

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:

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.

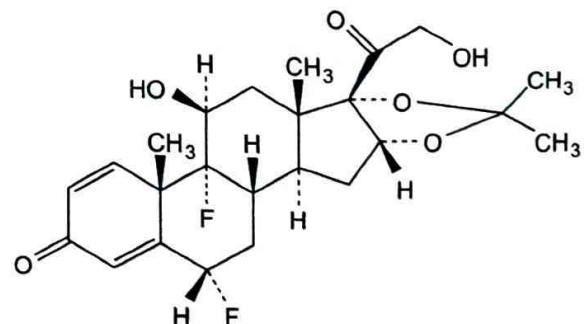
Loại thuốc

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.