

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này đo ở bước sóng 552 nm không được lớn hơn độ hấp thụ của mẫu đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện và cùng thời gian bằng cách dùng 7,5 ml *dung dịch formaldehyd 5 phần triệu CH₂O (TT)* thay cho dung dịch S. Phép thử chỉ có giá trị khi mẫu đối chiếu có màu hồng.

Ester

Thêm 10,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)* vào dung dịch sau cùng của phép thử Giới hạn acid - kiềm. Đun sôi hồi lưu trong 5 min. Để nguội. Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)*. Lượng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)* đã dùng không ít hơn 8,0 ml.

Các hợp chất halogen

Không được quá 35 phần triệu.

Lấy 10 ml dung dịch S cho vào cốc thủy tinh 50 ml, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, 5 ml nước và 50 mg *hợp kim nhôm - nickel không có halogen (TT)*. Đun trên cách thủy trong 10 min, để nguội và lọc. Rửa cốc và phễu lọc với nước cho đến khi thu được 25 ml dịch lọc.

Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)*, 2,5 ml nước, 0,5 ml *acid nitric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)*, khuấy đều. Để yên trong 2 min. Dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện và cùng thời gian.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 7,0 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)*, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)*, 0,5 ml nước, 0,5 ml *acid nitric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)*, trộn đều.

Clorid

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 1,0 ml dung dịch S pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử. Dùng 1 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* pha loãng thành 15 ml bằng nước để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, đun nóng trên cách thủy 5 min. Thêm vào 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M trong nước không có carbon dioxyd*. Trộn đều và thêm từng giọt 1 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT)* mới pha. Dung dịch phải có màu xanh lam và trong. Tiếp tục đun trên cách thủy trong 5 min. Màu của dung dịch vẫn phải xanh và không được có tủa tạo thành.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Pha loãng 8 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 5,0 g chế phẩm sau khi đun nóng đến sôi và nung.

Định lượng

Trộn đều 0,075 g chế phẩm trong 45 ml nước. Thêm 25,0 ml hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric 0,1 M - dung dịch natri periodat 0,1 M (1 : 20)*. Để yên ở chỗ tối 15 min, thêm 5,0 ml *dung dịch ethylen glycol 50 % trong nước (TT)* và để yên ở chỗ tối 20 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị. Song song tiến hành làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 9,21 mg C₃H₈O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng, hút ẩm, dung môi hòa tan, tá dược.

Chế phẩm

Dung dịch thực trực tràng.

GLYCEROL MONOSTEARAT 40 - 55

Glycerol monostearat 40 - 55 là hỗn hợp các monoacyl glycerol, chủ yếu là monostearoylglycerol, cùng với di và triacylglycerol với hàm lượng khác nhau. Chế phẩm phải chứa từ 40,0 % đến 55,0 % monoacylglycerol, 30,0 % đến 45,0 % diacylglycerol và 5 % đến 15 % triacylglycerol, thu được bằng cách phân giải glycerol từng phần dầu thực vật chứa chủ yếu triacylglycerol của acid palmitic hoặc acid stearic, hay bằng cách ester hóa glycerol với acid stearic 50 (loại I), acid stearic 70 (loại II) hoặc acid stearic 95 (loại III). Các acid béo có thể có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật.

Tính chất

Khối sáp cứng hoặc bột, vảy nhờn, màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 % ở 60 °C.

Định tính

A. Nhiệt độ nóng chảy 54 °C đến 64 °C (Phụ lục 6.7). Cho chế phẩm vào ống mao quản và đặt trong bình kín trong vòng 24 h.

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Hexan - ether (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) bằng cách đun nhẹ và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 g glycerol monostearat 40 - 55 chuẩn trong *methylen clorid* (TT) bằng cách đun nhẹ và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

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 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun dung dịch *rhodamin B* 0,01 % trong *ethanol* 96 %, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Các vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí giống với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Đáp ứng phép thử Thành phần acid béo tùy theo loại acid béo được quy định trên nhãn.

D. Đáp ứng các giới hạn định lượng (hàm lượng monoacyl glycerol).

Chỉ số acid

Không được quá 3,0 (Phụ lục 7.2).

Dùng 1,0 g chế phẩm pha trong hỗn hợp đồng thể tích *ethanol* 96 % (TT) và *toluen* (TT), đun nóng nhẹ.

Chỉ số iod

Không được quá 3,0 (Phụ lục 7.5).

Chỉ số xà phòng hóa

158 đến 177 (Phụ lục 7.7).

Dùng 2,0 g chế phẩm. Đun nóng khi tiến hành.

Glycerol tự do

Không được quá 6,0 %, tiến hành như phần Định lượng.

Thành phần acid béo

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch *natri hydroxyd* 2,0 % trong *methanol* trong bình nón 25 ml và đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 30 min. Thêm 5,0 ml dung dịch *boron trifluorid-methanol* (TT) qua ống sinh hàn và đun sôi 30 min. Thêm 4 ml *heptan* (TT) qua ống sinh hàn và đun sôi 5 min. Để nguội và thêm 10,0 ml dung dịch *natri clorid bão hòa* (TT), lắc khoảng 15 s và thêm một lượng dung dịch *natri clorid bão hòa* (TT) để lớp phía trên nằm trên cổ của bình. Lấy 2 ml lớp phía trên, rửa bằng 2 ml nước, làm khô bằng *natri sulfat khan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị 0,50 g hỗn hợp các chất: Methyl laurat, methyl myristat, methyl palmitat, methyl stearat, methyl arachidat, methyl oleat (mỗi chất khoảng < 100 mg), sau đó hòa tan trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Chuẩn bị 0,50 g hỗn hợp các chất methyl palmitat và methyl stearat. Hòa tan trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột bằng silica nung chảy, thủy tinh hoặc thạch anh, kích thước dài từ 10 m đến 30 m, đường kính 0,2 mm đến 0,8 mm. Pha tĩnh: *Poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)]siloxan* hoặc *macrogol* 20.000 (phim dày 0,1 µm đến 0,5 µm) hoặc một vài pha tĩnh thích hợp khác.

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký hoặc *nitrogen* dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min (với đường kính cột 0,32 mm).

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100 hoặc nhỏ hơn, phụ thuộc vào đường kính trong của cột sử dụng (1 : 50 nếu đường kính cột là 0,32 mm).

Nhiệt độ: Cột: 160 °C đến 200 °C, phụ thuộc vào chiều dài cột sử dụng (200 °C với cột dài 30 m và được bao lớp *macrogol* 20.000); nếu cần, tăng nhiệt độ cột từ 170 °C đến 230 °C với tốc độ 3 °C/min (với cột *macrogol* 20.000). Buồng tiêm: 250 °C. Detector: 250 °C.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Tính phù hợp của hệ thống: Độ phân giải giữa pic của methyl oleat và methyl stearat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 1,8. Tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu của pic methyl myristat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 5. Số đĩa lý thuyết ít nhất là 30.000, tính trên pic của methyl stearat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Đánh giá kết quả

Định tính: Định tính các pic dựa trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Định lượng: Phương pháp chuẩn hóa coi tổng diện tích của tất cả các pic (trừ các pic của dung môi) là 100 %. Hàm lượng của mỗi thành phần được xác định bằng cách so sánh diện tích của pic đó với tổng diện tích của tất cả các pic. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 % tổng diện tích.

Thành phần acid béo của chế phẩm phải đạt yêu cầu theo bảng sau:

	Acid béo dùng để ester hóa	Thành phần acid béo
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại I)	Acid stearic 50	Acid stearic: 40,0 % đến 60,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 90,0 %.
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại II)	Acid stearic 70	Acid stearic: 60,0 % đến 80,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 90,0 %.
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại III)	Acid stearic 95	Acid stearic: 80,0 % đến 99,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 96,0 %.

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT

Nickel

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.11).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3)

Dùng 1,0 g chế phẩm và *pyridin* (TT) làm dung môi, đun nóng nhẹ.

Tro toàn phần

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Xác định hàm lượng glycerol tự do và hàm lượng di và triacylglycerol bằng phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5).

Điều kiện sắc ký:

Cột: Cột thẩm thấu gel dài 0,6 m, đường kính trong 7 mm được nhồi *styren-divinylbenzen copolymer* (TT) (đường kính tiểu phân 5 µm, kích thước lỗ xốp 10 nm).

Pha động: *Tetrahydrofuran* (TT).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector: Khúc xạ kế vi sai.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Dung dịch thử:

Cân 0,2 g (chính xác đến 0,1 mg) chế phẩm (m) cho vào bình dung tích 15 ml. Thêm 5 ml *tetrahydrofuran* (TT), lắc mạnh để hòa tan. Cân lại bình, tính tổng khối lượng dung môi và chế phẩm (M).

Dung dịch đối chiếu:

Cân lần lượt (2,5 ± 0,1) mg, (5 ± 0,1) mg, (10 ± 0,1) mg, (20 ± 0,1) mg *glycerol* (TT) cho vào 4 bình dung tích 15 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml *tetrahydrofuran* (TT), lắc mạnh để hòa tan. Cân lại các bình và tính nồng độ glycerol (mg/g) cho mỗi dung dịch đối chiếu.

Cách tiến hành:

Tiêm mỗi dung dịch. Trong điều kiện mô tả trên, sắc ký đồ thu được có thời gian lưu tương đối so với thời gian lưu của glycerol là khoảng 0,86 đối với monoacylglycerol, khoảng 0,81 đối với diacylglycerol và 0,77 đối với triacylglycerol. Từ đường chuẩn thu được của các dung dịch đối chiếu, xác định nồng độ C (mg/g) của glycerol trong dung dịch thử. Hàm lượng % glycerol tự do trong chế phẩm được tính bằng công thức:

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

Hàm lượng (%) của mono, di và triacylglycerol được xác định bằng phương pháp chuẩn hóa.

Nhãn

Phải quy định loại glycerol monostearat 40 - 55.

Bảo quản

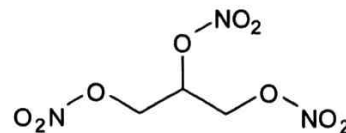
Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tá dược.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT



C₃H₅N₃O₉

P.t.l: 227,1

Dung dịch glyceryl trinitrat là dung dịch có chứa từ 1 % (kl/kl) đến 10 % (kl/kl) của propan-1,2,3-triyl trinitrat trong ethanol 96 %. Chế phẩm phải chứa từ 96,5 % đến 102,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng. Có thể trộn lẫn với acetone và ethanol. Glyceryl trinitrat nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, có thể trộn lẫn với acetone.

Chú ý: Để thực hiện các phép thử, khi pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat phải sử dụng ethanol khan nếu không các giọt glyceryl trinitrat nguyên chất có thể tách khỏi dung dịch. Sau phép thử, phần cặn và dung dịch còn lại phải được đun nóng trên cách thủy với dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong 5 min.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

Chuẩn bị mẫu bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm đã pha loãng nếu cần bằng ethanol (TT) để được dung dịch 1 % (kl/tt) glyceryl trinitrat, lên đĩa nén kali bromid. Bay hơi dung môi trong chân không.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (20 : 80).

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg glyceryl trinitrat thành 100 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,05 ml dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn thành 1 ml bằng acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Phun bản mỏng bằng dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) mới pha. Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn hàm lượng.