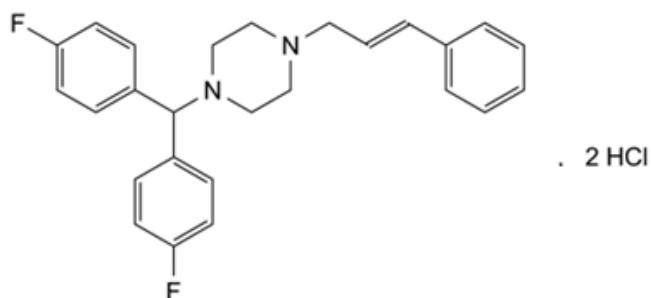


FLUNARIZIN DIHYDROCLORIDC₂₆H₂₆F₂N₂·2HCl

P.t.l: 477,4

Flunarizin dihydroclorid là 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]piperazin dihydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,5 % C₂₆H₂₆F₂N₂·2HCl, 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

TCVN IX:2024

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 chất 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 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 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 (CĐ). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) đã tiêu thụ tại điểm uốn thứ hai. Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) 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.