

thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký (TT) (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic metformin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với metformin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,2, tạp chất D khoảng 0,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất D và pic metformin ít nhất là 10.

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

Diện tích pic của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của các tạp chất không được quá 0,2%.

Bỏ qua những tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03%), trừ tạp chất A.

Ghi chú:

Tạp chất A: Cyanoguanidin.

Tạp chất B: (4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)guanidin.

Tạp chất C: N²,N²-dimethyl-1,3,5-triazin-2,4,6-triamin (N,N-dimethylmelamin).

Tạp chất D: 1,3,5-triazin-2,4,6-triamin (melamin).

Tạp chất E: 1-methylbiguanid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 5 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 4 ml acid formic khan (TT), thêm 80 ml acetonitril (TT). Chuẩn độ ngay bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CE) tương đương với 16,56 mg C₄H₁₁N₅.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

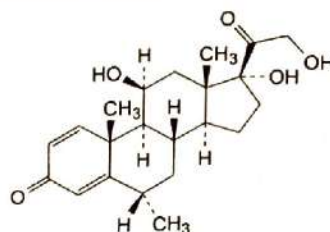
Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

METHYLPREDNISOLON



C₂₂H₃₀O₅

Pt.l: 374,5

Methylprednisolon là 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₂H₃₀O₅, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của methylprednisolon chuẩn. Nếu hai phổ không phù hợp thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ nhất aceton (TT), bốc hơi trên cách thủy đến khô và lấy các căn ghi phổ mới.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử 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 (3).

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butanol đã bão hòa nước - toluen - ether (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 0,4 ml dung dịch A vào một ống nghiệm dài 100 mm, đường kính 20 mm có nút mài hoặc có nắp bằng polytetrafluoroethylen. Bốc hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới một luồng khí nitơ (TT).

Thêm 2 ml dung dịch acid acetic băng (TT) 15 % (tt/tt) và 50 mg natri bismuthat (TT). Đậy nắp ống nghiệm và lắc hỗn dịch trong 1 h (tránh ánh sáng). Thêm tiếp 2 ml dung dịch acid acetic băng (TT) 15 % (tt/tt) và lọc vào một bình gạn dung tích 50 ml, rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần 5 ml nước. Lắc dịch lọc với 10 ml methylen clorid (TT). Rửa lớp dicloromethan với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), sau đó bằng nước 2 lần, mỗi lần với 5 ml nước. Loại nước bằng natri sulfat khan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg methylprednisolon chuẩn trong methanol (TT) và thêm methanol (TT) vừa đủ 5 ml (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như với dung dịch thử (2) nhưng thay 0,4 ml dung dịch A bằng 0,4 ml dung dịch B.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1); 10 µl dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải tương ứng về vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2). Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 15 min. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải phù hợp về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f cao hơn hẳn giá trị R_f của các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc để hòa tan. Quan sát trong 5 min, xuất hiện màu đỏ đậm và khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm có huỳnh quang màu đỏ nâu. Đổ dung dịch thu được vào 10 ml nước và lắc đều, màu nhạt dần và có huỳnh quang màu vàng chanh dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm.

Góc quay cực riêng

Từ +97,0° đến +103,0°, 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid phosphoric - tetrahydrofuran - acetonitril - nước (0,1 : 1,5 : 10 : 90).

Pha động B: Acid phosphoric - tetrahydrofuran - acetonitril (0,1 : 1,5 : 100).

Hỗn hợp dung môi: Acid phosphoric - acetonitril - nước (0,1 : 50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3 mg methylprednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống A (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H, I) 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 thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 30,0 mg methylprednisolon chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octodecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT) (3 µm). Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 247 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 14	83	17
14 - 30	83 → 52	17 → 48

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với methylprednisolon (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất B khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,88, tạp chất A khoảng 0,92, tạp chất F khoảng 1,1, tạp chất G và I khoảng 1,54, tạp chất C khoảng 1,7, tạp chất E khoảng 1,9, tạp chất D (đồng phân 1) khoảng 2,10, tạp chất D (đồng phân 2) khoảng 2,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic methylprednisolon ít nhất là 1,7. Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền 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 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.

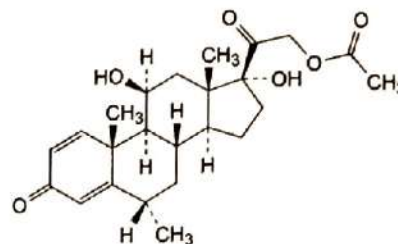
Loại thuốc

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.