

trong 10 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều. Ly tâm và sử dụng dung dịch trong ở phía trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 500 thể tích bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,00064 % *N*-methyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamin trihydroclorid (tạp chất C) trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,000032 % 2-vinylpyridin (TT) (tạp chất A) trong acetonitril (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 0,00064 % *N*-methyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamin trihydroclorid và 0,00064 % betahistin dihydroclorid chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Zorbax XDB Eclipse là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 2 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 của betahistin khoảng 5 min).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa 2 pic chính không nhỏ hơn 3,0.

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

Diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích của các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất C và tất cả các pic phụ khác không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đối chiếu (4) và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 32 mg betahistin dihydroclorid, thêm 50 ml pha động và lắc trong 10 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều. Ly tâm và sử dụng dịch trong phía trên.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,032 % betahistin dihydroclorid chuẩn trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa 2 pic chính không nhỏ hơn 3,0.

Tính hàm lượng phần trăm của betahistin dihydroclorid, $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic betahistin dihydroclorid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ trong betahistin dihydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ẩm.

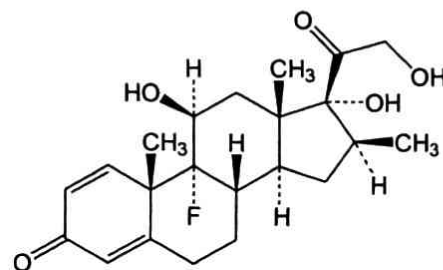
Loại thuốc

Thuốc kháng histamin H_1 .

Hàm lượng thường dùng

8 mg; 16 mg; 24 mg.

BETAMETHASON



$C_{22}H_{29}FO_5$

P.t.l: 392,5

Betamethason là 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{29}FO_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol, rất ít 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 betamethason chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason chuẩn trong một lượng tối thiểu methylen clorid (TT), bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Ghi phổ mới của các căn 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 cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml dung dịch phenylhydrazin trong acid sulfuric (TT), trộn đều và đun 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 419 nm không được lớn hơn 0,10.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg betamethason chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg dexamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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 15 cm. 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 tương tự về vị trí, 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 10 min hoặc tới khi các 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 đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước với vết chính 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 có thể chưa tách hoàn toàn.

D. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng* (TT) và nung trong chén nung đến khi gần như trắng hoàn toàn (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng* (TT) để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Thêm 1,0 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, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

E. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ xuất hiện. Thêm dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.

Góc quay cực riêng

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng phải từ +118° đến +126°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trong một bình định mức dung tích 1000 ml trộn 250 ml *acetonitril* (TT) với 700 ml *nước* và để cân bằng, điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước* và lại trộn đều.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong một hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* (TT) và *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg betamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2,5 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)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng
15	100	0	Bắt đầu gradient
40	0	100	Kết thúc chương trình sắc ký, quay về 100 % pha động A
41	100	0	Bắt đầu cân bằng cột với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu chương trình sắc ký với mẫu tiếp theo

Cân bằng cột với pha động B trong thời gian ít nhất là 30 min và sau đó với pha động A trong 5 min. Đối với các lần sắc ký tiếp theo, dùng các điều kiện đã mô tả từ 40 min đến 46 min.

Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2) ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 11,5 min và betamethason khoảng 12,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methylprednisolon và betamethason không nhỏ hơn 1,5; nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A.

Tiêm riêng biệt mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* (TT) và *methanol* (TT), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

VIÊN NÉN BETAMETHASON

Giới hạn: Trong 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 pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và chỉ được phép có 1 pic có diện tích lớn hơn một nửa diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic, ngoài pic chính không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Bỏ qua pic tương ứng với mẫu trắng và pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g, 100 °C đến 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 này thành 100,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$, lấy giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 238,5 nm là 395.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BETAMETHASON

Là viên nén chứa betamethason.

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 betamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 25 mg betamethason với 150 ml *dicloromethan* (TT) trong 30 min, lọc, rửa dịch lọc bằng 20 ml *nước*, cho dịch lọc qua phễu chứa *natri sulfat khan* (TT). Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy khô cẩn thận được ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại của sản phẩm (Phụ lục 4.2) phải tương ứng với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải có một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

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

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0025 % và hydrocortison 0,002 % (chất chuẩn nội) pha trong *methanol* 50 % (TT).

Dung dịch thử: Nghiền một viên chế phẩm, thêm 20,0 ml dung dịch hydrocortison 0,002 % pha trong *methanol* 50 % (TT), lắc kỹ trong 10 min, lọc.

Định lượng

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

Pha động: *Nước* - *methanol* (53 : 47).

Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0125 % và hydrocortison 0,010 % (chất chuẩn nội) pha trong *methanol* 50 % (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Hydrocortison 0,010 % pha trong *methanol* 50 % (TT).

Dung dịch thử (1): Cân 20 viên xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 mg betamethason, lắc kỹ trong 10 min với *methanol* 50 % (TT) rồi thêm *methanol* 50 % (TT) vừa đủ 20 ml, lọc.

Dung dịch thử (2): Làm như dung dịch thử (1) nhưng thay dung môi *methanol* 50 % (TT) bằng *dung dịch chuẩn nội*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng betamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, trong viên dựa vào tỷ số các đáp ứng (diện tích hoặc chiều cao) của các pic betamethason và hydrocortison thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$ trong betamethason chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg và 0,6 mg.