

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic berberin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 120 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính lượng berberin clorid ($C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$) hòa tan từ mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 724 là giá trị A (1 %, 1 cm) của berberin clorid ở bước sóng 263 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,7 g natri laurylsulfat (TT) trong hỗn hợp nước - acetonitril (1 : 1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 10 mg berberin clorid, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 15 min, để nguội, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,010 g berberin clorid chuẩn, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn và 1 mg palmatin clorid chuẩn trong 10 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 345 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của berberin khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thứ tự rửa giải lần lượt là pic palmatin và pic berberin, độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 1,5.

Tiêm riêng biệt 5 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic berberin không lớn hơn 1,5 %.

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$ trong berberin clorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

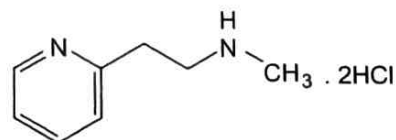
Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Hàm lượng thường dùng

10 mg; 50 mg; 100 mg.

BETAHISTIN DIHYDROCLORID



$C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$

P.t.l: 209,1

Betahistin dihydroclorid là N-methyl-2-(pyridin-2-yl) ethanamin dihydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt, rất hút ẩm. Rất tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong 2-propanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - ethyl acetat - methanol (0,75 : 15 : 30).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 2 ml ethanol 96 % (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg betahistin dihydroclorid chuẩn trong 2 ml ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min 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 với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

C. Chế phẩm có nhiệt độ nóng chảy từ 150 °C đến 154 °C (Phụ lục 6.7)

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N₈ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g *natri dodecyl sulfat* (TT) trong một hỗn hợp chứa 15 ml dung dịch *acid sulfuric* (TT) 10 % (tt/tt); 35 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydrosulfat* (TT) 1,7 % và 650 ml nước; điều chỉnh đến pH 3,3 bằng dung dịch *natri hydroxyd loãng* (TT). Sau đó trộn đều với 300 ml *acetonitril* (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg betahistin dihydroclorid chuẩn và 10 mg 2-vinylpyridin (TT) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của betahistin.

Thời gian lưu tương đối so với betahistin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic 2-vinylpyridin và pic betahistin không nhỏ hơn 3,5.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần 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 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-Ethenylpyridin (2-vinylpyridin).

Tạp chất B: 2-(pyridin-2-yl)ethanol.

Tạp chất C: *N*-methyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamin.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 80,0 mg chế phẩm trong 50 ml *ethanol* 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tiêu thụ tại điểm uốn thứ hai.

1 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 10,46 mg C₈H₁₂N₂·2HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BETAHISTIN DIHYDROCLORID

Là viên nén chứa betahistin dihydroclorid. 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 betahistin dihydroclorid, C₈H₁₂N₂·2HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của pic chính thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic betahistin dihydroclorid thu được từ dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,4 g *hexylamin* (TT) trong 600 ml dung dịch chứa *natri dihydrophosphat khan* (TT) 0,4 % và *natri dodecyl sulfat* (TT) 0,27 %, thêm 400 ml of *acetonitril* (TT), trộn đều và điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 32 mg betahistin dihydroclorid với 50 ml pha động