

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 vô 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 vô 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 vô 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.

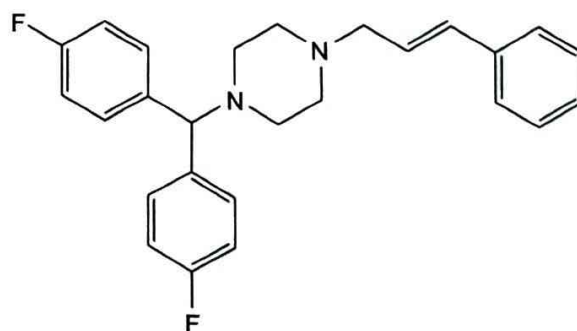
Loại thuốc

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 dihydrochloride là 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]piperazine dihydrochloride, 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

methanol, khó tan trong nước, ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Điểm chảy ở khoảng 208 °C (Phụ lục 6.7), kèm theo phân hủy.

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 flunarizin dihydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 2 ml methanol (TT) và thêm 0,5 ml nước (TT). Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 23,8 g/L tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 7 g/L amoni acetat (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Hòa tan 100,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg flunarizin dihydroclorid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong 1,0 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

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)
0 - 12	80 → 40	20 → 60
12 - 15	40	60

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5 trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic flunarizin; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo flunarizin dihydroclorid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, sử dụng sắc ký đồ này để xác định vị trí các tạp chất A, B, C, D.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất B: Diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất C: Diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin.

Tạp chất B: 1-[(RS)-(4-fluorophenyl)phenylmethyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]piperazin.

Tạp chất C: 1-[(RS)-(2-fluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]piperazin.

Tạp chất D: 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2Z)-3-phenylprop-2-enyl]piperazin.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm, chén platin.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 70 ml ethanol 96% (TT). Tiến hành định lượng bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) đã tiêu thụ tại điểm uốn thứ hai. Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 23,87 mg $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chẹn kênh calci.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN FLUNARIZIN

Là viên nén chứa flunarizin hydroclorid. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây: