

ARTEMISININ

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Điều kiện rửa giải
0 - 28	60	40	Đẳng dòng
28 - 29	60 → 0	40 → 100	Gradient tuyến tính
29 - 45	0	100	Đẳng dòng
45 - 46	0 → 60	100 → 40	Gradient tuyến tính
46 - 55	60	40	Cân bằng lại

Với các điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của artemether khoảng 19 min, của lumefantrin khoảng 34 min. Tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, và hàm lượng lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, trong mỗi viên từ diện tích pic artemether và lumefantrin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{26}O_5$ và $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ trong artemether chuẩn và lumefantrin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

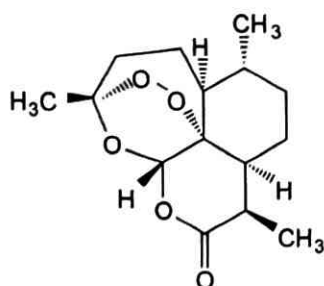
Loại thuốc

Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

20 mg artemether và 120 mg lumefantrin.

ARTEMISININ



$C_{15}H_{22}O_5$

P.t.l: 282,3

Artemisinin là (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9 trimethyloctahydro-3,12-epoxypyran[4,3-j]-1,2benzodioxepin-10 (3H)-on, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{22}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể hình kim không màu.

Thực tế không tan trong nước, rất tan trong dicloromethan, dễ tan trong aceton và ethylacetat, tan trong acid acetic băng, methanol và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 artemisinin chuẩn hoặc phổ đối chiếu của artemisinin.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ether dầu hoà (40 °C đến 60 °C) - ether (1 : 1).

Dung dịch thử: Chứa 0,10 mg chế phẩm trong 1 ml toluen (TT).

Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,10 mg artemisinin chuẩn trong 1 ml toluen (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 hoặc làm khô dưới dòng khí mát, phun lên bản mỏng dung dịch anisaldehyd trong acid sulfuric (TT) và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 7 min. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 0,5 ml ethanol (TT), thêm 0,5 ml dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT) và 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 8 %. Đun hỗn hợp thu được trên cách thủy đến sôi, để nguội, thêm 5 giọt dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), màu tím đậm xuất hiện ngay.

D. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong khoảng 0,5 ml ethanol (TT), thêm 1,0 ml dung dịch kali iodid 8 %, 2,5 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) để yên 1 min và 4 giọt dung dịch hồ tinh bột (TT); màu tím sẽ xuất hiện ngay.

Góc quay cực riêng

Từ +75° đến +78°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong ethanol (TT) để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg artemisinin chuẩn (chứa artemisinin và tạp chất A) trong 10,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của artemisinin.

Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với artemisinin (thời gian lưu khoảng 10 min) của tạp chất A khoảng 0,79. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, thời gian lưu tương đối so với artemisinin (thời gian lưu khoảng 10 min) của tạp chất B khoảng 0,85.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của artemisinin với pic của tạp chất A ít nhất là 4.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,027.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Các tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tổng diện tích pic của các tạp chất và diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,12*S*,12*aR*)-3,6-Dimethyl-9-methylidenoctahydro-3,12-epoxypyran[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10(3*H*)-on (artemisiten).

Tạp chất B: (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*S*,12*S*,12*aR*)-3,6,9-Trimethyl-octahydro-3,12-epoxypyran[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10(3*H*)-on (9-*epi*-artemisinin).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) thời gian lưu tương đối so với artemisinin (thời gian lưu khoảng 10 min) của tạp chất A khoảng 0,79.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của artemisinin với pic của tạp chất A ít nhất là 4.

Tính hàm lượng phần trăm của C₁₅H₂₂O₅ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch

thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₁₅H₂₂O₅ trong artemisinin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và để ở nơi mát.

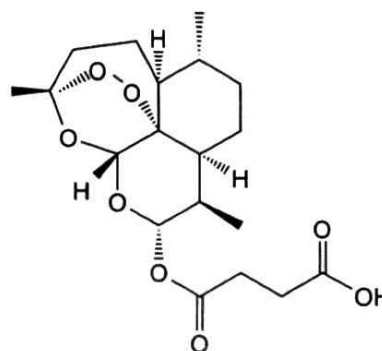
Loại thuốc

Điều trị bệnh sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc đạn, phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác.

ARTESUNAT



C₁₉H₂₈O₈

P.t.l: 384,4

Artesunat là (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano [4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-ol hydrogen succinat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % C₁₉H₂₈O₈ (định lượng bằng phương pháp A) và phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₉H₂₈O₈ (định lượng bằng phương pháp B), tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, mịn. Rất khó tan trong nước, rất tan trong dicloromethan, dễ tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 artesunat chuẩn hoặc phổ đối chiếu của artesunat.

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

Bản mỏng: Silicagel G.

Dung môi khai triển: Ethanol - toluen - amoniac (70 : 30 : 1,5).

Dung dịch thử: Chứa 1,0 mg chế phẩm trong 1 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Chứa 1,0 mg artesunat chuẩn trong 1 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi khai triển, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch anisaldehyd trong methanol (TT) và sấy ở 120 °C trong 5 min. Quan sát