

sulfat khan (TT) và làm bay hơi ở áp suất 2 kPa tới khô. Hòa tan cần với 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Thêm 20 ml *anhydrid acetic (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,87 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

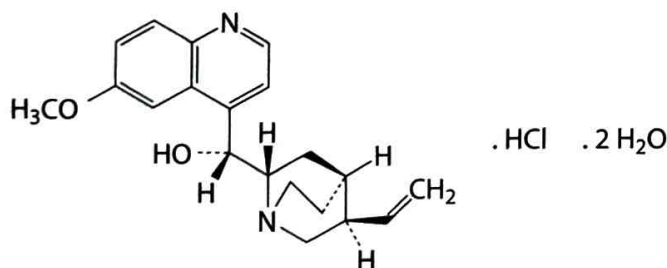
Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

25 %, 50 %.

Chú ý: Cần pha loãng trước khi tiêm và có thể tiêm tĩnh mạch chậm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

QUININ HYDROCLORID



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 396,9

Quinin hydroclorid là *(R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo [2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol hydroclorid*, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể hình kim óng ánh không màu, màu trắng hoặc gần như trắng, mịn, thường tụ thành đám.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

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* (10 : 24 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g quinin sulfat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí trong 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sấy 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 so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 0,2 ml *nước brom (TT)* và 1 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT)*, màu xanh lục xuất hiện.

C. Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và thêm *nước* thành 100 ml. Xuất hiện huỳnh quang xanh lam đậm khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 366 nm. Huỳnh quang này sẽ biến mất gần như hoàn toàn khi thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)*.

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* được chuẩn bị từ *nước cất* và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Góc quay cực riêng

Từ -245° đến -258°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để thử.

Các alcaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng phương pháp chuẩn hóa.

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 (tạp chất A) trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn đều 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng 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 (15 cm đến 25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm ghi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) và ở bước sóng 316 nm để ghi sắc ký đồ của các dung dịch khác.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của quinin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của quinin và tạp chất C. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A và pic dihydroquinidin. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), pic của tạp chất A, quinin, dihydroquinidin và tạp chất C được xác định bằng cách so sánh thời gian lưu với pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2). Thời gian lưu tương đối so với quinin của tạp chất C khoảng 1,4.

Thời gian lưu tương đối so với tạp chất A của dihydroquinidin khoảng 1,5.

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 tạp chất A ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic của dihydroquinidin và pic của quinin ít nhất là 2,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 4 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân bố khối lượng của tạp chất A từ 3,5 đến 4,5, t_R được tính từ pic thioure thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động (nếu cần).

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 10 %.

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

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

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 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (S)-[(2R,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol (quinidin).

Tạp chất B: (R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](quinolin-4-yl)methanol (cinchonidin).

Tạp chất C: (R)-[(2S,4S,5R)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol (dihydroquinin).

Bari

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M* (TT) vào 15 ml *dung dịch S*, để yên 15 min, *dung dịch* thu được không được đục hơn hỗn hợp gồm 15 ml *dung dịch S* và 1 ml *nước cất*.

Sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml *dung dịch S* tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 6,0 % đến 10,0 % (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 hydrochloric 0,01 M* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương đương với 36,09 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

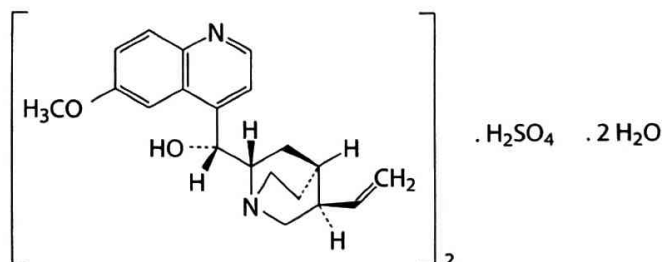
Loại thuốc

Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

QUININ SULFAT



$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

P.t.l: 783,0

Quinin sulfat là bis[(R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol]sulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể hình kim không màu, mịn. Khó tan trong nước, hơi tan trong nước sôi và ethanol 96 %.

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 (10 : 24 : 40).