

Bò qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5R,7S,9S)-5-ethyl-5,6-dihydroxy-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-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (3'-hydroxy-VCR).

Tạp chất B: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5R,7S,9S)-5-ethyl-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-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (4'-deoxyvincristin).

Tạp chất C: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bS,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]-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (Ndesmethylvinblastin).

Tạp chất D: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-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-4,5-dihydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (deacetylvincristin).

Tạp chất E: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-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]-4,5-dihydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (deacetylvinblastin).

Tạp chất F: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(1aS,11S,13S,13aR)-1a-ethyl-11-(methoxycarbonyl)-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2H-3,13-methano-oxireno[9,10]azacycloundecino[5,4-b]indol-11-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (leurosine).

Tạp chất G: Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(1aS,11S,13S,13aR)-1a-ethyl-11-(methoxycarbonyl)-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2H-3,13-methano-oxireno[9,10]azacycloundecino[5,4-b]indol-11-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat (formylleurosine).

Tạp chất H: Vinblastin.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).  
(0,0500 g; chân không; 105 °C; 2 h).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3),  
Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan, với những thay đổi như sau:

Pha động: Methanol - dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt) được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (7 : 3).

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$  trong vincristin sulfat chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng thủy tinh kín, tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ không quá -20 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn thì phải đựng trong đồ đựng thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm 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 VINCRISTIN SULFAT**

Bột pha tiêm vincristin sulfat là bột vô khuẩn vincristin sulfat đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng. Có thể có tá dược.

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 vincristin sulfat**,  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ , 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, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải có cùng thời gian lưu với pic vincristin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

B. Lắc một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vincristin sulfat khan với 3 ml *cloroform* (TT), lọc và rửa giấy lọc với 2 ml *cloroform* (TT). Tập hợp dịch lọc và dịch rửa, làm bay hơi *cloroform* đến gần ở nhiệt độ khoảng 40 °C. Thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrochloric đậm đặc* (TT) mới pha vào cần, sẽ xuất hiện màu cam sau khoảng 1 min (phân biệt với vinblastin sulfat).

**Độ trong của dung dịch**

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

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 100,0 EU/mg vincristin sulfat (Phụ lục 13.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp của 30 thể tích *dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric* (TT) và 70 thể tích *methanol* (TT).

VINPOCETIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

**Dung dịch (1):** Hòa tan chế phẩm trong nước để được dung dịch 0,10 % vincristin sulfat khan.

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

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

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

**Dung dịch (5):** Dung dịch vincristin 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 297 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 vincristin và pic vinblastin 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 10.

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vincristin.

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 hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

**Độ đồng đều hàm lượng**

Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vincristin sulfat, C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> trong mỗi lọ phải từ 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 thu được dung dịch vincristin sulfat khan có nồng độ khoảng 0,005 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 297 nm, dùng mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng vincristin sulfat, C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 177 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 297 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch vincristin sulfat chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.

Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vincristin sulfat, C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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.

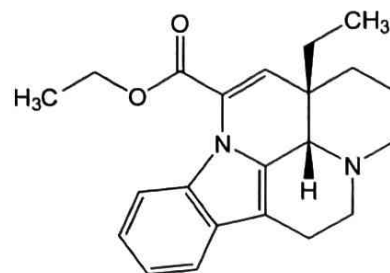
**Loại thuốc**

Điều trị ung thư.

**Hàm lượng thường dùng**

1 mg.

VINPOCETIN



C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

P.t.l: 350,5

Vinpocetin là ethyl (13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt.

Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol khan.

**Định tính**

- A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của vinpocetin chuẩn.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

**Góc quay cực riêng**

Từ +127° đến +134°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch amoni acetat 1,54 % - acetonitril (45 : 55).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của vinpocetin, 6,0 mg tạp chất A chuẩn của vinpocetin, 5,0 mg tạp chất C chuẩn của vinpocetin và 5,0 mg tạp chất D chuẩn của vinpocetin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.