

được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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).

(1,00 g; 100 °C đến 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* và 50 ml *nước*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,83 mg $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

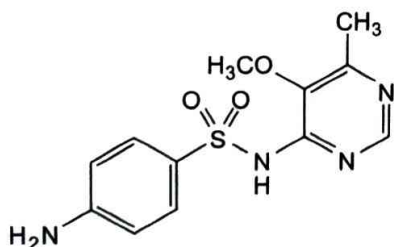
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

SULFADOXIN



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$

P.t.l: 310,3

Sulfadoxin là 4-amino-N-(5,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzensulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng hoặc trắng vàng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol

96 % và methanol, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Điểm chảy khoảng 198 °C kèm phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 sulfadoxin chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid sulfuric 40 % (tt/tt)*, đun nóng nhẹ. Tiếp tục đun nóng cho đến khi xuất hiện kết tủa tinh thể trắng (khoảng 2 min). Để nguội và thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Tiếp tục làm nguội, thêm 25 ml *ether (TT)* và lắc trong 5 min. Tách lấy lớp ether. Làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)* và lọc. Bay hơi ether trên cách thủy tới khô. Nhiệt độ nóng chảy của cặn từ 80 °C đến 82 °C hoặc từ 90 °C đến 92 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch này 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 1,0 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)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

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 0,10 g 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): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfadoxin 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 (2) thành 100 ml bằng hỗn hợp *amoniac* - *methanol* (2 : 48).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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).

(1,00 g; 100 °C đến 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* và 50 ml *nước*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 31,03 mg $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Viên nén (phối hợp với pyrimethamin).

VIÊN NÉN SULFADOXIN VÀ PYRIMETHAMIN

Là viên nén chứa sulfadoxin và pyrimethamin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄* dày 0,25 mm.

Dung môi khai triển: *Heptan* - *cloroform* - *dung dịch methanol 5 % (tt/tt) trong ethanol* - *acid acetic băng (4 : 4 : 4 : 1)*.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg sulfadoxin, thêm 10 ml *dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol*, lắc kỹ trong 3 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sulfadoxin chuẩn có nồng độ 10 mg/ml trong *dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch pyrimethamin chuẩn có nồng độ 0,5 mg/ml trong *dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol*.

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với hai vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần).

Tiến hành định lượng sulfadoxin và pyrimethamin đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như mô tả ở phần Định lượng.

Yêu cầu:

Không ít hơn 60 % (Q) lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Không ít hơn 60 % (Q) lượng pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch đệm pH 5,9 - acetonitril (4 : 1)*.

Dung dịch đệm pH 5,9: Thêm 1 ml *triethylamin* và 200 ml *acetonitril* vào 700 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,9 bằng *dung dịch acid acetic 1 %*, sau đó thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.