

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 $C_{15}H_{22}O_5$ 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 $C_{15}H_{22}O_5$ trong artemisinin chuẩn.

Bảo quản

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

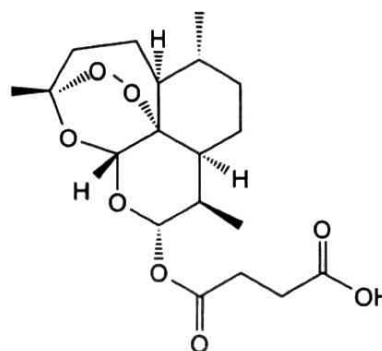
Loại thuốc

Điều trị bệnh sốt rét.

Chế phẩm

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

ARTESUNAT



$C_{19}H_{28}O_8$

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 % $C_{19}H_{28}O_8$ (định lượng bằng phương pháp A) và phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{28}O_8$ (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 μ l 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

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, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 40 ml *ethanol* (TT), lắc đều và lọc. Lấy 1/2 thể tích dịch lọc (phần còn lại để làm phản ứng D) thêm 0,5 ml *dung dịch hydroxylamin hydroclorid trong ethanol* (TT) và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 8 %*. Đun hỗn hợp đến sôi trong cách thủy, để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch acid hydrocloric 2 M* (TT) và 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 %* (TT), xuất hiện màu nâu đỏ.

D. Bay hơi trên cách thủy phần dịch lọc còn lại ở phép thử C đến khi còn khoảng 5 ml. Nhỏ vài giọt dung dịch thu được lên đĩa sứ trắng, thêm một giọt *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric* (TT), xuất hiện màu đỏ.

pH

Từ 3,5 đến 4,5.

Dùng hỗn dịch chế phẩm 10 mg/ml trong nước để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +4,5° đến +6,5°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong *dicloromethan* (TT) để đo ở 20 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 3,0* (44 : 56).

Dung dịch đệm pH 3,0: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử. Cân chính xác khoảng 40 mg chế phẩm, hoà tan trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 1 mg artemimol chuẩn, 1 mg artemisinin chuẩn và 10 mg artesunat chuẩn vào 10 ml *acetonitril* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *acetonitril* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của artesunat.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1): Thời gian lưu tương đối so với artesunat (thời gian lưu khoảng 9 min): 10-*epi*-artemimol khoảng 0,58; artemimol khoảng 0,91; tạp chất B (artemisinin) khoảng 1,30.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 5,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic β-artemimol so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ

đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic artemimol khỏi pic artesunat. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với thời gian lưu của artesunat khoảng 2,7.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,07.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích của tất cả các pic tương ứng với pic của 10-*epi*-artemimol và artemimol (tạp chất A) không được lớn hơn diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic của tạp chất B (artemisinin) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Diện tích đã hiệu chỉnh của bất kỳ pic nào tương ứng với pic của tạp chất C không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích pic bao gồm diện tích pic đã hiệu chỉnh của tạp chất C và diện tích của các pic khác (trừ pic chính) không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

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: Artemimol.

Tạp chất B: Artemisinin.

Tạp chất C: (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-trimethyl-3,4,5,5*a*,6,7,8,8*a*-octahydro-12*H*-3,12-epoxy-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,5 EU/mg.

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm thì phải thử nội độc tố vi khuẩn theo “Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để diệt khuẩn thì phải đáp ứng phép thử “Thử vô khuẩn” (Phụ lục 13.7).

Định lượng

Có thể chọn một trong hai phương pháp sau:

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

Tiến hành như phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40 mg artesunat chuẩn trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3).

Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Như phần Tạp chất liên quan.

Tính hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ trong artesunat chuẩn.

B. Hòa tan chính xác khoảng 0,25 g artesunat trong 25 ml ethanol đã được trung hòa và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,05 N (CĐ), dùng 2 giọt dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,05 N (CĐ) tương đương với 19,22 mg $C_{19}H_{28}O_8$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và để ở nơi mát. Ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn hoặc vô khuẩn.

Loại thuốc

Điều trị bệnh sốt rét.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM ARTESUNAT

Bột pha tiêm artesunat là bột kết tinh vô khuẩn của artesunat, đựng trong lọ thủy tinh kín vô khuẩn.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh trắng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Chế phẩm phải có phổ hấp thụ hồng ngoại phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của artesunat (Phụ lục 4.2).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

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

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột thuốc trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ artesunat 1 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch artesunat chuẩn trong methanol (TT) nồng độ 1 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun dung dịch anisaldehyd (TT) và làm nóng bản mỏng ở 120 °C trong 5 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước, màu sắc với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan một lượng bột thuốc tương đương 0,1 g artesunat trong 40 ml ethanol (TT), lắc đều, lọc. Thêm vào một nửa dịch lọc (phần còn lại dùng cho phép thử D) 0,5 ml dung dịch hydroxylamin hydroclorid trong ethanol (TT), 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Đun hỗn hợp trong cách thủy đến sôi, để nguội, thêm 2 giọt dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), xuất hiện màu tím đỏ.

D. Bốc hơi trên cách thủy phần dịch lọc còn lại ở phép thử C đến khi thể tích còn khoảng 5 ml. Lấy vài giọt cho vào một đĩa sứ trắng, thêm một giọt dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT), xuất hiện màu nâu đỏ.

Độ trong của dung dịch

Dung dịch tạo thành pha theo hướng dẫn sử dụng phải trong (Phụ lục 9.2) và không có tiểu phần nhìn thấy bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục B).

pH

Lắc kỹ 0,50 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và lọc. pH của dịch lọc phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4).

Lắc kỹ 0,50 g chế phẩm với 30 ml nước và lọc qua giấy lọc đã rửa hết ion clorid. Bỏ khoảng 5 ml dịch lọc đầu, lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 g bột thuốc.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phần Định lượng.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 1 mg artemisinol chuẩn, 1 mg artemisinin chuẩn và 10 mg artesunat chuẩn trong 10 ml acetonitril (TT).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2), ghi lại sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của artesunat.