

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của strychnin sulfat chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,1 ml amoniac đậm đặc (TT) và chiết bằng 5 ml cloroform (TT). Bốc hơi dịch chiết cloroform đến cạn trên cách thủy. Thêm vào cặn 0,1 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và 1 tinh thể kali dicromat (TT), xung quanh tinh thể có màu tím, màu đỏ, màu vàng khi lắ.

D. Chế phẩm cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Giới hạn acid - kiềm

Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT), dung dịch có màu đỏ. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CD) cần dùng để làm dung dịch chuyển sang màu vàng không quá 0,5 ml.

### Góc quay cực riêng

Từ -25° đến -29°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).  
Dùng dung dịch S để đo.

### Brucin

Lấy 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml acid nitric (TT) và 0,2 ml nước, lắc cho tan hoàn toàn. Nếu dung dịch thu được có màu đỏ hay da cam thì không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu gồm 1 ml acid nitric (TT) và 0,2 ml dung dịch brucin 0,054 %.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan (15 : 25 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g strychnin sulfat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy ra sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min, để nguội. Phun dung dịch kali

iodobismuthat (TT) cho đến khi các vết đỏ cam xuất hiện. Ngoài vết chính, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2).

### Nước

Từ 10,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 g chế phẩm.

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml acid acetic khan (TT), thêm 1 ml anhydrid acetic (TT). Định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) hoặc bằng chỉ thị xanh malachit (TT).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 76,70 mg (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

### Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

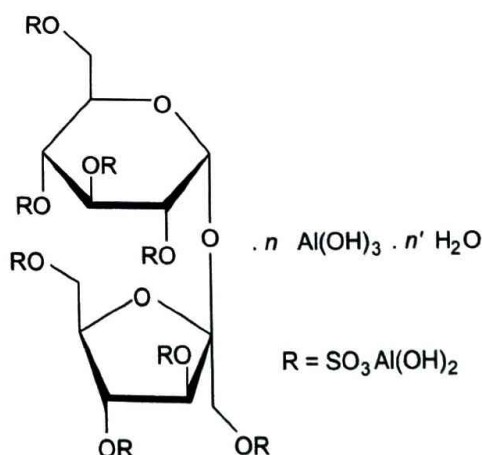
### Loại thuốc

Kích thích thần kinh trung ương và tùy sống, kích thích tiêu hóa.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm.

### SUCRALFAT



C<sub>12</sub>H<sub>30</sub>Al<sub>8</sub>O<sub>51</sub>S<sub>8</sub>[Al(OH)<sub>3</sub>]<sub>n</sub>[H<sub>2</sub>O]<sub>n'</sub>  
với n = 8 đến 10 và n' = 22 đến 31.

Sucralfat là β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid octakis (nhôm dihydroxy sulfat) có từ 8 đến 10 phân tử nhôm hydroxyd và từ 22 đến 31 phân tử nước. Phải chứa từ 30,0 % đến 36,0 % β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid octakis sulfat (sucrose octasulfat) (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>35</sub>S<sub>8</sub><sup>8-</sup>; P.t.l: 975) và từ 16,5 % đến 18,5 % nhôm (Al; N.t.l: 26,98).

### Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, trong ethanol 96 % và trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

### 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 sucralfat chuẩn.

B. Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* và đun sôi. Để nguội và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Lấy 5 ml *dung dịch* thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* mới pha, 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* mới pha. *Dung dịch* thu được có màu xanh lam và trong, màu được duy trì sau khi đun sôi *dung dịch*. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* vào *dung dịch* nóng và đun sôi trong 1 min. Thêm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, tủa màu cam xuất hiện ngay lập tức.

C. Hòa tan 15 mg chế phẩm trong hỗn hợp 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và 2 ml nước. *Dung dịch* thu được phải cho phản ứng của nhôm (Phụ lục 8.1).

### Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: *Dung dịch amoni sulfat (TT)* 7 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

*Dung dịch thử*: Hòa tan 450,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch natri hydroxyd 8,8 % (TT)* và *dung dịch acid sulfuric (TT)* 19,62 % và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*. Ngay sau khi pha, vừa lắc vừa thêm chính xác V ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để thu được *dung dịch* có pH 2,3. Thêm (15,0 - V) ml nước vào *dung dịch* thu được, lắc trong 1 min. Nếu pH không trong khoảng từ 2,3 đến 3,5, phải tiến hành lại với lượng V ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* khác.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 40,0 mg kali sucrose octasulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng *dung môi*.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Pha loãng 1,0 *dung dịch đối chiếu (1)* thành 10,0 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector khúc xạ vi sai.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

*Cách tiến hành*:

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

Thời gian lưu tương đối so với sucrose octasulfat (thời gian lưu khoảng 6 min) của tạp chất A khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)*, số đĩa lý thuyết không được nhỏ

hơn 400 và hệ số đối xứng không được lớn hơn 4,0 tính theo pic của kali sucrose octasulfat.

*Giới hạn*:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)* (5,0 %).

*Ghi chú*:

Tạp chất A: β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid heptakis (hydrogensulfat).

### Khả năng trung hòa

Phân tán 0,25 g chế phẩm trong 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)* đã được làm ấm đến 37 °C, giữ ấm trong cách thủy ở 37 °C và khuấy liên tục trong 1 h, để nguội. Chuẩn độ 20,0 ml *dung dịch* thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến pH 3,5. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 14,0 ml.

### Clorid

Không được quá 0,50 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Pha loãng 5 ml *dung dịch* thu được thành 15 ml bằng nước để thử.

### Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A).

Lấy 0,25 g chế phẩm vào bình đốt và thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Thêm cẩn thận vài ml *dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt (TT)* và đun sôi đến khi thu được *dung dịch* trong, không màu. Tiếp tục đun để loại nước và acid sulfuric nhiều nhất có thể, pha loãng thành 25 ml bằng nước.

### Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm thử theo Phương pháp 6. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Định lượng

**Nhôm**: Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 6 M (TT)*, đun trong cách thủy ở 70 °C và khuấy liên tục trong 5 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, chuyển vào bình định mức và pha loãng thành 250,0 ml bằng nước, trộn đều. Lọc và bỏ một phần dịch lọc đầu. Lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 10,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* và 30 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch amoni acetat (TT)* và *dung dịch acid acetic loãng (TT)*. Đun nóng trong cách thủy ở 70 °C trong 5 min, để nguội. Thêm 25 ml ethanol 96 % (TT) và 1 ml *dung dịch dithizon 0,025 % trong ethanol 96 %* mới pha. Chuẩn độ lượng natri edetat thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi *dung dịch* chuyển sang màu hồng.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 2,698 mg Al.

### Sucrose octasulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký được mô tả ở phần Tạp chất A với thay đổi như sau:

**Pha động:** Dung dịch *amoni sulfat* (TT) 13,2 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng kali sucrose octasulfat chuẩn nhân với 0,757.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Điều trị loét dạ dày và tá tràng.

#### Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch.

### BỘT PHA HỖN DỊCH SUCRALFAT

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa sucralfat. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch,...

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng sucralfat,**  $C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8[Al(OH)_3]_n[H_2O]_n$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn; tương đương với 30,6 % đến 37,4 % sucrose octasulfat,  $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$ .

#### Định tính

A. 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 sucrose octasulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với 1 g sucralfat với dung dịch *acid hydrochloric* 3 M (TT) và lọc. Dịch lọc cho phản ứng định tính của nhôm (Phụ lục 8.1).

#### Khả năng trung hòa acid

Không ít hơn 12 mEq acid/g sucralfat.

Cân chính xác một lượng bột thuốc (trong phần Định lượng) tương ứng với khoảng 250 mg sucralfat vào bình nón dung tích 250 ml có nắp. Thêm 100,0 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT), đã làm nóng trước đến 37 °C. Đóng nắp, để trong bể cách thủy ở 37 °C, khuấy liên tục trong 1 h. Để nguội về nhiệt độ phòng, chuyển 20,0 ml dung dịch ra cốc có mỏ 100 ml. Thêm 30 ml nước và chuẩn độ bằng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) đến pH 3,5. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng là hỗn hợp gồm 30 ml nước và 20,0 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tính lượng mEq acid đã tiêu thụ trên 1 g sucralfat theo công thức sau:

$$\frac{5 \times N \times (V_B - V_T) \times M}{W \times L}$$

Trong đó:

$N$  là nồng độ chính xác của dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ).

$V_B$ ,  $V_T$  là thể tích dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) đã dùng để chuẩn độ mẫu trắng và dung dịch thử (ml).

$W$  là khối lượng cân mẫu (g).

$L$  là hàm lượng sucralfat ghi trên nhãn (g).

$M$  là khối lượng trung bình của bột thuốc trong một gói (g).

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 132 g *amoni sulfat* (TT) trong 900 ml nước, pha loãng thành 1000 ml bằng nước và trộn đều. Điều chỉnh đến pH  $3,5 \pm 0,1$  bằng *acid phosphoric* (TT).

**Dung dịch thử:** Cân 20 đơn vị đóng gói, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong một gói và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 450 mg sucralfat vào ống ly tâm dung tích 35 ml, lắc ở tốc độ trung bình trên máy lắc xoáy. Trong khi lắc thêm 10,0 ml hỗn hợp dung dịch *acid sulfuric* 2 M - dung dịch *natri hydroxyd* 2,2 M (1 : 1). Siêu âm 5 min, lắc trong khi siêu âm và giữ nhiệt độ dưới 30 °C. Sau đó chuyển ngay sang máy lắc xoáy ở tốc độ trung bình, trong khi lắc, thêm ngay một thể tích chính xác (V ml) dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 M để đưa pH dung dịch về khoảng 2. Sau đó pha loãng bằng (15 - V) ml nước. Lắc trong 1 min và ly tâm trong 5 min. Gạn lấy lớp dịch trong và để yên ở nhiệt độ phòng đến khi pH ổn định. Nếu pH nằm ngoài khoảng 2,3 đến 3,5 thì lặp lại quy trình trên sử dụng một thể tích dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 M khác. Dùng lớp dịch trong làm dung dịch thử.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng kali sucrose octasulfat chuẩn và hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg kali sucrose octasulfat khan trong 1 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (1,5 μm đến 10 μm).

Detector khúc xạ vi sai.

Nhiệt độ detector và cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic sucrose octasulfat không nhỏ hơn 400; hệ số đối xứng của pic sucrose octasulfat không lớn hơn 4,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic sucrose octasulfat thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.