

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

Tạp chất H, I, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (17 β -ethinylestradiol).

Tạp chất B: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-yn-3,17-diol.

Tạp chất C: 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (estron).

Tạp chất D: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (estradiol).

Tạp chất E: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6 α ,17-triol (6 α -hydroxy-ethinylestradiol).

Tạp chất F: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6 β ,17-triol (6 β -hydroxy-ethinylestradiol).

Tạp chất G: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-6-on (6-oxo-ethinylestradiol).

Tạp chất H: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-16-on (16-oxo-ethinylestradiol).

Tạp chất I: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),6-tetraen-20-yn-3,17-diol.

Tạp chất J: 1-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (1-methyl-ethinylestradiol).

Tạp chất K: 4-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (4-methyl-ethinylestradiol).

Tạp chất L: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (17 α -estradiol).

Tạp chất M: 2-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (2-methyl-ethinylestradiol).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và các dung dịch như mô tả trong phần Tạp chất liên quan. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_{20}H_{24}O_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{20}H_{24}O_2$ trong ethinylestradiol chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Estrogen.

Chế phẩm

Viên nén. Viên hỗn hợp ethinylestradiol và levonorgestrel.

VIÊN NÉN ETHINYLESTRADIOL

Là viên nén hoặc viên bao chứa ethinylestradiol.

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

Hàm lượng ethinylestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Toluene - ethanol 96 % (90 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên (đã loại bỏ lớp bao nếu cần) tương ứng với 0,25 mg ethinylestradiol 4 lần, mỗi lần với 20 ml acetone (TT). Lọc từng dịch chiết, tập trung dịch lọc và bốc hơi trên cách thủy đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cặn trong 0,25 ml acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ethinylestradiol chuẩn 0,1 % trong acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để bản mỏng khô trong không khí. Phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và dưới ánh sáng ban ngày. Với cả hai cách quan sát, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Nghiền một lượng bột viên tương đương với 0,1 mg ethinylestradiol với 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và 5 ml nước. Để yên 5 min, lọc, acid hóa dịch lọc với 0,15 ml acid sulfuric (TT), thêm 3 ml ether (TT), lắc và để yên cho tách lớp. Bốc hơi lớp ether đến khô và tiếp tục đun nóng cặn trên cách thủy trong 5 min với 0,2 ml acid acetic băng (TT) và 2 ml acid phosphoric (TT). Dung dịch có màu hồng với huỳnh quang màu cam đậm.

C. Trong mục Độ đồng đều hàm lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương tự với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril (40 : 60).

Dung dịch thử:

Đối với viên nén có hàm lượng lớn hơn 50 μ g: Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 10,0 ml

pha động, để yên cho rã hoàn toàn, siêu âm 10 min. Ly tâm và dùng lớp dịch trong ở trên.

Đối với viên nén có hàm lượng bằng hoặc nhỏ hơn 50 µg:
Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 5,0 ml pha động, để yên cho rã hoàn toàn, siêu âm 10 min. Ly tâm và dùng lớp dịch trong ở trên.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan ethinylestradiol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl hoặc 200 µl.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ.

Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{24}O_2$ trong ethinylestradiol chuẩn, tính hàm lượng ethinylestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, trong mỗi viên.

Định lượng

Hàm lượng ethinylestradiol được tính bằng cách lấy trung bình 10 kết quả thu được ở mức Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Estrogen.

Hàm lượng thường dùng

10 µg; 50 µg; 1 mg.

ETHYLCELOULOSE

Ethylcelulose là cellulose được O-ethyl hóa một phần, phải chứa từ 44,0 % đến 51,0 % nhóm ethoxy ($-OC_2H_5$), tính theo chế phẩm đã làm khô. Có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Tính chất

Bột cốm hay bột màu trắng hoặc trắng ngà. Tan trong methylen clorid và trong hỗn hợp gồm 20 g ethanol 96 % và 80 g toluen, khó tan trong ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong nước, glycerin 85 % và propylen glycol. Dịch chứa ethylcelulose có thể đục nhẹ.

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 ethylcelulose chuẩn. Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 1 ml *methylen clorid* (TT). Trãi 2 giọt dung dịch này vào giữa hai đĩa natri clorid, bỏ một tấm ra để bay hơi dung môi và tiến hành đo.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng trong phần Định lượng.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) vào 0,5 g chế phẩm và lắc 15 min. Lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp số 40. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) và 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CĐ), dung dịch phải có màu hồng. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) và 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CĐ), dung dịch phải có màu đỏ.

Độ nhớt

80,0 % đến 120,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 6 mPa.s và 75,0 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn không lớn hơn 6 mPa.s.

Lắc một lượng tương đương 5,00 g chế phẩm đã làm khô với 95 g hỗn hợp gồm 20 g *ethanol 96 %* (TT) và 80 g *toluen* (TT) đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt ở 25 °C bằng nhớt kế mao quản (Phụ lục 6.3).

Acetaldehyd

Không được quá 100 phần triệu.

Cân 3,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài dung tích 250 ml, thêm 10 ml *nước* và lắc cơ học 1 h. Để yên 24 h, lọc và pha loãng dịch lọc thành 100,0 ml bằng *nước* (dung dịch A). Lấy 5,0 ml dung dịch A vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml dung dịch *methylbenzothiazolon hydroclorid* (TT) 0,05 % và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Thêm 2 ml *thuốc thử sắt (III) clorid - acid sulfamic* (TT) và tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Để nguội và thêm *nước* đến vạch. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng thời gian và tương tự như dung dịch thử bằng cách thay 5,0 ml dung dịch A bằng 5,0 ml dung dịch thu được khi pha loãng 3,0 ml *dung dịch acetaldehyd mẫu 100 phần triệu* C_2H_4O trong *nước* (TT) thành 100,0 ml bằng *nước*.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Phân tán 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, đun đến sôi và để nguội, thỉnh thoảng lắc. Lọc và bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 15 ml bằng *nước* để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.