

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ dựa theo diện tích của pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của vinblastin sulfat chuẩn.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đáp ứng phép thử này (Phụ lục 13.7).

Bảo quản

Trong bình thủy tinh kín, tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ không quá $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nếu chế phẩm là vô khuẩn thì phải đựng trong bình thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là vô khuẩn hay không.

Loại thuốc

Chống ung thư.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM VINBLASTIN SULFAT

Bột pha tiêm vinblastin sulfat là bột vô khuẩn vinblastin sulfat và tá dược (nếu có) đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột màu trắng.

Định tính

A. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải tương đương với thời gian lưu của pic vinblastin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

B. Lấy một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vinblastin sulfat cho vào ống nghiệm, thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrochloric đậm đặc (TT)* vừa mới pha, sẽ xuất hiện màu hồng sau khoảng 1 min (phân biệt với vincristin sulfat).

C. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 5 mg vinblastin sulfat trong 2 ml nước, dung dịch cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* để được dung dịch có nồng độ vinblastin sulfat khan 0,15 %. pH của dung dịch phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 10,0 EU/mg vinblastin sulfat (Phụ lục 13.2).

Độ trong của dung dịch

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp của 12 thể tích *acetonitril (TT)*, 38 thể tích *dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và 50 thể tích *methanol (TT)*.

Dung dịch (1): Hòa tan chế phẩm trong *nước* để được dung dịch vinblastin sulfat khan 0,1 %.

Dung dịch (2): Dung dịch có chứa 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn và 0,10 % vincristin sulfat chuẩn trong *nước*.

Dung dịch (3): Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,10 % trong *nước*.

Dung dịch (4): Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,0020 % trong *nước*.

Dung dịch (5): Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,00010 % trong *nước*.

Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong nước đá trước khi sử dụng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm)* (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thống bơm và bộ phận tiêm mẫu.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vinblastin và pic vincristin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiều của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vinblastin. Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 17,0 % (Phụ lục 9.6).

(60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 16 h).

Độ đồng đều hàm lượng

Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ trong mỗi lọ phải từ

VINCRISTIN SULFAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

Định lượng

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích *methanol* (TT) thích hợp để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,004 % vinblastin sulfat khan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 267 nm, dùng mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng của vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 185 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 267 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.

Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$, trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

Bảo quản

Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

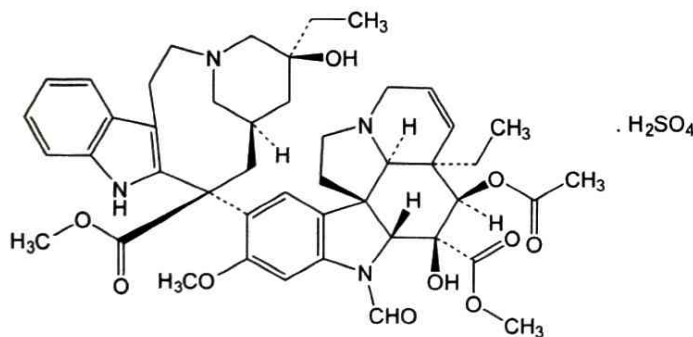
Loại thuốc

Điều trị ung thư.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

VINCRISTIN SULFAT



$C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 923,1

Vincristin sulfat là methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5S,7R,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indo-lizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat sulfat, phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 % $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của vincristin sulfat.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi. Dung dịch S được bảo quản trong nước đá để tiến hành phép thử Tạp chất liên quan.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

pH

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyl* (TT), dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Giữ các dung dịch trong nước đá trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch *diethylamin* (TT) 1,5 % (tt/tt) được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: *Methanol* (TT₁).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 5 mg vincristin sulfat chuẩn (lượng vincristin sulfat có trong một lọ chuẩn) trong 5,0 ml *nước* (dung dịch nồng độ khoảng 1,0 mg/ml).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Tiền cột được nhồi pha tĩnh *octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký*.

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 12	38	62
12 - 27	38 → 8	62 → 92

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic vincristin và pic vinblastin ít nhất là 4.

Giới hạn:

Tạp đơn: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Tổng các tạp chất: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (5,0 %).