

**Hàm lượng flunarizin,  $C_{26}H_{26}F_2N_2$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng khoảng 50 mg flunarizin hydroclorid với 10 ml *ethanol* (TT) và lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm 2 giọt dung dịch *kali hydroxyd* (TT) 6,5 %, trộn đều, thêm tiếp 1 đến 2 giọt dung dịch *kali permanganat* (TT) 0,02 M, màu tím biến mất.

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

C. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải cho cực đại hấp thụ ở các bước sóng 226 nm và 253 nm; cực tiểu hấp thụ ở các bước sóng 221 nm và 234 nm.

D. Dịch lọc thu được ở mục Định tính A phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu giò quay.

**Môi trường hòa tan:** 600 ml dung dịch acid hydrocloric được pha như sau: Pha loãng 24 ml dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT) thành 1000 ml bằng nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:**

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng 253 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng flunarizin,  $C_{26}H_{26}F_2N_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 439 là giá trị A (1 %, 1 cm) của flunarizin hydroclorid ở bước sóng 253 nm.

1 mg flunarizin hydroclorid tương đương với 0,8473 mg flunarizin.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng flunarizin,  $C_{26}H_{26}F_2N_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

**Phương pháp sắc ký lỏng** (Phụ lục 5.3). Dung dịch acid hydrocloric, dung dịch chuẩn, pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Cho 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *ethanol* (TT) và 5 ml dung dịch acid hydrocloric, siêu âm để hòa tan, để nguội, thêm dung dịch acid hydrocloric đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch acid hydrocloric để thu được dung dịch có nồng độ flunarizin khoảng 10 µg/ml.

#### Định lượng

**Phương pháp sắc ký lỏng** (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước, thêm 4 ml *triethylamin* (TT), điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

**Pha động:** *Methanol* - dung dịch đệm (75 : 25).

**Dung dịch acid hydrocloric:** Pha loãng 24 ml dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT) thành 1000 ml bằng nước.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 10 mg flunarizin vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *ethanol* (TT) và 5 ml dung dịch acid hydrocloric, siêu âm để hòa tan, để nguội, thêm dung dịch acid hydrocloric đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng flunarizin chuẩn hòa tan trong 10 ml *ethanol* (TT) và pha loãng bằng dung dịch acid hydrocloric để thu được dung dịch có nồng độ flunarizin khoảng 10 µg/ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 253 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 chuẩn, số đĩa ký thuyết tính trên pic flunarizin không nhỏ hơn 3000, độ phân giải giữa pic flunarizin và pic tạp liên kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của flunarizin,  $C_{26}H_{26}F_2N_2$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic flunarizin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_{26}H_{26}F_2N_2$  trong flunarizin chuẩn.

#### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

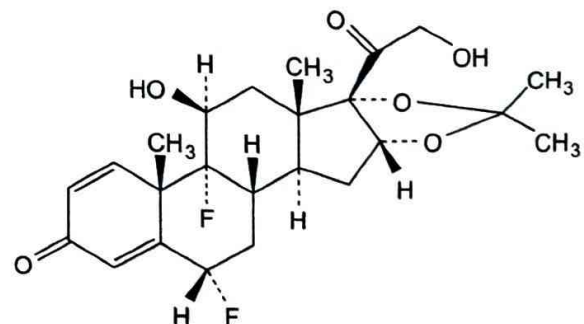
#### Loại thuốc

Thuốc chẹn kênh calci.

#### Hàm lượng thường dùng

5 mg.

#### FLUOCINOLON ACETONID



$C_{24}H_{30}F_2O_6$

P.t.l: 452,5

Fluocinolon acetonid là 6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 %  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Tan trong aceton và ethanol khan, thực tế không tan trong nước và heptan.

**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 chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *ethanol* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi phổ của cần mới.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

**Góc quay cực riêng**

Từ +100° đến +104°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 5,68 g *dinatri hydrophosphat khan* (TT) và 3,63 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong nước, và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

**Pha động A:** Acetonitril - dung dịch đệm (28 : 72).

**Pha động B:** Nước - acetonitril (40 : 60).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril - nước (20 : 80).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 20 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 2 mg fluocinolon acetonid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất H, J và K) trong 2 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 2 mg fluocinolon acetonid chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất D và I) trong 2 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 20,0 mg fluocinolon acetonid chuẩn trong 20 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 2              | 100                     | 0                       |
| 2 - 42             | 100 → 0                 | 0 → 100                 |

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo fluocinolon acetonid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất H, J và K. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo fluocinolon acetonid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất D và I.

Thời gian lưu tương đối so với fluocinolon acetonid (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất H khoảng 0,90; tạp chất I khoảng 0,94; tạp chất J khoảng 1,05; tạp chất K khoảng 1,2.

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 5,0; trong đó  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic tạp chất J so với đường nền và  $H_v$  là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất J và pic fluocinolon acetonid.

Để tính hàm lượng mỗi tạp chất, sử dụng nồng độ của fluocinolon acetonid trong dung dịch đối chiếu (3) và nhân diện tích pic của tạp chất K với hệ số hiệu chỉnh là 1,3.

**Giới hạn:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Tạp chất K: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất D, J: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất H, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,7 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

**Ghi chú:**

Tạp chất D: 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al.

Tạp chất H: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất I: 6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4,14-trien-3,20-dion.

Tạp chất J: 6β,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất K: 4,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3h).

### 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.

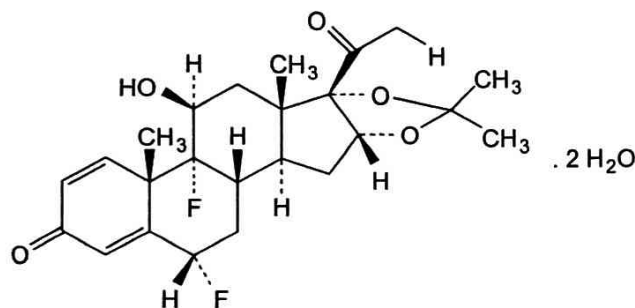
### Loại thuốc

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).