

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4), Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic *trans*-phytomenadion thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng *trans*-phytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-epoxyphytomenadion dựa vào diện tích các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của phytomenadion chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

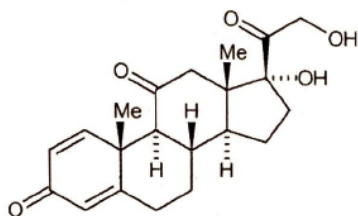
Loại thuốc

Tương tự vitamin K.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

PREDNISON



C₂₁H₂₆O₅

P.t.l: 358,4

Prednison là 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion; phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₁H₂₆O₅, 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, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của prednison 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 dung môi trên cách thủy đến khô, lấy các căn ghi phổ mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm 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, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

C. 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).

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu vàng xuất hiện cùng với huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và lắc đều, màu bị nhạt dần nhưng huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất đi.

Góc quay cực riêng

Từ +183° đến +191°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 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). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng. Các dung dịch chuẩn bị ngay trước khi sử dụng.

Pha động A: Dung dịch *kali dihydrophosphat* (TT) 0,068 %, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - nước (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất B chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg prednison chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp chất A, D và E) trong hỗn hợp dung môi, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): 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 (4): Hòa tan 20,0 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped ethylen-bridged polar-embedded octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (2,5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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 - 2	83	17
2 - 25	83 → 80	17 → 20
25 - 28	80 → 65	20 → 35
28 - 33	65	35
33 - 43	65 → 20	35 → 80

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednison chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, D, và E, sử dụng sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với prednison (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 1,06; tạp chất A khoảng 1,12; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 1,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic prednison.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của prednison trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất D: Không được quá 0,15 %.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 17,21-dihydroxypregna-4-en-3,11,20-trion (cortison).

Tạp chất B: 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (prednisolon).

Tạp chất C: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-al (prednison-21-aldehyd).

Tạp chất D: 17,21-dihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (deltacortinen).

Tạp chất E: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednison acetat).

Tạp chất J: Acid 17α-hydroxy-3,11-dioxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất K: Androsta-1,4-dien-3,11,17-trion.

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

Tạp chất F, G: Chưa biết cấu trúc.

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.

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng của $C_{21}H_{26}O_5$ dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng $C_{21}H_{26}O_5$ của prednison chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PROMETHAZIN HYDROCLORID

Là viên nén bao chứa promethazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục “Viên bao” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.