

## Chinindihydrochlorid Chinini dihydrochloridum

*Chininum dihydrochloricum*

### Definition

Chinindihydrochlorid enthält mindestens 98,5 und höchstens 101,0 Prozent Alkaloiddihydrochloride, berechnet als (R)-(6-Methoxy-4-chinolyl)[(2S,4S,5R)-5-vinyl-2-chinuclidinyl]methanol dihydrochlorid und bezogen auf die wasserfreie Substanz.

### Eigenschaften

*Aussehen:* weißes bis fast weißes Pulver

*Löslichkeit:* sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Ethanol 96 %, sehr schwer löslich in Ether

### Prüfung auf Identität

A. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

*Untersuchungslösung:* 20 mg Substanz werden in 2 ml Methanol *R* gelöst.

*Referenzlösung I:* 50 mg Chininsulfat *R* werden in 5 ml Methanol *R* gelöst.

*Referenzlösung II:* 20 mg Chinidinsulfat *R* werden in 2 ml Referenzlösung I gelöst.

*Platte:* DC-Platte mit Kieselgel *R* (5 bis 40 µm)

*Fließmittel:* Toluol *R*, Ether *R*, Diethylamin *R* (54:32:14 V/V/V)

*Auftragen:* je 2 µl; punktförmig

*Laufstrecke:* 10 cm

*Trocknen:* 30 min bei 100 bis 105 °C

*Detektion:* Nach dem Erkalten wird mit verdünntem Dragendorffs Reagenz *R* besprüht und im Tageslicht ausgewertet.

*Ergebnis:* Das Ergebnis der Prüfung ist nur dann gültig, wenn im Chromatogramm der Referenzlösung II zwei deutlich getrennte Flecken auftreten. Die Bedingungen der Chromatographie sind zu ändern, wenn diese Forderung nicht erfüllt wird. In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung I tritt im unteren Drittel jeweils ein Hauptfleck mit dem gleichen  $R_F$ -Wert und vergleichbarer Intensität auf.

B. Die Lösung von 0,1 g Substanz in 3 ml verdünnter Schwefelsäure *R* wird mit Wasser *R* zu 100 ml ergänzt. Die Lösung fluoresziert im UV 366 nm intensiv blau. Nach Zusatz von 1 ml Salzsäure *R* verschwindet die Fluoreszenz fast vollständig

C. 10 mg Substanz geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (2.3.1).

- D. Etwa 10 mg Substanz werden in Wasser *R* zu 10 ml gelöst. Werden 5 ml Lösung mit 0,2 ml Bromwasser *R* und 1 ml verdünnter Ammoniak-Lösung *R* 2 versetzt, entsteht eine grüne Färbung.

## Prüfung auf Reinheit

**Prüflösung:** 1,5 g Substanz werden in Wasser *R* zu 50 ml gelöst.

**Aussehen der Lösung:** Die Mischung von 10 ml Prüflösung und 5 ml Wasser *R* muss klar (2.2.1) sein und darf nicht stärker gefärbt (2.2.2, Methode II) sein als die Farbvergleichslösung *G*<sub>6</sub>.

**pH-Wert** (2.2.3): Der pH-Wert der Prüflösung muss zwischen 2,0 und 3,0 liegen.

**Spezifische Drehung** (2.2.7): 0,750 g Substanz werden in Salzsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) zu 25,0 ml gelöst. Die spezifische Drehung muss zwischen -221° und -228° liegen, berechnet auf die wasserfreie Substanz.

**Andere China-Alkaloide:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Untersuchungslösung:* 10 mg Substanz werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst.

*Referenzlösung I:* 10 mg Chininsulfat CRS werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst.

*Referenzlösung II:* 10 mg Chinidinsulfat CRS werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst.

*Referenzlösung III:* Die Mischung von 1,0 ml Referenzlösung I und 1,0 ml Referenzlösung II wird mit der mobilen Phase zu 10,0 ml ergänzt.

### *Säule*

- Größe:  $l = 0,25 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisiertes octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (5  $\mu\text{m}$ )
- Temperatur: 25 °C

### *Mobile Phase*

Eine Mischung aus 85 Volumteilen einer 0,2prozentigen (V/V) wässrigen Lösung von Trifluoressigsäure *R* und 15 Volumteilen Acetonitril *R*.

*Durchflussrate:* 1,0 ml · min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 250 nm

*Einspritzen:* je 20  $\mu\text{l}$

Das Chromatogramm der Untersuchungslösung wird für die 2,5fache Dauer der Retentionszeit des Chinin aufgezeichnet.

### *Eignungsprüfung*

- *Retentionszeiten*
  - Chinidin: etwa 13,5 min
  - Chinin: etwa 15 min
  - Dihydrochinidin: relative Retentionszeit, bezogen auf Chinidin, etwa 1,4
  - Dihydrochinin: relative Retentionszeit, bezogen auf Chinin, etwa 1,4

### - *Auflösung*

Das Chromatogramm der Referenzlösung III zeigt vier dem Chinidin, Chinin, Dihydrochinidin und Dihydrochinin entsprechende Peaks, die durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen der entsprechenden Peaks in den Chromatogrammen der Referenzlösung I und II identifiziert werden. Das Ergebnis der Prüfung ist nur dann gültig, wenn die Auflösung zwischen den Peaks des Chinidin und des Chinin größer 1,5 ist.

### *Grenzwerte*

- Im Chromatogramm der Untersuchungslösung wird der Prozentgehalt an verwandten China-Alkaloiden mit Hilfe der Normalisierung (2.2.46) berechnet. Der Gehalt an Dihydrochinin darf höchstens 10,0 Prozent betragen. Die Summe der Gehalte an verwandten China-Alkaloiden mit einer kleineren Retentionszeit als der Chininpeak darf höchstens 5,0 Prozent betragen, die Summe der Gehalte an übrigen verwandten China-Alkaloiden höchstens 2,5 Prozent.
- Peaks, deren Flächen kleiner sind als 0,2 Prozent, bleiben unberücksichtigt.

**Sulfat** (2.4.13): höchstens 500 ppm

10 ml Prüflösung werden mit destilliertem Wasser *R* zu 15 ml ergänzt. Die Lösung muss der Grenzprüfung auf Sulfat entsprechen.

### **Barium**

15 ml Prüflösung werden mit 1 ml verdünnter Schwefelsäure *R* versetzt. Nach mindestens 15 min langem Stehenlassen darf die Lösung nicht stärker opaleszieren als eine Mischung von 15 ml Prüflösung und 1 ml destilliertem Wasser *R*.

**Wasser** (2.5.12): höchstens 3,0 Prozent mit 0,500 g Substanz nach der Karl Fischer Methode bestimmt.

**Sulfatasche** (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt.

### **Gehaltsbestimmung**

40 ml Ethanol 96% *R* werden nach Zusatz von 1 ml Phenolphthalein-Lösung *R* mit Natriumhydroxid-Lösung ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) bis zur Rosafärbung versetzt. 0,150 g Substanz werden in dieser Mischung gelöst und mit Natriumhydroxid-Lösung ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) bis zur mindestens 15 s lang bestehenden Rosafärbung titriert (Feinburette).

1 ml Natriumhydroxid-Lösung ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) entspricht 19,87 mg  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ .

$$\text{Gehalt} = \frac{V \cdot 198,7}{e \cdot (100 - t)} \text{ Prozent Alkaloiddihydrochloride, berechnet als } \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$$

V = Verbrauch an Natriumhydroxid-Lösung ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) in Millilitern.

e = Einwaage in Gramm.

t = Wassergehalt in Prozent

### **Lagerung**

Vor Licht geschützt

## **Hinweis zur Prüfung auf Reinheit**

Andere China-Alkaloide, deren Anteile durch diese Monographie begrenzt werden, sind insbesondere

- A. Dihydrochinin
- B. Chinidin
- C. Dihydrochinidin