

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, C₄₆H₅₆N₄O₁₀.H₂SO₄ 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, C₄₆H₅₆N₄O₁₀.H₂SO₄, 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, C₄₆H₅₆N₄O₁₀.H₂SO₄, 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.

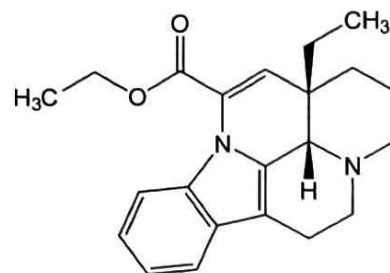
Loại thuốc

Điều trị ung thư.

Hàm lượng thường dùng

1 mg.

VINPOCETIN



C₂₂H₂₆N₂O₂

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 % C₂₂H₂₆N₂O₂, 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.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của vinpocetin.

Thời gian lưu tương đối so với vinpocetin (thời gian lưu khoảng 16 min): tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,68; tạp chất B khoảng 0,75; tạp chất C khoảng 0,83.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,6 %).

Tạp chất B, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Ethyl(12*S*,13*aS*,13*bS*)-13*a*-ethyl-12-hydroxy-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (ethyl vincaminat).

Tạp chất B: Methyl (13*aS*,13*bS*)-13*a*-ethyl-2,3,5,6,13*a*,13*b*-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (apovincamin).

Tạp chất C: Ethyl (13*aS*,13*bS*)-13*a*-ethyl-10-methoxy-2,3,5,6,13*a*,13*b*-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (methoxyvinpocetin).

Tạp chất D: Ethyl (12*RS*,13*aRS*,13*bRS*)-13*a*-ethyl-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (dihydrovinpocetin).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 100 °C, chân không, 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp đồng thể tích của *anhydrid acetic (TT)* và *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,05 mg $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN VINPOCETIN

Là viên nén chứa vinpocetin.

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 vinpocetin, $C_{22}H_{26}N_2O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 1,5 mg vinpocetin, thêm 100 ml *ethanol (TT)*, lắc kỹ và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 15 μg/ml vinpocetin chuẩn trong *ethanol (TT)*.

Phổ hấp thụ của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu tương ứng với phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic vinpocetin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 268 nm, sử dụng