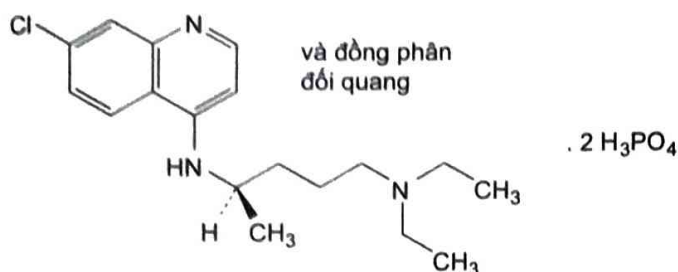


CLOROQUIN PHOSPHAT

Cloroquin diphosphat, nivaquin phosphat, aralen



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$

P.t.l: 515,9

Cloroquin phosphat là (RS)-4-(7-cloro-4-quinolylamino) pentyldiethylamin diphosphat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, không mùi, vị đắng, dễ biến màu khi để ngoài ánh sáng, dễ hút ẩm.

Dễ tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ethanol 96 %, ether và methanol. Tồn tại ở 2 dạng, một dạng chảy ở khoảng 195 °C và dạng khác chảy ở khoảng 218 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), chiết 2 lần, mỗi lần với 20 ml methylen clorid (TT). Rửa dịch methylen clorid với nước, làm khan bằng natri sulfat khan (TT), làm bay hơi đến khô và hòa cần trong 2 ml methylen clorid (TT).

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch này phải giống phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dung dịch thu được từ 80 mg cloroquin sulfat chuẩn với cách chuẩn bị tương tự.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,001 % trong nước ở bước sóng từ 210 nm đến 370 nm cho các cực đại hấp thụ lần lượt ở 220 nm, 235 nm, 256 nm, 329 nm và 342 nm. A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt là 600 đến 660; 350 đến 390; 300 đến 330; 325 đến 355 và 360 đến 390.

C. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 20 ml nước, thêm 5 ml dung dịch acid picric (TT) sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc và rửa tủa lần lượt với nước, ethanol 96 % (TT) và methylen clorid (TT). Tủa này có điểm chảy từ 206 °C đến 209 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml methylen clorid (TT). Lọc nước sau khi được acid hóa bằng acid nitric (TT) cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₅ hay VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

pH của dung dịch S phải từ 3,8 đến 4,3 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch 5,0 % chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch 0,050 % chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,025 % chế phẩm trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 5 ml amoniac 13,5 M (TT) và lắc với 40 ml methylen clorid (TT). Lọc lấy lớp nước, trung hòa dịch lọc bằng acid acetic băng (TT), đun nóng trên cách thủy để loại hết methylen clorid, làm lạnh và pha loãng với nước vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Cân 0,200 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml acid acetic khan (TT), thêm 2 giọt dung dịch tím tinh thể (TT). Định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) cho tới khi dung dịch chuyển sang màu xanh lục hoặc có thể xác định điểm kết thúc 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 25,79 mg $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị sốt rét.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên bao đường, viên nén.

VIÊN NÉN CLOROQUIN PHOSPHAT

Là viên nén chứa cloroquin phosphat.

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 cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat trong 100 ml nước, trộn đều và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng thích hợp cloroquin phosphat chuẩn trong nước và đo đồng thời. Tỷ số độ hấp thụ A_{343}/A_{329} phải từ 1,00 đến 1,15.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg cloroquin phosphat với 20 ml nước, lọc. Thêm 5 ml dung dịch acid picric 1 % (TT), có tua màu vàng. Lọc hút chân không qua màng lọc 0,45 μm và rửa tua với nước đến khi nước rửa không màu. Làm khô tua trong bình hút ẩm có chứa silica gel. Tua thu được phải có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 205 °C đến 210 °C.

C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cloroquin phosphat trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

D. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g cloroquin phosphat, thêm 25 ml nước, lắc, lọc. Thêm vào dịch lọc 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml ether (TT). Lợp nước, sau khi trung tính bằng dung dịch acid nitric loãng (TT), cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với nước để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 343 nm (Phụ

lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có cùng nồng độ pha trong nước.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 1 g cloroquin phosphat, thêm 20 ml nước, lắc 30 min, ly tâm và dùng lớp chất lỏng ở trên, nếu cần thì lọc qua phễu thủy tinh xốp.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử với nước thành 100 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 ml dung dịch đối chiếu (1) với nước thành 50 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (78 : 22).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2 lít nước. Thêm 2,0 ml acid perchloric (TT), trộn đều và điều chỉnh tới pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % trong nước.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước, lắc siêu âm trong 20 min, bổ sung nước đến định mức. Lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % và amodiaquin hydroclorid chuẩn 0,015 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thời gian lưu tương đối của cloroquin phosphat là 1 và amodiaquin là 1,3; độ phân giải giữa amodiaquin và