

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong mục Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (25 : 75). Thay đổi tỷ lệ acetonitril nếu cần.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,1 g flucloxacilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút 1 ml dung dịch thử pha loãng thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,01 % và cloxacilin natri chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm), cột Hypersil 5 ODS là phù hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloxacilin và pic flucloxacilin không nhỏ hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính (flucloxacilin).

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5 %). Bỏ qua bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (25 : 75). Thay đổi tỷ lệ acetonitril nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 50 mg flucloxacilin cho vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,011 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,01 % và cloxacilin natri chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm), cột Hypersil 5 ODS là phù hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloxacilin và pic flucloxacilin không nhỏ hơn 2,5.

Tính hàm lượng flucloxacilin, C₁₉H₁₇ClFN₃O₅S, trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₉H₁₇ClFN₃O₅S trong flucloxacilin natri chuẩn.

1 mg flucloxacilin natri tương đương với 0,9538 mg flucloxacilin C₁₉H₁₇ClFN₃O₅S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát.

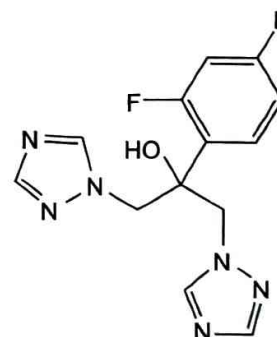
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

FLUCONAZOL



C₁₃H₁₂F₂N₆O

P.t.l: 306,3

Fluconazol là 2-(2,4-difluorophenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₃H₁₂F₂N₆O, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong methanol, tan trong aceton, khó tan trong nước.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của fluconazol chuẩn. Nếu phổ của chất chuẩn và chế phẩm đo ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn vào một thể tích tối thiểu methylen clorid (TT) rồi bốc hơi đến khô trên cách thủy. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cặn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni format 0,063 % (14 : 86).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 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 đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg fluconazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A) trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3,0 mg tạp chất B chuẩn của fluconazol trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,0 mg tạp chất C chuẩn của fluconazol bằng pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được và 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của fluconazol.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo fluconazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B và sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với fluconazol (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của fluconazol ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)propan-2-ol.

Tạp chất B: 2-[2-fluoro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Tạp chất C: 1,1'-(1,3-phenylen)di-1*H*-1,2,4-triazol.

Tạp chất D: 2-(4-fluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Tạp chất E: 1-[(6*RS*)-4,6-difluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexa-1,4-dienyl]ethanol.

Tạp chất F: (2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,2-diol.

Tạp chất H: (2*RS*)-1-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Tạp chất G: Acid [3-[(2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)oxiran-2-yl]methyl]1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]methansulfonic.

Tạp chất I: 4-amino-1-[(2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-4*H*-1,2,4-triazolium.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - *methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 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; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), 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 (CD) tương đương với 15,32 mg C₁₃H₁₂F₂N₆O.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

NANG FLUCONAZOL

Là viên nang cứng có chứa fluconazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu dưới đây:

Hàm lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, từ 90,0 % đến 110,0 % 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: *Dicloromethan - methanol - amoniac* (80 : 20 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g fluconazol với 10 ml *methanol* (TT), lọc lấy dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g fluconazol chuẩn trong 10 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

B. Ghi phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử trong phần Định lượng (Phụ lục 4.1). Phổ hấp thụ này có hai cực đại hấp thụ ở 261 nm và 267 nm và một cực tiểu hấp thụ ở 264 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc (loại bỏ dịch lọc đầu).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch vỏ nang: Cho một vỏ nang rỗng vào một cốc của máy thử độ hòa tan và tiến hành như mẫu thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch vỏ nang và dung dịch đối chiếu ở cực đại 261 nm (Phụ lục 4.1). Dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, được hòa tan từ

nang, lấy độ hấp thụ của các dung dịch thử trừ đi độ hấp thụ của dung dịch vỏ nang để tính toán.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang thuốc, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg fluconazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm một lượng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc kỹ để hòa tan fluconazol, thêm cùng dung môi đến định mức, lắc kỹ và lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với cùng dung môi thành 25,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng khoảng 200 µg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 261 nm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, trong nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ trong fluconazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô.

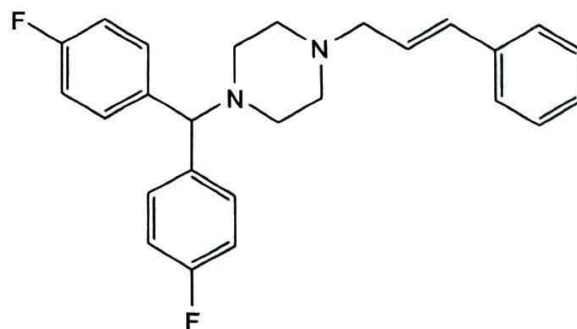
Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg, 150 mg.

FLUNARIZIN DIHYDROCLORID



$C_{26}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$

P.t.l: 477,4

Flunarizine dihydrochlorid là 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]piperazine dihydrochlorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,5 % $C_{26}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Hơi tan trong