

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của sulfathiazol chuẩn. Nếu phở có sự khác biệt, hòa tan chế phẩm và chất đối chiếu riêng biệt trong *ethanol* 96 % (TT), bay hơi đến khô trong chân không, đo phở hồng ngoại của cần thu được.

B. Nhiệt độ nóng chảy ở 200 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7). Hiện tượng nóng chảy có thể xuất hiện vào khoảng 175 °C sau đó lại đông đặc, quá trình nóng chảy thứ hai tại 200 °C đến 203 °C.

C. 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, màu sắc và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT). Thêm 0,5 ml *dung dịch đồng (II) sulfat* 12,5 % (TT). Kết tủa màu xanh xám hoặc đỏ tía tạo thành.

E. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric* 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 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 VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT), lắc đều. Đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh đến 20 °C và lọc. Hút 25 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 0,1 ml.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel* H.

Dung môi khai triển: *Amoniac* - *butanol* (18 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp *amoniac* - *ethanol* 96 % (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hút 1 ml dung dịch thử (1) pha loãng thành 5 ml với hỗn hợp *amoniac* - *ethanol* 96 % (1 : 9).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfathiazol chuẩn trong hỗn hợp *amoniac* - *ethanol* 96 % (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg sulfanilamid chuẩn trong hỗn hợp *amoniac* - *ethanol* 96 % (1 : 9) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với cùng dung môi trên.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun bản mỏng với *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd* 0,1 % trong *ethanol* 96 % có chứa 1 % (tt/tt) *acid hydrochloric* (TT). 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 tiến hành thử theo phương pháp 3. 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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrochloric* 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 25,53 mg C₉H₉N₃O₂S₂.

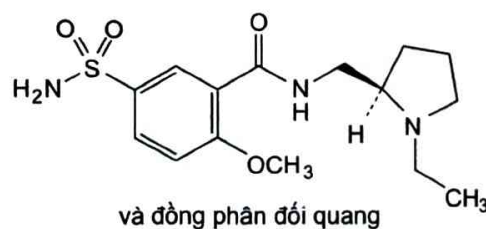
Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

SULPIRID



C₁₅H₂₃N₃O₄S

P.t.l: 341,4

Sulpirid là (RS)-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₅H₂₃N₃O₄S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong

ethanol 96 % và trong methylen clorid, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

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 sulpirid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Điểm chảy từ 177 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Tạp chất A: Quan sát bản mỏng thu được dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vị trí và kích thước tương tự với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

D. Lấy khoảng 1 mg chế phẩm vào đĩa sứ, thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) và 0,05 ml formaldehyd (TT). Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, dung dịch có huỳnh quang xanh lam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid acetic 2 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - methylen clorid (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong methanol (TT), siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulpirid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của sulpirid trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 1/2 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 cho Định tính C. Sau đó phun dung dịch ninhydrin (TT) lên bản mỏng và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), vết tương ứng với tạp chất A không được có màu đậm hơn màu của vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 3,3 - methanol - acetonitril (80 : 10 : 10).

Dung dịch đệm pH 3,3: Dung dịch chứa kali dihydrophosphat (TT) 0,68 % và natri octansulfonat (TT) 0,1 %, điều chỉnh đến pH 3,3 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): 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 (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất B chuẩn của sulpirid trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của sulpirid.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với sulpirid (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của sulpirid ít nhất là 2,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp đơn: Diện tích pic của tạp đơn bất kỳ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: [(2RS)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanamin.

Tạp chất B: Methyl 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoat.

Tạp chất C: Ethyl 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoat.

Tạp chất D: Acid 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất E: 2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid.

Tạp chất F: 1-ethyl-2-[[[(2-methoxy-5-sulfamoylbenzoyl)amino]methyl]pyrrolidin 1-oxid.

Tạp chất G: (RS)-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2-hydroxy-5-sulfamoylbenzamid.

Clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml nước. Lọc qua phễu lọc xốp số 4. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 5 ml nước để thử.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Nung 1,0 g chế phẩm trong chén sứ. Cho 1 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)*, 3 ml nước và 0,1 ml *acid nitric (TT)* vào cẩn thu được. Đun nóng trên cách thủy vài phút. Chuyển *dung dịch* thu được vào ống nghiệm, tráng chén sứ bằng 4 ml nước. Tập trung nước rửa vào ống nghiệm và thêm nước vừa đủ 10 ml để thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1 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 0,250 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 34,14 mg $C_{15}H_{23}N_3O_4S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG SULPIRID

Là nang cứng chứa sulpirid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương đương 0,2 g sulpirid trong 20 ml *methanol (TT)*, lắc 5 min, lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cẩn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của sulpirid chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần *dung dịch* môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 55,0 mg sulpirid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, lắc để hòa tan hoàn toàn, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lấy chính xác 5,0 ml *dung dịch* này cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thử và *dung dịch* chuẩn ở bước sóng (291 ± 1) nm. Dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng.

Tính lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, đã hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ của *dung dịch* sulpirid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g sulpirid, hòa tan trong khoảng 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, siêu âm 5 min, thêm cùng *dung môi* cho đủ 100,0 ml, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,1 g sulpirid chuẩn, hòa tan trong khoảng 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, siêu âm 5 min, thêm cùng *dung môi* cho đủ 100,0 ml, trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ của sulpirid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.