

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 NH₄ (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 C₅H₁₁NO₂S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

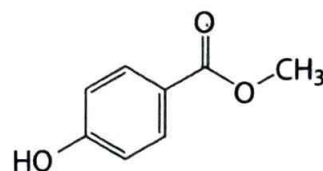
Acid amin.

Chế phẩm

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

METHYL PARAHYDROXYBENZOAT

Methylparaben, Nipagin M



C₈H₈O₃

P.t.l: 152,1

Methyl parahydroxybenzoat là methyl 4-hydroxybenzoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₈H₈O₃.

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 F₂₅₄ 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 µl 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).

Giới hạn acid

Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 3 ml *ethanol* 96 % (TT), 5 ml *nước không có carbon dioxyl* (TT) và 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol* (TT). Dung dịch này phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % - *methanol* (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg *acid 4-hydroxybenzoic* (TT) (tạp chất A) và 5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn trong 2,5 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của methyl parahydroxybenzoat.

Thời gian lưu tương đối so với methyl parahydroxybenzoat (thời gian lưu khoảng 2,3 min): Tạp chất A khoảng 0,6.

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 A với pic của methyl parahydroxybenzoat ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 1,4.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.

Tạp chất B: Ethyl 4-hydroxybenzoat (ethyl parahydroxybenzoat).

Tạp chất C: Propyl 4-hydroxybenzoat (propyl parahydroxybenzoat).

Tạp chất D: Butyl 4-hydroxybenzoat (butyl parahydroxybenzoat).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2). Tính hàm lượng của $C_8H_8O_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_8H_8O_3$ trong methyl parahydroxybenzoat chuẩn.

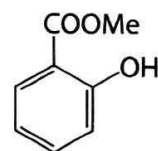
Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất bảo quản kháng khuẩn.

METHYL SALICYLAT



$C_8H_8O_3$

P.t.l: 152,1

Methyl salicylat là methyl 2-hydroxybenzoat, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % (kl/kl) $C_8H_8O_3$.

Tính chất

Chất lỏng không màu hay màu vàng nhạt.

Rất khó tan trong nước, trộn lẫn được với *ethanol* 96 %, dầu béo và tinh dầu.

Định tính

A. Đun nóng 0,25 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 2 M (TT) trên cách thủy trong 5 min. Thêm 3 ml *dung dịch acid sulfuric* 10 % (TT). Tủa tinh thể được tạo thành. Lọc, rửa tủa bằng *nước* rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Tủa này phải có điểm chảy từ 156 °C đến 161 °C (Phụ lục 6.7).

B. Thêm 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid* 10,5 % (TT) vào 10 ml dung dịch bão hòa chế phẩm, dung dịch sẽ hiện màu tím.