

DEXAMETHASON

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của tạp chất F trong dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất không xác định trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic desloratadin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của desloratadin trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất F: Không được quá 0,30 %.

Tạp chất khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,2 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,50 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 % và các tạp chất decloro desloratadin, dehydro desloratadin, loratadin.

Ghi chú:

Decloro desloratadin: 6,11-Dihydro-11-(piperidin-4-yliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin.

Dehydro desloratadin: 8-Cloro-11-(piperidin-4-yliden)benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin.

Loratadin: 8-Cloro-6,11-dihydro-11-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin.

Tạp chất F: 8-Cloro-6,11-dihydro-11-(N-formyl-4-piperidinyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng bình thủy tinh màu.

Dung dịch đệm: Hòa tan 4,35 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1 L nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: *Methanol* - *dung dịch đệm* (20 : 80).

Dung môi pha mẫu: *Methanol* - nước (90 : 10).

Dung dịch thử gốc: Lấy 20 viên nén, cho vào bình định mức dung tích thích hợp. Thêm nước khoảng 10 % thể tích bình, để các viên rã. Thêm *methanol* (TT) khoảng 50 % thể tích bình, khuấy trong ít nhất 60 min. Để dung dịch về nhiệt độ phòng và thêm *methanol* (TT) đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được, lấy phần dịch trong làm dung dịch thử gốc (dung dịch chứa 0,2 mg/ml desloratadin).

Dung dịch thử: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,02 mg/ml desloratadin chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrid silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 4,2 lần thời gian lưu của desloratadin.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic desloratadin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện

tích pic desloratadin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của C₁₉H₁₉ClN₂ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic desloratadin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₉H₁₉ClN₂ trong desloratadin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

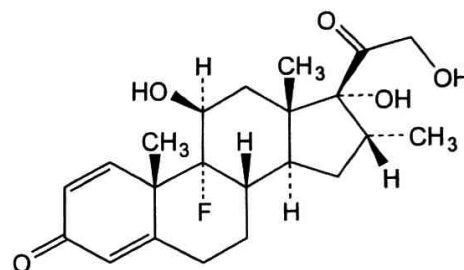
Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

DEXAMETHASON



C₂₂H₂₉FO₅

P.t.l: 392,5

Dexamethason là 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C₂₂H₂₉FO₅, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol khan, 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.

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

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 0,4.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Butanol bão hòa nước - toluen - ether* (5 : 10 : 85).

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 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 betamethason 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 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự 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 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 (khi quan sát dưới ánh sáng ban ngày), huỳnh quang (khi quan sát 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, tuy vậy 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, màu nâu đỏ nhạt xuất hiện. Cho dung dịch trên vào 10 ml nước và trộn đều, màu biến mất.

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 (TT₁) và khoảng 1 ml dung dịch acid hydrochloric 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.

Góc quay cực riêng

Từ +86° đến +92°, 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).

Pha động A: Trộn đều 250 ml acetonitril (TT) với 700 ml nước và để cho cân bằng, thêm nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1,5 ml acetonitril (TT) và 5 ml pha động A, siêu âm cho đến khi

chế phẩm tan hoàn toàn, pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg dexamethason chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, F, G) trong 0,5 ml acetonitril (TT), thêm 1 ml pha động A và siêu âm cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn và pha loãng thành 2,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): 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 (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

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 - 15	100	0
15 - 40	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dexamethason chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B, F, G.

Thời gian lưu tương đối so với dexamethason (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B khoảng 0,94; tạp chất F khoảng 1,5; tạp chất G khoảng 1,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và dexamethason.

Giới hạn:

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 (2) (0,3 %).

Tạp chất B, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (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 (2) (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: 14-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

VIÊN NÉN DEXAMETHASON

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

Tạp chất C: 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregn-4-en-3,20-dion.

Tạp chất D: 17,21-dihydroxy-16 α -methyl-9 β ,11 β -epoxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất E: 17,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

Tạp chất F: 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất G: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (dexamethason 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; 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 thành 100,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng C₂₂H₂₉FO₅ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của dexamethason ở bước sóng 238,5 nm là 394.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Viên nén, hỗn dịch nhỏ mắt.

VIÊN NÉN DEXAMETHASON

Là viên nén chứa dexamethason.

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 của dexamethason, C₂₂H₂₉FO₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Chú ý: Thực hiện các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Định tính

Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 20 mg dexamethason với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT), thêm 50 ml *dicloromethan* (TT) và lắc siêu âm trong 20 min, lọc và bay hơi dịch lọc. Sấy cạn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexamethason.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Pha động A: Dung dịch *acetonitril* (TT) 15 % (tt/tt).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason, thêm 10 ml *acetonitril* (TT) và lắc siêu âm, lọc. Pha loãng 4 ml dịch lọc thành 10 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (cột Hypersil ODS là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

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)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng
15	100 → 0	0 → 100	Bắt đầu gradient tuyến tính
40	0	100	Kết thúc chương trình, quay trở lại 100 % pha động A
41	100	0	Cân bằng với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu lần chạy sắc ký tiếp theo

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 13 min, của dexamethason khoảng 16 min và độ phân giải giữa 2 pic ít nhất bằng 2,8. Có thể điều chỉnh tỷ lệ *acetonitril* trong pha động A nếu cần.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %). Bỏ qua các pic của pha động A và các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.