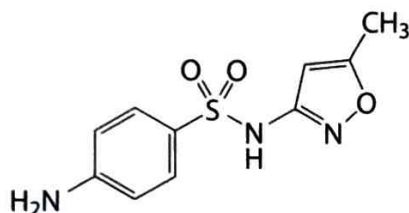


SULFAMETHOXAZOL



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

P.t.l: 253,3

Sulfamethoxazol là 4-amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzen sulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch natri hydroxyd loãng và dung dịch acid loãng.

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 sulfamethoxazol chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy từ 169 °C đến 172 °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 10 % - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 41 : 51).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg sulfamethoxazol chuẩn trong 5 ml hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 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 phải cho vết chính tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch này 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).

Độ trong và 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 phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₅; VN₅ hoặc VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lắc 1,25 g chế phẩm đã nghiền mịn với 25 ml *nước*, đun nóng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá 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 0,3 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *methanol* - *dung dịch kali dihydro-phosphat 0,1 M* (35 : 65), điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 10 % (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 45 ml pha động, siêu âm ở 45 °C trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất A chuẩn của sulfamethoxazol trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất F chuẩn của sulfamethoxazol trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của sulfamethoxazol.

Thời gian lưu tương đối so với sulfamethoxazol (thời gian lưu khoảng 10 min) là: Tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,35; tạp chất F khoảng 0,45; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,2 và tạp chất B khoảng 2,0.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2): Độ phân giải giữa pic tương ứng với sulfamethoxazol và tạp chất A không được nhỏ hơn 3,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích các pic tương ứng với các tạp chất A, B, C, D và E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Diện tích pic tương ứng với tạp chất F không được lớn hơn pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %). Diện tích tạp chất khác không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,025 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-[4-[(5-methylisoxazol-3-yl)sulphamoyl] phenyl] acetamid.

Tạp chất B: 4-[[[(4-aminophenyl)sulphonyl]amino]-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzensulphonamid.

Tạp chất C: 5-methylisoxazol-3-amin.

Tạp chất D: acid 4-aminobenzenesulphonic (acid sulphanilic).

Tạp chất E: 4-aminobenzenesulphonamid (sulphanilamid).

Tạp chất F: 4-amino-*N*-(3-methylisoxazol-5-yl)benzen-sulphonamid.

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).

(1,000 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 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *dung dịch acid hydrochloric 10 % (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 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Viên nén; viên nén và bột pha hỗn dịch uống kết hợp với trimethoprim (co-trimoxazol).

VIÊN NÉN SULFAMETHOXAZOL

Là viên nén chứa sulfamethoxazol.

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

Hàm lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 100 mg sulfamethoxazol, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT)* lắc mạnh, lọc, làm lạnh dịch lọc trong nước đá,

thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 1 - 2 min, thêm 1 ml *dung dịch 2-naphтол trong kiềm (TT)* sẽ hiện màu và tủa đỏ thẫm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform-methanol-dimethylformamid (20 : 2 : 1), hoặc cloroform - methanol (19 : 1).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sulfamethoxazol 2 % trong *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 0,4 g sulfamethoxazol hòa tan trong 20 ml *methanol (TT)* rồi lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

(Nếu dùng bản mỏng silica gel G thì phát hiện vết bằng thuốc thử Dragendorff).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*

Tốc độ quay: 100 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 môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch sulfamethoxazol chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,300 g sulfamethoxazol, hòa tan trong 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT)*, thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh trong nước đá rồi tiến hành chuẩn độ bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* (Phụ lục 10.4), phát hiện điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế với cặp điện cực platin-calomel (Phụ lục 10.2). 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.