

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 đơn 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

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.

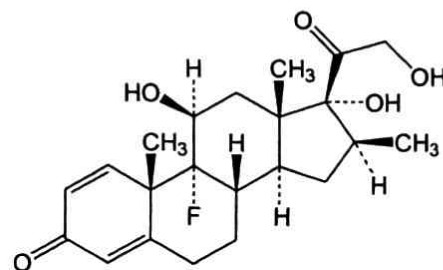
Loại thuốc

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