

2 %, lắc, để yên trong 3 min rồi thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tím hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím hồng tạo thành trong dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm hỗn hợp gồm 1,2 ml *acid acetic (TT)* và 40 ml *nước* vào 2,0 g chế phẩm, đun sôi trong 2 min, để nguội và lọc. Lấy 2 ml dịch lọc pha loãng với *nước* thành 15 ml để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm hòa tan trong 80 ml hỗn hợp đồng thể tích *aceton (TT)* và *methanol (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 32,71 mg $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị giun sán.

Chế phẩm

Viên nén.

NICLOSAMID MONOHYDRAT



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4.H_2O$

P.t.l: 345,1

Niclosamid monohydrat là 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể mịn màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm sau khi đã sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của niclosamid khan chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm sau khi đã sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h phải từ 227 °C đến 232 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, thêm 0,1 g *bột kẽm (TT)*, đun nóng cách thủy 10 min, làm lạnh và lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* và để yên 3 min. Thêm 2 ml *dung dịch amoni sulfamat 2 %*, lắc, để yên 3 min và thêm 2 ml *dung dịch naphthyl ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tím xuất hiện.

D. Đốt chế phẩm trên lưới đồng bằng ngọn lửa không màu. Ngọn lửa chuyển màu xanh lá cây.

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *dung dịch chứa* 0,2 % kali dihydrophosphat, 0,1 % dinatri hydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydrosulfat (1 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, đun nóng nhẹ, làm lạnh và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *acetonitril (TT)*. Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic niclosamid.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic niclosamid không thấp hơn 20 % của thang đo.

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

Tổng diện tích của các pic phụ, trừ pic niclosamid và pic dung môi, không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 10 % diện tích của pic niclosamid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid 5-clorosalicylic

Không được quá 60 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 15 ml nước vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi 2 min, làm lạnh, lọc qua màng lọc 0,45 μ m, rửa màng lọc. Gộp dịch lọc và dịch rửa, pha loãng dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg acid 5-clorosalicylic (TT) trong 20 ml methanol (TT) và pha loãng với nước thành 100 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT) vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Màu tím của dung dịch thử không được đậm hơn màu tím của dung dịch đối chiếu.

2-Cloro-4-nitroanilin

Không được quá 0,01 %.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml methanol (TT) vào 0,250 g chế phẩm đun sôi, làm lạnh. Thêm 45 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT), đun sôi, làm lạnh, lọc rồi pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg 2-cloro-4-nitroanilin (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch thu được pha loãng với methanol (TT) thành 100 ml. Pha loãng tiếp 2 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT).

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,5 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 3 min. Thêm 1 ml dung dịch amoni sulfamat 2 %, lắc, để yên trong 3 min rồi thêm 1 ml dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Màu tím hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu trong dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm hỗn hợp gồm 1,2 ml acid acetic (TT) và 40 ml nước vào 2,0 g chế phẩm, đun sôi trong 2 min, làm lạnh và lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 15 ml bằng nước để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm hòa tan trong 80 ml hỗn hợp dung môi đồng thể tích aceton (TT) và methanol (TT). Định lượng bằng dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ) tương đương với 32,71 mg $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị giun sán.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN NICLOSAMID

Là viên nén chứa niclosamid khan hoặc niclosamid monohydrat. 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 niclosamid, $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Đun nóng một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g niclosamid khan với 25 ml ethanol 96 % (TT) nóng, lọc nóng và bay hơi dịch lọc cho tới khô trên cách thủy. Cẩn thu được để làm các phản ứng sau:

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phở hồng ngoại của niclosamid chuẩn. Nếu phở thu được không phù hợp với phở chuẩn thì sấy cặn ở 120 °C trong 1 h và ghi phở mới.

B. Phở hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch cặn 0,001 % trong ethanol 96 % (TT) ở bước sóng từ 230 nm đến 360 nm có cực đại hấp thụ ở khoảng 335 nm.

C. Đun nóng 50 mg cặn với 5 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) và 0,1 g kẽm bột (TT) trong cách thủy 10 min, làm nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml dung dịch natri nitrit 1 % (TT) và để yên 10 min. Thêm tiếp vào đó 2 ml dung dịch amoni sulfamat 2 %, lắc, để yên 10 min và thêm vào 2 ml dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT), dung dịch chuyển thành màu tím.

2-Cloro-4-nitroanilin

Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,10 g niclosamid khan với 20 ml methanol (TT) trong 2 min, làm nguội, thêm dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) vừa đủ 50 ml và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % (TT) và để yên 10 min. Thêm 1 ml dung dịch amoni sulfamat 2 %, lắc, để yên 10 min và thêm tiếp 1 ml dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Màu tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 20 ml methanol (TT) chứa 10 μ g 2-cloro-4-nitroanilin (TT) được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện, bắt đầu từ "thêm dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)...".

5-Acid clorosalicylic

Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,50 g niclosamid khan với 10 ml nước trong 2 min, làm nguội, lọc và thêm vào dịch lọc 0,2 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), không có màu đỏ hoặc màu tím tạo thành.