

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.

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),

sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

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

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

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg methylprednisolon với 2 ml dung môi hòa mẫu trong 15 min. Ly tâm và lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 4 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 mg hydrocortison trong hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch thử và 0,9 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %) và không có quá một vết như vậy đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết chính gần nhau nhưng tách rời nhau.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 246 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng methylprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 400 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 246 nm.

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

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành

bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methylprednisolon, lắc với 10 ml nước và chiết bằng *cloroform* (TT) với các lượng 100 ml, 50 ml, 50 ml, 40 ml. Rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml nước. Gộp các dịch chiết, lọc và pha loãng thành 250 ml bằng *cloroform* (TT). Hút chính xác 25 ml dung dịch thu được và bay hơi đến khô. Hòa tan cần trong *ethanol không có aldehyd* (TT) để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 390 µg đến 410 µg trong 10 ml. Tiến hành định lượng bằng phương pháp Định lượng các steroid bằng tetrazolium (Phụ lục 10.8).

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

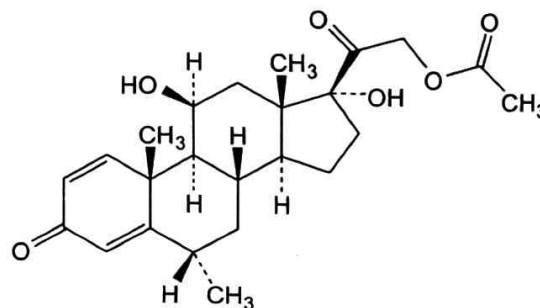
Loại thuốc

Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

METHYLPREDNISOLON ACETAT



$C_{24}H_{32}O_6$

P.t.l: 416,5

Methylprednisolon acetat là 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{32}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.

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 methylprednisolon acetat chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *aceton* (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy, lấy các cân ghi phổ lại.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) 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 (4).

Góc quay cực riêng

Từ +107° đến +113°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).