

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

L-METHIONIN

cùng lúc và cùng điều kiện với hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* và 25 ml *nước*. Quan sát trên nền đen.

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20,0 ml *nước*, đun nóng tới 60 °C. Làm lạnh xuống 10 °C, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc đem thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Ngay sau khi hòa tan, 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 14,92 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giải độc paracetamol.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN METHIONIN

Là viên nén chứa DL-methionin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng methionin, $C_5H_{11}NO_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg DL-methionin, thêm 50 ml *nước*. Lắc kỹ để hòa tan. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg DL-methionin đối chiếu trong *nước* vừa đủ 50 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch ninhydrin 1 % trong ethanol*. Sấy bản mỏng ở 110 °C đến khi xuất hiện vết. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g DL-methionin và 0,1 g *glycin* trong 4,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitroprusiat (TT) 2,5 %* mới pha rồi đun ở 40 °C trong 10 min. Làm lạnh bằng nước đá rồi thêm 2 ml hỗn hợp *acid phosphoric - acid hydrocloric (1 : 9)*, lắc, hỗn hợp chuyển thành màu đỏ thẫm.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g DL-methionin cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 75 ml *nước*, lắc, để yên 30 min, thỉnh thoảng lắc nhẹ, thêm *nước* tới định mức. Lọc qua giấy lọc khô và hứng dịch lọc vào bình khô. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 25 ml dịch lọc cho vào bình nón nút mài và thêm 1,25 g *dikali hydrophosphat (TT)*, 0,5 g *kali dihydrophosphat (TT)*, 1 g *kali iodid (TT)* và lắc cho tan hoàn toàn. Thêm chính xác 25 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, đậy nút bình, lắc mạnh và để yên 30 min tránh ánh sáng. Chuẩn độ iod thừa bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 7,461 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

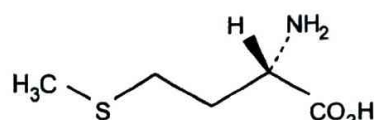
Loại thuốc

Thuốc giải độc paracetamol.

Hàm lượng thường dùng

250 mg.

L-METHIONIN



$C_5H_{11}NO_2S$

P.t.l: 149,2

L-Methionin là acid (2S)-2-amino-4-(methylsulfanyl) butanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_5H_{11}NO_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg L-methionin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT) và sấy ở 105 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm và 0,1 g glycine (TT) trong 4,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT). Thêm 1 ml dung dịch natri nitroprusiat (TT) 2,5 %. Đun nóng tới 40 °C trong 10 min. Để nguội, thêm 2 ml hỗn hợp acid phosphoric - acid hydrochloric (1 : 9), xuất hiện màu đỏ đậm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +22,5° đến +24,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT) - dung dịch acid phosphoric 23 g/L - nước dùng cho sắc ký (0,5 : 12,5 : 87).

Pha động B: Acetonitril (TT) - dung dịch acid phosphoric 23 g/L - nước dùng cho sắc ký (47,5 : 12,5 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,30 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 10 mg L-methionin sulfoxid (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

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 - 6	100	0
6 - 50	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100
50 - 60	0	100

Thời gian lưu tương đối so với methionin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic methionin ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào nồng độ của methionin trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp đơn: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,3 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-2-amino-4-[(RS)-methylsulfinyl]butanoic (L-methionin sulfoxid).

Tạp chất B: Acid (2S)-2-amino-4-(methylsulfonyl)butanoic.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-(acetylamino)-4-(methylsulfonyl)butanoic.

Tạp chất D: Acid (2R)-2-[[[(2RS)-2-(acetylamino)-4-(methylsulfonyl)butanoyl]amino]-4-(methylsulfonyl)butanoic.

Tạp chất E: Acid (2S)-2-[[[(2RS)-2-(acetylamino)-4-(methylsulfonyl)butanoyl]amino]-4-(methylsulfonyl)butanoic.

Clorid

Không được quá 0,02 %.

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid nitric

2 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 10 ml dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt (TT) và đặt trên cách thủy trong 30 min. Để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat (TT) 1,7 % và trộn đều. Để yên tránh ánh sáng 5 min. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng lúc và cùng điều kiện sử dụng 2 ml dung dịch clorid mẫu 50 phần triệu Cl (TT). Quan sát trên nền đen.

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 3 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và pha loãng thành 15 ml bằng nước cất.

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1, phương pháp B).

Dùng 0,10 g chế phẩm và 0,2 ml dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4 (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13)

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) trong một bình chiết. Tiến hành chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT) và lắc 3 min. Gộp lớp dịch chiết phía trên, thêm 10 ml nước và lắc 3 min. Dùng lớp dưới để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 5 ml acid formic khan (TT), thêm 30 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 14,92 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

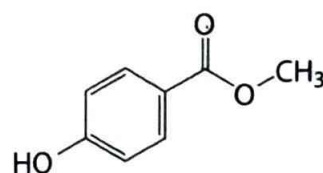
Acid amin.

Chế phẩm

Nang, viên nén, dung dịch tiêm truyền acid amin.

METHYL PARAHYDROXYBENZOAT

Methylparaben, Nipagin M



$C_8H_8O_3$

P.t.l: 152,1

Methyl parahydroxybenzoat là methyl 4-hydroxybenzoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_8O_3$.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong methanol.

Định tính

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 methyl parahydroxybenzoat chuẩn.

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254} dùng cho sắc ký lớp mỏng.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - methanol (1 : 30 : 70).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg ethyl parahydroxybenzoat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

C. Điểm chảy từ 125 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).