

Tạp chất Q: 13-ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17 β -ol.

Tạp chất R: 13-ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17-on.

Tạp chất S: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17 α -pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất T: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17 α -pregna-2,5(10)-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất U: 17-hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on (norethisteron).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 45 ml *tetrahydrofuran* (TT), thêm 10 ml *dung dịch bạc nitrat 10 %* (TT). Sau 1 min, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương đương với 31,25 mg $C_{21}H_{28}O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Progestogen.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVONORGESTREL

Là viên nén chứa levonorgestrel.

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 levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic levonorgestrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Methylen clorid - ethyl acetat (80 : 20).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 5 mg levonorgestrel với 10 ml *cloroform* (TT), lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 10 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,01 % levonorgestrel chuẩn trong *methylen clorid* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol 96 %* (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường ngay sau khi phun thuốc thử. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hình dạng, màu sắc và R_f phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - nước (100 : 240 : 500).

Dung dịch thử: Thêm 5 ml hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *nước* vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,18 mg levonorgestrel, lắc siêu âm trong 30 min, khuấy kỹ trong 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch ở phía trên, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *nước*.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,004 % ethinylestradiol chuẩn và 0,004 % levonorgestrel chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Cột Spherisorb ODS 2 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của levonorgestrel.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ethinylestradiol và pic levonorgestrel ít nhất là 12.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Với viên hàm lượng levonorgestrel dưới 100 μ g

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 500 μ l.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levonorgestrel chuẩn pha trong pha động, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ levonorgestrel chuẩn chính xác khoảng 300 µg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 0,06 µg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 0,06 µg/ml.

Với viên hàm lượng levonorgestrel lớn hơn hoặc bằng 100 µg

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M có chứa 0,1 % natri lauryl sulfat.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 100 µl.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levonorgestrel chuẩn pha trong pha động, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ levonorgestrel chuẩn chính xác khoảng 300 µg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 1,5 µg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 1,5 µg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Thêm 5,0 ml pha động vào một viên chế phẩm, hòa tan bằng siêu âm trong 45 min (cách khoảng 15 min lại lắc trộn đều), ly tâm và dùng lớp dung dịch phía trên. Nếu cần, pha loãng dung dịch thu được để có nồng độ levonorgestrel 6 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 6 µg/ml levonorgestrel chuẩn pha trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Hypersil ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic levonorgestrel trên một mét chiều dài cột không nhỏ hơn 5000.

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

Tính hàm lượng levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{28}O_2$ trong levonorgestrel chuẩn.

Định lượng

Sử dụng kết quả trung bình của 10 lần định lượng trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

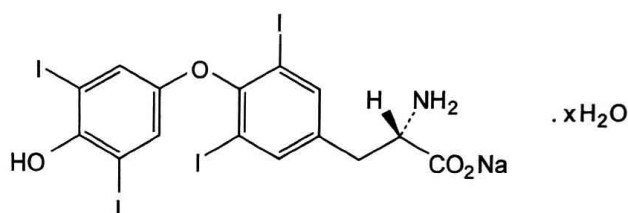
Loại thuốc

Progestogen.

Hàm lượng thường dùng

0,030 mg; 0,75 mg; 1,5 mg.

LEVOTHYROXIN NATRI



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$ (với $x \approx 5$) P.t.l: 798,9 (dạng khan)

Levothyroxin natri là natri (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoat, chế phẩm thường chứa lượng nước thay đổi, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu gần như trắng hoặc vàng nâu nhạt, mịn, khó hút ẩm.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, tan được trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 levothyroxin natri chuẩn.

B. Thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) vào 200 mg chế phẩm. Đun nóng trên cách thủy rồi sau đó đốt cẩn thận trên ngọn lửa, tăng dần nhiệt độ cho tới khoảng $600^\circ C \pm 50^\circ C$. Tiếp tục nung cho tới khi hầu như không còn các tiểu phân màu đen. Hòa tan cẩn trọng 2 ml nước. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).