

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 µl 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.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), các pic có thời gian lưu tương đối so với artesunat (thời gian lưu khoảng 9 min) như sau: α -artenimol khoảng 0,58; β -artenimol (tạp chất A) khoảng 0,91 và artemisinin (tạp chất B) khoảng 1,30. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) không nhỏ hơn 5,0 (H_p là chiều cao trên đường nền của pic β -artenimol và H_v là chiều cao trên đường nền của đáy hõm tách pic β -artenimol và pic artesunat). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thể có một pic (tạp chất C) có thời gian lưu tương đối khoảng 2,7 so với pic artesunat.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích đáp ứng của pic α -artenimol và β -artenimol không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B (artemisinin) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C, sau khi nhân với 0,07 (hệ số hiệu chỉnh), không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào khác, ngoài pic chính, không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích hiệu chỉnh của bất cứ pic nào tương ứng với tạp chất C và diện tích của tất cả các pic khác ngoài pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %). Bỏ qua pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,5 EU/mg artesunat.

Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 100 mg chế phẩm (từ hỗn hợp 20 đơn vị chế phẩm đã được làm đồng đều) vào bình định mức 25 ml, thêm khoảng 15 ml acetonitril (TT), lắc để hòa tan và thêm acetonitril (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch artesunat chuẩn trong acetonitril (TT) có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ của artesunat chuẩn.

Bảo quản

Bột pha tiêm artesunat được bảo quản trong lọ kín, để ở nơi mát, tránh ánh sáng.

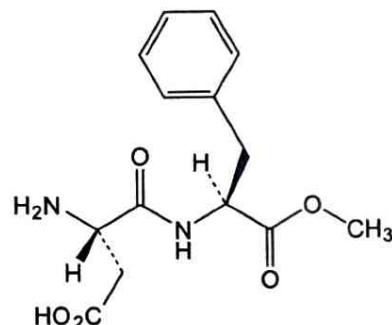
Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

ASPARTAM



$C_{14}H_{18}N_2O_5$

P.t.l: 294,3

Aspartam là acid (3S)-3-amino-4-[(2S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]amino]-4-oxobutanoic (methyl α -L-aspartyl-L-phenylalaninat), phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{18}N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, hơi hút ẩm.

Khó tan hoặc hơi tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong hexan và dicloromethan.

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 aspartam chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp