

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Môi trường hòa tan: Pha loãng 5 ml *acid hydrochloric* (TT) với nước thành 500 ml.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Định lượng, với thể tích tiêm là 100 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg dexamethason và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 5 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng dexamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Phải đáp ứng yêu cầu Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2). Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Nghiền một viên với 2 ml pha động, chuyển sang bình định mức 25 ml bằng pha động, lắc siêu âm 20 min và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - nước (35 : 65).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20 mg dexamethason, thêm 3 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml. Lắc đều, pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 1 mg dexamethason, thêm vài giọt *methanol* (TT), lắc kỹ, thêm pha động, lắc siêu âm 20 min sau đó thêm pha động vừa đủ 50,0 ml. Lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dexamethason thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng dexamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, trong viên dựa vào diện tích pic dexamethason thu được trên sắc ký đồ của

DEXAMETHASON ACETAT

dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$ trong dexamethason chuẩn.

Bảo quản

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

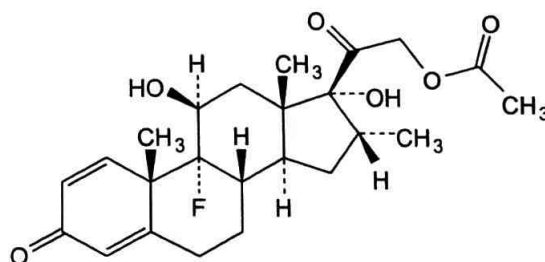
Loại thuốc

Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg.

DEXAMETHASON ACETAT



$C_{24}H_{31}FO_6$

P.t.l: 434,5

Dexamethason acetat là 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{24}H_{31}FO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dexamethason acetat chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methylen clorid* (TT), bay hơi đến khô, đo phổ mới của cần thu được.

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 thu được cho vào ống nghiệm 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 (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,35.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Trộn đều 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).

Hỗn hợp dung môi: *Methanol* - *methylen clorid* (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg dexamethason acetat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *cortison acetat* (TT) trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng 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 3/4 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt rõ.

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ nhạt xuất hiện. Cho 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 thu được cặn gần như trắng hoàn toàn (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 mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 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 và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một mẫu trắng được pha chế trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

F. Khoảng 10 mg chế phẩm cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ +94° đến +99°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Trộn đều 380 ml *acetonitril* (TT) với 550 ml nước và để cho cân bằng, thêm nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 4 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn (tạp chất A) và 2 mg betamethason acetat chuẩn (tạp chất D) trong 100,0 ml pha động, siêu âm khoảng 10 min (dung dịch A). Pha loãng 6,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 tạp chất E chuẩn của dexamethason acetat có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml 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: 1,0 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 dexamethason acetat.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất D, sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với dexamethason acetat (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của dexamethason acetat ít nhất là 3,3.

Giới hạn:

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

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

Tạp đơn 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 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,5 %).

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: 14-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

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

Tạp chất D: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-ylacetat (betamethason acetat).

Tạp chất E: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-4-en-21-yl acetat.

Tạp chất F: 17-hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-9 β ,11 β -epoxypregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất G: 9-fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất H: 17-hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; chân không; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch trên với *ethanol* 96 % (TT) thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng $C_{24}H_{31}FO_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của dexamethason acetat ở bước sóng 238,5 nm là 357.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

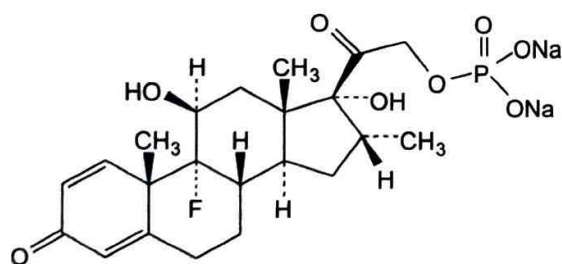
Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Hỗn dịch tiêm.

DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$

P.t.l: 516,4

Dexamethason natri phosphat là 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatriphosphat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng, rất dễ 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 hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, G.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dexamethason natri phosphat chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn không giống nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một thể tích tối thiểu *ethanol* 96 % (TT), làm bay hơi đến khô trên cách thủy và ghi lại phổ mới của cần thu được.

B. 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 thu được cho vào ống nghiệm thủy tinh tròn 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 (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,20.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - *nước* - *butanol* (2 : 2 : 6).

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 20 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon natri phosphat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng 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 3/4 chiều dài bản mỏng. 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 của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ 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 2 vết này có thể không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, một màu nâu vàng nhạt xuất hiện. Cho dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu nhạt dần và dung dịch vẫn trong.