

hiệu chỉnh là 0,7.

**Giới hạn:**

**Tạp chất D:** Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

**Tạp chất B:** Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

**Tạp chất G, H:** Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

**Tạp chất khác:** Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

**Ghi chú:**

**Tạp chất A:** 1-(4-fluorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)butan-1-on.

**Tạp chất B:** 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(2-fluorophenyl)butan-1-on.

**Tạp chất C:** 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(3-ethyl-4-fluorophenyl)butan-1-on.

**Tạp chất D:** 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]phenyl]butan-1-on.

**Tạp chất E:** 4-[4-(4'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

**Tạp chất F:** 4-[4-(3'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

**Tạp chất G:** Chưa rõ cấu trúc.

**Tạp chất H:** Chưa rõ cấu trúc.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm và chén nung platinum.

**Định lượng**

Cân 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích acid acetic khan (TT) và 7 thể tích methyl ethyl keton (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), dùng 0,2 ml dung dịch 1-naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị (Phụ lục 10.6). Song song tiến hành làm mẫu trắng. 1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 37,59 mg C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub>.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

An thần.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang.

**THUỐC TIÊM HYDROCORTISON ACETAT**

Là hỗn dịch vô khuẩn của hydrocortison acetat trong dung môi thích hợp.

**Hàm lượng hydrocortison acetat, C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>,** từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Hỗn dịch màu trắng.

**Định tính**

Lấy chính xác một thể tích hỗn dịch tiêm tương ứng với khoảng 50 mg hydrocortison acetat, chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml ether không có peroxyd (TT), bỏ dịch chiết ether. Lọc lớp nước còn lại qua phễu hút chân không. Rửa cặn trên phễu lọc với từng lượng nước nhỏ. Sấy khô cặn ở 105 °C trong 1 h. Phễu hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phễu hồng ngoại đối chiếu của hydrocortison acetat.

**pH**

5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Pha động: Methanol - nước (50 : 50).

**Dung dịch thử:** Hút chính xác một lượng dung dịch thuốc tiêm có chứa khoảng 50 mg hydrocortison acetat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml methanol (TT). Lắc cho đến khi thu được dung dịch trong suốt và thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác 25 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan bằng 50 ml methanol (TT), thêm nước vừa đủ 100,0 ml, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Nhiệt độ cột: Nhiệt độ phòng.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic hydrocortison từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng  $C_{23}H_{32}O_6$  trong dung dịch thuốc tiêm dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{23}H_{32}O_6$  của hydrocortison acetat chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg/ml, 50 mg/ml.

**HYDROXYPROPYLCELULOSE**

Hydroxypropylcellulose là cellulose được O-2-hydroxypropyl hóa một phần. Chứa từ 53,4% đến 80,5% nhóm hydroxypropoxy, tính theo chế phẩm đã làm khô. Có thể chứa các chất chống đóng bánh như silica (silic dioxyd  $SiO_2$ ).

**Tính chất**

Hạt hay bột màu trắng hay trắng ngà, hơi hút ẩm. Tan trong nước lạnh, ethanol 96 % và propylen glycol tạo dung dịch keo. Thực tế không tan trong nước nóng.

**Định tính**

A. Hòa tan 1 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trải 1 ml dung dịch thu được lên mặt kính. Sau khi bốc hơi nước, một lớp phim mỏng được tạo thành trên mặt kính.

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của hydroxypropylcellulose chuẩn, bỏ qua pic ở  $1719\text{ cm}^{-1}$ .

C. Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước sôi, khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ có thanh khuấy dài 25 mm. Thêm 50 ml dung dịch thu được vào 50 ml nước trong cốc thủy tinh. Đặt nhiệt kế vào trong dung dịch. Khuấy dung dịch bằng máy khuấy từ có gia nhiệt, đun nóng với tốc độ 2 - 5 °C/min. Ở nhiệt độ trên 40 °C, dung dịch trở nên đục hoặc hình thành kết tủa bông. Dung dịch trong trở lại khi làm lạnh.

**pH**

Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước không có carbon dioxyd (TT) sôi, khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ. pH của dung dịch thu được phải từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

**Độ nhớt**

75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy vừa cho một lượng chế phẩm tương đương với 6,00 g chế phẩm đã được làm khô vào 150 g nước đã được làm nóng đến 90 °C. Khuấy bằng máy khuấy

chân vịt trong 10 min, làm lạnh trong nước đá và tiếp tục khuấy trong 40 min để hòa tan hoàn toàn. Điều chỉnh khối lượng đến 300 g, ly tâm dung dịch để đuổi hết khí. Điều chỉnh nhiệt độ dung dịch khoảng  $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ . Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C với tốc độ trượt là  $10\text{ s}^{-1}$ .

Với chế phẩm có độ nhớt thấp, dùng lượng chế phẩm đủ để chuẩn bị dung dịch có nồng độ qui định trên nhãn.

**Silica**

Không được quá 0,6 %.

Nếu trên nhãn ghi có thêm silica và nếu lượng cần được tìm thấy trong phép thử Tro sulfat lớn hơn 0,2 %, làm ẩm lượng cần thu được ở phép thử Tro sulfat bằng nước và thêm từ từ 5 ml acid hydrofluoric (TT). Bốc hơi đến khô ở nhiệt độ 95 °C đến 105 °C, tiến hành cẩn thận để tránh mất mẫu. Làm lạnh và tráng thành chén platin bằng 5 ml acid hydrofluoric (TT). Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) và bốc hơi đến khô. Nâng dần nhiệt độ đến khi bay hơi toàn bộ acid và nung ở  $1000 \pm 25^\circ\text{C}$ . Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Lượng silica trong chế phẩm được tính bằng chênh lệch khối lượng của cần thu được trong mục Tro sulfat và khối lượng cần cuối cùng thu được.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 4 h).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm và chén platin.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa 1,0 ml methylcyclohexan (TT) trong 10 ml o-xylen (TT), pha loãng vừa đủ 50,0 ml bằng o-xylen (TT).

Dung dịch thử: Cân 30,0 mg chế phẩm đã được làm khô và 60 mg acid adipic (TT) vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 2,00 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml dung dịch acid hydriodic (TT). Đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng (khối lượng trước khi đun). Đặt lọ phản ứng vào trong lò hoặc dụng cụ làm nóng phù hợp có thể duy trì nhiệt độ bên trong ở  $115 \pm 2^\circ\text{C}$  trong 70 min và khuấy liên tục. Để nguội lọ phản ứng và cân lại (khối lượng sau khi đun). Nếu chênh lệch khối lượng trước và sau khi đun quá 10 mg, thì làm lại một dung dịch thử mới. Để tách lớp, dùng bơm tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ và lấy một thể tích lớp trên vừa đủ làm dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn: Lấy 60 mg acid adipic (TT) và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 1,0 ml acid hydriodic (TT), đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng. Tiêm 25 µl