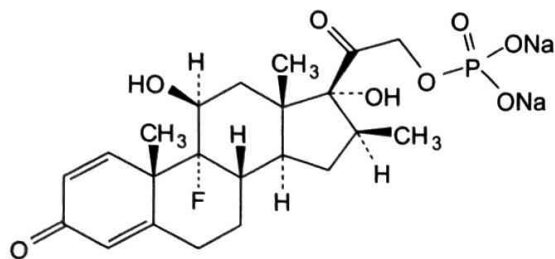


BETAMETHASON NATRI PHOSPHAT



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$

P.t.l.: 516,4

Betamethason natri phosphat là 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatri phosphat, phải chứa từ 96,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng, rất hút ẩm.

Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C

Nhóm II: A, C, D, E, F.

A. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với ethanol (TT). Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml dung dịch phenylhydrazin trong acid sulfuric (TT), trộn đều và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 450 nm không được lớn hơn 0,10.

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason natri phosphat chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason natri phosphat chuẩn trong một lượng tối thiểu ethanol 96 % (TT), bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Ghi phổ hấp thụ hồng ngoại của các sản phẩm thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon natri phosphat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 10 ml với dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi các vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang trong đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy nhiên có thể chưa tách hoàn toàn.

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ đậm xuất hiện. Thêm dung dịch trên vào 10 ml nước và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.

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

F. Thêm 2 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 40 mg chế phẩm và đun nóng cẩn thận cho đến khi xuất hiện khói trắng. Thêm từng giọt acid nitric (TT), tiếp tục đun nóng cho đến khi dung dịch gần như không màu và làm nguội. Thêm 2 ml nước, đun cho đến khi khói trắng xuất hiện lần nữa, để nguội, thêm 10 ml nước và trung hòa bằng dung dịch amoniac loãng (TT), dùng giấy quỳ đỏ làm chỉ thị. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của ion natri và phản ứng (A) của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 7,5 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml với nước không có carbon dioxyd (TT).

THUỐC NHỎ MẮT BETAMETHASON

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Góc quay cực riêng

Từ $+98^\circ$ đến $+104^\circ$, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước 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: Cân 1,360 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,600 g hexylamin (TT) vào một bình nón 250 ml, trộn đều và để yên trong 10 min, sau đó hòa tan trong 185 ml nước. Thêm 65 ml acetonitril (TT), trộn đều và lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch thử: Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason natri phosphat chuẩn và 25 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong thời gian khoảng 45 min. Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của betamethason natri phosphat.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của betamethason natri phosphat khoảng 14 min; thời gian lưu của dexamethason natri phosphat khoảng 15,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của betamethason natri phosphat và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0. Nếu cần, có thể tăng nồng độ acetonitril hoặc tăng nồng độ nước trong pha động.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %) và không có quá 1 pic như vậy có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (3 %). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,025 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Phosphat vô cơ

Không được quá 1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 10 ml dung dịch này, thêm

5 ml thuốc thử molybdovanadic (TT), trộn đều và để yên trong 5 min. Dung dịch thu được nếu có bất kỳ màu vàng nào xuất hiện thì không được đậm màu hơn dung dịch chuẩn được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử. Dùng 10 ml dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT) để chuẩn bị dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 241 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, lấy giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 297.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT BETAMETHASON

Thuốc nhỏ mắt betamethason là dung dịch vô khuẩn của betamethason natri phosphat trong nước. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc dùng tại mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng betamethason natri phosphat,

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butan-1-ol - anhydrid acetic - nước (60 : 20 : 20), chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Pha loãng (nếu cần) một thể tích chế phẩm với nước để được dung dịch có chứa betamethason natri phosphat 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch prednisolon natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.