https://nhathuocngocanh.com/

Tạp chất C: 9-fluoro-11β,17β-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất D: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-ylacetat (betamethason acetat).
Tạp chất E: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat.
Tạp chất F: 17-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxo-9β,11β-epoxypregna- 1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất G: 9-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất H: 17-hydroxy-16α-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).

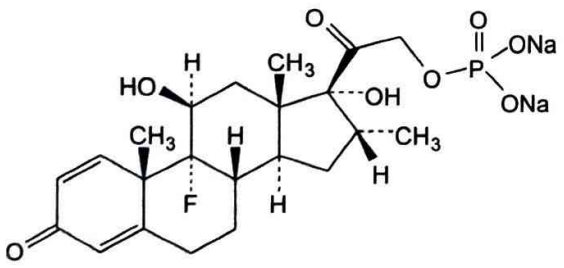
Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch trên với *ethanol 96 % (TT)* thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng $C_{24}H_{31}FO_6$ theo 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-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatri phosphat, 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 cắn 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* GF_{254}.
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 µl 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.

https://nhathuocngocanh.com/

E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi thu được cắn gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* 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 chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.
F. Thêm vào 40 mg chế phẩm 2 ml *acid sulfuric (TT)* và đun nhẹ cho đến khi khói trắng bay lên, thêm từng giọt *acid nitric (TT)*, tiếp tục đun nóng cho đến khi dung dịch gần như không màu, làm nguội. Thêm 2 ml *nước*, đun cho đến khi khói trắng bay lên một lần nữa, làm nguội, thêm 10 ml *nước* và trung tính hóa bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)* dùng *giấy quỳ đỏ (TT)* làm chỉ thị. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của ion natri và phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).
G. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và có diện tích pic tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

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 màu hơn màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 7,5 đến 9,5 (Phụ lục 6.2).
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)* để đo.

Góc quay cực riêng
Từ +75° đến +83°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 7,0 g *amoni acetat (TT)* trong 1000 ml *nước*.
Pha động A: Trộn đều 300 ml dung dịch A và 350 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,8 bằng *acid acetic (TT)*, sau đó thêm 350 ml *methanol (TT)*.
Pha động B: Điều chỉnh 300 ml dung dịch A đến pH 4,0 bằng *acid acetic (TT)* sau đó thêm 700 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm bằng pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg betamethason natri phosphat chuẩn (tạp chất B) và 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, C, D, E, F và G) trong pha động A và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3,5	90	0
3,5 - 23,5	90 → 60	10 → 40
23,5 - 34,5	60 → 5	40 → 95
34,5 - 50	5	95

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dexamethason natri phosphat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A, C, D, E, F và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với dexamethason natri phosphat (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,92; tạp chất B khoảng 0,95; tạp chất A khoảng 1,37; tạp chất G khoảng 1,41.
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 B và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,75.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).
Tạp chất B, C, D, E, F: 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 (3) (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 (3) (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 (3) (1,0 %).

https://nhathuocngocanh.com/

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 (3) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, là một hay nhiều đồng phân đối quang của (9-fluoro-11β,17a-dihydroxy-16-methyl-3,17-dioxo-*D*-homo-androsta-1,4-dien-17a-yl)methyl dihydrogen phosphat (không xác định được hóa học lập thể ở C-16 và C-17a), hoặc (9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,17a-dioxo-*D*-homo-androsta-1,4-dien-17-yl)methyl dihydrogen phosphat (không xác định được hóa học lập thể ở C-17).

Tạp chất G: Acid 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất H: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl dihydrogen phosphat.

Phosphat vô cơ

Không được quá 1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 100 ml *nước*. Thêm vào 10 ml dung dịch này 5 ml *thuốc thử molybdovanadic (TT)*, trộn đều và để yên trong 5 min. Màu vàng của dung dịch không được đậm hơn màu vàng của mẫu đối chiếu được chuẩn bị đồng thời và theo cách tương tự sử dụng 10 ml *dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT)*.

Ethanol

Không được quá 3,0 % (kl/kl).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 1,0 ml *propanol (TT)* thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1,0 g *ethanol (TT)* thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm vào 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột (1 m × 3,2 mm) được nhồi *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Duy trì nhiệt độ cột ở 150 °C, nhiệt độ của buồng tiêm 250 °C và nhiệt độ detector 280 °C.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Ethanol và nước

Xác định hàm lượng nước (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tổng hàm lượng phần trăm của ethanol tìm thấy ở phép thử ethanol và hàm lượng phần trăm nước không được quá 13,0 % (kl/kl).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 520 ml *nước* với 2 ml *acid phosphoric (TT)*, điều chỉnh nhiệt độ dung dịch đến 20 °C và chỉnh đến pH 2,6 bằng *natri hydroxyd (TT)*. Trộn dung dịch thu được với 36 ml *tetrahydrofuran (TT)* và 364 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm bằng pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn (tạp chất A) và 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong 2 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 30,0 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (7 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của dexamethason natri phosphat.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với dexamethason natri phosphat (thời gian lưu khoảng 8 min) của tạp chất A khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ phân giải giữa pic của dexamethason natri phosphat và pic của tạp chất A ít nhất là 6,0.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC TIÊM DEXAMETHASON

Là dung dịch vô khuẩn của dexamethason natri phosphat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận