

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

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

dịch có nồng độ 2 mg/ml diphenhydramin hydroclorid. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,1 mg/ml diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của diphenhydramin và 0,1 mg/ml diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm. Detector DAD cho phép thử định tính B.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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 (thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với diphenhydramin là 0,9). Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diphenhydramin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{17}H_{21}NO.HCl$ trong diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

10 mg/ml.

VIÊN NÉN DIPHENHYDRAMIN

Là viên nén chứa diphenhydramin hydroclorid.

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

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 50 mg diphenhydramin hydroclorid, chiết bằng *cloroform* (TT) 2 lần, mỗi lần 10 ml. Lọc dịch chiết, bốc hơi dịch lọc đến gần cạn, lấy khoảng 5 mg cần hòa tan 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.

VIÊN NÉN DIPHENHYDRAMIN

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

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 - diethylamin* (80 : 20 : 1)

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 100 mg diphenhydramin hydroclorid, chiết 3 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform* (TT). Gộp và lọc dịch chiết, để bay hơi dịch chiết đến gần khô. Hòa tan cần trong 5 ml *cloroform* (TT).

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí 5 min, phun lên bản mỏng *acid sulfuric* (TT) và sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml *nước*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương nồng độ diphenhydramin hydroclorid của dung dịch thử.

Xác định lượng diphenhydramin hydroclorid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng, thể tích tiêm là 50 µl.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

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: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 50 mg diphenhydramin hydroclorid, hòa tan bằng *nước* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml, lọc.

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