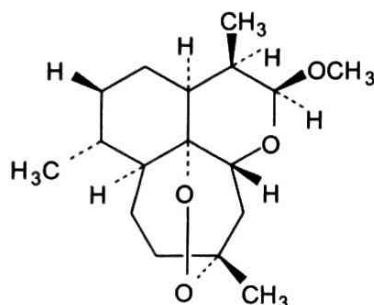


ARTEMETHER



$C_{16}H_{26}O_5$

P.t.l: 298,4

Artemether là (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-decahydro-10-methoxy-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{26}O_5$ tính theo chế phẩm đã làm khô khi định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng; từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{26}O_5$ tính theo chế phẩm đã làm khô khi định lượng bằng phương pháp quang phổ.

Tính chất

Tinh thể màu trắng hoặc bột kết tinh màu trắng.
Dễ tan trong ethyl acetat và ethanol, rất tan trong dicloromethan và acetone, thực tế không tan trong nước.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của artemether chuẩn hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của artemether.

B. Trong phần Tập chất liên quan bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3). Hoặc trong phần Định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính tương ứng về thời gian lưu với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Lấy khoảng 30 mg chế phẩm, thêm khoảng 1 ml ethanol (TT) và khoảng 0,1 g kali iodid (TT). Đun nóng hỗn hợp trên cách thủy, sẽ tạo thành màu vàng.

D. Hòa tan 30 mg chế phẩm trong 6 ml ethanol (TT). Nhỏ vài giọt dung dịch thu được lên một khay sứ màu trắng, thêm một giọt dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT), sẽ xuất hiện màu hồng.

Khoảng nóng chảy

Từ 86,0 °C đến 90,0 °C (Phụ lục 6.7).

Góc quay cực riêng

Từ +166° đến +173°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm có nồng độ 10 mg/ml trong ethanol (TT).

Tập chất liên quan

Có thể áp dụng một trong hai phương pháp.

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng (Phương pháp A).

Dung dịch thử: Hòa tan 100,0 mg chế phẩm trong vừa đủ 10,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Không được quá một pic phụ có diện tích lớn hơn một nửa diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,25 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Loại bỏ các pic phụ có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ether dầu hòa (40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat (7 : 3).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 100,0 mg chế phẩm trong acetone (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 200,0 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg artemether chuẩn trong vừa đủ 100 ml acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT) và kiểm tra các vết dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không được có quá một vết phụ đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; áp suất không quá 2,67 kPa; phosphor pentoxyd).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Có thể áp dụng một trong hai phương pháp.

NANG ARTEMETHER

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - nước* (62 : 38).

Dung dịch thử: Hòa tan khoảng 100,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan khoảng 100,0 mg artemether chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính toán hàm lượng của $C_{16}H_{26}O_5$ dựa vào diện tích pic đáp ứng trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Cân chính xác khoảng 0,050 g chế phẩm, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *ethanol* (TT). Hút chính xác 2,0 ml dung dịch thu được cho vào bình định mức dung tích 100,0 ml; thêm *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch. Đậy kín bình và để trong cách thủy ở 55 °C trong 5 h, làm nguội đến nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch này tại bước sóng cực đại khoảng 254 nm trong cốc đo có bề dày 1 cm.

Tính toán hàm lượng $C_{16}H_{26}O_5$ bằng cách so sánh với độ hấp thụ của dung dịch chuẩn được chuẩn bị như dung dịch thử.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ mát.

Loại thuốc

Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, nang, viên nén.

NANG ARTEMETHER

Là nang cứng chứa artemether.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng a.rtemether, $C_{16}H_{26}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 80 mg artemether, thêm 10 ml *ethanol* (TT), lắc kỹ khoảng 5 đến 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 3 ml dịch lọc A, thêm 0,1 g *kali iodid* (TT), lắc cho tan và đun trong nồi cách thủy, xuất hiện màu vàng nhạt.

B. Lấy vài giọt dịch lọc A cho vào chén sứ trắng, thêm 1 giọt *dung dịch anisaldehyd 1 % trong acid sulfuric* (TT), xuất hiện màu hồng.

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Hệ dung môi khai triển: *Ether dầu hỏa* (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - *ethyl acetat* (7 : 3).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg artemether, thêm 5 ml *acetone* (TT), lắc 10 min, lọc. Sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với *acetone* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích với *acetone* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric* (TT) và quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Ngoài ra, chỉ được có một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *nước* đối với nang 40 mg và 1000 ml đối với nang 100 mg.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg artemether chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan với *ethanol* (TT), thêm *ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *nước* và pha loãng với *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Làm nóng dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong cách thủy ở nhiệt độ 70 °C ± 1 °C trong 90 min. Làm nguội tới nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 254 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{16}H_{26}O_5$