

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.

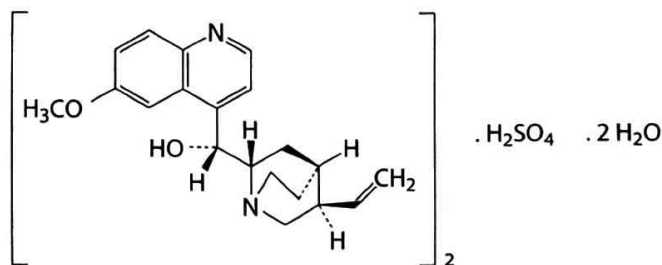
Loại thuốc

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).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng 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: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng làm khô trong luồng không khí 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sau đó làm 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 so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 0,2 ml nước brom (TT) và 1 ml dung dịch amoniac 2 M (TT), màu xanh lục xuất hiện.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và pha loãng thành 100 ml với nước. Huỳnh quang màu xanh lam đậm xuất hiện khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 366 nm, huỳnh quang này sẽ biến mất khi thêm 1 ml acid hydrochloric (TT).

D. Hòa tan khoảng 45 mg chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của sulfat (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 0,500 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 5,7 đến 6,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng hỗn dịch chế phẩm 10 g/l trong nước để đo,

Góc quay cực riêng

Từ -237° đến -245°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Các alcaloid cinchona khác

Yêu cầu và tiến hành thử theo phép thử Các alcaloid cinchona khác trong chuyên luận Quinin hydroclorid.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 3,0 % đến 5,0 % (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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml

cloroform (TT) và 20 ml *anhydrid acetic* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 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 acid percloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 24,90 mg (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂.H₂SO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN QUININ SULFAT

Là viên nén bao chứa quinin sulfat.

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 quinin sulfat, (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂.H₂SO₄.2H₂O, từ 95,0 % đến 105,0 % 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: *Diethylamin - acetone - toluen* (10 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột của viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn có chứa khoảng 0,1 g quinin sulfat, lắc kỹ với 10 ml hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 % mỗi chất chuẩn quinidin sulfat và quinin sulfat trong hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1).

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch acid sulfuric 0,05 M trong *ethanol*, sau đó phun thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT).

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

B. Lắc kỹ một lượng bột viên có chứa 0,25 g quinin sulfat với 25 ml hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1) và lọc. Làm bay hơi dịch lọc tới khô và rửa cặn còn lại với 10 ml *ether* (TT). Sấy khô cặn ở nhiệt độ 60 °C và áp suất không quá 15 Pa trong 2 h. pH của hỗn dịch 1,0 % cặn trong nước đo được phải từ 5,7 đến 6,6.

C. Lắc kỹ một lượng bột viên có chứa 0,1 g quinin sulfat