

**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  $\mu m$ .

**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 cặn 5 lần, mỗi lần với 5 ml nước bằng cách phân tán cặn trong nước, ly tâm và bỏ dịch rửa. Cặn 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 cặn 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  $\mu l$  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  $\mu m$  đến 10  $\mu m$ ).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu l$ .

**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.



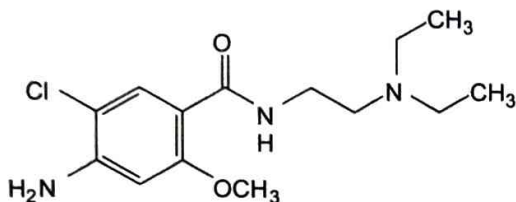
### Loại thuốc

Corticosteroid.

### Hàm lượng thường dùng

20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

### METOCLOPRAMID



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

P.t.l: 299,8

Metoclopramid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino) ethyl]-2-methoxybenzamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$  tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột mịn, đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong methylen clorid, hơi tan đến khó tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu methanol (TT), bốc hơi đến khô ở nhiệt độ phòng rồi đun nóng ở 50 °C trong 1 h. Lấy các căn ghi phổ mới.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 145 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất E với các thay đổi sau:  
*Dung dịch thử:* Hòa tan 40 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 40 mg metoclopramid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu V<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Tạp chất E

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

*Bản mỏng:* Silica gel F<sub>254</sub> (TT).

*Dung môi khai triển:* Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - methylen clorid (2 : 10 : 14 : 90).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 20 mg metoclopramid chuẩn và 10 mg sulpirid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 20 mg N,N-diethylethan-1,2-diamin (TT) (tạp chất E) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng methanol (TT).

*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 2/3 bản mỏng. Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng thường.

Giá trị R<sub>F</sub>: Tạp chất E khoảng 0,2; metoclopramid khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho hai vết tách rõ ràng.

*Giới hạn:* Bất cứ vết nào tương ứng với tạp chất E trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch amoni acetat (TT) 0,5 %, điều chỉnh pH 7,0 bằng amoniac (TT) hoặc acid acetic (TT).

*Pha động B:* Acetonitril (TT).

*Hỗn hợp dung môi:* Pha động B - pha động A (5 : 95).

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

*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 tạo thành thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trộn 1 ml dung dịch thu được với 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: 37 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau: