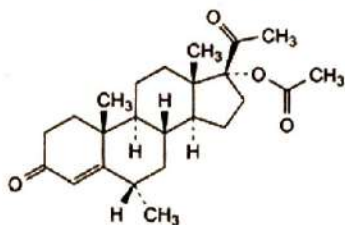


**MEDROXYPROGESTERON ACETAT**



C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>

P.t.l: 386,5

Medroxyprogesteron acetat là 6α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-17-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng đến trắng ngà. Không mùi, nóng chảy ở 205 °C, bền trong không khí. Không tan trong nước, dễ tan trong cloroform, tan trong aceton và dioxan, hơi tan trong ethanol 96 % và methanol, khó tan trong ether.

**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 medroxyprogesteron acetat chuẩn.

B. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm và dung dịch medroxyprogesteron acetat chuẩn có nồng độ 10 µg/ml trong ethanol 96 % (TT) ở bước sóng 241 nm. Độ hấp thụ riêng của chế phẩm (tính theo chế phẩm đã làm khô) không được lệch quá 2,0 % so với độ hấp thụ riêng của medroxyprogesteron acetat chuẩn.

**Góc quay cực riêng**

Từ +45° đến +51° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 10 mg/ml trong dioxan (TT), đo ở 25 °C.

**Tạp chất A**

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Hexan - tert-butyl methyl ether - tetrahydrofuran (45 : 45 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 20 mg/ml chế phẩm trong methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 20 mg/ml medroxyprogesteron acetat chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của medroxyprogesteron acetat trong methylen clorid (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và tiếp tục triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sấy khô bản mỏng ở 120 °C trong 10 min. Phun thuốc thử là dung dịch acid p-tolulensulfonic 200 mg/ml trong ethanol 96 % (TT), sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết có huỳnh quang xanh

lam với R<sub>f</sub> lớn hơn R<sub>f</sub> của vết medroxyprogesteron acetat không được đậm màu hơn vết tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,5β-Dihydromedroxyprogesteron acetat.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (60 : 40).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 2,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 40 µg/ml megestrol acetat và 40 µg/ml medroxyprogesteron acetat chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của megestrol acetat và medroxyprogesteron acetat ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic medroxyprogesteron acetat từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 0,75 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (40 : 60).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 1 mg/ml chế phẩm trong acetonitril (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml medroxyprogesteron acetat chuẩn trong acetonitril (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm) được nhồi pha tinh C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:



Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic medroxyprogesteron acetat không lớn hơn 2, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic medroxyprogesteron acetat từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm  $C_{24}H_{34}O_4$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{24}H_{34}O_4$  trong medroxyprogesteron acetat chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 25 °C, khi vận chuyển có thể cho phép bảo quản trong khoảng nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

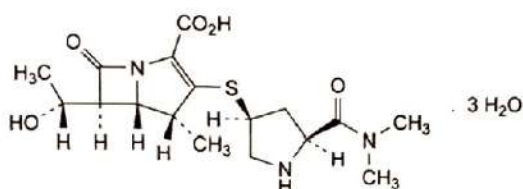
**Loại thuốc**

Hormon progestogen.

**Chế phẩm**

Viên nén, thuốc tiêm.

**MEROPENEM TRIHYDRAT**



$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

P.t.l: 437,5

Meropenem trihydrat là acid (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[(di-methylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic trihydrat, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 %  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ , tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men hoặc được tổng hợp hoàn toàn.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hay màu vàng nhạt. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

**Định tính**

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của meropenem trihydrat chuẩn.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch natri hydrocarbonat 5 % (TT).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu  $V_5$  (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

**Góc quay cực riêng**

Từ -21° đến -17°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu (3) ngay trước khi dùng. Chuẩn bị và bảo quản dung dịch đối chiếu (1) ở 4 °C và dùng trong vòng 6 h sau pha.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (7 : 100).

Dung dịch đệm: Thêm 1,0 ml triethylamin (TT) vào 900 ml nước dùng cho sắc ký, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT), thêm nước dùng cho sắc ký vừa đủ 1000,0 ml.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch đệm.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A và B, đun nóng 10 ml dung dịch thử (1) đến 60 °C trong khoảng 20 min hoặc để 10 ml dung dịch thử (1) ở nhiệt độ phòng trong khoảng 8 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg meropenem trihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của meropenem.

Thời gian lưu tương đối so với meropenem (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 2,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của meropenem ít nhất là 5,0.