóng 253 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cinarizin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

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 30 mg cinarizin cho vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT). Lắc kỹ để hòa tan. Thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 253 nm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tính hàm lượng của cinarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinarizin ở bước sóng 253 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.