

**Tro sulfat**

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).  
Dùng 2,0 g chế phẩm.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

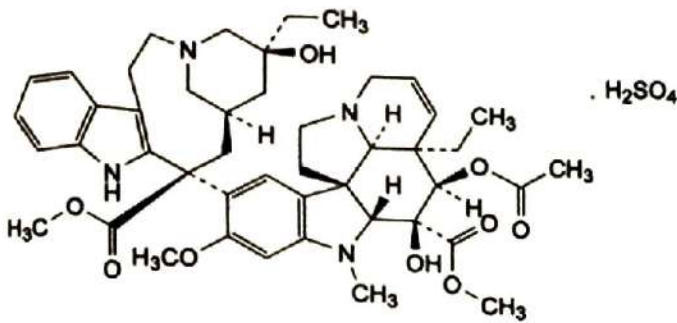
**Loại thuốc**

Tá dược.

**Nhãn**

Phải ghi điểm nhỏ giọt của chế phẩm.

**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-indolizino[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 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 dioxyd (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 dioxyd (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 có 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 (TT).

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 sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic vincristin và pic vinblastin ít nhất là 4.

**Giới hạn:**

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 %).

Bỏ 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-3,7methanoazacycloundecino [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-3,7methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylat (N-desmethylvinblastin).

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-3,7methanoazacycloundecino[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[8,1cd]carbazol-5-carboxylat (leurosin).

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[8,1cd]carbazol-5-carboxylat (formylleurosin).

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) đã 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>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</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 và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</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 vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là

vô khuẩn hay không.

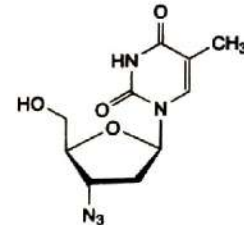
**Loại thuốc**

Chống ung thư.

**Chế phẩm**

Thuốc tiêm.

**ZIDOVUDIN**



C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

P.t.l: 267,2

Zidovudin là 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột đa hình màu trắng hoặc hơi có ánh nâu. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol khan, thực tế không tan trong heptan.

**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 zidovudin chuẩn. Nếu phổ thu được từ dạng rắn có sự khác biệt, tiến hành hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong một lượng tối thiểu nước sau đó bay hơi đến khô trong bình hút ẩm dưới áp suất giảm và có mặt của diphosphor pentoxy (TT). Ghi và so sánh phổ mới của các căn thu được.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Góc quay cực riêng.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml nước, đun nóng nếu cần thiết. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu I (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu VN<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Góc quay cực riêng**

+60,5° đến +63,0° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong ethanol khan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi, đo ở 25 °C.

**Tạp chất liên quan**

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch ammoni acetat (TT) 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid acetic loãng (TT).

*Pha động B:* Acetonitril (TT).