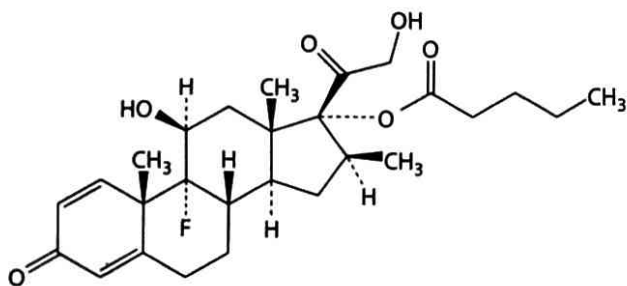


BETAMETHASON VALERAT



$C_{27}H_{37}FO_6$

P.t.l: 476,6

Betamethason valerat là 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{27}H_{37}FO_6$, 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 methylen clorid, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 192 °C kèm theo phân hủy.

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 betamethason 17-valerat chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và betamethason valerat chuẩn ở trạng thái rắn có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason valerat chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid* (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy và ghi phổ mới của cần thu được.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và đáp ứng tương tự với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Góc quay cực riêng

Từ +77° đến +83°, 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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic băng - pha động (1 : 1000).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan 12,5 mg betamethason valerat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất D và G) trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi. Lấy

1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của betamethason valerat (chứa tạp chất C, H và I) có trong 1 lọ chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 6 mg betamethason chuẩn (tạp chất A) và 3 mg betamethason 21-valerat chuẩn (tạp chất E) trong 30,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 20 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 239 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của betamethason valerat.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason valerat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất C, D, G, H và I. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và E.

Thời gian lưu tương đối so với betamethason valerat (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất I khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất H khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất H với pic của tạp chất D ít nhất là 1,7.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Tạp chất E và G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất C, H và I: 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 (1) (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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (21-deoxy-betamethason).

Tạp chất C: 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (dexamethason 17-valerat).

Tạp chất D: 9-bromo-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (9-bromo-betamethason valerat).

Tạp chất E: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl pentanoat (betamethason 21-valerat).

Tạp chất F: 21-hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-17-yl pentanoat (betamethason valerat δ -9 (11)).

Tạp chất G: 6 α -bromo-9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (6 α -bromo-betamethason valerat).

Tạp chất H: 9-cloro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (beclomethason 17-valerat).

Tạp chất I: 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (9-fluoro-prednisolon 17-valerat).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 240 nm.

Tính hàm lượng $C_{27}H_{37}FO_6$ theo độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) của betamethason valerat tại bước sóng 240 nm là 325.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

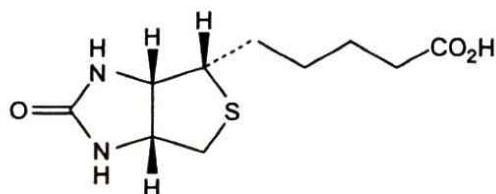
Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén, kem thuốc.

BIOTIN



$C_{10}H_{16}N_2O_3S$

P.t.l: 244,3

Biotin là acid 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydrothieno-[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, rất khó tan trong nước và ethanol (96 %), thực tế không tan trong acetone, tan trong các dung dịch loãng của hydroxyd kim loại kiềm.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Trong phần Tạp chất liên quan, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) có một vết chính có vị trí và kích thước tương tự như vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 20 ml nước bằng cách đun nóng. Để nguội. Thêm 0,1 ml nước brom (TT). Nước brom bị mất màu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 0,4 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +89° đến +93°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel (5 μ m).

Dung môi khai triển: Methanol - acid acetic băng - toluen (5 : 25 : 75).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg biotin chuẩn trong acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 40 ml bằng acid acetic băng (TT).

Các dung dịch này pha ngay trước khi dùng và phải bảo quản tránh ánh sáng chói.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng dài 15 cm. Làm khô bản mỏng trong luồng không khí ẩm. Để nguội và phun lên bản mỏng dung dịch 4-dimethylaminocinamaldehyd (TT). Kiểm tra ngay sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào, trừ vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và tối đa chỉ có một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).