

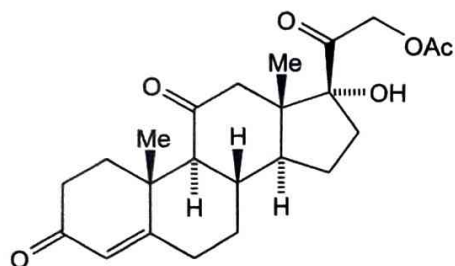
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

400 IU.

CORTISON ACETAT



$C_{23}H_{30}O_6$

P.t.l: 402,5

Cortison acetat là 17,21-dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion 21-acetat, chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{23}H_{30}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình trắng hoặc gần như trắng, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong dioxan, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, ether và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D, E.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của cortison acetat chuẩn. Nếu phở của chất chuẩn và chế phẩm được đo ở trạng thái rắn có sự khác nhau thì ghi lại phở của dung dịch 5 % của chuẩn và chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) trong cốc đo 0,2 mm.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích nước, 8 thể tích *methanol* (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison acetat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi

đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc đến khi xuất hiện vết. Để nguội. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 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 2 vết tách rõ ràng.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích nước, 8 thể tích *methanol* (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Dung dịch này cũng được dùng để chuẩn bị dung dịch thử (2). Pha loãng 2 ml dung dịch trên thành 10 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch thử (2): Chuyển 2 ml dung dịch thu được trong quá trình chuẩn bị của dung dịch thử (1) vào ống nghiệm thủy tinh dung tích 15 ml có nút mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen, thêm 10 ml dung dịch *bảo hòa kali hydrocarbonat trong methanol* (TT) và ngay lập tức cho một luồng khí nitrogen đi nhanh qua dung dịch trong 5 min, đậy nắp ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng trong 2 h 30 min. Để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg cortison acetat chuẩn trong *methanol* (TT) bằng cách làm nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Dung dịch này cũng được dùng để chuẩn bị dung dịch đối chiếu (2). Pha loãng 2 ml dung dịch trên thành 10 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Chuyển 2 ml dung dịch thu được trong quá trình chuẩn bị của dung dịch đối chiếu (1) vào một ống nghiệm thủy tinh có dung tích 15 ml có nút mài hoặc nắp bằng polytetra fluoroethylen, thêm 10 ml *dung dịch bảo hòa kali hydrocarbonat trong methanol* (TT) và ngay lập tức cho một luồng khí nitrogen đi nhanh qua dung dịch trong 5 min, đậy nắp ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng trong 2 h 30 min. Để nguội.

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. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên mỗi sắc ký đồ thu được của các dung dịch thử phải giống về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid*

sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên mỗi sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, 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 tương ứng. Những vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f thấp hơn so với giá trị R_f của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu vàng nhạt xuất hiện. Thêm vào dung dịch trên 10 ml *nước* và trộn đều. Màu bị biến mất và dung dịch vẫn trong.

E. Khoảng 10 mg chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ +211° đến +220°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dioxan (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: Trộn đều 400 ml *acetonitril (TT)* với 550 ml *nước* và để cân bằng; điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước* và trộn đều lại.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg cortison acetat chuẩn và 2 mg hydrocortison acetat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động ở tốc độ dòng 1 ml/min trong khoảng thời gian 30 min.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ không dưới 50 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2; nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động.

Tiến hành chạy sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trong sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài pic chính không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Bỏ qua bất kỳ pic phụ nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Hút 2,0 ml dung dịch trên, pha loãng thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 237 nm. Tính hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của cortison acetat ở bước sóng 237 là 395.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CORTISON

Là viên nén chứa cortison acetat.

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 cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cortison acetat, thêm 15 ml *cloroform (TT)*, khuấy kỹ 15 min và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Cẩn thu được dùng cho các phép thử sau:

Hòa tan 1 mg cặn trong 10 ml *methanol (TT)*. Lấy 1 ml dung dịch, thêm 8 ml *dung dịch phenylhydrazin sulfat (TT)* mới pha, đun nóng ở 70 °C trong 15 min. Xuất hiện màu vàng. Hòa tan khoảng 2 mg cặn trong 2 ml *acid sulfuric (TT)*, để yên 5 min. Xuất hiện màu vàng hay cam nhạt. Màu phai dần khi pha loãng với 10 ml *nước*, dung dịch vẫn trong.