

METHYLPREDNISOLON ACETAT

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Dicloromethan - ether - methanol - nước* (77 : 15 : 8 : 1,2).

Dung môi hòa mẫu: *Cloroform - methanol* (9 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg methylprednisolon với 2 ml dung môi hòa mẫu trong 15 min. Ly tâm và lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 4 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 mg hydrocortison trong hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch thử và 0,9 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 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 ánh sáng 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 (1) (2 %) và không có quá một vết như vậy đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết chính gần nhau nhưng tách rời nhau.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 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 tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 246 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng methylprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 400 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 246 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng methylprednisolon so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành

bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methylprednisolon, lắc với 10 ml nước và chiết bằng *cloroform* (TT) với các lượng 100 ml, 50 ml, 50 ml, 40 ml. Rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml nước. Gộp các dịch chiết, lọc và pha loãng thành 250 ml bằng *cloroform* (TT). Hút chính xác 25 ml dung dịch thu được và bay hơi đến khô. Hòa tan cần trong *ethanol không có aldehyd* (TT) để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 390 µg đến 410 µg trong 10 ml. Tiến hành định lượng bằng phương pháp Định lượng các steroid bằng tetrazolium (Phụ lục 10.8).

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

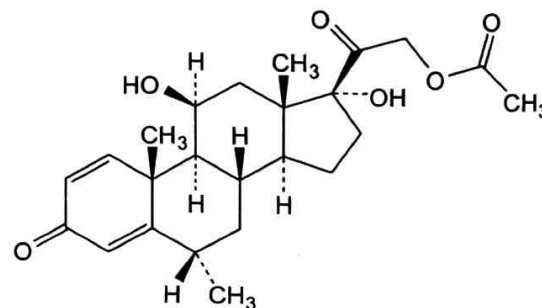
Loại thuốc

Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

METHYLPREDNISOLON ACETAT



$C_{24}H_{32}O_6$

P.t.l: 416,5

Methylprednisolon acetat là 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{32}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton và 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 methylprednisolon acetat chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *aceton* (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy, lấy các cân ghi phổ lại.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

Góc quay cực riêng

Từ +107° đến +113°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - nước dùng cho sắc ký (28 : 72).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch đệm: Trong bình định mức 1000 ml, trộn đều 20 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT), 50 ml dung dịch natri acetat (TT) 6,8 %, 150 ml dung dịch kali clorid (TT) 3,73 %, thêm nước đến vạch và lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg methylprednisolon acetat chuẩn dùng để kiểm tra thích hợp hệ thống (có chứa tạp chất E, G, J) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) 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): Dung dịch chứa methylprednisolon acetat chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp chất A và K) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,01 mg/ml).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silicagel* dùng cho sắc ký (TT) (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 15	95	5
15 - 25	95 → 50	5 → 50
25 - 28	50	50

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon acetat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất E, G, J. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon acetat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và K.

Thời gian lưu tương đối so với methylprednisolon acetat (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất K khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic methylprednisolon acetat. Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của methylprednisolon acetat trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất J: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất A, G: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất E, K: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua những tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (20RS)-11β,17,20-trihydroxy-6α-methyl-3-oxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất B: 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (methylprednisolon).

Tạp chất C: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20,21-trion.

Tạp chất D: 11β-hydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20,21-trion.

Tạp chất E: 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất F: 6α-methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất G: 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregna-4-en-21-yl acetat.

Tạp chất H: (EZ)-11β-hydroxy-6α-methyl-3-oxopregna-1,4,17(20)-trien-21-yl acetat.

Tạp chất I: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất J: 11β,17-dihydroxy-6β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất K: 17-hydroxy-6α-methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Acetonitril - nước (32 : 68).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4) với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của methylprednisolon acetat.

Thời gian lưu của methylprednisolon acetat khoảng 15 min.

Tính hàm lượng của $C_{24}H_{32}O_6$ trong chế phẩm dựa trên diện tích pic của methylprednisolon acetat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng $C_{24}H_{32}O_6$ trong methylprednisolon acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM METHYLPREDNISOLON ACETAT

Là hỗn dịch vô khuẩn của methylprednisolon acetat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm được pha chế vô khuẩn. 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:

Hàm lượng methylprednisolon acetat, $C_{24}H_{32}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Hỗn dịch màu trắng, lắng xuống khi để yên nhưng phân tán dễ dàng khi lắc. Khi kiểm tra dưới kính hiển vi, các tiểu phân có dạng tinh thể và hiếm có tiểu phân có kích thước lớn hơn 20 μm .

Định tính

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g methylprednisolon acetat thành 5 ml với nước. Ly tâm và bỏ lớp nước phía trên. Rửa cần 5 lần, mỗi lần với 5 ml nước bằng cách phân tán cần trong nước, ly tâm và bỏ dịch rửa. Cần thu được, sau khi sấy ở 105 °C trong 3 h, làm các phép thử sau:

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ đối chiếu của methylprednisolon acetat.

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

Bản mỏng: *Kieselguhr G*. Thấm bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào trong một bình sắc ký có chứa một lớp mỏng hỗn hợp dung môi *aceton - formamid* (9 : 1), để dung môi thấm lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra để bay hơi dung môi và dùng trong vòng 2 h.

Dung môi khai triển: *Cloroform*.

Dung môi hòa mẫu: *Cloroform - methanol* (9 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg cần trong 10 ml dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch methylprednisolon acetat chuẩn 0,25 % trong dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1)

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên sao cho chiều triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thấm bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để bay hơi dung môi ngoài không khí, sấy ở 120 °C trong 15 min và phun lên bản mỏng còn nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy ở 120 °C trong

10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội rồi quan sát bản mỏng 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 phù hợp về vị trí, kích thước và màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) là một vết đơn.

pH

Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *n-Clorobutan - n-clorobutan bão hòa nước - tetrahydrofuran - methanol - acid acetic băng* (475 : 475 : 70 : 35 : 30).

Dung dịch chuẩn nội: Cân 0,12 g prednison chuẩn vào bình định mức 20 ml, thêm 0,6 ml *acid acetic băng (TT)*, trộn đều. Thêm chậm *cloroform (TT)*, vừa thêm vừa lắc siêu âm đến khi hòa tan và thêm *cloroform (TT)* đến định mức.

Dung dịch thử: Lắc hỗn dịch chế phẩm cho đồng nhất, hút một lượng tương đương với 40 mg methylprednisolon acetat vào bình định mức 25 ml. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm *cloroform (TT)* đến định mức, lắc 15 min hoặc đến khi lớp nước trong. Hút 4,0 ml lớp *cloroform*, thêm 30 ml *cloroform (TT)* và 0,4 g *natri sulfat khan (TT)*, lắc 5 min và dùng dịch trong.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg methylprednisolon acetat chuẩn vào một bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm *cloroform (TT)* vừa đủ đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μm đến 10 μm).

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 khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối là khoảng 1,3 với prednison và 1,0 với methylprednisolon acetat. Độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được giữa các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng methylprednisolon acetat, $C_{24}H_{32}O_6$, có trong chế phẩm dựa vào tỉ số giữa chiều cao (hoặc diện tích) pic methylprednisolon acetat so với chiều cao (hoặc diện tích) pic prednison thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{32}O_6$ trong methylprednisolon acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30 °C. Không được để đông lạnh.