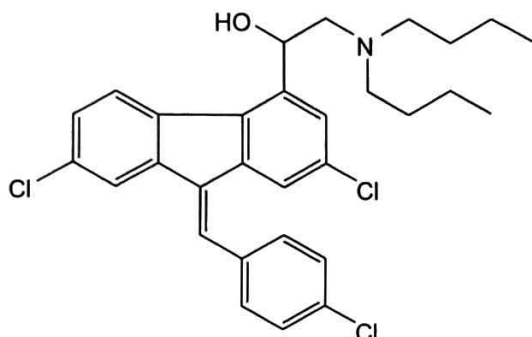


LUMEFANTRIN



và đồng phân đối quang

$C_{30}H_{32}Cl_3NO$

P.t.l: 528,9

Lumefantrin là (1RS)-2-(dibutylamino)-1-[(9Z)-2,7-dichloro-9-[(4-chlorophenyl)methylidene]-9H-fluorene-4-yl]-ethanol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng. Thực tế không tan trong nước, tan trong dicloromethan, khó tan trong methanol. Chảy ở nhiệt độ từ 128 °C đến 132 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Cân chính xác khoảng 20 mg chế phẩm, hòa tan trong 200 ml methanol (TT) bằng cách lắc siêu âm trong vòng 15 min. Để nguội dung dịch tới nhiệt độ phòng, pha loãng dung dịch trên 5 lần bằng methanol (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 275 nm đến 325 nm cho một hấp thụ cực đại ở bước sóng 302 nm và có độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) nằm trong khoảng từ 314 đến 348.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 6 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong ethyl acetat (TT) có nồng độ 10 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lumefantrin chuẩn trong ethyl acetat (TT) có nồng độ 10 mg/ml.

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 hoàn toàn ngoài không khí hoặc làm khô bằng luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ lớn.

Tạp chất liên quan

Có thể chọn phương pháp A hoặc B.

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

Dung dịch tạo cặp ion: Hòa tan 5,65 g natri 1-hexansulfonat (TT) và 2,75 g natri dihydrophosphat (TT) trong khoảng 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,3 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước để tạo thành 1000 ml dung dịch, lọc qua màng lọc 0,5 µm.

Pha động A: Dung dịch tạo cặp ion - nước - acetonitril - 1-propanol (20 : 50 : 25 : 5).

Pha động B: Dung dịch tạo cặp ion - nước - acetonitril - 1-propanol (20 : 10 : 65 : 5).

Pha động C: Nước - acetonitril - 1-propanol (10 : 10 : 40).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong acetonitril (TT) có nồng độ 0,3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ lumefantrin 0,3 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg lumefantrin chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống (hỗn hợp có chứa lumefantrin, tạp chất A, B, C của lumefantrin) trong 10 ml acetonitril (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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)	Pha động C (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 14	25	75	0	Đẳng dòng
14 - 19	25 → 0	75 → 100	0	Gradient tuyến tính
19 - 20	0	100 → 80	0 → 20	Gradient tuyến tính
20 - 26	0	80	20	Đẳng dòng
26 - 27	0	80 → 30	20 → 70	Gradient tuyến tính
27 - 50	0	30	70	Đẳng dòng
50 - 51	0 → 25	30 → 75	70 → 0	Quay lại tỷ lệ ban đầu
51 - 56	25	75	0	Cân bằng cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối so với lumefantrin (thời gian lưu khoảng 10 min): tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 4,3 và tạp chất C khoảng 4,6. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) không được nhỏ hơn 2,0, trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất A so với đường nền ngoại suy, H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất A và lumefantrin. Nếu cần có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động A hoặc điều chỉnh chương trình dung môi.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tạp chất tương ứng với pic tạp chất B hoặc tạp chất C không được lớn hơn ba lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %). Diện tích của bất kỳ tạp chất nào khác với tạp chất B và tạp chất C không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic khác với pic chính không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và các pic tương ứng với pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-2-(dibutylamino)-2-[(9*Z*)-2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl]ethanol.

Tạp chất B: 1,4-bis{2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl}-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan.

Tạp chất C: 2,3'-bis{2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl}-2,2'-bioxiranyl.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether dầu hòa (khoảng sôi 40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 6 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong ethyl acetat (TT) có nồng độ 10 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng ethyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng ethyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng ethyl acetat (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 bằng luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %) và không có quá 2 vết như vậy đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

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

Dùng 1,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,45 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml acid acetic băng (TT) bằng cách khuấy trong vòng 15 min, chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 52,89 mg C₃₀H₃₂Cl₃NO.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

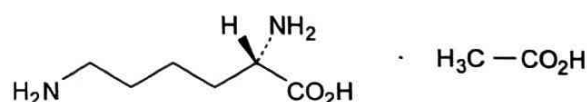
Loại thuốc

Thuốc điều trị sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén kết hợp với artemether.

LYSIN ACETAT



C₆H₁₄N₂O₂·C₂H₄O₂

P.t.l: 206,2

Lysin acetat là acid (2*S*)-2,6-diaminohexanoic acetat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₆H₁₄N₂O₂·C₂H₄O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lysin acetat chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và lysin acetat chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong một thể tích nước tối thiểu, bay hơi ở 60 °C và ghi phổ của cặn mới thu được.

B. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

D. Lấy 0,1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 2 ml nước và 1 ml dung dịch acid phosphomolybdic 5 % (TT). Tủa trắng hơi vàng tạo thành.

E. Chế phẩm cho phản ứng của acetat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước cất và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.