

chiều (2) thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg fructose (TT) (tạp chất D), 5 mg maltose monohydrat (TT) (tạp chất A), và 5 mg maltotriose (TT) (tạp chất C) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm x 7,8 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (9 µm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ, đặt ở nhiệt độ hằng định (ví dụ 40 °C).

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glucose.

Thời gian lưu tương đối so với glucose (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất A và B khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của tạp chất A ít nhất là 1,3.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-O-α-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (maltose).

Tạp chất B: 6-O-α-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (isomaltose).

Tạp chất C: α-D-glucopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose (maltotriose).

Tạp chất D: D-arabino-hex-2-ulopyranose (fructose).

Dextrin

Lấy 1 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 20 ml ethanol 96 % (TT) và đun dưới sinh hàn hồi lưu. Chế phẩm tan hoàn toàn.

Tinh bột tan, sulfit

Không được quá 15 ppm.

Hòa tan 6,7 g chế phẩm trong 15,0 ml nước, đun nóng trên cách thủy. Để nguội rồi thêm 25 µl dung dịch iod (TT₃), dung dịch có màu vàng.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm có thể tích lớn mà không có quy trình phù hợp để loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm có thể phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 10 ml dung dịch có chứa 50 mg chế phẩm trong 1 ml nước để pha thuốc tiêm (TT) cho 1 kg thỏ.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm C₆H₁₂O₆ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₆H₁₂O₆ trong glucose monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đò đưng kín.

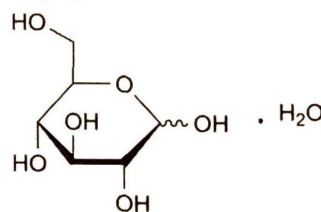
Chế phẩm

Glucose tiêm truyền tĩnh mạch; Kali clorid, natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch; natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch; Kali clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch.

Dung dịch uống phối hợp với các muối để bù mất nước.

GLUCOSE NGÂM MỘT PHẦN TỬ NƯỚC

Dextrose ngâm một phần tử nước



C₆H₁₂O₆.H₂O

P.t.l: 198,2

Glucose ngâm một phần tử nước là D-glucopyranose ngâm một phần tử nước, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₆H₁₂O₆, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: C, D.

A. Góc quay cực riêng: Từ +52,5° đến +53,3°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 10 % (TT), để yên 30 min và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước để đo.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - acid acetic khan - ethylen clorid (10 : 15 : 25 : 50). Các dung môi nên lấy chính xác vì một lượng nhỏ nước thừa sẽ làm đục.

Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (2 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose monohydrat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg fructose (TT), 10 mg glucose (TT), 10 mg lactose monohydrat (TT) và 10 mg sucrose (TT) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên, làm khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí ẩm. Sau khi bản mỏng khô, lập tức khai triển sắc ký với pha động đã được thay mới một lần nữa. Sau khi sấy khô dưới luồng không khí nóng, phun đều dung dịch chứa 0,5 g thymol (TT) trong hỗn hợp chứa 5 ml acid sulfuric (TT) và 95 ml ethanol 96 % (TT). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 3 ml thuốc thử Fehling (TT), đun nóng sẽ hình thành tủa đỏ.

E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 15 ml nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ dẫn điện

Không được quá 20 µS·cm⁻¹ (Phụ lục 6.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành

100,0 ml với cùng dung môi. Vừa đo độ dẫn điện vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,330 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,330 g glucose monohydrat chuẩn trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 250,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg fructose (TT) (tạp chất D), 5 mg maltose monohydrat (TT) (tạp chất A), và 5 mg maltotriose (TT) (tạp chất C) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (9 µm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ, đặt ở nhiệt độ hằng định (ví dụ 40 °C).

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glucose.

Thời gian lưu tương đối so với glucose (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất A và B khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của tạp chất A ít nhất là 1,3.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của

dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (maltose).

Tạp chất B: 6-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (isomaltose).

Tạp chất C: α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucopyranose (maltotriose).

Tạp chất D: D-arabino-hex-2-ulopyranose (fructose).

Dextrin

Lấy 1 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 20 ml *ethanol* 96 % (TT) và đun dưới sinh hàn hồi lưu. Chế phẩm tan hoàn toàn.

Tính bột tan, sulfit

Không được quá 15 ppm.

Hòa tan 7,4 g chế phẩm trong 15,0 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy. Để nguội rồi thêm 25 μ l *dung dịch iod* (TT₅), dung dịch có màu vàng.

Nước

Từ 7,5 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,25 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm có thể tích lớn mà không có quy trình phù hợp để loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm có thể phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 10 ml dung dịch có chứa 50 mg chế phẩm trong 1 ml *nước để pha thuốc tiêm* (TT) cho 1 kg thỏ.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm C₆H₁₂O₆ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₆H₁₂O₆ trong glucose monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Chế phẩm

Glucose tiêm truyền tĩnh mạch; Kali clorid, natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch; Natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch; Kali clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch.

Dung dịch uống phối hợp với các muối để bù mất nước.

THUỐC TIÊM TRUYỀN GLUCOSE

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngâm một phân tử nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được có chất bảo quản.

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

Hàm lượng glucose, C₆H₁₂O₆, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu, dung dịch từ 20 % glucose trở lên có thể có màu hơi vàng nhạt.

Định tính

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml *thuốc thử Fehling* (TT). Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.

B. Dung dịch thu được trong phần Định lượng có góc quay cực hữu tuyến.

5-Hydroxymethylfurfural và các tạp chất liên quan

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với *nước* thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

pH

3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Xác định trên dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với *nước để pha thuốc tiêm* nếu cần để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml *dung dịch kali clorid bão hòa* (TT).

Nội độ tổ vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Pha loãng dung dịch có nồng độ trên 5 % với *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ glucose là 5 % (kl/t). Giới hạn nồng độ nội độ tổ của dung dịch thu được là 0,5 EU/ml.

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 g đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 5 M* (TT) và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống đo dài 2 dm (Phụ lục 6.4). Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose, C₆H₁₂O₆, có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

Bảo quản

Chế phẩm được đóng trong chai nút kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Nồng độ thường dùng

5 %, 10 %, 20 %, 30 %.