

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.

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.

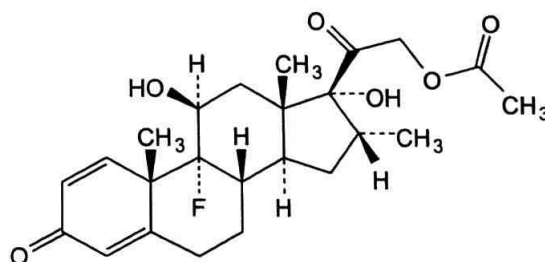
Loại thuốc

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