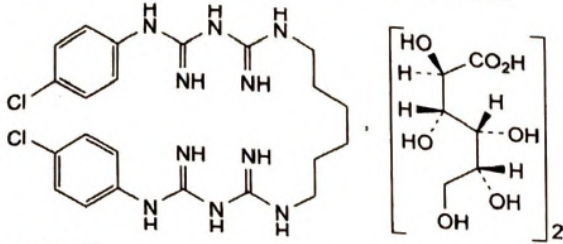


DUNG DỊCH CLORHEXIDIN GLUCONAT



C₃₄H₅₄Cl₂N₁₀O₁₄

P.t.l: 898

Dung dịch clorhexidin gluconat là dung dịch trong nước của N¹,N^{1'}-(hexan-1,6-diyl)bis[N³-(4-cloro-phenyl)imidodi-carbonimidic diamid]di-D-gluconat, phải chứa từ 19,0 % đến 21,0 % (kl/tt) C₃₄H₅₄Cl₂N₁₀O₁₄.

Tính chất

Chất lỏng gần như không màu hoặc có màu vàng nhạt. Có thể trộn lẫn với nước, với không quá 3 phần aceton và với không quá 5 phần ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 40 ml nước, làm lạnh trong nước đá, kiểm hóa bằng cách vừa khuấy vừa thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), chỉ thị là giấy vàng titan (TT), sau đó thêm dư 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lọc, rửa tủa thu được với nước tới khi dịch rửa hết tính kiềm, kết tinh lại tủa bằng ethanol 70 % (tt/tt) rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Phở hấp thụ hồng ngoại của tủa thu được phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của clorhexidin chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniác - ethyl acetat - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Pha loãng 10,0 ml chế phẩm thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được hơn 1/2 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C trong 20 min, để nguội. Phun dung dịch chứa 2,5 % amoni molybdat (TT) và 1 % ceri sulfat (TT) trong dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 40 ml nước, làm lạnh trong nước đá, kiểm hóa bằng cách vừa khuấy vừa thêm từng

giọt dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), với chỉ thị là giấy vàng titan (TT), sau đó thêm dư 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lọc, rửa tủa thu được với nước tới khi dịch rửa hết tính kiềm, kết tinh lại tủa bằng ethanol 70 % (tt/tt) rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Tủa thu được nóng chảy (Phụ lục 6.7) trong khoảng từ 132 °C đến 136 °C. D. Lấy 0,05 ml chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch cetrimid (TT) 1 %, 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và 1 ml nước brom (TT), màu đỏ thẫm được tạo thành.

Tỷ trọng tương đối

1,06 đến 1,07 (Phụ lục 6.5).

pH

Từ 5,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 100 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

Tạp chất P (Cloroanilin)

Không được quá 500 phần triệu, tính theo dung dịch clorhexidin gluconat.

Dung dịch thử: Pha loãng 0,20 g chế phẩm thành 30 ml bằng nước. Lần lượt thêm nhanh và khuấy mạnh sau mỗi lần thêm các dung dịch sau: 5 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT), 0,35 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), 2 ml dung dịch amoni sulfamat (TT) 5 %, 5 ml dung dịch N-(1-naphthyl)-ethylendiamin dihydroclorid (TT) 0,1 % và 1 ml ethanol 96 % (TT). Chuyển dung dịch thu được sang bình định mức 50 ml và thêm nước đến vạch, để yên 30 min.

Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy các dung dịch đối chiếu có chứa 50 ppm, 100 ppm, 200 ppm, 500 ppm và 600 ppm cloroanilin (tạp chất P) như sau: Pha loãng lần lượt 1,0 ml; 2,0 ml; 4,0 ml; 10,0 ml và 12,0 ml dung dịch chứa 0,010 g/l cloroanilin (TT) trong dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) thành 20 ml bằng nước. Thêm 10 ml nước. Thêm nhanh và khuấy mạnh sau mỗi lần thêm các dung dịch sau: 5 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT), 0,35 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT) và 2 ml dung dịch amoni sulfamat (TT) 5 %, 5 ml dung dịch N-(1-naphthyl)-ethylendiamin dihydroclorid (TT) 0,1 % và 1 ml ethanol 96 % (TT). Chuyển từng dung dịch thu được sang bình định mức 50 ml và thêm nước đến vạch, để yên 30 min.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch đối chiếu ở 556 nm và thiết lập đường chuẩn.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở 556 nm, xác định nồng độ của cloroanilin trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản các dung dịch ở nhiệt độ không quá 12 °C.

Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong nước (20 : 80).

Pha động B: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong nước (90 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch chế phẩm thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg clorhexidin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, F, G, H, I, J, K, L, N và O) trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	100	0
2 - 32	100 → 80	0 → 20
32 - 37	80	20
37 - 47	80 → 70	20 → 30
47 - 54	70	30

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clorhexidin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, F, G, H, I, J, K, L, N và O.

Thời gian lưu tương đối so với clorhexidin (thời gian lưu khoảng 35 min): Tạp chất L khoảng 0,23; tạp chất Q khoảng 0,24; tạp chất G khoảng 0,25; tạp chất N khoảng 0,35; tạp chất B khoảng 0,36; tạp chất F khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất H khoảng 0,85; tạp chất O khoảng 0,90; tạp chất I khoảng 0,91; tạp chất J khoảng 0,96; tạp chất K khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất L và pic của tạp chất G ít nhất là 3,0; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic tạp chất N.

Giới hạn:

Tạp chất N: Diện tích pic tạp chất N không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất A, J, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tổng diện tích pic của tạp chất I và O không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất B, F, L, Q: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: N^1 -(4-clorophenyl)- N^3 -[6-[(*N*-cyanocarbamimidoyl)amino]hexyl]imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất B: N -[*N*-[6-[[*N*-[*N*-(4-clorophenyl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]carbamimidoyl]ure.

Tạp chất E: N -(4-clorophenyl)guanidin.

Tạp chất F: N -(4-clorophenyl)ure.

Tạp chất G: N^1 -(6-aminoheyl)- N^3 -(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất H: N^1, N^1 -[azanediylbis(carbonimidoyl)azanediy]hexan-6,1-diyl]bis[N^3 -(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid].

Tạp chất I: Chưa biết cấu trúc.

Tạp chất J: 1-(4-clorophenyl)-5-[6-[[4-[(4-clorophenyl)amino]-6-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2,3,4,5-pentahydroxypentyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]hexyl]biguanid.

Tạp chất K: N -(4-clorophenyl)- N^1 -[*N*-[6-[[*N*-[*N*-(4-clorophenyl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]carbamimidoyl]ure.

Tạp chất L: (5*R*,6*S*)-2-[(4-clorophenyl)amino]-5-hydroxy-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-4-on.

Tạp chất M: N^1 -[6-[[*N*-[*N*-(4-clorophenyl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]- N^3 -phenylimidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất N: N^1 -[6-(carbamimidoylamino)hexyl]- N^3 -(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất O: N^1 -[6-[[*N*-[*N*-(2-clorophenyl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]- N^3 -(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất P: 4-Cloroanilin.

Tạp chất Q: Chưa biết cấu trúc.

Định lượng

Xác định khối lượng riêng (g/ml) của chế phẩm (Phụ lục 6.5).

Cân 1,00 g chế phẩm vào cốc có mỏ dung tích 250 ml và thêm 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 22,44 mg C₃₄H₅₄Cl₂N₁₀O₁₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

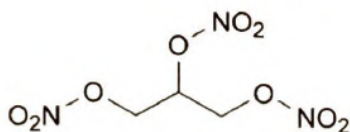
Loại thuốc

Sát trùng.

Chế phẩm

Dung dịch rửa, dung dịch súc miệng, gel hỗn hợp clorhexidin và lidocain.

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 %. 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 aceton và ethanol. Glyceryl trinitrat nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, có thể trộn lẫn với aceton.

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 cần 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. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở 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.

Màu sắc của dung dịch

Pha loãng dung dịch chế phẩm đến nồng độ 1 % bằng ethanol (TT), nếu cần. Dung dịch thu được phải không được có màu đậm hơn màu của dung dịch mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất A (nitrat vô cơ)

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - acetone - toluen (15 : 30 : 60).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch chế phẩm. Pha loãng đến nồng độ 1 % với ethanol (TT), nếu cần.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg kali nitrat (TT) trong 1 ml nước rồi pha loãng thành 100 ml bằng ethanol 96 % (TT).

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 hơn 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí đến khi hết acid acetic, phun bằng dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT). Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết nitrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat, tính theo kali nitrat).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước dùng cho sắc ký.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 5,0 mg glyceryl trinitrat trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.