

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

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.

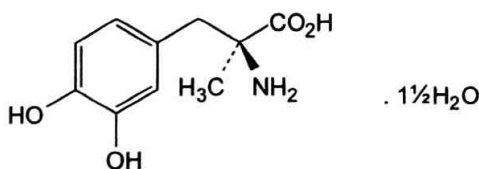
Độ nhớt

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.

Cân bằng cột bằng pha động trong khoảng 2 h. Nếu cần giảm nồng độ của *methanol* (TT) để pic của D-methyldopa tách hoàn toàn khỏi pic âm xuất hiện khoảng 6 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của L-methyldopa.

Thời gian lưu tương đối so với L-methyldopa (thời gian lưu khoảng 14 min): D-methyldopa khoảng 0,7.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

D-methyldopa (tạp chất D): Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: Acid (2R)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic (D-methyldopa).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan methyldopa chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *di-isobutyl octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm) hình cầu có kích thước lỗ xốp 8 nm.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của methyldopa.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methyldopa chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với methyldopa (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 1,9; tạp chất B khoảng 4,3; tạp chất C khoảng 4,9.

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 B và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 2,6; tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 1,3.

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %). Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic (3-methoxymethyldopa).

Tạp chất B: Acid (2S)-2-amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic.

Tạp chất C: Acid (2S)-2-amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanoic.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6.

Dùng 1 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 10,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic băng (TT), đun nóng nếu cần. Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương 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 21,12 mg C₁₀H₁₃NO₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.