

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.

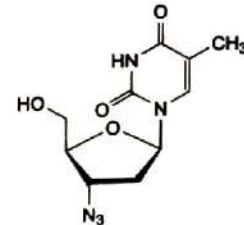
**Loại thuốc**

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).



**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril - methanol - dung dịch amoni acetat 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid acetic loãng (4 : 20 : 76).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 2 mg thymine (TT) (tạp chất C) và 2 mg tạp chất B chuẩn của zidovudin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5 mg zidovudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, G và H) trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 20,0 mg zidovudin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (5):** Hòa tan 1 mg tạp chất D chuẩn trong hỗn hợp acetonitril - methanol - dung dịch amoni acetat 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid acetic loãng (4 : 40 : 56) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi trên.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	95	5
3 - 18	95 → 85	5 → 15
18 - 28	85 → 30	15 → 70
28 - 43	30	70

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3) và (5).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo zidovudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của

tạp chất A, B, C, G và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối (so với zidovudin có thời gian lưu khoảng 16 min) của tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất H khoảng 0,95; tạp chất B khoảng 1,05; tạp chất G khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,0.

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

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của zidovudin trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,6.

**Giới hạn:**

Tạp chất G: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất A và C: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %; bỏ qua pic của tạp chất D và những pic rửa giải sau tạp chất này.

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 1-[(2R,5S)-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Tạp chất B: 1-(3-cloro-2,3-dideoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Tạp chất C: 5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (thymine).

Tạp chất D: Triphenylmethanol.

Tạp chất E: 1-(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (thymidine).

Tạp chất F: 1-(2-deoxy-β-D-threo-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Tạp chất G: 1-[(2R,4S,5S)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-3-[(2S,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-3-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất J: 1-[3-azido-2,3-dideoxy-5-O-(triphenylmethyl)-β-D-erythro-pentofuranosyl]-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (trityl zidovudin).

Tạp chất K: 1,1',1''-(methoxymethanetriyl)tribenzen (methyl trityl ether).

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

**Pha động:** Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT<sub>1</sub>) (30 : 70).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,5 mg chế phẩm trong 10 ml acetonitril (TT<sub>1</sub>) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn trong acetonitril (TT<sub>1</sub>) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

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

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-*





## ZIDOVUDIN

BẢN BỐ SUNG ĐVN V

*deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5  $\mu\text{m}$ ).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu\text{l}$ .

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của zidovudin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin (thời gian lưu khoảng 1,5 min) của tạp chất D khoảng 2,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (3). Độ phân giải giữa pic zidovudin với pic tạp chất D ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của tạp chất D trong dung dịch đối chiếu (2).

*Giới hạn:*

Từng tạp chất: Không được quá 0,10 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %. Bỏ qua các pic rửa giải trước pic của tạp chất D.

Tổng tạp chất ở cả 2 phép thử A và B: Không được quá 1,0 %.

### **Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

### **Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### **Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động như mô tả ở phép thử A mục

Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng phần trăm của zidovudin,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$  trong zidovudin chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng virus.

### **Chế phẩm**

Viên nén, nang, dung dịch uống.