

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Thêm 10 ml *ethanol* 96 % (TT) vào 2 ml chế phẩm, dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,2 ml *dung dịch lục bromocresol* (TT₁) và 50 ml *ethanol* 96 % (TT) đã được trung hòa trước đến màu xanh lam bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Lượng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) dùng để giữ màu xanh lam không được quá 0,4 ml.

Chỉ số khúc xạ

Phải từ 1,535 đến 1,538 (Phụ lục 6.1).

Tỷ trọng tương đối

Phải từ 1,180 đến 1,186 (Phụ lục 6.5).

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *ethanol* 96 % (TT). Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol* (TT) và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Thêm 50,0 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) vào dung dịch đã trung hòa, đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu trên cách thủy trong 30 min. Để nguội, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 N (CĐ). Tính lượng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) đã dùng để xà phòng hóa. Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 15,21 mg C₈H₈O₃.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau dùng ngoài.

METHYLCELULOSE

Methylcellulose là cellulose được *O*-methyl hóa một phần, phải chứa từ 26,0 % đến 33,0 % nhóm methoxy (-OCH₃, klpt: 31,03), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Hạt hay bột màu trắng, trắng ngà hay trắng xám. Dễ hút ẩm sau khi sấy khô. Thực tế không tan trong nước nóng, acetone, ethanol và toluen, tan trong nước lạnh tạo dung dịch keo.

Định tính

A. Lấy 100 ml nước vào cốc thủy tinh, rắc đều 1,0 g chế phẩm lên mặt nước, vỗ nhẹ vào miệng cốc nếu cần thiết để tạo được lớp đồng nhất trên bề mặt. Để yên 1 min đến 2 min, một lớp bột kết dính tạo thành trên bề mặt.

B. Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước sôi, khuấy hỗn hợp bằng khuấy từ với que khuấy dài 25 mm, huyền phù tạo thành và các tiểu phân không hòa tan được. Để lạnh huyền phù đến 5 °C và khuấy bằng khuấy từ, dung dịch trong hay hơi đục tạo thành với độ sánh tùy thuộc vào độ nhớt.

C. Lấy 0,1 ml dung dịch thu được ở phép thử B, thêm 9 ml *dung dịch acid sulfuric* 90 % (tt/tt), lắc đều, đun nóng trên cách thủy đúng 3 min, lập tức làm lạnh trong nước đá, thêm cẩn thận 0,6 ml *dung dịch ninhydrin* 2 % (TT), lắc đều và để yên ở 25 °C, màu đỏ tạo thành và không được chuyển sang màu đỏ tía trong vòng 100 min.

D. Lấy 2 ml đến 3 ml dung dịch thu được ở phép thử B trải lên phiến kính thủy tinh thành lớp mỏng và để nước bay hơi, lớp phim trong tạo thành trên phiến kính.

E. Thêm chính xác 50,0 ml dung dịch thu được ở phép thử B vào cốc thủy tinh có chứa sẵn 50,0 ml nước. Nhúng nhiệt kế vào dung dịch. Đặt cốc lên tấm đốt của máy khuấy từ có gia nhiệt, khuấy dung dịch bằng khuấy từ và bắt đầu đun nóng, nâng nhiệt độ với tốc độ từ 2 °C đến 5 °C trong 1 min. Ghi lại nhiệt độ tại thời điểm độ đục của dung dịch bắt đầu tăng lên và coi đó là nhiệt độ lên bông. Nhiệt độ lên bông phải lớn hơn 50 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Vừa khuấy vừa cho một lượng tương đương 1,0 g chế phẩm đã làm khô vào 50 ml 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 đến khi chế phẩm hòa tan hoàn toàn. Để ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C trong 1 h trước khi thử.

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

pH

pH của dung dịch được chuẩn bị ở phép thử Độ nhớt biểu kiến phải từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2). Đọc kết quả sau khi nhúng điện cực vào dung dịch 5 min ± 0,5 min.

Độ nhớt (Phụ lục 6.3)

80 % đến 120 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn nhỏ hơn 600 mPa·s và 75 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn bằng hoặc lớn hơn 600 mPa·s.

Phương pháp 1 (Áp dụng với chế phẩm có độ nhớt nhỏ hơn 600 mPa·s)

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 4,000 g chế phẩm đã làm khô vào bình miệng rộng, thêm nước nóng (90 °C - 99 °C) để được tổng khối lượng nước và mẫu thử trong bình là 200,0 g. Đậy bình, lắc cơ học với tốc độ 400 ± 50 r/min trong 10 min đến 20 min đến khi các tiểu phân được phân tán và thấm nước hoàn toàn. Nếu cần, dùng đầu dẹt của xúc thuốc cạo vào thành bình để bảo đảm không còn chế phẩm không tan bám vào thành bình,

đặt bình vào nước lạnh dưới 5 °C và tiếp tục khuấy thêm từ 20 min đến 40 min. Hiệu chỉnh khối lượng dung dịch để vẫn được 200,0 g bằng nước lạnh. Ly tâm dung dịch nếu cần để đuổi bọt khí. Dùng đầu dẹt của xúc thuốc để loại bỏ bọt nếu có. Xác định độ nhớt của dung dịch bằng phương pháp nhớt kế mao quản để thu được độ nhớt động học (ν), xác định khối lượng riêng (ρ) của dung dịch và tính độ nhớt động lực (η) bằng công thức $\eta = \rho \nu$.

Phương pháp 2 (Áp dụng với chế phẩm có độ nhớt bằng hoặc lớn hơn 600 mPa.s)

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 10,00 g chế phẩm đã làm khô vào bình miệng rộng, thêm nước nóng (90 °C - 99 °C) để được 500,0 g. Đặt bình, lắc cơ học với tốc độ (400 $\pm$ 50) r/min trong 10 min đến 20 min đến khi các tiểu phân được phân tán và thấm nước hoàn toàn. Nếu cần, dùng đầu dẹt của xúc thuốc cạo vào thành bình để bảo đảm không còn chế phẩm không tan bám vào thành bình, đặt bình vào nước lạnh dưới 5 °C và tiếp tục khuấy thêm từ 20 min đến 40 min. Hiệu chỉnh khối lượng dung dịch để vẫn được 500,0 g bằng nước lạnh. Ly tâm dung dịch nếu cần để đuổi bọt khí. Dùng đầu dẹt của xúc thuốc để loại bỏ bọt nếu có. Xác định độ nhớt của dung dịch ở nhiệt độ (20 $\pm$ 0,1) °C bằng phương pháp nhớt kế quay.

Thiết bị: Nhớt kế quay loại trực đơn.

Số rotor, vòng quay và hệ số nhân khi tính: Theo *Bảng 1* dưới đây

Bảng 1 - Số rotor, vòng quay và hệ số nhân khi tính độ nhớt biểu kiến

Độ nhớt ghi trên nhãn (mPa.s)*	Số rotor	Vòng quay (r/min)	Hệ số nhân khi tính
600 đến nhỏ hơn 1400	3	60	20
1400 đến nhỏ hơn 3500	3	12	100
3500 đến nhỏ hơn 9500	4	60	100
9500 đến nhỏ hơn 99.500	4	6	1000
99.500 hoặc lớn hơn	4	3	2000

*Độ nhớt danh định dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất

Đề trục quay 2 min trước khi đo. Đề thời gian nghỉ giữa các lần đo ít nhất là 2 min. Đo 3 lần và lấy giá trị trung bình.

Mất khối lượng do làm khô

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

Tro sulfat

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Thiết bị:

Lọ phản ứng: Lọ phản ứng chịu áp suất dung tích 5 ml, cao 50 mm, miệng lọ có đường kính ngoài 20 mm và đường kính trong 13 mm, nắp màng cao su butyl chịu áp suất

được bao bằng polytetrafluoroethylen và bọc bằng chụp nhôm hoặc hệ đóng khác bảo đảm độ kín thích hợp.

Buồng đốt: Là khối nhôm hình vuông có lỗ với đường kính 20 mm và sâu 32 mm đặt vừa lọ phản ứng. Để trộn được đều hỗn hợp trong lọ phản ứng dùng khuấy từ được lắp trong buồng đốt hay dùng máy lắc xoay với tốc độ khoảng 100 r/min.

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch octan (TT) 3,0 % trong o-xylen (TT).

Dung dịch thử: Cân 65,0 mg chế phẩm vào lọ phản ứng, thêm 0,06 g đến 0,10 g acid adipic (TT), 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 2,0 ml acid hydriodic (TT), đậy chặt ngay nắp lọ, cân chính xác khối lượng lọ. Lắc trộn hỗn hợp trong lọ liên tục 60 min, đồng thời làm nóng buồng đốt sao cho nhiệt độ của hỗn hợp duy trì ở (130 $\pm$ 2) °C trong buồng đốt. Nếu không có máy lắc xoay hay máy khuấy từ, lắc kỹ bằng tay theo chu kỳ 5 min trong 30 min đầu của quá trình đun nóng. Để nguội và cân lại khối lượng. Nếu khối lượng giảm ít hơn 26 mg và lọ không có dấu hiệu bị hở thì sử dụng lớp trên làm dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn: Cân 0,06 g đến 0,10 g acid adipic (TT) vào lọ phản ứng, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 2,0 ml acid hydriodic (TT), đậy chặt ngay nắp lọ, cân lọ. Tiêm 45 μ l methyl iodid (TT) vào lọ qua septum, cân lại lọ và tính khối lượng của methyl iodid đã tiêm vào. Lắc kỹ và để cho tách lớp. Sử dụng lớp trên làm dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m $\times$ 0,53 mm) được phủ pha tĩnh methylpolysiloxan (độ dày phim 3 μ m). Sử dụng tiền cột nếu cần.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT).

Tốc độ dòng: 4,3 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 40.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 3	50
	3 - 8	50 $\rightarrow$ 100
	8 - 12,3	100 $\rightarrow$ 250
	12,3 - 20,3	250
Buồng tiêm		250
Detector		280

Detector: Ion hóa ngọn lửa hoặc dẫn nhiệt.

Thể tích tiêm: 1 μ l - 2 μ l.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với octan (thời gian lưu khoảng 10 min): methyl iodid khoảng 0,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic methyl iodid và pic octan không nhỏ hơn 5,0; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Hàm lượng phần trăm của nhóm methoxy được tính bằng công thức sau:

$$\frac{Q \times m_1}{Q_1 \times m} \times 21,864$$

Trong đó:

Q là tỷ lệ giữa diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Q_1 là tỷ lệ giữa diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

m là lượng cân của mẫu thử (tính theo chế phẩm đã làm khô) (mg).

m_1 là lượng cân của methyl iodid trong dung dịch chuẩn (mg).

Loại thuốc

Tá dược.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt tính theo milipascal giây.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng methylcellulose làm tá dược dính, tăng độ nhớt hay làm tá dược bao phim.

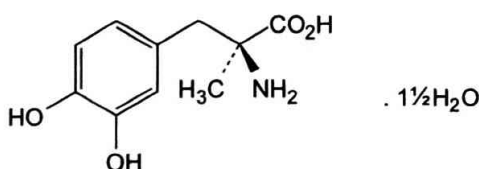
Độ nhớt

Xem phần trên.

Mức độ thể

Xem phần Định lượng.

METHYLDOPA



$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

P.t.l: 238,2

Methyldopa là acid (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic ngậm 1,5 phân tử nước (L-methyldopa sesquihydrat), phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{13}NO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà hay tinh thể không màu hoặc gần như không màu. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: A, C.

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Hòa tan một lượng tương đương với 2,20 g chế phẩm khan trong *dung dịch nhôm clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Góc quay cực riêng của dung dịch thu được phải từ $-28,0^\circ$ đến $-25,0^\circ$ (Phụ lục 6.4).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN₆ hoặc N₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng 230 nm đến 350 nm có một hấp thụ cực đại ở bước sóng 280 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) ở 280 nm phải từ 122 đến 137, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan riêng biệt 0,200 g *đồng acetat (TT)* và 0,387 g *N,N-dimethyl-L-phenylalanin (TT)* trong *nước*; trộn 2 dung dịch thu được và ngay lập tức điều chỉnh đến pH 4,3 bằng *acid acetic (TT)*; thêm 50 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*, trộn đều và lọc.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg methyldopa racemic chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt hình cầu *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.