

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.

Dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin: Cân chính xác khoảng 500 mg sulfadoxin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *acetonitril* (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin: Cân chính xác khoảng 25 mg pyrimethamin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *acetonitril* (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin và 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg sulfadoxin và 25 mg pyrimethamin vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *acetonitril* (TT) và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic sulfadoxin và pyrimethamin không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của từng chất trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ và pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, có trong một viên dựa vào các diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ và $C_{12}H_{13}ClN_4$ của sulfadoxin và pyrimethamin chuẩn tương ứng.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

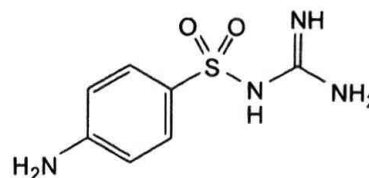
Loại thuốc

Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

Sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg.

SULFAGUANIDIN



$C_7H_{10}N_4O_2S$

P.t.l: 214,2

Sulfaguanidin là (4-aminophenylsulfonyl)guanidin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_7H_{10}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh mịn màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước và ethanol 96 %, khó tan trong aceton, thực tế không tan trong methylen clorid, tan trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sulfaguanidin chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy từ 189 °C đến 193 °C (Phụ lục 6.7), dùng chế phẩm đã sấy khô.

C. Trong phần Tập 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.

D. 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 bằng *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

E. Lắc 0,1 g chế phẩm với 2 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch 1-naphthol* (TT) và 2 ml hỗn hợp đồng thể tích *nước* và *dung dịch natri hypochlorid mạnh* (TT). Màu đỏ tạo thành.

Giới hạn acid

Dung dịch S: Lắc 2,5 g chế phẩm trong 40 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT), đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm lạnh bằng cách nhúng trong nước đá 15 min. Lọc, pha loãng dịch lọc thành 50 ml với *nước không có carbon dioxyd* (TT).

Hút 20 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol* (TT), không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (CĐ) được dùng để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tập chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.