

THUỐC NHỎ MẮT BETAMETHASON

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Góc quay cực riêng

Từ $+98^\circ$ đến $+104^\circ$, 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Cân 1,360 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,600 g hexylamin (TT) vào một bình nón 250 ml, trộn đều và để yên trong 10 min, sau đó hòa tan trong 185 ml nước. Thêm 65 ml acetonitril (TT), trộn đều và lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch thử: Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason natri phosphat chuẩn và 25 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với 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 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong thời gian khoảng 45 min. Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của betamethason natri phosphat.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của betamethason natri phosphat khoảng 14 min; thời gian lưu của dexamethason natri phosphat khoảng 15,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của betamethason natri phosphat và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0. Nếu cần, có thể tăng nồng độ acetonitril hoặc tăng nồng độ nước trong pha động.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %) và không có quá 1 pic như vậy có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (3 %). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,025 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Phosphat vô cơ

Không được quá 1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 10 ml dung dịch này, thêm

5 ml thuốc thử molybdovanadic (TT), trộn đều và để yên trong 5 min. Dung dịch thu được nếu có bất kỳ màu vàng nào xuất hiện thì không được đậm màu hơn dung dịch chuẩn được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử. Dùng 10 ml dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT) để chuẩn bị dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 241 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, lấy giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 297.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT BETAMETHASON

Thuốc nhỏ mắt betamethason là dung dịch vô khuẩn của betamethason natri phosphat trong nước. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc dùng tại mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng betamethason natri phosphat,

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butan-1-ol - anhydrid acetic - nước (60 : 20 : 20), chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Pha loãng (nếu cần) một thể tích chế phẩm với nước để được dung dịch có chứa betamethason natri phosphat 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch prednisolon natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

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 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2) đều có một vết chính, có giá trị R_f tương tự nhau. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết có giá trị R_f gần bằng nhau.

B. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason natri phosphat trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2).

C. Lấy một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 mg betamethason natri phosphat, thêm từ từ 1 ml *acid sulfuric* (TT) và để trong 2 min. Dung dịch có màu vàng nâu nhưng không được có màu đỏ hoặc có huỳnh quang màu xanh lục vàng.

pH

Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Đệm citro - phosphat pH 5,0 - methanol* (60 : 40).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) với nước để được dung dịch betamethason natri phosphat có nồng độ khoảng 0,10 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0060 % betamethason natri phosphat chuẩn và 0,0060 % betamethason chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (10 μ m, cột Spherisorb ODS 1 là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic betamethason natri phosphat và betamethason ít nhất là 3,5;

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với betamethason không được lớn hơn 1,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,6 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (5 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Đệm citro-phosphat pH 5 - methanol* (55 : 45).

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch hydrocortison chuẩn 0,06 % trong methanol (TT).

Dung dịch chuẩn (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

Dung dịch chuẩn (2): Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) vào bình định mức 25 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, trộn đều, thêm nước đến vạch.

Dung dịch thử (1): Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 5 mg betamethason natri phosphat, thêm 10,0 ml methanol (TT), trộn đều, pha loãng thành 25,0 ml với nước.

Dung dịch thử (2): Chuẩn bị giống như dung dịch thử (1) nhưng dùng 10,0 ml dung dịch chuẩn nội thay cho methanol.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 5 mm), nhồi pha tĩnh C (10 μ m, cột Spherisorb ODS là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Xác định nồng độ betamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong dung dịch chuẩn (1) bằng cách đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch pha loãng từ dung dịch chuẩn (1) với nước để có nồng độ betamethason natri phosphat khoảng 0,002 % ở bước sóng cực đại 241 nm. Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của betamethason natri phosphat ở cực đại hấp thụ 241 nm.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn (2), dung dịch thử (1) và (2).

Tính hàm lượng betamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong thuốc nhỏ mắt, dựa vào nồng độ betamethason natri phosphat trong dung dịch chuẩn (1) và các diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch chuẩn (2).

Bảo quản

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

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

0,1 %.