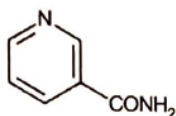


NICOTINAMID



C₆H₆N₂O

P.t.l: 122,1

Nicotinamid là pyridin-3-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₆H₆N₂O, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Đễ tan trong nước và ethanol khan, khó tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 nicotinamid chuẩn.

B. Điểm chảy: 128 °C đến 131 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - ethanol 96 % - methylen clorid (4 : 45 : 48).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nicotinamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S phải có pH từ 6,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 5,0 ml acid acetic loãng (TT), 900 ml nước, 30 ml dung dịch amoniac loãng (TT₃), 15 ml acetonitril (TT), pha loãng thành 1 L bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Pha động B: Acetonitril - pha động A (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong pha động A rồi pha loãng thành 200,0 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 isonicotinamid (tạp chất D) trong vừa đủ 100,0 ml dung dịch thử. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 264 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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 - 2 | 98 | 2 |
| 2 - 16 | 98 → 0 | 2 → 100 |

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với nicotinamid (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất D khoảng 0,9.

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

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của nicotinamid trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

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

Tổng tạp chất: Không được quá 0,2 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid pyridin-3-carboxylic (acid nicotinic).

Tạp chất B: Pyridin-3-carbonitril.

Tạp chất C: Pyridin-2-carboxamid (picolinamid).

Tạp chất D: Pyridin-4-carboxamid (isonicotinamid).

Tạp chất E: Pyridin-3-carboxamid 1-oxid (nicotinamid N-oxid).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không, 18 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CE). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CE) tương đương với 12,21 mg $C_6H_6N_2O$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

NANG NIFUROXAZID

Là nang cứng chứa nifuroxazid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nifuroxazid, $C_{12}H_9N_3O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 80 mg nifuroxazid vào bình định mức 200 ml, thêm *methoxyethanol* (TT) đến định mức, lắc 90 min và lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 200,0 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 420 nm, dung dịch thu được phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng $287\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$, $367\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$ và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng $315\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$. Lưu ý: Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Không được quá 20 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethylsufoxid* (TT), lắc 15 min để phân tán đều. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Dung dịch thử độ nhạy: Cân chính xác 20 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 4 ml *dimethylsufoxid* (TT). Thêm *methanol* (TT) đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch thử độ nhạy, trên sắc ký đồ thu được tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10. Số đĩa lý thuyết tính trên pic nifuroxazid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn của mục Định lượng không nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của nifuroxazid. Tính phần trăm tạp chất nếu có bằng phương pháp chuẩn hóa. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic thu được từ dung dịch thử độ nhạy.

Giới hạn:

Mỗi tạp chất không được quá 0,2 %.

Tổng tạp không được quá 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.

Pha động: *Methanol - dung dịch acid formic 0,1 M* (40 : 60).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethyl sulfoxid* (TT), lắc 15 min. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 100 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 20 ml *dimethyl sulfoxid* (TT) và thêm *methanol* (TT) đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được hệ số đối xứng của pic nifuroxazid không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm nifuroxazid, $C_{12}H_9N_3O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{12}H_9N_3O_5$ của nifuroxazid chuẩn.