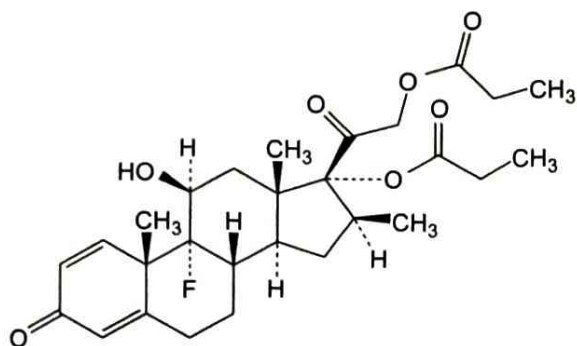


BETAMETHASON DIPROPIONAT



$C_{28}H_{37}FO_7$

P.t.l: 504,6

Betamethason dipropionat là 9-fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropionat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{28}H_{37}FO_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào một ống thủy tinh có nút mài, thêm 10,0 ml dung dịch phenylhydrazin - acid sulfuric (TT). Trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ của dung dịch thu được đo ở bước sóng 419 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,10.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Trộn hỗn hợp gồm 1,2 thể tích nước và 8 thể tích methanol (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích ether (TT) và 77 thể tích methylen clorid (TT).

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

Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm dung tích 15 ml có nút mài hoặc có nắp đậy bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT), sục ngay khí nitơ qua dung dịch trong 5 min. Đậy ống. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C trong 2 h, tránh ánh sáng. Để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason dipropionat chuẩn trong methanol (TT) bằng cách đun

nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch B thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2 ml dung dịch B cho vào một ống nghiệm dung tích 15 ml có nút mài hoặc có nắp đậy bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT) và cho sục ngay khí nitrogen qua dung dịch trong 5 min. Đậy ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng, trong 2 h. Để nguội.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng mỗi dung dịch 5 μ l. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của mỗi dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi xuất hiện các vết. Để nguội. Kiểm tra sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của mỗi dung dịch thử có vị trí, màu sắc (khi quan sát dưới ánh sáng ban ngày) hoặc có huỳnh quang (dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm) và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f thấp 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. Lấy 2 mg chế phẩm cho vào 2 ml acid sulfuric (TT), lắc cho tan. Trong vòng 5 min, xuất hiện màu nâu đỏ. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và trộn đều. Màu biến mất, dung dịch trong.

E. Trộn 5 mg chế phẩm với 45 mg magnesi oxyd nặng (TT) và nung trong chén cho đến khi tạo cặn gần như trắng (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước; 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và khoảng 1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Lấy 1,0 ml dịch lọc cho vào một hỗn hợp vừa mới pha gồm 0,1 ml dung dịch alizarin S (TT) và 0,1 ml dung dịch zirconyl nitrat (TT). Trộn đều, để yên trong 5 min. So sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được tiến hành trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng, mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +84° đến +88°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol (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: Trộn cân thận 35 ml nước với 56 ml acetonitril (TT). Để yên cho hỗn hợp cân bằng. Thêm nước đủ 100 ml và trộn đều.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg betamethason dipropionat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D, E và G) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60 mg betamethason dipropionat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg betamethason dipropionat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất H) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (2,5 μm).

Nhiệt độ cột: 20 °C ± 2 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của betamethason dipropionat.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason dipropionat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason dipropionat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất H.

Thời gian lưu tương đối so với betamethason dipropionat (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất H khoảng 1,7; tạp chất G khoảng 2,1. 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 4,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic betamethason dipropionat.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất G là 1,3; tạp chất H là 1,4.

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

Tạp chất B và H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chuẩn, nếu cần, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất D, E, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chuẩn, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (betamethason).

Tạp chất B: 9-Fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl propanoat (betamethason 17-propionat).

Tạp chất C: 9-Fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl propanoat (betamethason 21-propionat).

Tạp chất D: 21-(Acetyloxy)-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl propanoat (betamethason 21-acetat 17-propionat).

Tạp chất E: 9-Chloro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropionat (beclometason dipropionat).

Tạp chất F: 9,11β-Epoxy-16β-methyl-3,20-dioxo-9β-pregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropionat (9β,11β-epoxybetamethason dipropionat).

Tạp chất G: 9-Fluoro-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-11β,17,21-triyl tripropanoat (betamethason tripropionat).

Tạp chất H: 6α-Bromo-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropionat (6α-bromo-beta-methason dipropionat).

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 với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng của $C_{28}H_{37}FO_7$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{28}H_{37}FO_7$ trong betamethason dipropionat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén, kem thuốc.