

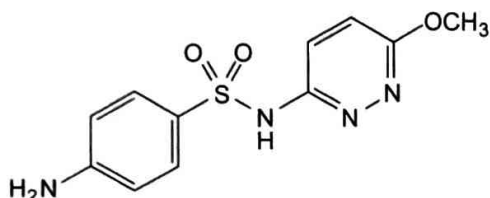
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

SULFAMETHOXYPYRIDAZIN



$C_{11}H_{12}N_4O_3S$

P.t.l: 280,3

Sulfamethoxy-pyridazin là 4-amino-N-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)benzensulfonamid, chứa từ 99,0% đến 101,0% $C_{11}H_{12}N_4O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng, ngả màu dần dần khi tiếp xúc với ánh sáng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid. Tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 180 °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. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của sulfamethoxy-pyridazin 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 khoảng 0,5 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid sulfuric 40 % (tt/tt)*, đun nóng nhẹ. Đun nóng cho đến khi tủa kết tinh xuất hiện (khoảng 2 min). Làm nguội, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Tiếp tục làm nguội, thêm 25 ml *ether (TT)* và lắc trong 5 min. Gạn lấy lớp ether, làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)*, lọc. Bay hơi ether đến khô trên cách thủy. Cẩn có dạng dầu, chuyển thành tinh thể khi làm lạnh, cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh nếu cần. Nhiệt độ nóng chảy của tủa (Phụ lục 6.7) từ 102 °C đến 106 °C.

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).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 15 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_4 hoặc VN_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun nóng 70 °C trong 5 min. Làm lạnh 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 0,5 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: Amoniac loãng - nước - 2-propanol - ethyl acetat (1 : 9 : 30 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *aceton (TT)*.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfamethoxy-pyridazin chuẩn trong 10 ml *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *aceton (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. 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 và kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại 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 từ 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 và 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 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. 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 28,03 mg $C_{11}H_{12}N_4O_3S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

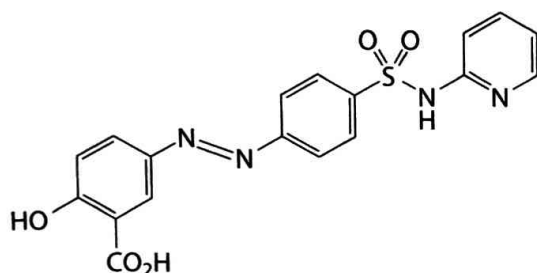
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

SULFASALAZIN



$C_{18}H_{14}N_4O_5S$

P.t.l: 398,4

Sulfasalazin là acid 2-hydroxy-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]benzoic, phải chứa từ 97,0 % đến 101,5 % $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu vàng sáng hay màu vàng nâu.

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

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sulfasalazin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,13 g natri dihydrophosphat (TT) và 2,5 g natri acetat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,8 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước.

Pha động B: Pha động A - methanol (10 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung dịch amoniac 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch amoniac 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,0 mg dẫn xuất của sulfasalazin để kiểm tra độ phân giải trong 10,0 ml dung

dịch đối chiếu (1). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

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 320 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 - 15	60 → 45	40 → 55
15 - 25	45	55
25 - 60	45 → 0	55 → 100
60 - 65	0	100

Thời gian lưu tương đối so với sulfasalazin: Tạp chất H khoảng 0,16; tạp chất I khoảng 0,28; tạp chất C khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,85; tạp chất G khoảng 1,39; tạp chất E khoảng 1,63; tạp chất B khoảng 1,85; tạp chất D khoảng 1,90; tạp chất A khoảng 2,00.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của sulfasalazin và dẫn xuất của sulfasalazin để kiểm tra độ phân giải ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, I: 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) (1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua bất kỳ pic nào có thời gian lưu nhỏ hơn 6 min (tạp chất H và tạp chất J).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,4'-[(4-hydroxy-1,3-phenylen)bis(diazendiyl)]bis[*N*-(pyridin-2-yl)benzensulfonamid].

Tạp chất B: Acid 2-hydroxy-3,5-bis[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]benzoic.

Tạp chất C: Acid 2-hydroxy-5-[2-[4-(2-iminopyridin-1(2*H*)-yl)phenyl]diazetyl]benzoic.

Tạp chất D: 4-[2-(2-hydroxyphenyl)diazetyl]-*N*-(pyridin-2-yl)benzensulfonamid.

Tạp chất E: Acid 2-hydroxy-4'-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]biphenyl-3-carboxylic.

Tạp chất F: Acid 2-hydroxy-3-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]benzoic.

Tạp chất G: Acid 5-[2-[4',5-bis(pyridin-2-ylsulfamoyl)biphenyl-2-yl]diazetyl]-2-hydroxybenzoic.

Tạp chất I: Acid 2-hydroxy-5-[2-(4-sulfophenyl)diazetyl]benzoic.