

Định lượng

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g dimercaprol vào một bình nón, thêm 50 ml hỗn hợp *methanol - ether* (3 : 1), lắc đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* đến khi có màu vàng bền vững. Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,21 mg $C_3H_8OS_2$.

Xác định khối lượng riêng (g/ml) của chế phẩm (Phụ lục 6.5) để tính hàm lượng dimercaprol ra phần trăm khối lượng/thể tích.

Bảo quản

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

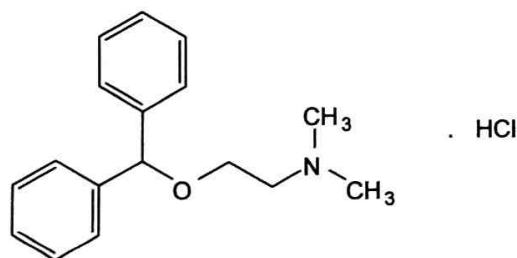
Loại thuốc

Điều trị ngộ độc kim loại nặng.

Hàm lượng thường dùng

5 g/100 ml; 10 g/100 ml.

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{21}NO.HCl$

P.t.l: 291,8

Diphenhydramin hydroclorid là 2-(diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethylethanamin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{21}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

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 diphenhydramin hydroclorid chuẩn, chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có 3 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 253 nm, 258 nm và 264 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 258 nm so với độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 253 nm trong khoảng từ 1,1 đến 1,3. Tỷ số độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng

258 nm so với độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 264 nm trong khoảng từ 1,2 đến 1,4.

C. Điểm chảy từ 168 °C đến 172 °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 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S và dung dịch pha loãng 5 lần từ dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Màu của dung dịch S không được đậm hơn màu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid kiềm

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được có màu hồng. Dung dịch này phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *dung dịch kali dihydrophosphat 0,54 %* được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)* (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 70 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của diphenhydramin và 5 mg *diphenylmethanol (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được và 1,5 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của diphenhydramin.

Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,8; tạp chất D khoảng 2,6; tạp chất E khoảng 5,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của diphenhydramin và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-(diphenylmethoxy)-N-methylethanamin.

Tạp chất B: 2-[(RS)-(4-methylphenyl)phenylmethoxy]-N,N-dimethyl-ethanamin.

Tạp chất C: 2-[(RS)-(4-bromophenyl)phenylmethoxy]-N,N-dimethyl-ethanamin.

Tạp chất D: diphenylmethanol (benzhydrol).

Tạp chất E: diphenylmethanon (benzophenon).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* 96 % (TT) và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 29,18 mg $C_{17}H_{22}ClNO$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin, chất đối kháng thụ thể histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm, kem bôi, dung dịch uống.

DUNG DỊCH THUỐC DIPHENHYDRAMIN

Là dung dịch thuốc uống chứa diphenhydramin hydroclorid, có thể chứa các chất tạo màu và mùi vị phù hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, 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* G.

Dung môi khai triển: *Ethanol* 96 % - *acid acetic* băng - nước (50 : 30 : 20).

Dung dịch thử: Acid hóa một thể tích dung dịch thuốc tương ứng 50 mg diphenhydramin hydroclorid bằng *dung dịch acid hydrocloric* 2 M (TT), lắc 3 lần, mỗi lần với 20 ml *ether* (TT), bỏ lớp ether, chiết lớp nước 2 lần, mỗi lần với 20 ml *cloroform* (TT). Lắc dịch chiết cloroform thu được với *natri sulfat khan* (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cặn đã để nguội trong 5 ml *cloroform* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Chứa 1 % diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *cloroform* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat* (TT) (Thuốc thử Dragendorff). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

B. Bốc hơi 1 ml dung dịch thử ở phép thử A, hòa tan cặn trong 0,15 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric* (TT), màu vàng được tạo thành. Thêm 0,5 ml *acid nitric* (TT), màu chuyển thành đỏ. Thêm 15 ml *nước*, để nguội, thêm 5 ml *cloroform* (TT), lắc và để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel* H.

Dung môi khai triển: *Cloroform* - *methanol* (80 : 20)

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử ở phép thử A ở mục Định tính.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *cloroform* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô bản mỏng và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat* (TT). Bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - *nước* - *triethylamin* (50 : 50 : 0,5), điều chỉnh bằng *acid acetic* băng (TT) đến pH 6,5. Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 50 mg diphenhydramin hydroclorid vào