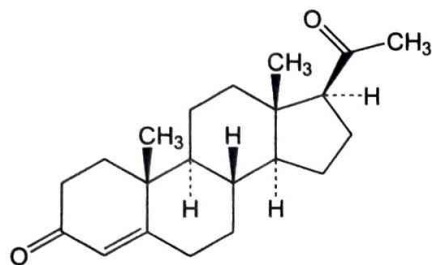


PROGESTERON



$C_{21}H_{30}O_2$

P.t.l: 314,5

Progesteron là pregn-4-en-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{21}H_{30}O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, hơi tan trong acetone và dầu béo.

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 progesteron chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và progesteron chuẩn trong *ethanol* (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ hồng ngoại của các sản phẩm thu được.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - methylen clorid* (33 : 66).

Hỗn hợp dung môi: *Methylen clorid - methanol* (9 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg progesteron chuẩn trong hỗn hợp dung môi tan 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 3/4 chiều dài bản mỏng, để bản mỏng khô ngoài không khí rồi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở 120 °C trong 15 min, để nguội rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm khi so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Góc quay cực riêng

Từ +186° đến +194°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol* (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).

Pha động A: *Nước*.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg progesteron chuẩn và 2,0 mg tạp chất C chuẩn của progesteron trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* hình cầu dùng cho sắc ký (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

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 - 20	50	50
20 - 27	50 → 20	50 → 80
27 - 45	20	80
45 - 50	50	50

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

Giới hạn:

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: *Pregna-4,14-dien-3,20-dion*.

Tạp chất B: *(20S)-20-hydroxypregn-4-en-3-on*.

Tạp chất C: *(20R)-20-hydroxypregn-4-en-3-on*.

Tạp chất D: *(20S)-3-oxopregn-4-en-20-yl acetat*.

Tạp chất E: *(20R)-3-oxopregn-4-en-20-yl acetat*.

Tạp chất F: *21-(cyclohex-1-enyl)pregn-4-en-3,20-dion*.

Tạp chất G: *21-(cyclohexyliden)pregn-4-en-3,20-dion*.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Định lượng

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 241 nm.

Tính hàm lượng $C_{21}H_{30}O_2$ trong chế phẩm theo giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 535.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hormon sinh dục nữ progestin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm dạng dầu để tiêm bắp, nang mềm, gel bôi âm đạo.

NANG MỀM PROGESTERON

Là nang mềm chứa progesteron.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan* (TT) với khoảng 7 g *silica gel dùng cho sắc ký cột* trong một cốc có mỏ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối *silica gel* này vào trong cột sắc ký, dùng một đầu thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối *silica gel*. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối *silica gel*. Hòa tan một lượng dịch chứa trong nang với *n-heptan* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan* (TT) qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỏ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỏ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết *n-heptan* bằng cách thêm 1 ml *methanol* (TT) và bốc hơi đến khô. Để khô cẩn trọng bình hút ẩm chứa *silica gel* trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Ethanol* 96 % - nước (11 : 9).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình

của thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến vạch. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu t_R của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Thừa số dung lượng k' đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{30}O_2$ của progesteron chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hormon progestin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

THUỐC TIÊM PROGESTERON

Thuốc tiêm progesteron là dung dịch vô khuẩn của progesteron trong dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.