

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

QUINAPRIL HYDROCLORID

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9) và pha loãng thành 25 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g pyrimethamin chuẩn trong hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9) và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 200 ml bằng hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn từ ngoại 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được có màu đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Sulfat

Không được quá 80 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Dùng 15 ml dung dịch S. Chuẩn bị dung dịch đối chiếu gồm 2,5 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO₄ (TT)* và 12,5 ml nước.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,50 g; 100 °C đến 105 °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 0,200 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội, chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương 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 24,87 mg C₁₂H₁₃ClN₂O₅.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

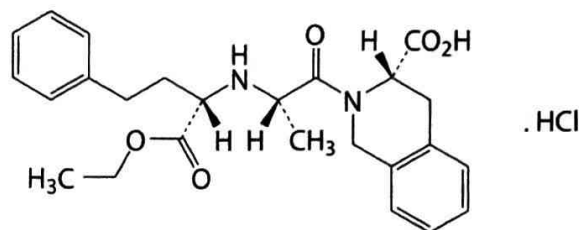
Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINAPRIL HYDROCLORID



C₂₅H₃₁ClN₂O₅

P.t.l: 475,0

Quinapril hydroclorid là acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₂₅H₃₁ClN₂O₅, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng hoặc hồng nhạt, hút ẩm.
Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

Định tính

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

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ +14,4° đến +16,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất đồng phân không đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Trộn 260 ml *tetrahydrofuran (TT)* với 740 ml dung dịch mới pha có chứa 0,80 g *natri octansulfonat (TT)* và 2,13 g *amoni dihydrophosphat (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: Điều chỉnh 500 ml pha động đến pH 6,5 bằng *amoniac (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 100 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan quinapril chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất G, H và I) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của quinapril.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,9; tạp chất H khoảng 1,2; tạp chất I khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của quinapril ít nhất là 1,5. Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất H so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất H và pic quinapril.

Giới hạn:

Tạp chất G, H và I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Ghi chú:

Tạp chất G: Acid (3R)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất H: Acid (3R)-2-[(2S)-2-[(1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất I: Acid (3S)-2-[(2S)-2-[(1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch natri dodecyl sulfat 5,77 g/l được điều chỉnh đến pH 2,2 bằng acid phosphoric (48 : 52).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT_1) - dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 g/l được chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch amoni ac loãng (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, C, D, E và G) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất M, hòa tan 250 mg chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Để dung dịch thu được dưới đèn tử ngoại trong 2,5 h sau đó bay hơi dung môi.

Hòa tan 40 mg căn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 $^{\circ}$ C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 $^{\circ}$ C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của quinapril.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, C, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất M.

Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất M khoảng 0,7; tạp chất G + H khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 2,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của tạp chất D ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của quinapril ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 1,5.

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất E, M: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: 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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua pic của tạp chất G + H.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoic.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp chất C: Acid (3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất D: Ethyl (2S)-2-[(3S,11aS)-3-methyl-1,4-dioxo-1,3,4,6,11,11ahexahydro-2H-pyrazino[1,2-b]isoquinolin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Tạp chất E: Acid (3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất J: Acid (1R,3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl] (hydroxy)amino]propanoyl]-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất M: Acid (1R,3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1-hydroperoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Dung môi: Dimethyl sulfoxid (TT).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 8. Dùng 2,0 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu. Nếu chế phẩm kết tủa sau khi thêm đệm acetat pH 3,5 (TT) thì pha loãng thành 100 ml bằng dimethyl sulfoxid (TT), chế phẩm lại tan hoàn toàn. Làm tương tự đối với dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 50 ml nước. 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).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 23,75 mg $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

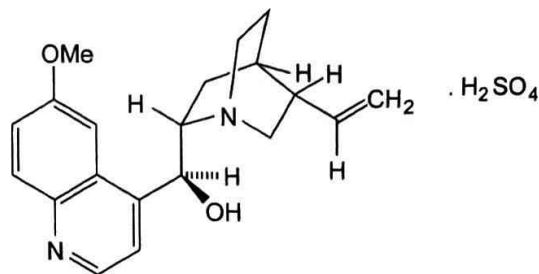
Ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINIDIN BISULFAT

QUINIDIN BISULFAT



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 422,5

Quinidin bisulfat là (8R,9S)-6'-methoxycinchonan-9-ol hydrosulfat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể không màu, không mùi hoặc gần như không mùi. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ether - toluen (15 : 36 : 60).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinidin sulfat chuẩn 1,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 % của quinidin sulfat chuẩn và 1,0 % quinin sulfat chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, làm khô bằng luồng không khí trong 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sấy khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun thuốc thử iodoplatinat (TT).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 2,6 đến 3,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm 1 % để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +246° đến +258°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 2 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để đo, dùng ống đo dài 2 dm.