

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 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ 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 GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (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 μ 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 hỏa (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 μ m.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg artemether chuẩn, 5 mg artenimol chuẩn và 5 mg α -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 μ 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 (α -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.

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

Vết tương ứng với tạp chất A không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (1,5 %).

Vết tương ứng với tạp chất B không được đậm hơn vết arteminol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (1,0 %).

Vết tương ứng với tạp chất C không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (0,5 %).

Vết tương ứng với tạp chất D không được đậm hơn vết α -artemether trên sắc ký đồ của dung dịch (3) (0,3 %).

Bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua các vết ở vạch chấm sắc ký.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Artemether

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min và 180 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Acetonitril - nước - 1-propanol - acid trifluoroacetic (500 : 400 : 100 : 1).

Dung dịch thử: Hút 10 ml dịch hòa tan thời điểm 60 min và khoảng 20 ml dịch hòa tan thời điểm sau 180 min hòa tan, lọc. Sau khi rút dịch hòa tan ở thời điểm 60 min phải bù đủ lại lượng dung môi đã lấy ra.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg artemether chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml acetonitril (TT) và lắc để hòa tan, thêm nước đến vạch. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μ l.

Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 2.

Tính lượng artemether hòa tan trong mỗi viên từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{26}O_5$ trong artemether chuẩn.

Yêu cầu:

Không ít hơn 45 % (Q) lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 60 min.

Không ít hơn 65 % (Q) lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 180 min.

Lumefantrine

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) chứa 1 % benzalkonium clorid (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 24 mg lumefantrine chuẩn và chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml hỗn hợp 2-propanol - tetrahydrofuran (3 : 2), hòa tan bằng cách làm nóng trong cách thủy ở 60 °C, lắc siêu âm nếu cần. Để nguội và thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng 342 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng lumefantrine, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ trong lumefantrine chuẩn. Không ít hơn 60 % (Q) lượng lumefantrine, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch tạo cặp ion - acetonitril (700 : 300).

Pha động B: Dung dịch tạo cặp ion - acetonitril (300 : 700).

Dung dịch tạo cặp ion: Hòa tan 5,65 g natri hexansulfonat (TT) và 2,75 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, chỉnh pH dung dịch đến 2,3 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT). Thêm nước vừa đủ 1000 ml, lọc.

Dung môi pha mẫu: Trộn đều 200 ml dung dịch tạo cặp ion, 60 ml nước, 200 ml propanol (TT), thêm acetonitril (TT) vừa đủ 1000 ml, trộn đều.

Dung dịch chuẩn gốc artemether: Cân chính xác khoảng 50 mg artemether chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm dung môi pha mẫu, lắc để hòa tan, pha loãng đến định mức bằng cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Cân chính xác khoảng 60 mg lumefantrine vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc artemether và 75 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 10 mg artemether (khoảng 60 mg lumefantrine) vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 85 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 20 min. Để nguội, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại, từ 0 đến 28 min đặt ở bước sóng 210 nm, từ 28 min đặt ở bước sóng 380 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

ARTEMISININ

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Thể tích tiêm: 50 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)	Điều kiện rửa giải
0 - 28	60	40	Đẳng dòng
28 - 29	60 → 0	40 → 100	Gradient tuyến tính
29 - 45	0	100	Đẳng dòng
45 - 46	0 → 60	100 → 40	Gradient tuyến tính
46 - 55	60	40	Cân bằng lại

Với các điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của artemether khoảng 19 min, của lumefantrin khoảng 34 min. Tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, và hàm lượng lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, trong mỗi viên từ diện tích pic artemether và lumefantrin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{26}O_5$ và $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ trong artemether chuẩn và lumefantrin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

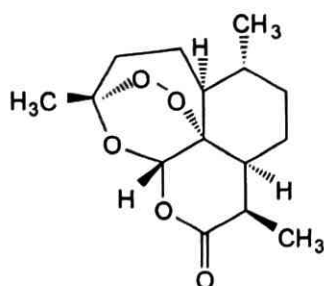
Loại thuốc

Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

20 mg artemether và 120 mg lumefantrin.

ARTEMISININ



$C_{15}H_{22}O_5$

P.t.l: 282,3

Artemisinin là (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9 trimethyloctahydro-3,12-epoxypyran[4,3-j]-1,2benzodioxepin-10 (3H)-on, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{22}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể hình kim không màu.

Thực tế không tan trong nước, rất tan trong dicloromethan, dễ tan trong aceton và ethylacetat, tan trong acid acetic băng, methanol 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 artemisinin chuẩn hoặc phổ đối chiếu của artemisinin.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ether dầu hoà (40 °C đến 60 °C) - ether (1 : 1).

Dung dịch thử: Chứa 0,10 mg chế phẩm trong 1 ml toluen (TT).

Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,10 mg artemisinin chuẩn trong 1 ml toluen (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 dưới dòng khí mát, phun lên bản mỏng dung dịch anisaldehyd trong acid sulfuric (TT) và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 7 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, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 0,5 ml ethanol (TT), thêm 0,5 ml dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT) và 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 8 %. Đun hỗn hợp thu được trên cách thủy đến sôi, để nguội, thêm 5 giọt dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), màu tím đậm xuất hiện ngay.

D. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong khoảng 0,5 ml ethanol (TT), thêm 1,0 ml dung dịch kali iodid 8 %, 2,5 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) để yên 1 min và 4 giọt dung dịch hồ tinh bột (TT); màu tím sẽ xuất hiện ngay.

Góc quay cực riêng

Từ +75° đến +78°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong ethanol (TT) để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg artemisinin chuẩn (chứa artemisinin và tạp chất A) trong 10,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của artemisinin.