

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và các dung dịch được mô tả trong phần Tạp chất liên quan với thay đổi như sau:

Tiến hành sắc ký 20 µl dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

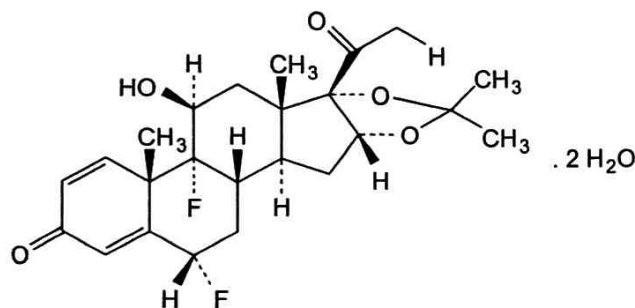
Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

FLUOCINOLON ACETONID DIHYDRAT



$C_{24}H_{30}F_2O_6 \cdot 2H_2O$

P.t.l: 488,5

Fluocinolon acetonid dihydrat là 6α,9α-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17α-isopropylidendioxypregna-1,4-dien-3,20-dion dihydrat, phải chứa từ 96,0 % đến 104,0 % $C_{24}H_{30}F_2O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong aceton, tan trong ethanol tuyệt đối, hơi tan trong dicloromethan và trong methanol; thực tế không tan trong nước và hexan.

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 fluocinolon acetonid dihydrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G. Thấm ướt bản mỏng bằng hỗn hợp dung môi formamid - aceton (1 : 9) bằng cách đặt bản mỏng trong bình kín, để dung môi chạy lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để bay hết dung môi. Sử dụng bản mỏng trong vòng 2 h và triển khai sắc ký theo chiều thấm dung môi.

Dung môi khai triển: Toluen - cloroform - cyclohexan (29 : 56 : 115).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp cloroform - methanol (9 : 1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg fluocinolon acetonid chuẩn trong hỗn hợp cloroform - methanol (9 : 1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 1,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Để dung môi bay hơi, sấy bản mỏng ở 120 °C trong 15 min và phun dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol (TT), tiếp tục sấy ở 120 °C trong 10 min, để nguội và quan sát dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết chính.

C. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo các điều kiện của phép thử B.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 1,5 ml acid acetic băng (TT) trong bình gạn, thêm 0,5 ml dung dịch crom (VI) oxyd 2 % và để yên 30 min. Thêm 5 ml nước và 2 ml dicloromethan (TT) và lắc mạnh trong 2 min. Để yên cho phân lớp và dùng lớp dưới.

Chuẩn bị dung dịch đối chiếu như Dung dịch thử nhưng sử dụng 10 mg fluocinolon acetonid chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +92° đến +96°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Chuẩn bị dung dịch 1 % chế phẩm trong 1,4-dioxan (TT) để đo.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng ethanol (TT). Dung dịch thu được có độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 239 nm từ 345 đến 375, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng.

Pha động: Acetonitril - nước (45 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg fluocinolon acetonid chuẩn và 2,5 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong dung dịch acetonitril 45 % (kl/tt) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20 ml bằng *acetonitril* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic chính.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của triamcinolon acetonid với pic của fluocinolon acetonid ít nhất là 3,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Không được có quá 1 pic phụ có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Nước

Từ 7,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Tiến hành theo Phụ lục 10.8: Định lượng các steroid bằng tetrazolin.

Tính hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn đã dùng.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

KEM FLUOCINOLON

Là kem bôi trên da có chứa fluocinolon acetonid hoặc fluocinolon acetonid dihydrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc” (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng fluocinolon, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, từ 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *n-Hexan - cloroform - methanol - triethylamin* (60 : 40 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,25 mg fluocinolon acetonid với 2 ml *cloroform* (TT), thêm 10 ml *methanol* (TT), lắc mạnh. Làm lạnh trong nước đá 15 min, ly tâm 3000 r/min trong 15 min. Gạn lấy dịch trong phía trên. Làm bay hơi dung dịch thu được tới khô trên cách thủy. Hòa tan cặn trong 1 ml *cloroform* (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch fluocinolon acetonid chuẩn 0,025 % trong *cloroform* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 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, sấy ở 105 °C trong 5 min. Phun *dung dịch xanh tetrazolium* (TT) lên bản mỏng còn nóng. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *n-Hexan - cloroform - methanol - acid acetic* (58 : 40 : 2 : 0,1).

Dung dịch A: Trộn đều 80 thể tích *methanol* (TT) vào 20 thể tích *dung dịch lithi clorid* 25 %.

Chuẩn bị các dung dịch sắc ký:

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid từ 0,025 % đến 0,20 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,005 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform* (TT).

Dung dịch thử (1a): Lấy một lượng chế phẩm có chứa khoảng 2,5 mg fluocinolon acetonid. Thêm 60 ml dung dịch A và phân tán bằng cách lắc mạnh. Thêm 100 ml