

CÁC MACROGOL

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Isopropanol - amoniac (7 : 3).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,05 mg/ml lysin hydroclorid chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,4 mg/ml lysin hydroclorid chuẩn và 0,4 mg/ml arginin hydroclorid chuẩn trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C để amoniac bay hơi hết. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT) và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %); tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2,0 %. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

Hàm lượng clorid

Từ 19,0 % đến 19,6 %.

Hòa tan khoảng 350 mg chế phẩm trong 140 ml nước, thêm 1 ml dung dịch diclorofluorescein 0,1 % (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) đến khi tựa bạc clorid kết bông và hỗn hợp thu được có màu hồng nhạt. Song song tiến hành mẫu trắng, dùng 140 ml nước.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 3,545 mg Cl.

Sulfat

Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 15 ml nước cất và tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) trong một bình gạn. Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT₁) và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml nước, lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 90 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml acid formic (TT) và 50 ml acid acetic băng (TT). Thêm 10 ml dung dịch thủy ngân acetat 6 % (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành làm mẫu trắng, dùng hỗn hợp gồm 3 ml acid formic (TT) và 50 ml acid acetic băng (TT).

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 9,133 mg C₆H₁₄N₂O₂.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

CÁC MACROGOL

Hỗn hợp các polymer có công thức chung H-(OCH₂-CH₂)_n-OH trong đó n là số lượng trung bình các nhóm oxyethylen. Các macrogol được phân loại theo phân tử lượng trung bình. Trong chế phẩm có thể có chứa chất bảo quản.

Tính chất

Loại	Hình thức	Độ tan
300 400 600	Chất lỏng hút ẩm, trong suốt, nhớt, không màu hoặc gần như không màu.	Trộn lẫn với nước, rất dễ tan trong aceton, ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, hút ẩm, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1500	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
3000 3350	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
4000 6000 8000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.
20.000 35.000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Độ nhớt (Phụ lục 6.3).

B. Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) vào ống nghiệm có chứa 1 g chế phẩm. Đậy ống nghiệm bằng nút có gắn ống dẫn khí, đun nóng cho đến khi có khói trắng tạo thành. Dẫn khói vào 1 ml dung dịch thủy ngân clorid (TT). Xuất hiện tủa kết tinh màu trắng.

C. Thêm 0,1 g kali thiocyanat (TT) và 0,1 g cobalt nitrat (TT) vào 0,1 g chế phẩm, dùng đũa thủy tinh trộn đều.

Thêm 5 ml *methylen clorid* (TT) và lắc. Pha lỏng trở nên màu xanh.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 12,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT), dung dịch có màu vàng hay xanh lá. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) được dùng để làm chuyển màu chỉ thị sang xanh dương không quá 0,1 ml.

Độ nhớt (Phụ lục 6.3)

Độ nhớt được tính dựa trên tỷ trọng theo bảng dưới đây:

Loại macrogol	Độ nhớt động học (mm ² ·s ⁻¹)	Độ nhớt động lực học (mPa·s)	Tỷ trọng* (g/ml)
300	71 - 94	80 - 105	1,120
400	94 - 116	105 - 130	1,120
600	13,9 - 18,5	15 - 20	1,080
1000	20,4 - 27,7	22 - 30	1,080
1500	31 - 46	34 - 50	1,080
3000	69 - 93	75 - 100	1,080
3350	76 - 110	83 - 120	1,080
4000	102 - 158	110 - 170	1,080
6000	185 - 250	200 - 270	1,080
8000	240 - 472	260 - 510	1,080
20.000	2500 - 3200	2700 - 3500	1,080
35.000	10.000 - 13.000	11.000 - 14.000	1,080

* Tỷ trọng của các macrogol 300 và 400 xác định trực tiếp trên chế phẩm. Với các macrogol khác: Tỷ trọng của dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

Với các macrogol có khối lượng phân tử trung bình lớn hơn 400 xác định độ nhớt trên dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

Nhiệt độ đông đặc (Phụ lục 6.6)

Loại macrogol	Nhiệt độ đông đặc (°C)
600	15 - 25
1000	35 - 40
1500	42 - 48
3000	50 - 56
3350	53 - 57
4000	53 - 59
6000	55 - 61
8000	55 - 62
20.000	Tối thiểu 57
35.000	Tối thiểu 57

Chỉ số hydroxyl

Cho m (g) chế phẩm (ghi ở bảng dưới) vào bình nón khô có gắn ống sinh hàn hồi lưu. Thêm 25,0 ml dung

dịch anhydrid phthalic (TT), lắc nhẹ để hòa tan, sau đó đun hồi lưu trong 60 min. Để nguội. Rửa sinh hàn bằng 25 ml pyridin (TT) và 25 ml nước cất. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (CĐ), chỉ thị là 1,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT) đến khi xuất hiện màu hồng (n₁ ml). Tiến hành song song mẫu trắng (n₂ ml). Chỉ số hydroxyl của chế phẩm được tính bằng công thức:

$$56,1 \times (n_2 - n_1) / m$$

Loại macrogol	Chỉ số hydroxyl	m (g)
300	340 - 394	1,5
400	264 - 300	1,9
600	178 - 197	3,5
1000	107 - 118	5,0
1500	70 - 80	7,0
3000	34 - 42	12,0
3350	30 - 38	12,0
4000	25 - 32	14,0
6000	16 - 22	18,0
8000	12 - 16	24,0
20.000	-	-
35.000	-	-

Với các macrogol có khối lượng phân tử trên 1000, nếu lượng nước nhiều hơn 0,5 % thì phải sấy chế phẩm ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và xác định chỉ số hydroxyl trên chế phẩm đã làm khô.

Chất khử

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 1 ml dung dịch resorcinol 1 %, làm ấm nhẹ nếu cần. Thêm 2 ml acid hydrocloric (TT). Sau 5 min, dung dịch không được đậm màu hơn màu mẫu Đ₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Formaldehyd

Không được quá 30 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 0,25 ml dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT) vào 1,00 g chế phẩm. Làm lạnh trong nước đá và thêm 5 ml acid sulfuric (TT). Để yên 15 min, thêm nước từ từ vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,860 g dung dịch formaldehyd (TT) thành 100 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng nước. Trong bình định mức 10 ml, trộn 1,00 ml dung dịch này với 0,25 ml dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT), làm lạnh trong nước đá và thêm 5 ml acid sulfuric (TT). Để yên 15 min và thêm nước từ từ vừa đủ 10 ml.

Mẫu trắng: Trong bình định mức 10 ml trộn 1 ml nước với 0,25 ml dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT), làm lạnh trong nước đá và thêm 5,0 ml acid sulfuric (TT). Thêm nước từ từ vừa đủ 10 ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng 567 nm. Độ hấp thụ này không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Việc dùng các macrogol có lượng formaldehyd cao có thể gây ra tác dụng phụ nên nhà quản lý có thể quy định không vượt quá 15 phần triệu.

Ethylen glycol và diethylen glycol

Chỉ tiến hành với các macrogol có khối lượng phân tử dưới 1000.

Không được quá 0,4 %, tính trên tổng lượng ethylen glycol và diethylen glycol.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,00 g chế phẩm trong *aceton* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g *ethylen glycol* (TT) và 0,50 g *diethylen glycol* (TT) trong *aceton* (TT), pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 10,0 ml bằng *aceton* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1,8 m × 2 mm) được nhồi *diatomit* được *silan hóa* dùng cho sắc ký khí và được tẩm 5 % (kl/kl) *macrogol 20.000* (TT).

Khí mang: *Nitrogen* dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Nhiệt độ: Cột: Cân bằng cột, nếu cần, ở 200 °C trong 15 h; điều chỉnh nhiệt độ ban đầu của cột để thời gian lưu của *diethylen glycol* là 14 min đến 16 min; sau đó tăng nhiệt độ cột lên khoảng 30 °C với tốc độ 2 °C/min nhưng không vượt quá 170 °C. Buồng tiêm và detector: 250 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thẻ tích tiêm: 2 µl

Tiến hành 5 lần tiêm mẫu để kiểm tra độ lặp lại.

Ethylen oxyd và dioxan

Không được quá 1 phần triệu ethylen oxyd và không được quá 10 phần triệu dioxan (Phụ lục 10.15).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % với các macrogol có khối lượng phân tử không lớn hơn 1000 và không được quá 1,0 % với các macrogol có khối lượng phân tử lớn hơn 1000.

Dùng 2,00 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Ghi rõ loại macrogol, nồng độ chất bảo quản, lượng formaldehyd.

Loại thuốc

Tá dược.

MAGNESI CARBONAT NẶNG

Magnesi carbonat nặng là magnesi carbonat hydrat base, phải chứa từ 40,0 % đến 45,0 % MgO.

Tính chất

Bột trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acid loãng đồng thời sủi bọt mạnh.

Định tính

A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không nhỏ hơn 0,25 g/ml.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1).

C. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M* (TT) và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT). Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 2 M* (TT), khi hết sủi bọt đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M* (TT). Lọc qua phễu sứ có lỗ xốp thích hợp đã nung đến khối lượng không đổi ở 600 °C và xác định bị trước để được dung dịch trong. Cẩn để thử chất không tan trong acid acetic.

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước

Không được quá 1,0 %.

Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước*, đun sôi 5 min, lọc khi còn nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40), để nguội, pha loãng dịch lọc với *nước* thành 100 ml. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô, cẩn thu được sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cặn còn lại không được quá 10 mg.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,05 %.

Cẩn thu được trong quá trình chuẩn bị dung dịch S, sau khi rửa, sấy và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 2,5 mg.

Clorid

Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 10 ml dung dịch S rồi tiến hành thử theo phương pháp A.