

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

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

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

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

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

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

Tạp chất I: 9-fluoro-11 $\beta$ ,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.

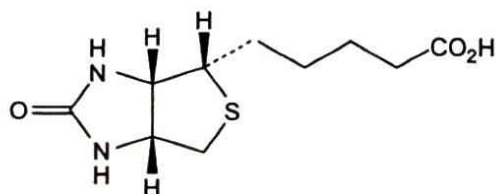
### Loại thuốc

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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 %).

## VIÊN NÉN BIOTIN

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

### Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

### Tro sulfat

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

### Định lượng

Lắc 0,200 g chế phẩm trong 5 ml *dimethylformamid (TT)*. Đun nóng cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Thêm 50 ml *ethanol (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).  
1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 24,43 mg  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ .

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Vitamin.

## VIÊN NÉN BIOTIN

Là viên nén chứa biotin.

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

**Hàm lượng biotin**,  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 500 ml dung dịch đệm pH 7,4 [dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 0,02 N được điều chỉnh đến pH 7,4 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*].

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và pha động như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng biotin chuẩn trong môi trường hòa tan để được dung dịch chuẩn có nồng độ biotin tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Tính lượng biotin,  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$  trong biotin chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng biotin,  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

### Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu và dung dịch chuẩn như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Lấy một viên, thêm chính xác một lượng thể tích dung môi pha mẫu để thu được dung dịch thử có nồng độ 0,05 mg/ml. Để viên rã hoàn toàn, lắc trong bể cách thủy ở 65 °C trong 20 min, sau đó tiếp tục lắc siêu âm 5 min và lắc cơ học trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, lắc đều. Lọc. Tiếp tục thực hiện như trên với 9 viên nữa.

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

Tính hàm lượng biotin,  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ , trong viên dựa vào diện tích pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$  trong biotin chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Hòa tan 1,0 g *natri perclorat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 1 ml *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch đệm (85 : 915).

*Dung môi pha mẫu:* Acetonitril - nước (1 : 4).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng biotin chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ biotin khoảng 0,05 mg/ml (lắc siêu âm để hoà tan nếu cần).

*Dung dịch thử:* Cân không ít hơn 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg biotin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc trong bể cách thủy ở 65 °C trong 20 min, sau đó tiếp tục lắc siêu âm 5 min và lắc cơ học trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung môi pha mẫu đến vừa đủ, lắc đều. Lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic