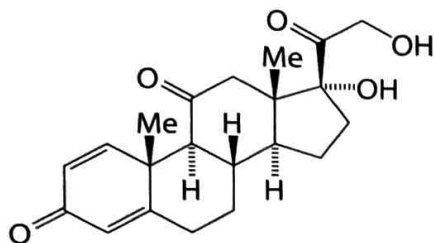


PREDNISON



$C_{21}H_{26}O_5$

P.t.l: 358,4

Prednison là 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{26}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của prednison chuẩn. Nếu hai phô có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu acetone (TT), bốc hơi dung môi trên cách thủy đến khô, lấy các cặn ghi phô mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp methanol - methylen clorid (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở

bước sóng 365 nm, và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

C. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu vàng xuất hiện cùng với huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và lắc đều, màu bị nhạt dần nhưng huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất đi.

Góc quay cực riêng

Từ +183° đến +191°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 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. Các dung dịch chuẩn bị ngay trước khi sử dụng.

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,068 % điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - nước (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất B chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg prednison chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp chất A, D và E) trong hỗn hợp dung môi, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

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 prednison chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped ethylen-bridged polar-embedded octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (2,5 μ m).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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	83	17
2 - 25	83 → 80	17 → 20
25 - 28	80 → 65	20 → 35
28 - 33	65	35
33 - 43	65 → 20	35 → 80

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednison chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, D, và E, sử dụng sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với prednison (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 1,06; tạp chất A khoảng 1,12; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 1,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic prednison.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của prednison trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất D: Không được quá 0,15 %.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 17,21-dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion (cortison).

Tạp chất B: 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (prednisolon).

Tạp chất C: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-al (prednison-21-aldehyd).

Tạp chất D: 17,21-dihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (deltacortinen).

Tạp chất E: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednison acetat).

Tạp chất J: Acid 17α-hydroxy-3,11-dioxoandrost-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất K: Androst-1,4-dien-3,11,17-trion.

Tạp chất L: 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất F, G: Chưa biết cấu trúc.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 105 °C).

Định lượng

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

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng prednison, $C_{21}H_{26}O_5$ dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng $C_{21}H_{26}O_5$ trong prednison chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PREDNISON

Là viên nén chứa prednison.

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 prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên chứa 30 mg prednison với 10 ml *cloroform* (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến gần. Cẩn thu được thực hiện các phép thử sau:

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cẩn thu được phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của prednison chuẩn. Nếu phở thử và chuẩn khác nhau, hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong *aceton* (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phở của các cẩn thu được.

B. Hòa tan 6 mg cẩn trong 2 ml *acid sulfuric* (TT), để yên trong 5 min, màu cam được tạo thành. Rót dung dịch thu được vào 10 ml *nước*, màu chuyển sang vàng rồi dần dần thành xanh lá ánh lam.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Dùng 500 ml *nước* cho viên có hàm lượng ít hơn hoặc bằng 10 mg prednison và dùng 900 ml *nước* cho viên có hàm lượng prednison lớn hơn 10 mg.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ prednison tương đương với dung dịch chuẩn.