

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 kì: 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 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 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-trion.

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 và dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của methylprednisolon chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

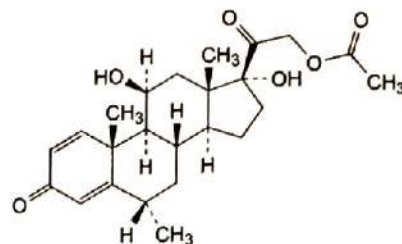
Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

METHYLPREDNISOLON ACETAT



C₂₄H₃₂O₆

P.t.l: 416,5

Methylprednisolon acetat là 11 β ,17-dihydroxy-6 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₄H₃₂O₆, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình. 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 căn ghi phổ mới.

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 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).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Acetonitril* - nước dùng cho sắc ký (28 : 72).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch đệm: Trong bình định mức 1000 ml, trộn đều 20 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT), 50 ml dung dịch *natri acetat* (TT) 6,8 %, 150 ml dung dịch *kali clorid* (TT) 3,73 %, thêm nước đến vạch và lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril* - dung dịch đệm (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg methylprednisolon acetat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất E, G, J) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa methylprednisolon acetat chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp chất A và K) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,01 mg/ml).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silicagel* dành cho sắc ký (3,5 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	95	5
15 - 25	95 → 50	5 → 50
25 - 28	50	50

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon acetat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất E, G, J. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon acetat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và K.

Thời gian lưu tương đối so với methylprednisolon acetat (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất K khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic methylprednisolon acetat.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của

methylprednisolon acetat trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất J: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất A, G: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất E, K: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua những tạp có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (20*RS*)-11β,17,20-trihydroxy-6α-methyl-3-oxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất B: 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (methylprednisolon).

Tạp chất C: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20,21-trion.

Tạp chất D: 11β-hydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20,21-trion.

Tạp chất E: 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất F: 6α-methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất G: 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat.

Tạp chất H: (*EZ*)-11β-hydroxy-6α-methyl-3-oxopregna-1,4,17(20)-trien-21-yl acetat.

Tạp chất I: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất J: 11β,17-dihydroxy-6β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất K: 17-hydroxy-6α-methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 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.

Pha động: Acetonitril - nước (32 : 68).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4) với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của methylprednisolon acetat.

Thời gian lưu của methylprednisolon acetat khoảng 15 min.

Tính hàm lượng của $C_{24}H_{32}O_6$ trong chế phẩm dựa trên diện tích pic của methylprednisolon acetat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của methylprednisolon acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.