

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.

**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 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg artemether vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, 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  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**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 viên 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 VÀ LUMEFANTRIN

Là viên nén chứa artemether và lumefantrine.

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,  $C_{16}H_{26}O_5$ , và lumefantrine,  $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub>.

**Dung môi khai triển:** Ether dầu hóa (40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 10 : 5).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg artemether (khoảng 60 mg lumefantrine) với 10 ml aceton (TT), lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch chứa 1 mg artemether và 6 mg lumefantrine trong 1 ml aceton (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng, làm khô ngay bản mỏng bằng một luồng khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết chính tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước và màu sắc (định tính lumefantrine). Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric 10 % trong methanol (TT) và sấy ở 140 °C trong 10 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết chính tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước, màu sắc (định tính artemether, có thể thấy vết rất nhạt của lumefantrine).

B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hai pic chính tương ứng với pic artemether và pic lumefantrine trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn hỗn hợp.

#### Tạp chất liên quan

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

**Bản mỏng:** Silica gel G.

**Dung môi khai triển:** Ether dầu hóa (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 10 : 5).

**Hỗn hợp dung môi:** Nước - acetonitril (1 : 1).

**Dung dịch thử:** Cân một lượng bột viên tương ứng với 100 mg artemether, thêm 20 ml hỗn hợp dung môi, lắc siêu âm trong 15 min và ly tâm, lấy dịch trong lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg artemether chuẩn, 5 mg artenimol chuẩn và 5 mg  $\alpha$ -artemether chuẩn trong 50 ml hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (5):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 2 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (6):** Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 4 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20  $\mu$ l mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3), (4), (5) và (6). Làm khô vết chấm bằng một luồng khí mát. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng khí mát. Phun dung dịch vanilin trong ethanol 96 % (TT). Sấy bản mỏng ở 140 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày, giá trị  $R_f$  của artemether và các tạp chất như sau: tạp chất A khoảng 0,25; tạp chất B (artenimol) khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,35; tạp chất D ( $\alpha$ -artemether) khoảng 0,4; artemether khoảng 0,55. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách rõ rệt.