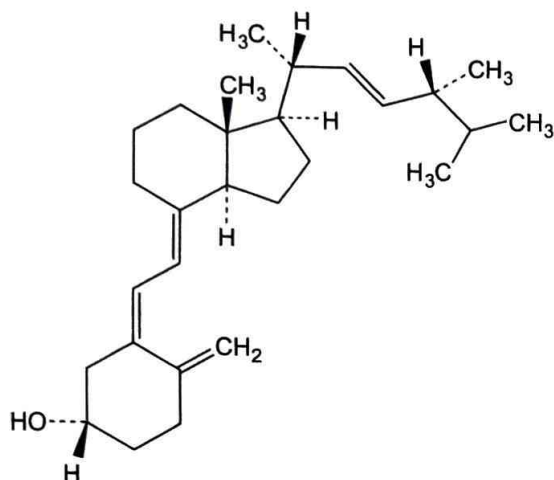


ERGOCALCIFEROL

Vitamin D₂



C₂₈H₄₄O

P.t.l: 396,7

Ergocalciferol là (5Z,7E,22E)-9,10-secoergosta-5,7,10 (19),22-tetraen-3β-ol, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₈H₄₄O. Có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Trong dung dịch phụ thuộc vào nhiệt độ và thời gian có thể xảy ra hiện tượng đồng phân hóa trở lại, tạo thành pre-ergocalciferol. Các tác dụng của thuốc là do cả 2 thành phần tạo nên.

1 mg ergocalciferol tương đương với 40.000 IU hoạt tính chống còi xương (vitamin D) ở chuột.

Tính chất

Hiện thể trắng hoặc hầu như trắng, hoặc bột kết tinh trắng noạc hơi vàng, nhạy cảm với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Dung dịch trong dung môi bay hơi không bền nên cần dùng ngay.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và methanol, tan trong dầu béo.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ergocalciferol chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +103° đến +107° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan nhanh không làm nóng 0,200 g chế phẩm trong ethanol 96 % không có aldehyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi, đo trong vòng 30 min sau khi pha.

Tạp chất khử

Không được quá 20 phần triệu.

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong ethanol 96 % không có aldehyd (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,5 ml dung dịch xanh tetrazolium (TT) 0,5 % trong ethanol 96 % không có aldehyd (TT) và 0,5 ml dung dịch tetramethylamoni hydroxyd loãng (TT). Để yên đúng

5 min và thêm 1,0 ml acid acetic băng (TT). Song song chuẩn bị dung dịch đối chiếu theo cùng một cách như trên, sử dụng 10,0 ml dung dịch hydroquinon (TT) 0,2 μg/ml trong ethanol 96 % không có aldehyd (TT) thay cho dung dịch chế phẩm. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch thu được ở trên ở bước sóng 525 nm. Mẫu trắng là 10,0 ml ethanol 96 % không có aldehyd (TT) được xử lý tương tự như mẫu thử. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng trực tiếp và không khí.

Pha động: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan, không làm nóng, 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan, không làm nóng, 5,0 mg ergosterol chuẩn (tạp chất B) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng methanol (TT).

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).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 282 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của ergocalciferol.

Thời gian lưu tương đối so với ergocalciferol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 1,6.

Giới hạn:

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

Ghi chú:

Tạp chất B: (22E)-ergosta-5,7,22-trien-3β-ol (ergosterol).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng trực tiếp và không khí.

Pha động: Methanol - acetonitril (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg ergocalciferol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, F và G) trong 10 ml pha động. Đun nóng trong cách thủy ở 90 °C, dưới sinh hàn hồi lưu trong 45 min và để nguội (tạo thành pre-ergocalciferol). Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15,0 mg ergocalciferol chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha

động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (3) và (4).

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ergocalciferol 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 các tạp chất A, F, G và pre-ergocalciferol.

Thời gian lưu tương đối so với ergocalciferol (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất F khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; pre-ergocalciferol khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 1,2. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic pre-ergocalciferol ít nhất là 2,0; độ phân giải giữa pic pre-ergocalciferol và pic ergocalciferol ít nhất là 2,5.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất A, F và G dựa vào nồng độ của ergocalciferol trong dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác trừ các tạp chất A, F và G dựa vào nồng độ của ergocalciferol trong dung dịch đối chiếu (4).

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 1,5 %.

Tạp chất A, F: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất khác: Không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 2,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %; bỏ qua pic của pre-ergocalciferol hoặc pic của chất chống oxy hóa.

Ghi chú:

Tạp chất A: ((3*S*,5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol (*trans*-vitamin D₂))

Tạp chất B: (22*E*)-ergosta-5,7,22-trien-3β-ol (ergosterol).

Tạp chất C: (22*E*)-9β,10α-ergosta-5,7,22-trien-3β-ol (lumisterol₂).

Tạp chất D: (3*S*,6*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5(10),6,8(14),22-tetraen-3-ol (iso-tachysterol₂).

Tạp chất E: (3*S*,6*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5(10),6,8,22-tetraen-3-ol (tachysterol₂).

Tạp chất F: (3*S*,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22,24(24¹)-pentaen-3-ol.

Tạp chất G: (3*S*,5*Z*,7*E*)-9,10-secoergosta-5,7,10(19)-trien-3-ol (vitamin D₄).

Định lượng

Tiến hành định lượng càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng quang hóa và không khí.

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 (2).

Tính hàm lượng phần trăm của C₂₈H₄₄O trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của C₂₈H₄₄O trong ergocalciferol chuẩn, sử dụng cả diện tích pic của pre-ergocalciferol nếu có xuất hiện pic này.

Bảo quản

Ergocalciferol cần được bảo quản trong đồ đựng kín chứa khí trơ, tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, lượng thuốc khi đã mở nắp đồ đựng ra cần được sử dụng ngay.

Nhãn

Phải ghi tên và nồng độ của chất chống oxy hóa nếu có.

Loại thuốc

Vitamin D.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ERGOCALCIFEROL

Là viên nén chứa ergocalciferol.

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 ergocalciferol, C₂₈H₄₄O, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Nghiền một lượng bột viên chứa khoảng 0,5 mg ergocalciferol với 10 ml *cloroform* (TT) và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,3 ml *anhydrid acetic* (TT) và 0,1 ml *acid sulfuric* (TT), lắc mạnh. Xuất hiện màu đỏ tươi, chuyển nhanh sang tím, lam, rồi lục.

B. Trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic ergocalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Hexan - pentan-1-ol (992 : 8).

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch ergocalciferol chuẩn trong *hexan* (TT) có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch thử: Đối với viên hàm lượng lớn hơn 0,25 mg, lấy 1 viên, thêm 4 ml *nước*, lắc siêu âm cho đến khi viên