

SULFADIAZIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo sulactam chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, C, D, E và F. Sử dụng sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp so với sulbactam (thời gian lưu khoảng 3 min) như sau: tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,1; tạp chất E khoảng 3,3; tạp chất F khoảng 3,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B (acid 6-aminopenicilanic) và pic sulbactam không nhỏ hơn 5,0. Để tính hàm lượng mỗi tạp chất, sử dụng nồng độ của sulbactam trong dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,6; tạp chất B là 0,5; tạp chất D là 0,5; tạp chất F là 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất B, D, F: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-amino-3-methyl-3-sulfinobutanoic.

Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-amino-penicilanic).

Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyd (acid 6-bromopenicilanic sulfon).

Tạp chất D: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-bromopenicilanic).

Tạp chất E: Acid (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyd (acid 6,6-dibromopenicilanic sulfon).

Tạp chất F: Acid (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6,6-dibromopenicilanic).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU/mg (Phụ lục 13.2, phương pháp tạo gel).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có quy trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_8H_{11}NO_5S$ trong sulbactam chuẩn.

Hàm lượng phần trăm sulbactam natri, $C_8H_{10}NNaO_5S$, có trong chế phẩm bằng hàm lượng sulbactam nhân với 1,094.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

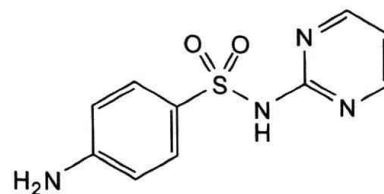
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

SULFADIAZIN



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$

P.t.l: 250,3

Sulfadiazin là 4-amino-*N*-(pyrimidin-2-yl)-benzen sulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng, trắng vàng hoặc trắng hơi hồng.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong acetone, rất khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Lấy 3 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm khô, nhúng phần dưới ống nghiệm với góc nghiêng 45° vào trong cách dầu silicon và đun nóng đến khoảng 270 °C. Chế phẩm bị phân hủy và tạo thành chất thăng hoa có màu trắng hoặc

trắng ánh vàng. Chất này sau khi kết tinh lại bằng *toluen* (TT) và sấy khô ở 100 °C có nhiệt độ nóng chảy từ 123 °C đến 127 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 6 M - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 40 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Amoniact đậm đặc - methanol (4 : 96).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 3 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg sulfadiazin chuẩn trong 3 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 105 °C đến khi hiện rõ vết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với nước. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,8 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 5 ml nước. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₅, VN₅ hoặc VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc đều. Đun nóng khoảng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT), lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ) cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,28 % (10 : 90).

Hỗn hợp dung môi: Dung dịch natri hydroxyd 1 M - acetonitril - nước (2 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của sulfadiazin và 5,0 mg acid sulfanilic (tạp chất B) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 lọ acetylsulfadiazin chuẩn (tạp chất E) trong 1 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg sulfadiazin chuẩn dùng để định tính tạp chất F trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của sulfadiazin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F.

Thời gian lưu tương đối so với sulfadiazin (thời gian lưu khoảng 8,5 min): Tạp chất A khoảng 0,26; tạp chất B khoảng 0,30; tạp chất E khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 6,0. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,5 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyrimidin-2-amin.

Tạp chất B: Acid 4-aminobenzensulfonic (acid sulfanilic).

Tạp chất C: [(4-aminophenyl)sulfonyl]guanidin (sulfaguanidin).

Tạp chất D: 4-aminobenzensulfonamid (sulfanilamid).

Tạp chất E: N-[4-(pyrimidin-2-ylsulfamoyl)phenyl]acetamid (acetylsulfadiazin).

Tạp chất F: Chưa biết cấu trúc.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung môi: *Dimethyl sulfoxid* (TT).

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (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

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M* (TT) và 50 ml *nước*. Làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ amin thơm bậc 1 bằng phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện.

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M* (CD) tương đương với 25,03 mg $C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

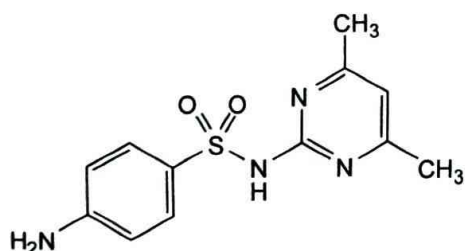
Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Thuốc kem.

SULFADIMIDIN



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$

P.t.l: 278,3

Sulfadimidin là 4-amino-N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzensulfonamid, chứa từ 99,0% đến 101,0% $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Điểm chảy khoảng 197 °C kèm phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

C. Lấy 3 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm khô, nhúng phần dưới ống nghiệm với góc nghiêng 45° vào trong cách dầu silicon và đun nóng đến khoảng 270 °C. Chế phẩm bị phân hủy và tạo thành chất thăng hoa có màu trắng hoặc trắng ánh vàng. Kết tinh lại bằng *toluen* (TT), chất này sau khi được sấy khô ở 100 °C có nhiệt độ nóng chảy từ 150 °C đến 154 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M* (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5, VN_5 hoặc VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT), lắc đều. Đun nóng khoảng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol* (TT), không được dùng quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (CD) để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 40 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 0,5 ml amoniac (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng methanol (TT). Nếu dung dịch không trong, đun nóng nhẹ cho đến trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfadimidin chuẩn trong hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,50 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi