

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

VIÊN NÉN METHYLDOPA

Là viên nén chứa methyl dopa.

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 methyl dopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở khoảng 280 nm.

B. Cân một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methyl dopa, thêm vài giọt *dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol 96 %*, đun nóng, dần dần xuất hiện màu đỏ tía sẫm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

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, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,05 mg methyl dopa/ml. Pha dung dịch methyl dopa chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 280 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính lượng methyl dopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{10}H_{13}NO_4$ của dung dịch chuẩn.

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

Định lượng

Dung dịch sắt (II) tartrat: Hòa tan 1 g *sắt (II) sulfat (TT)*, 2 g *natri kali tartrat (TT)* và 100 mg *natri metabisulfite (TT)* trong nước vừa đủ 100 ml. Pha trước khi dùng.

Dung dịch đệm: Hòa tan 50 g *amoniac acetat (TT)* trong 1000 ml *ethanol 20 % (TT)*. Điều chỉnh tới pH 8,5 với *dung dịch amoniac 6 M (TT)*.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg methyl dopa vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc trong 15 min, thêm *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* đến định mức. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch methyl dopa chuẩn trong *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.

Cách tiến hành: Lấy 5,0 ml dung dịch thử cho vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *dung dịch sắt (II) tartrat*, pha

METHYLPREDNISOLON

loãng với dung dịch đệm đến định mức, lắc đều. Tiến hành tương tự với 5,0 ml dung dịch chuẩn. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 520 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là hỗn hợp 5 ml nước và 5 ml *dung dịch sắt (II) tartrat*, pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ 100,0 ml.

Tính hàm lượng methyl dopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, trong viên dựa vào các độ hấp thụ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{10}H_{13}NO_4$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

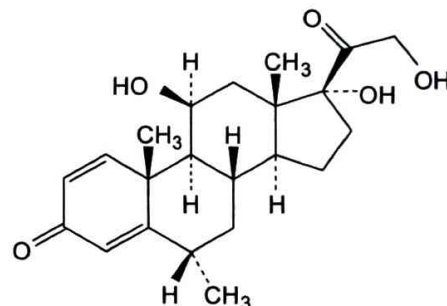
Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

125 mg và 250 mg.

METHYLPREDNISOLON



$C_{22}H_{30}O_5$

P.t.l: 374,5

Methylprednisolon là 11 β ,17,21-trihydroxy-6 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{30}O_5$, 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, hơi tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong aceton và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của methylprednisolon chuẩn. Nếu hai phổ không phù hợp thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ nhất *aceton (TT)*, bốc hơi trên cách thủy đến khô và lấy các căn ghi phổ mới.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử 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 (3).

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

Bàn mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Butanol đã bão hòa nước - toluen - ether (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 0,4 ml dung dịch A vào một ống nghiệm dài 100 mm, đường kính 20 mm có nút mài hoặc có nắp bằng polytetrafluoroethylen. Bốc hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới một luồng khí nitrogen (TT). Thêm 2 ml dung dịch acid acetic băng (TT) 15 % (tt/tt) và 50 mg natri bismuthat (TT). Đậy nắp ống nghiệm và lắc hỗn dịch trong 1 h (tránh ánh sáng). Thêm tiếp 2 ml dung dịch acid acetic băng (TT) 15 % (tt/tt) và lọc vào một bình gạn dung tích 50 ml, rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần 5 ml nước. Lắc dịch lọc với 10 ml methylen clorid (TT). Rửa lớp dicloromethan với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), sau đó bằng nước 2 lần, mỗi lần với 5 ml nước. Loại nước bằng natri sulfat khan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg methylprednisolon chuẩn trong methanol (TT) và thêm methanol (TT) vừa đủ 5 ml (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như với dung dịch thử (2) nhưng thay 0,4 ml dung dịch A bằng 0,4 ml dung dịch B.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1); 10 µl dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải tương ứng về vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2). Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 15 min. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải phù hợp về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f cao hơn hẳn giá trị R_f của các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc để hòa tan. Quan sát trong 5 min, xuất hiện màu đỏ đậm và khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm có huỳnh quang màu đỏ nâu. Độ dung dịch thu được vào 10 ml nước và lắc đều, màu nhạt dần và có huỳnh quang màu vàng chanh dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm.

Góc quay cực riêng

Từ +97,0° đến +103,0°, 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid phosphoric - tetrahydrofuran - acetonitril - nước (0,1 : 1,5 : 10 : 90).

Pha động B: Acid phosphoric - tetrahydrofuran - acetonitril (0,1 : 1,5 : 100).

Hỗn hợp dung môi: Acid phosphoric - acetonitril - nước (0,1 : 50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3 mg methylprednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống A (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H, I) 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 thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 30,0 mg methylprednisolon chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 247 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 14	83	17
14 - 30	83 → 52	17 → 48

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với methylprednisolon (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất B khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,88, tạp chất A khoảng 0,92, tạp chất F khoảng 1,1, tạp chất G và I khoảng 1,54, tạp chất C khoảng 1,7, tạp chất E khoảng 1,9, tạp chất D (đồng phân 1) khoảng 2,10, tạp chất D (đồng phân 2) khoảng 2,2.

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 methylprednisolon ít nhất là 1,7. Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic methylprednisolon.

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

Tạp chất D: Tổng diện tích pic của 2 pic đồng phân không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

Tổng tạp chất G và I: Tổng diện tích pic tạp chất G và I không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

Tạp chất C, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 17,21-dihydroxy-6 α -methylpregna-1,4-dien-3,11,20-trien.

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

Tạp chất C: 11 β -hydroxy-6 α -methylandrosta-1,4-dien-3,17-dion.

Tạp chất D: (EZ)-11 β ,20-dihydroxy-6 α -methylpregna-1,4,17(20)-trien-3,21-dion.

Tạp chất E: Acid 11 β -hydroxy-6 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylic.

Tạp chất F: 11 β ,17,21-trihydroxy-6 α -methylpregn-4-en-3,20-dion.

Tạp chất G: 17,21-dihydroxy-6 α -methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

Tạp chất H: 11 β ,17,21-trihydroxy-6 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất I: Chưa biết cấu trúc

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

Tạp chất K: 11 β ,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (prednisolon).

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 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.

VIÊN NÉN METHYLPREDNISOLON

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của C₂₂H₃₀O₅ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của methylprednisolon thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng C₂₂H₃₀O₅ của methylprednisolon chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN METHYLPREDNISOLON

Là viên nén chứa methylprednisolon.

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

Hàm lượng methylprednisolon, C₂₂H₃₀O₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg methylprednisolon, chiết bằng 100 ml *cloroform* (TT), lọc lấy dịch chiết và bay hơi đến khô. Cẩn thu được làm các phép thử sau:

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

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

Bản mỏng: *Silica gel F₂₅₄*.

Dung môi khai triển:

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

Dung môi II: *Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước* (80 : 15 : 5).

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

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg cần trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg methylprednisolon chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và thêm dung dịch đối chiếu (1) vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký lần lượt trong dung môi I, dung môi II, mỗi dung môi chạy 15 cm. Sau khi để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT),