

cốc thủy tinh đã cân bì. Làm bay hơi trên cách thủy. Cẩn còn lại sau khi đã sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 1,0 mg.

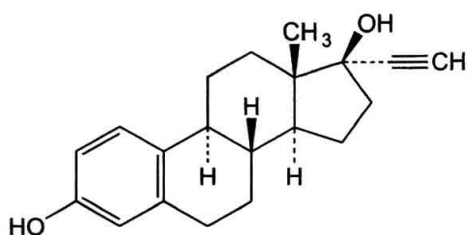
Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc

Làm dung môi.

ETHINYLESTRADIOL



$C_{20}H_{24}O_2$

P.t.l: 296,4

Ethinylestradiol là 19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{20}H_{24}O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc màu trắng hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm loãng.

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 ethinylestradiol chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi đến khô và xác định lại phổ hồng ngoại của các cần thu được.

B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - toluen (1 : 9).

Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg ethinylestradiol chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng trong không khí đến khi bay hơi hết dung môi, sau đó sấy ở 110 °C trong 10 min. Phun lên bản mỏng đang nóng *dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol 96 %*, tiếp tục sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử phải cho 1 vết chính có vị trí, màu sắc, huỳnh quang và kích thước giống như vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - nước (30 : 70).

Pha động B: Nước - acetonitril (TT₁) (25 : 75).

Hỗn hợp dung môi: Nước - acetonitril (TT₁) (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 30 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan 2 mg estron chuẩn (tạp chất C) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Dùng 1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, F, H, I và K) có trong một lọ chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ethinylestradiol chuẩn trong 30 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped butylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 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 - 35	100	0
35 - 65	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất B, C, F, H, I và K.

Thời gian lưu tương đối so với ethinylestradiol (thời gian lưu khoảng 35 min): Tạp chất F khoảng 0,2; tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất I khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,88; tạp chất C khoảng 0,92; tạp chất G khoảng 1,3.

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 I với pic của tạp chất B ít nhất là 1,2.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 0,7; tạp chất I với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất H, I, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất C, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (17 β -ethinylestradiol).

Tạp chất B: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-yn-3,17-diol.

Tạp chất C: 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (estron).

Tạp chất D: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (estradiol).

Tạp chất E: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6 α ,17-triol (6 α -hydroxy-ethinylestradiol).

Tạp chất F: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6 β ,17-triol (6 β -hydroxy-ethinylestradiol).

Tạp chất G: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-6-on (6-oxo-ethinylestradiol).

Tạp chất H: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-16-on (16-oxo-ethinylestradiol).

Tạp chất I: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),6-tetraen-20-yn-3,17-diol.

Tạp chất J: 1-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (1-methyl-ethinylestradiol).

Tạp chất K: 4-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (4-methyl-ethinylestradiol).

Tạp chất L: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (17 α -estradiol).

Tạp chất M: 2-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (2-methyl-ethinylestradiol).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và các dung dịch như mô tả trong phần Tạp chất liên quan. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của C₂₀H₂₄O₂ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của C₂₀H₂₄O₂ trong ethinylestradiol chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Estrogen.

Chế phẩm

Viên nén. Viên hỗn hợp ethinylestradiol và levonorgestrel.

VIÊN NÉN ETHINYLESTRADIOL

Là viên nén hoặc viên bao chứa ethinylestradiol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ethinylestradiol, C₂₀H₂₄O₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Toluene - ethanol 96 % (90 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên (đã loại bỏ lớp bao nếu cần) tương ứng với 0,25 mg ethinylestradiol 4 lần, mỗi lần với 20 ml *aceton* (TT). Lọc từng dịch chiết, tập trung dịch lọc và bốc hơi trên cách thủy đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cặn trong 0,25 ml *aceton* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ethinylestradiol chuẩn 0,1 % trong *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để bản mỏng khô trong không khí. Phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT) và sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và dưới ánh sáng ban ngày. Với cả hai cách quan sát, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Nghiền một lượng bột viên tương đương với 0,1 mg ethinylestradiol với 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT) và 5 ml *nước*. Để yên 5 min, lọc, acid hóa dịch lọc với 0,15 ml *acid sulfuric* (TT), thêm 3 ml *ether* (TT), lắc và để yên cho tách lớp. Bốc hơi lớp ether đến khô và tiếp tục đun nóng cặn trên cách thủy trong 5 min với 0,2 ml *acid acetic băng* (TT) và 2 ml *acid phosphoric* (TT). Dung dịch có màu hồng với huỳnh quang màu cam đậm.

C. Trong mục Độ đồng đều hàm lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương tự với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril (40 : 60).

Dung dịch thử:

Đối với viên nén có hàm lượng lớn hơn 50 μ g: Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 10,0 ml