

DIMENHYDRINAT

Dung dịch A: Hòa tan 1,16 g acid *d-camphor sulfonic* trong dung dịch natri acetat 0,01 M và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Pha động: Dung dịch A - acetonitril - methanol (50 : 25 : 25). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan diltiazem hydroclorid chuẩn trong ethanol 96 % (TT) để thu được dung dịch có nồng độ diltiazem chính xác khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Lấy 5,0 ml dung dịch chuẩn thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc kỹ trong 1 min, thêm 2 giọt dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg diltiazem hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml ethanol 96 % (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm ethanol 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc kỹ và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic diltiazem không được nhỏ hơn 1200, độ phân giải giữa pic diltiazem và desacetyl diltiazem (thời gian lưu tương đối so với diltiazem khoảng 0,65) phải lớn hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diltiazem không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng diltiazem hydroclorid, C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl của diltiazem hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đề nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

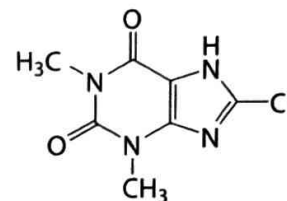
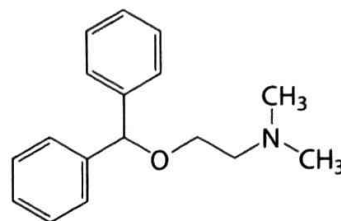
Loại thuốc

Đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

DIMENHYDRINAT



C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂

P.t.l: 470,0

Dimenhydrinat là diphenhydramin [2-(diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethylethylamin] 8-chlorotheophyllin (8-chloro -1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion), phải chứa từ 53,0 % đến 55,5 % diphenhydramin (C₁₇H₂₁NO; p.t.l: 255,4) và từ 44,0 % đến 46,5 % 8-chlorotheophyllin (C₇H₇ClN₄O₂; p.t.l: 214,6), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Khó tan trong nước và dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 dimenhydrinat chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 102 °C đến 106 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml nước và 3 ml ethanol 96 % (TT), thêm 6 ml nước và 1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT), làm lạnh trong nước đá trong 30 min, nếu cần cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Hòa tan khoảng 10 mg tủa tạo thành trong 1 ml acid hydrocloric (TT), thêm 0,1 g kali clorat (TT) và bốc hơi đến khô trong một đĩa sứ. Cặn màu đỏ tạo thành, màu sẽ chuyển sang đỏ tím khi đặt vào trong hơi amoniac.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 10 ml dung dịch acid picric 1 % (TT) và cọ vào thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Rửa tủa bằng nước và sấy ở 100 °C đến 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa từ 130 °C đến 134 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Thêm vào 0,4 g chế phẩm 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT), lắc trong 2 min và lọc. pH của dịch lọc thu được phải từ 7,1 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 10,0 g triethylamin (TT₁) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (18 : 82).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 57 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của diphenhydramin (tạp chất F) trong 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan dimenhydrinat chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và E) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Thể tích tiêm: 10 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)	Tốc độ dòng (ml/min)
0 - 2	82	18	1,2
2 - 15	82 → 50	18 → 50	1,2
15 - 20	50 → 20	50 → 80	1,2 → 2,0
20 - 30	20	80	2,0

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dimenhydrinat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để định tính các tạp chất A và E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính tạp chất F. Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 13 min): tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,7 min; tạp chất F khoảng 0,95.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic của diphenhydramin không được nhỏ hơn 1,5.

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

Tạp chất A và F: 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 (2) (0,2 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn

0,75 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi 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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2,5 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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (theophyllin).

Tạp chất C: 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (cafein).

Tạp chất D: N-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-N,N',N'-trimethylethan-1,2-diamin.

Tạp chất E: 8-cloro-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (8-clorocafein).

Tạp chất F: 2-(diphenylmethoxy)-N-methylethanamin (tạp chất A của diphenhydramin).

Tạp chất G: N,N-dimethyl-2-[(RS)-(4-methylphenyl)(phenyl)methoxy]ethanamin (4-methyldiphenhydramin).

Tạp chất H: 2-[(RS)-(4-bromophenyl)(phenyl)methoxy]-N,N-dimethylethanamin (4-bromodiphenhydramin).

Tạp chất I: diphenylmethanol (benzhydrol),

Tạp chất J: diphenylmethanon (benzophenon).

Tạp chất K: [oxybis(methanetriyl)]tetrabenzen.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Diphenhydramin

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT) và 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 25,54 mg C₁₇H₂₁NO.

8-Clorotheophyllin

Thêm 50 ml nước, 3 ml dung dịch amoniac loãng (TT) và 0,6 g amoni nitrat (TT) vào 0,800 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Thêm 25,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) và tiếp tục đun nóng trên cách thủy trong 15 min, thường xuyên lắc. Để nguội, thêm 25 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với nước. Lọc và bỏ 25 ml dịch lọc đầu. Sử dụng 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT) làm chỉ thị, chuẩn độ 100,0 ml dịch lọc bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ) đến màu nâu vàng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 21,46 mg C₇H₇ClN₄O₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN DIMENHYDRINAT

Là viên nén chứa dimenhydrinat.

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 dimenhydrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng 8-clorotheophyllin, $C_7H_7ClN_4O_2$, từ 43,4 % đến 47,9 % của hàm lượng dimenhydrinat.

Định tính

Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic 8-clorotheophyllin và diphenhydramin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 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 đến nồng độ khoảng 14 $\mu\text{g/ml}$ với nước, nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm với mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương pha trong nước.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng dimenhydrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch phân giải, kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Định lượng.

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

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic 8-clorotheophyllin trên sắc ký đồ bằng khoảng 10 % chiều cao của thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, thời gian ghi sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của pic diphenhydramin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic theophyllin không được lớn hơn 0,75 lần diện tích pic 8-clorotheophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích của các pic phụ, không được lớn hơn diện tích của pic chính 8-clorotheophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm triethylamin pH 3,2 (1 : 1).

Dung dịch đệm triethylamin pH 3,2: Hỗn hợp gồm 8 ml acid phosphoric (TT) và 14 ml triethylamin (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước, điều chỉnh về pH 3,2 với triethylamin (TT), thêm 500 ml nước và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác dimenhydrinat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.

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 ứng với 30 mg dimenhydrinat vào bình định mức 100 ml, thêm pha động và lắc siêu âm để hòa tan, hòa loãng với pha động đến vừa đủ định mức, lắc kỹ và lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng theophyllin chuẩn và dimenhydrinat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 20 $\mu\text{g/ml}$.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thứ tự rửa giải các pic lần lượt là: theophyllin, 8-clorotheophyllin và diphenhydramin; độ phân giải giữa pic theophyllin và 8-clorotheophyllin không nhỏ hơn 1,5; số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic diphenhydramin không được dưới 2000. Tiến hành tiêm lặp lại dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng dimenhydrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, có trong viên dựa vào diện tích pic diphenhydramin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của dimenhydrinat chuẩn.

Tính hàm lượng 8-clorotheophyllin, $C_7H_7ClN_4O_2$, có trong viên dựa vào diện tích pic 8-clorotheophyllin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của dimenhydrinat chuẩn, lấy 214,6 và 470 là phân tử lượng tương ứng của 8-clorotheophyllin và dimenhydrinat.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi mát.