

sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên mỗi sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Những vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f thấp hơn so với giá trị R_f của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu vàng nhạt xuất hiện. Thêm vào dung dịch trên 10 ml *nước* và trộn đều. Màu bị biến mất và dung dịch vẫn trong.

E. Khoảng 10 mg chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ +211° đến +220°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dioxan (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: Trộn đều 400 ml *acetonitril (TT)* với 550 ml *nước* và để cân bằng; điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước* và trộn đều lại.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg cortison acetat chuẩn và 2 mg hydrocortison acetat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động ở tốc độ dòng 1 ml/min trong khoảng thời gian 30 min.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ không dưới 50 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2; nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động.

Tiến hành chạy sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài pic chính không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Bỏ qua bất kỳ pic phụ nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Hút 2,0 ml dung dịch trên, pha loãng thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 237 nm. Tính hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của cortison acetat ở bước sóng 237 là 395.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CORTISON

Là viên nén chứa cortison acetat.

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 cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cortison acetat, thêm 15 ml *cloroform (TT)*, khuấy kỹ 15 min và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Cẩn thu được dùng cho các phép thử sau:

Hòa tan 1 mg cặn trong 10 ml *methanol (TT)*. Lấy 1 ml dung dịch, thêm 8 ml *dung dịch phenylhydrazin sulfat (TT)* mới pha, đun nóng ở 70 °C trong 15 min. Xuất hiện màu vàng. Hòa tan khoảng 2 mg cặn trong 2 ml *acid sulfuric (TT)*, để yên 5 min. Xuất hiện màu vàng hay cam nhạt. Màu phai dần khi pha loãng với 10 ml *nước*, dung dịch vẫn trong.

B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch natri lauryl sulfat 0,3 %.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cortison acetat chuẩn 0,0028 % trong môi trường hòa tan.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại ở khoảng 242 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ của cortison acetat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 400 ml acetonitril (TT) với 550 ml nước, để cân bằng, thêm nước vừa đủ 1000 ml, lắc đều.

Các dung dịch sau pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg cortison acetat, thêm 10 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,002 % cortison acetat chuẩn và 0,002 % hydrocortison acetat chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Hypersil ODS là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiêm dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được với các điều kiện sắc ký đã mô tả, thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic chính. Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1/2 diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %), tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1,5 %). Không tính đến các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol 60 %

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,02 % cortison acetat chuẩn trong methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 50,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,02 % cortison acetat chuẩn và 0,02 % prednisolon chuẩn trong methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 50,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg cortison acetat, thêm 50 ml methanol (TT), lắc kỹ, rồi để siêu âm 2 min, thêm nước vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm) (Hypersil ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic cortison acetat và prednisolon ít nhất là 5,0.

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

Tính hàm lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, trong viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic cortison acetat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ của cortison acetat chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg.