

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

QUINIDIN BISULFAT

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-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-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 $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$.

Bảo quản

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

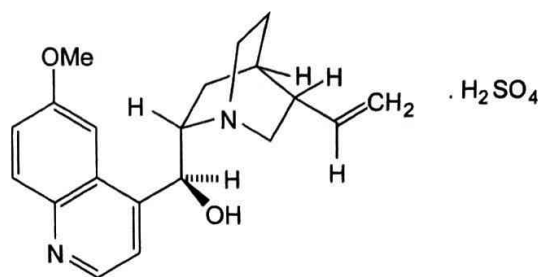
Loại thuốc

Ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINIDIN BISULFAT



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

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.

Các alcaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 3,0 g *hexylamin (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 2,8 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)*, thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg quinin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg quinidin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 10 mg *thioure (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Hypersil ODS 5 μm là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm khi tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (5) và ở bước sóng 316 nm khi tiến hành sắc ký cho các dung dịch khác.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2) và (5).

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân bố khối lượng của quinidin từ 3,5 đến 4,5, V_0 được tính từ pic thioure thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4).

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), có pic của quinidin và pic của dihydroquinin với thời gian lưu tương đối so với quinin khoảng 1,4.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), có hai pic quinidin và dihydroquinidin với thời gian lưu tương đối so với quinidin khoảng 1,2.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), có 4 pic quinin, dihydroquinin, quinidin và dihydroquinidin được xác định bằng cách so sánh với thời gian lưu của các pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của quinin và pic của quinidin ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa pic của quinin và pic của dihydroquinidin ít nhất là 1,0. Tỷ số

tín hiệu trên nhiều ít nhất là 5 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Dihydroquinidin: Không được quá 15 %.

Các tạp chất rửa giải ra trước quinidin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

Tro sulfat

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

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1 g chế phẩm.

Cation chuẩn độ được

Phải từ 75,3 % đến 79,6 %, tính theo chế phẩm khan, được xác định bằng phương pháp sau: Thêm vào dung dịch nước đã thu được trong phần Định lượng 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,32 mg $[C_{20}H_{26}N_2O_2]^{2+}$

Định lượng

Hòa tan 0,450 g chế phẩm trong 15 ml *nước*. Thêm 25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* và chiết bằng *cloroform (TT)* 3 lần, mỗi lần 25 ml. Tập trung dịch chiết cloroform. Rửa dịch chiết cloroform mỗi lần bằng 20 ml *nước*. Gộp các dịch nước thu được để đem thử cation chuẩn độ được. Làm khan dịch chiết cloroform bằng *natri sulfat khan (TT)*, bốc hơi tới khô ở áp suất 2 kPa, hòa tan cẩn trọng 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp định lượng trong môi trường khan (Phụ lục 10.6, phương pháp 1), dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,13 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống loạn nhịp tim.

Chế phẩm

Viên nén.