

DEXCLORPHENIRAMIN MALEAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

“Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm, nếu cần, với methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ dexamethason phosphat 0,1 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason phosphat 0,1 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason phosphat 0,1 % và prednisolon natri phosphat 0,1 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy ở 120 °C trong 10 min.

Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic dexamethason natri phosphat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo chuyên luận “Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).

Không được quá 31,3 EU/mg dexamethason phosphat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M trong hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Dung dịch chuẩn (được pha chế ngay khi dùng): Dung dịch dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 80 μ g/ml, tính theo dexamethason phosphat.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 8 mg dexamethason phosphat pha loãng thành 100 ml bằng pha động và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m), cột Lichrosorb RP 18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành: Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, trong 1 ml chế phẩm dựa vào các diện tích pic dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Lấy 472,45/516,41 là hệ số chuyển đổi từ dexamethason natri phosphat sang dexamethason phosphat.

Bảo quản

Để nơi mát, trong điều kiện tránh ánh sáng.

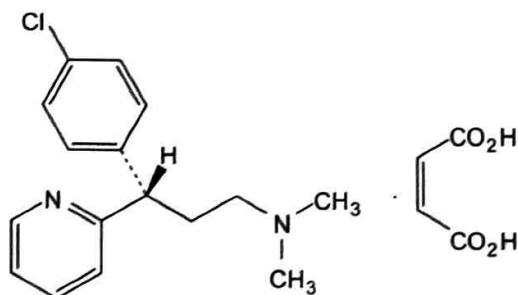
Loại thuốc

Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

4 mg/2 ml và 4 mg/1 ml (tính theo dexamethason phosphat).

DEXCLORPHENIRAMIN MALEAT



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 390,9

Dexclorpheniramin maleat là (3S)-3-(4-clorophenyl)-N,N-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin (Z)-butendioat, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methanol và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Điểm chảy từ 110 °C đến 115 °C (Phụ lục 6.7).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - methanol - di-isopropyl ether (3 : 7 : 20 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 56 mg acid maleic (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 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 12 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 vết tách rõ ràng, vết phía trên có vị trí và kích thước tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

E. Cân 0,15 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đốt khoảng 10 min, để nguội. Hòa tan cẩn trọng 10 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml nước. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 20 ml nước. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +22° đến +23°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 1,0 ml methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg brompheniramin maleat chuẩn trong 0,5 ml methylen clorid (TT) và thêm 0,5 ml dung dịch thử. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (2,3 m × 2 mm) được nhồi diatomit đã silan hóa dùng cho sắc ký khí (135 µm đến 175 µm) đã rửa acid-base và tẩm 3 % (kl/kl) hỗn hợp gồm 50 % poly(dimethyl) siloxan và 50 % poly(diphenyl)siloxan (TT).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT), lưu lượng 20 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột ở 205 °C, buồng tiêm và detector ở 250 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu độ phân giải giữa pic dexchlorpheniramin và pic brompheniramin ít nhất là 1,5. Tiêm dung dịch thử, tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có pic nào, trừ pic chính, có diện tích lớn hơn 0,8 lần diện tích pic dexchlorpheniramin của dung dịch đối chiếu (0,4 %); tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic dexchlorpheniramin của dung dịch đối chiếu (1 %).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Diethylamin - isopropanol - hexan (3 : 20 : 980).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 3 ml nước, thêm vài giọt amoniac đậm đặc (TT) đến khi dung dịch có phản ứng kiềm, thêm 5 ml methylen clorid (TT), lắc, để cho tách lớp. Bốc hơi lớp methylen clorid ở dưới trên cách thủy đến khi thu được gần khô. Hòa tan gần khô trong isopropanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg dexchlorpheniramin maleat chuẩn trong 3 ml nước và tiếp tục tiến hành như dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg clorpheniramin maleat chuẩn trong 3 ml nước và tiếp tục tiến hành như dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50 ml bằng isopropanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi dẫn chất amylose của silica gel dùng cho sắc ký.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Với các điều kiện sắc ký trên, pic đồng phân (S) xuất hiện đầu tiên.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic đồng phân đối quang (R) và pic đồng phân đối quang (S) ít nhất là 1,5. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) phải là thời gian lưu của đồng phân đối quang (S).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với đồng phân đối quang (R) không được

lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (2 %) và diện tích của bất kỳ pic nào, ngoài pic chính và pic đồng phân đối quang (R), không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 65 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

VIÊN NÉN DEXCLORPHENIRAMIN

Là viên nén chứa dexchlorpheniramin maleat.

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 dexchlorpheniramin maleat,

$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg dexchlorpheniramin maleat với *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cần trong 1 ml *cloroform (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dexchlorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô

ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Sau đó, phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* lên bản sắc ký. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 150 mg dexchlorpheniramin maleat với 100 ml *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* trong 10 min, lọc qua phễu lọc thủy tinh, chỉnh pH của dịch lọc đến pH 11 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, chiết dung dịch này 6 lần, mỗi lần 100 ml *hexan (TT)*. Tập trung các dịch chiết hexan và bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Chuyển hết lượng cần vào một ống nghiệm thủy tinh có vạch, hòa tan cần trong *dimethylformamid (TT)* đến vừa đủ 15 ml, lắc đều, ly tâm nếu cần. Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch này, trong ống đo 100 mm, phải từ +0,24° đến +0,35°, dùng *dimethylformamid (TT)* làm mẫu trắng (phân biệt với clorpheniramin maleat).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg dexchlorpheniramin maleat với *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cần trong 1 ml *cloroform (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với *cloroform (TT)* thành 500 thể tích.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Loại bỏ các vết tại điểm xuất phát.

Định lượng

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg dexchlorpheniramin maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc kỹ. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình gạn, điều chỉnh đến pH 11 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết 2 lần, mỗi lần với 50 ml *hexan (TT)* và lắc kỹ trong 2 min. Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 2 lần, mỗi lần với 40 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc thu được là dung dịch chuẩn (40 µg/ml).