

## 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  $C_{16}H_{26}O_5$



của dung dịch chuẩn, tính lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , đã hòa tan trong mỗi nang.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 65 % (Q) lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril - nước (55 : 45).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch artemether chuẩn trong pha động, có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg artemether vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, làm nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Dùng dịch lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 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 lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , trong nang dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ  $C_{16}H_{26}O_5$  của dung dịch chuẩn.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Chống sốt rét.

### Hàm lượng thường dùng

40 mg; 100 mg.

## VIÊN NÉN ARTEMETHER

Là viên nén chứa artemether

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

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

### Định tính

A. Cân một lượng bột viên 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 viên 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  $C_{16}H_{26}O_5$  của dung dịch chuẩn, tính lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , đã hòa tan trong mỗi nang.