

Tạp chất liên quan

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

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Toluene - acetone - diethylamine (85 : 10 : 5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levomepromazine maleate, thêm 10 ml hỗn hợp methanol - amoniac 18 M (99 : 1), lắc siêu âm 5 min, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 200 lần dung dịch thử bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Không tính đến các vết tại điểm chấm sắc ký.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để có nồng độ khoảng 0,005 % levomepromazine maleate. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 311 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). So sánh với một dung dịch chuẩn levomepromazine maleate có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính lượng levomepromazine maleate đã hòa tan dựa vào nồng độ levomepromazine maleate trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng levomepromazine maleate, C₁₉H₂₄N₂OS.C₄H₄O₄, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazine maleate, thêm 15 ml dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT), lắc trong 2 min, lọc lấy dịch lọc. Tiếp tục chiết 3 lần, mỗi lần với 15 ml dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT), dùng thìa thủy tinh nghiền cẩn trước mỗi lần chiết. Tập hợp dịch lọc và thêm dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 10 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 10 thể tích dung dịch này thành 100 thể tích bằng methanol (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, mẫu trắng là methanol (TT).

Song song tiến hành đo dung dịch levomepromazine maleate chuẩn 0,0005 % trong dung dịch amoniac 0,002 M trong methanol (TT). Tính hàm lượng levomepromazine maleate, C₁₉H₂₄N₂OS.C₄H₄O₄, có trong viên dựa vào hàm lượng C₁₉H₂₄N₂OS.C₄H₄O₄ trong levomepromazine maleate chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

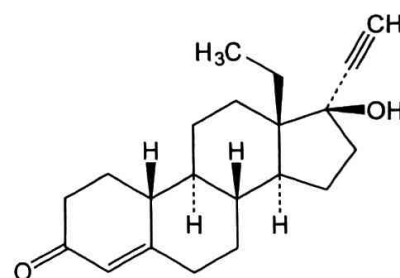
Loại thuốc

An thần.

Hàm lượng thường dùng

25 mg.

LEVONORGESTREL



C₂₁H₂₈O₂

P.t.l: 312,5

Levonorgestrel là 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₂₁H₂₈O₂ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

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 levonorgestrel chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

Góc quay cực riêng

Từ -35° đến -30° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - nước dùng cho sắc ký (40 : 60).

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Hỗn hợp dung môi: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT₁) (30 : 70).

Dung dịch thử: Siêu âm hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 7 ml *acetonitril* (TT_1) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (1): Siêu âm hòa tan 5 mg levonorgestrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, H, K, M, O và S) trong 3,5 ml *acetonitril* (TT_1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): 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 (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của levonorgestrel trong 35 ml *acetonitril* (TT_1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg norethisteron chuẩn (tạp chất U) trong 35 ml *acetonitril* (TT_1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký có chứa các nhóm phân cực (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm và ở bước sóng 200 nm đối với tạp chất O.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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 - 50	100 → 20	0 → 80

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo levonorgestrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 215 nm để xác định pic của tạp chất A, H, K, M và S; và ở bước sóng 200 nm để xác định pic của tạp chất O. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất U.

Thời gian lưu tương đối so với levonorgestrel (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất U khoảng 0,8; tạp chất K khoảng 0,85; tạp chất A khoảng 0,91; tạp chất M khoảng 0,95; tạp chất O khoảng 1,16; tạp chất B khoảng 1,26; tạp chất S khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 60 đối với pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỉ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất M so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất M và pic tạp chất A.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,4; tạp chất M là 3,1; tạp chất O là 2,6.

Tạp chất A, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất O: Diện tích pic tạp chất O không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %) (ở bước sóng 200 nm).

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

Tạp chất U: Diện tích pic tạp chất U không được lớn hơn 2 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất O không được quá 1,0 %.

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregna-4,8(14)-dien-20-yn-3-on.

Tạp chất B: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-5(10)-en-20-yn-3-on.

Tạp chất C: 13-ethyl-3-ethynyl-18,19-dinor-17α-pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất D: 13-ethyl-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-ol (3-deoxylevonorgestrel).

Tạp chất G: 13-ethyl-6α,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6α-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất H: 13-ethyl-6β,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6β-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất I: 13-ethyl-10,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (10-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất J: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3,6-dien (6-oxylevonorgestrel).

Tạp chất K: 13-ethyl-17β-hydroxygon-4-en-3-on (18-methyl-nandrolon).

Tạp chất L: 13-ethylgon-4-en-3,17-dien (levodion).

Tạp chất M: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregna-4,6-dien-20-yn-3-on (Δ6-levonorgestrel).

Tạp chất N: 13-ethylgon-5(10)-en-3,17-dien (Δ5(10)-levodion).

Tạp chất O: 13-ethyl-17-hydroxy-5α-methoxy-18,19-dinor-17α-pregn-20-yn-3-on (4,5-dihydro-5α-methoxylevonorgestrel).

Tạp chất P: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-5-en-20-yn-3-on (Δ5-levonorgestrel).

Tạp chất Q: 13-ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17 β -ol.

Tạp chất R: 13-ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17-on.

Tạp chất S: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17 α -pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất T: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17 α -pregna-2,5(10)-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất U: 17-hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on (norethisteron).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 45 ml *tetrahydrofuran* (TT), thêm 10 ml *dung dịch bạc nitrat 10 %* (TT). Sau 1 min, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương đương với 31,25 mg $C_{21}H_{28}O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Progestogen.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVONORGESTREL

Là viên nén chứa levonorgestrel.

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 levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic levonorgestrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Methylen clorid - ethyl acetat (80 : 20).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 5 mg levonorgestrel với 10 ml *cloroform* (TT), lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 10 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,01 % levonorgestrel chuẩn trong *methylen clorid* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol 96 %* (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường ngay sau khi phun thuốc thử. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hình dạng, màu sắc và R_f phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - nước (100 : 240 : 500).

Dung dịch thử: Thêm 5 ml hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *nước* vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,18 mg levonorgestrel, lắc siêu âm trong 30 min, khuấy kỹ trong 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch ở phía trên, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *nước*.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,004 % ethinylestradiol chuẩn và 0,004 % levonorgestrel chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Cột Spherisorb ODS 2 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 μ l.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ethinylestradiol và pic levonorgestrel ít nhất là 12.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Với viên hàm lượng levonorgestrel dưới 100 μ g

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 500 μ l.