

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

THUỐC TIÊM DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID

bình định mức 100 ml, pha loãng với nước đến vạch và lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan khoảng 5 mg benzophenon trong 5 ml acetonitril (TT), pha loãng với nước thành 100 ml và lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch này và 5 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 10 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyano (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic benzophenon và pic diphenhydramin không nhỏ hơn 2. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diphenhydramin đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic diphenhydramin không được lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng của diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO.HCl$ trong diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

12,5 mg/5 ml.

THUỐC TIÊM DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID

Là dung dịch vô khuẩn của diphenhydramin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) 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. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

pH

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (2) như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với nước để được dung dịch có nồng độ diphenhydramin hydroclorid 2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong pha động nồng độ 0,002 mg/ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của pic diphenhydramin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic diphenhydramin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diphenhydramin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.

Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 7,5 min) của tạp chất A khoảng 0,9; tạp benzhydrol khoảng 4,3; tạp benzophenon khoảng 8,2.

Để tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,91; tạp benzhydrol là 0,67; tạp benzophenon là 1,25.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất đã hiệu chỉnh (nếu cần) trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Giới hạn:

Tạp chất A và tạp benzhydrol: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.

Tạp benzophenon: Không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,8 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Nội độ tổ vi khuẩn

Không được quá 3,4 EU/mg diphenhydramin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 5,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với nước để được dung