

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của fenofibrat.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B và G.

Thời gian lưu tương đối so với fenofibrat (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,34; tạp chất B khoảng 0,36; tạp chất G khoảng 1,35.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic fenofibrat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic fenofibrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic fenofibrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (4-clorophenyl)(4 hydroxyphenyl)methanon.

Tạp chất B: Acid 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic (acid fenofibric).

Tạp chất C: (3RS)-3-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-butan-2-on.

Tạp chất D: Methyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat.

Tạp chất E: Ethyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat.

Tạp chất F: (4-clorophenyl)[4-(1-methylethoxy)-phenyl]methanon.

Tạp chất G: 1-methylethyl 2-[[2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoyl]oxy]-2-methylpropanoat.

**Các halogen biểu thị bằng clorid**

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml nước cất và làm nóng ở 50 °C trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml với nước cất. Lọc.

Thêm 10 ml nước cất vào 5 ml dung dịch S và tiến hành thử.

**Sulfat**

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Dùng dung dịch S để thử.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không; 60 °C).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

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

Thể tích tiêm: 5 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic fenofibrat thu được sau 6 lần tiêm lặp lại không được quá 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub> trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub> trong fenofibrat chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

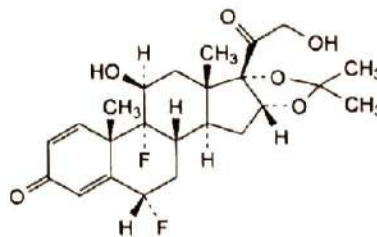
**Loại thuốc**

Điều hòa lipid máu.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang.

**FLUOCINOLON ACETONID**



C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

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<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. 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, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu tương tự 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 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 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 (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% 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 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:

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 %.

Các 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 dưới 0,05 %.

*Ghi chú:*

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

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

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

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

Tạp chất K: 4,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methyl-ethy-lidendioxy)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 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.

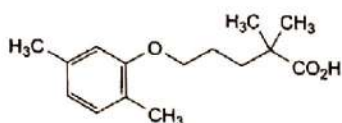
**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm steroid.

**Chế phẩm**

Kem, thuốc mỡ.

**GEMFIBROZIL**



$C_{15}H_{22}O_3$

Pt.l: 250,3

Gemfibrozil là acid 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{15}H_{22}O_3$ , tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh dạng sáp màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen clorid, dễ tan trong ethanol và methanol.

**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 gemfibrozil chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ: 58 °C đến 61 °C (Phụ lục 6.7).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Hòa tan 0,49 g kali acetat (TT) trong 400 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), thêm 600 ml acetonitril (TT).

*Pha động B:* Acetonitril (TT).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 40 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch gemfibrozil chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất C, D và E) trong acetonitril (TT) có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Hòa tan 5 mg 2,5-dimethylphenol (TT) (Tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10 ml bằng pha động A.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,0 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 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 5	100	0
5 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo gemfibrozil 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 tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với gemfibrozil (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất I khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của gemfibrozil và pic của tạp chất C ít nhất là 6,0; độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,5; tạp chất D là 1,8; tạp chất E là 0,2; tạp chất H là 0,6.

*Giới hạn:*

Tạp chất E, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: 2,5-dimethylphenol (*p*-xylene).

Tạp chất B: 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanamid.

Tạp chất C: 2-[3-(2-ethoxyethoxy)propoxy]-1,4-dimethylbenzen.

Tạp chất D: Acid 5-[3,6-dimethyl-2-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

Tạp chất E: Acid 5-[2,5-dimethyl-4-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.