

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.

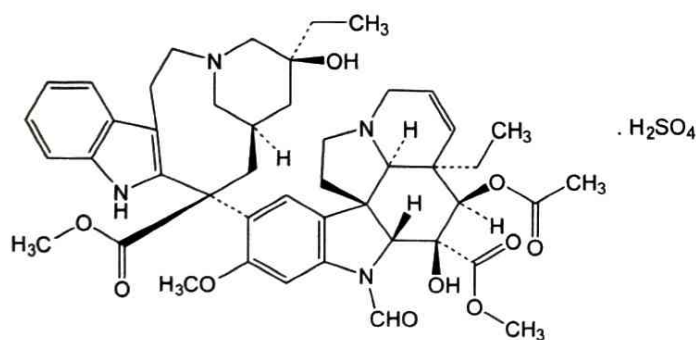
**Loại thuốc**

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 V<sub>7</sub> (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 (TT<sub>1</sub>).

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 %).

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<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 dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của 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 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<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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).