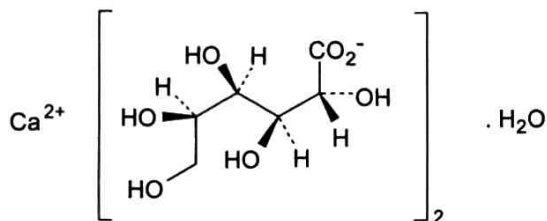


CALCI GLUCONAT ĐỂ PHA THUỐC TIÊM



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 448,4

Calci gluconat để pha thuốc tiêm phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc dạng hạt, hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 % (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) cho phản ứng của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Thêm 90 ml nước sôi vào 10,0 g chế phẩm và vừa đun sôi vừa khuấy trong vòng 10 s để chế phẩm tan hoàn toàn, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Ở 60 °C, dung dịch S không được có màu đậm hơn màu của dung dịch mẫu N₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Sau khi làm lạnh đến 20 °C, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20,0 ml nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách đun nóng trên nồi cách thủy. pH của dung dịch từ 6,4 đến 8,3 (Phụ lục 6.2).

Các tạp chất hữu cơ và acid boric

Lấy 0,5 g chế phẩm cho vào một chén sứ đã được tráng trước bằng acid sulfuric (TT) và đặt trong nước đá. Thêm 2 ml acid sulfuric (TT) đã làm lạnh trước và trộn đều.

Không được xuất hiện màu vàng hoặc màu nâu. Thêm 1 ml dung dịch chromotrop II B (TT). Xuất hiện màu tím và không được chuyển sang màu xanh đậm. Dung dịch này không được có màu đậm hơn hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch chromotrop II B (TT) và 2 ml acid sulfuric (TT) đã được làm lạnh trước.

Oxalat

Không được quá 100 phần triệu.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,212 g natri carbonat khan (TT) và 63 mg natri hydrocarbonat (TT) trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT), thêm 0,5 ml dung dịch natri oxalat 0,0152 % trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột bảo vệ kích thước (30 mm × 4 mm) được nhồi bằng nhựa trao đổi anion mạnh thích hợp (30 µm đến 50 µm).

Hai cột phân tích, mỗi cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi bằng nhựa trao đổi anion mạnh thích hợp (30 µm đến 50 µm).

Cột khử anion - vi màng được lắp nối tiếp với cột bảo vệ và các cột phân tích. Cột khử anion được gắn vi màng để ngăn cách pha động khỏi dung dịch tái sinh chất khử; dung dịch này chảy ngược dòng với pha động với tốc độ 4 ml/min.

Dung dịch tái sinh chất khử là dung dịch acid sulfuric 0,123 % trong nước dùng cho sắc ký.

Detector: Điện hóa.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn 5 lần. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oxalat trên sắc ký đồ thu được không quá 2,0 %.

Tiêm dung dịch chuẩn, dung dịch thử, mỗi dung dịch 3 lần.

Tính hàm lượng oxalat (phần triệu) bằng công thức:

$$\frac{S_t \times 50}{S_r - S_t}$$

S_t là diện tích trung bình các pic oxalat trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

S_r là diện tích trung bình các pic oxalat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Sacarose và các đường khử

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) và 10 ml nước. Đun sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 10 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT) và để yên 10 min. Pha loãng với nước

thành 25 ml và lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 ml *thuốc thử Fehling (TT)* và đun sôi trong 1 min. Để yên 2 min. Không được tạo tủa đỏ.

Clorid

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 5 ml *nước* vào 10 ml dung dịch S đã được lọc trước và tiến hành thử.

Phosphat

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.12).
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước* để thử.

Sulfat

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 15 ml dung dịch S đã được lọc để thử. Dùng hỗn hợp gồm 7,5 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO₄ (TT)* và 7,5 ml *nước* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 5 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Lấy 2,0 g chế phẩm cho vào cốc có mỏ polytetrafluoroethylen dung tích 100 ml. Thêm 5 ml *acid nitric (TT)*. Đun sôi, bay hơi đến gần khô. Thêm 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)* và lại bay hơi đến gần khô. Lặp lại quá trình xử lý bằng hydrogen peroxyd đến khi thu được dung dịch trong. Dùng 2 ml *acid nitric (TT)* để chuyển toàn bộ dung dịch trên vào bình định mức dung tích 25 ml. Pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*.
Dung dịch mẫu trắng: Chuẩn bị giống như dung dịch thử nhưng dùng 0,65 g *calci clorid tetrahydrat (TT)* thay cho chế phẩm.
Các dung dịch chuẩn: Từ *dung dịch sắt mẫu 20 phần triệu Fe (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* để thu được các dung dịch chuẩn.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn sắt cathod rỗng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng đèn deuterium để tiến hành hiệu chỉnh đường nền.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 0,4 %.
Lấy 0,5 g chế phẩm, thêm 10 ml *nước* và 1,0 ml *acid acetic loãng (TT)*. Đun sôi nhanh, vừa đun vừa lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Thêm vào dung dịch đang sôi 5,0 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* rồi để yên ít nhất 6 h. Lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp (độ xốp 1,6) vào một chén sứ. Bốc

hơi cẩn thận dịch lọc đến khô rồi nung. Khối lượng cần không được quá 2 mg.

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10² CFU/g chế phẩm, xác định bằng phương pháp đĩa thạch.
Chế phẩm không được có *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* (Phụ lục 13.6).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 167 EU trong 1 g chế phẩm (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong 20 ml *nước* nóng. Để nguội rồi pha loãng thành 300 ml với *nước*. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5). Dùng 50 mg *hỗn hợp calcon (TT)* làm chỉ thị. 1 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (CD)* tương đương với 44,84 mg C₁₂H₂₂CaO₁₄.H₂O.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc bổ sung calci.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CALCI GLUCONAT

Là dung dịch vô khuẩn của calci gluconat để pha thuốc tiêm trong nước để pha thuốc tiêm. Không quá 5,0 % lượng calci gluconat có thể được thay thế bằng các muối calci thích hợp làm chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng calci, Ca, từ 8,5 % đến 9,4 % so với lượng calci gluconat, C₁₂H₂₂O₁₄Ca.H₂O, ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg calci gluconat/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước*, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi