

pH

3,8 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch chứa 1,5 % acid citric và 0,81 % dinatri hydrophosphat (19,5 : 80,5).

Các dung dịch dưới đây phải được tiêm ngay sau khi pha và phải được tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Pha loãng chính xác một thể tích chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,10 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,005 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,0001 %.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng muối hydroxocobalamin chuẩn tương ứng với 5 mg hydroxocobalamin trong nước, thêm 0,2 ml dung dịch cloramin T 2 % (TT) mới pha và 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT). Pha loãng thành 10 ml bằng nước. Lắc và để yên 5 min, rồi tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (Cột Lichrosorb 100 CH8/11 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 351 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 3 pic chính và độ phân giải giữa các cặp pic liên kề phải không được nhỏ hơn 3,0; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính với tỷ số tín hiệu trên nhiễu không nhỏ hơn 5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của các pic trừ pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (10 %). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/μg hydroxocobalamin (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng

Hút chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2,5 mg hydroxocobalamin khan vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng dung dịch có chứa 0,8 % (t/tt) acid acetic băng và 1,09 % natri acetat. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 351 nm. Tính hàm lượng hydroxocobalamin, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$,

trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 195 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 351 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

Ống tiêm 1 mg/ml, 1 mg/4 ml, 500 μg/ml, 2 μg/ml.

HYDROXYETHYLCELULOSE

Hydroxyethylcellulose là cellulose được O-(2-hydroxyethyl) hóa một phần.

Tính chất

Hạt hay bột trắng, trắng ngà hay trắng xám. Tan trong nước nóng và nước lạnh tạo dung dịch keo, thực tế không tan trong acetone, ethanol 96 % và toluen.

Định tính

Dung dịch S: Phân tán một lượng chế phẩm tương đương 1,0 g đã làm khô trong 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT). Sau 10 min, pha loãng thành 100 ml bằng nước không có carbon dioxyl (TT) và khuấy cho đến khi tan hoàn toàn.

A. Đun 10 ml dung dịch S đến sôi, dung dịch vẫn phải trong.
B. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,3 ml dung dịch acid acetic loãng (TT) và 2,5 ml dung dịch acid tannic 10 %. Xuất hiện tủa bông màu trắng ngà, tủa này tan trong dung dịch amoniac loãng (TT).

C. Trong ống nghiệm có chiều dài khoảng 160 mm, trộn đều 1 g chế phẩm với 2 g bột mịn mangan sulfat (TT). Đặt mẫu giấy lọc đã được tẩm hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích dung dịch diethanolamin 20 % và 11 thể tích dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) được điều chỉnh pH đến khoảng 9,8 bằng dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) vào phần trên của ống nghiệm sâu khoảng 2 cm. Đun ống nghiệm trong dầu silicon ở nhiệt độ 190 °C đến 200 °C sao cho phần ngập trong dầu khoảng 8 cm. Trong vòng 10 min, giấy lọc sẽ có màu xanh lam. Tiến hành song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

D. Hòa tan hoàn toàn 0,2 g chế phẩm, không đun nóng, trong 15 ml dung dịch acid sulfuric 70 %. Đổ dung dịch vào 100 ml nước đá, vừa đổ vừa khuấy đều, pha loãng thành 250 ml bằng nước đá. Lấy 1 ml dung dịch thu được vào ống nghiệm, làm lạnh ống nghiệm trong nước đá, thêm bằng cách nhỏ giọt 8 ml acid sulfuric (TT) và trộn đều. Đun trên cách thủy trong chính xác 3 min, sau đó làm lạnh trong nước đá ngay lập tức. Khi hỗn hợp nguội, thêm cẩn thận 0,6 ml dung dịch ninhydrin (TT₂) và trộn đều. Để yên ở 25 °C. Màu hồng xuất hiện ngay lập tức và không chuyển thành màu tím trong vòng 100 min.

pH

Từ 5,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Độ nhớt biểu kiến

Từ 75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy, vừa thêm một lượng chế phẩm tương đương 2,00 g đã làm khô vào 50 g nước. Pha loãng thành 100,0 g bằng nước, khuấy đến khi tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 25 °C, với tốc độ trượt 100 s⁻¹ cho các chế phẩm có độ nhớt dự kiến nhỏ hơn 100 mPa·s, tốc độ 10 s⁻¹ với các chế phẩm có độ nhớt dự kiến từ 100 mPa·s đến 20.000 mPa·s và tốc độ 1 s⁻¹ với các chế phẩm có độ nhớt dự kiến trên 20.000 mPa·s. Nếu không đạt được tốc độ trượt chính xác là 1 s⁻¹, 10 s⁻¹, 100 s⁻¹ thì có thể áp dụng một tốc độ hơi lớn hơn và một tốc độ hơi nhỏ hơn và dùng phép nội suy.

Clorid

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 30 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được để tiến hành thử.

Nitrat

Không được quá 3,0 % tính theo chế phẩm đã làm khô với hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến không lớn hơn 1000 mPa·s.

Không được quá 0,2 % tính theo chế phẩm đã làm khô với hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến lớn hơn 1000 mPa·s

Xác định bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), điện cực nitrat làm điện cực chỉ thị và điện cực bạc - bạc clorid trong dung dịch amoni sulfat 1,32 % làm điện cực đối chiếu,

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đệm: Trộn 50 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 800 ml nước, thêm 135 g kali dihydrophosphat (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Pha loãng 80 ml dung dịch thu được thành 2000 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn nitrat (500 phần triệu NO₃): Hòa tan 0,8154 g kali nitrat (TT) trong 500 ml dung dịch đệm và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dãy dung dịch đối chiếu: Nếu hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến không lớn hơn 1000 mPa·s thì pha loãng 10,0 ml, 20,0 ml và 40,0 ml dung dịch chuẩn nitrat (500 phần triệu NO₃) thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm và trộn đều. Nếu hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến lớn hơn 1000 mPa·s thì pha loãng 1,0 ml, 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch chuẩn nitrat (500 phần triệu NO₃) thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm và trộn đều.

Đo các dung dịch, lập đường chuẩn và tính nồng độ nitrat trong mẫu thử từ đường chuẩn thu được.

Glyoxal

Không được quá 20 phần triệu.

Lấy 1,0 g chế phẩm cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml ethanol khan (TT). Đậy ống nghiệm và lắc cơ học 30 min. Ly tâm. Lấy 2,0 ml dịch trong, thêm 5,0 ml dung dịch methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid 0,4 % trong dung dịch acid acetic băng 80 % (tt/tt) trong nước. Lắc cho đến khi đồng nhất. Sau 2 h, dung dịch không được đậm màu hơn mẫu đối chiếu được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện dùng 2,0 ml dung dịch glyoxal mẫu 2 phần triệu C₂H₂O₂ (TT) thay cho 2,0 ml dung dịch thử.

Ethylen oxyd

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 10.15).

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Lấy 1,00 g chế phẩm cho vào lọ dung tích 5 ml (có thể sử dụng lọ có thể tích khác tùy điều kiện thử nghiệm), thêm vào 1 ml nước. Chế phẩm không tan mà trương nở trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,00 g chế phẩm cho vào lọ dung tích 5 ml. Thêm 0,1 ml dung dịch ethylen oxyd (TT₂) lạnh và 0,9 ml nước. Chế phẩm không tan mà trương nở trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 0,1 ml dung dịch acetaldehyd 10 mg/l mới pha và 0,1 ml dung dịch ethylen oxyd (TT₂) vào lọ dung tích 5 ml.

Đậy kín các lọ ngay lập tức với nút có màng cao su butyl, bọc nhôm hoặc polytetrafluoroethylen và giữ chặt bằng nắp nhôm.

2-Cloroethanol

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Cân 50 mg chế phẩm cho vào lọ dung tích 10 ml (có thể sử dụng lọ có thể tích khác tùy điều kiện thử nghiệm). Thêm 2 µl 2-propanol (TT). Đậy kín và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,125 g 2-cloroethanol (TT) trong 2-propanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng 2-propanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Cân 50 mg chế phẩm cho vào lọ dung tích 10 ml như trên. Thêm 2 µl dung dịch đối chiếu (1). Đậy kín và trộn đều.

Đậy nắp các lọ ngay lập tức với nút có màng cao su butyl, bọc nhôm hoặc polytetrafluoroethylen và giữ chặt bằng nắp nhôm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (50 m × 0,32 mm), pha tĩnh poly(dimethyl) siloxan (1,2 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí, vận tốc 25 - 35 cm/s. Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Điều kiện tiêm pha hơi tĩnh có thể sử dụng: Nhiệt độ cân bằng: 110 °C, thời gian cân bằng: 20 min, nhiệt độ của hệ thống tiêm: 115 °C.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 6	60
	6 - 16	60 → 110
	16 - 31	110 → 230
	31 - 36	230
Buồng tiêm		150
Detector		250

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 ml.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu của 2-cloroethanol khoảng 7,8 min.

Giới hạn:

Diện tích pic 2-cloroethanol trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic của 2-cloroethanol trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal.giây (mPa.s) cho dung dịch 2 % (kl/kl).

Công dụng

Tá dược.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

HYDROXYETHYLMETHYLCELULOSE

Hydroxyethylmethylcellulose là cellulose được O-methyl hóa và O-(2-hydroxyethyl) hóa từng phần.

Tính chất

Hạt hay bột trắng, trắng hơi vàng hoặc trắng xám, dễ hút ẩm sau khi sấy khô. Thực tế không tan trong nước nóng, acetone, ethanol, ether, toluen. Tan trong nước lạnh tạo dung dịch keo.

Định tính

Dung dịch S: Vừa khuấy vừa cho một lượng bột tương đương với 1,0 g chế phẩm đã làm khô vào 50 g nước không

có carbon dioxyl (TT) đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, thêm nước không có carbon dioxyl (TT) đến 100 g và khuấy cho đến khi tan hoàn toàn

A. Vừa khuấy vừa đun trong cách thủy 10 ml dung dịch S. Ở nhiệt độ trên 50 °C, dung dịch đục hoặc xuất hiện tủa bông. Dung dịch trong trở lại khi làm lạnh.

B. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,3 ml dung dịch acid acetic loãng (TT) và 2,5 ml dung dịch acid tannic 10 % (TT). Xuất hiện tủa bông màu trắng vàng, tủa này tan trong dung dịch amoniac loãng (TT).

C. Trộn đều 1 g chế phẩm với 2 g bột mịn mangan sulfat (TT) trong ống nghiệm dài 160 mm. Đặt mẫu giấy lọc được tẩm hỗn hợp vừa được chuẩn bị gồm 1 thể tích dung dịch diethanolamin 20 % (tt/tt) và 11 thể tích dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) đã được điều chỉnh pH đến khoảng 9,8 bằng dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) vào phần trên của ống nghiệm sâu khoảng 2 cm. Đun cách dầu silicon ở 190 °C đến 200 °C sao cho ống nghiệm ngập trong dầu khoảng 8 cm. Giấy lọc phải có màu xanh lam trong vòng 10 min. Song song tiến hành mẫu trắng.

D. Hòa tan hoàn toàn 0,2 g chế phẩm (không đun nóng) trong 15 ml dung dịch acid sulfuric 70 % (kl/kl). Vừa đổ dung dịch vừa khuấy đều, vào 100 ml nước đá và pha loãng đến 250 ml với nước đá. Lấy 1 ml dung dịch trên cho vào ống nghiệm, làm lạnh trong nước đá và thêm 8 ml acid sulfuric (TT) bằng cách nhỏ giọt. Đun trong cách thủy chính xác trong 3 min, sau đó làm lạnh ngay trong nước đá. Khi hỗn hợp lạnh, thêm từ từ 0,6 ml dung dịch ninhydrin (TT), trộn đều. Để yên ở 25 °C, xuất hiện ngay màu hồng và không chuyển sang tím trong vòng 100 min.

E. Trải 1 ml dung dịch S lên mặt kính. Sau khi bốc hơi nước, một lớp film được tạo thành trên mặt kính.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt biểu kiến

75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy vừa cho một lượng bột tương ứng với 6,0 g chế phẩm đã làm khô vào 150 g nước đã được làm nóng đến 90 °C. Khuấy bằng máy khuấy chân vịt 10 min, làm lạnh trong nước đá và tiếp tục khuấy trong 40 min để hòa tan hoàn toàn. Điều chỉnh khối lượng đến 300 g, ly tâm dung dịch để đuổi hết khí. Điều chỉnh nhiệt độ dung dịch khoảng (20 ± 0,1) °C. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C với tốc độ trượt là 10 s⁻¹.

Clorid

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.5).

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