

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 tạo thành 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 (TT)* (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 đơn bất kỳ: 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 bằng hoặc 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 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 12,21 mg C₆H₆N₂O.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN NICOTINAMID

Là viên nén chứa nicotinamid.
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 nicotinamid, C₆H₆N₂O, từ 90,0 % đến 110,0 %
so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g nicotinamid bằng cách lắc với 25 ml *ethanol (TT)* trong 15 min, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nicotinamid chuẩn.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở phần Định lượng trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có một cực đại hấp thụ ở 262 nm và hai vai ở 258 nm và 269 nm.
C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid bằng 50 ml *nước* và lọc. Thêm vào 2 ml dịch lọc 2 ml *dung dịch cyanogen bromid (TT)* và 3 ml *dung dịch anilin 2,5 % (TT)*, lắc đều, xuất hiện màu vàng.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel F₂₅₄*.
Dung môi khai triển: *Cloroform - ethanol 96 % - nước (48 : 45 : 10)*.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên có chứa 0,1 g nicotinamid với 15 ml *ethanol (TT)* trong 15 min, lọc, làm bốc hơi trên cách thủy tới khô và hòa tan cặn trong 1 ml *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 400 lần một thể tích dung dịch thử với *ethanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc trong 15 min và thêm *ethanol* 96 % (TT) tới định mức, trộn đều, lọc, bỏ 15 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *ethanol* 96 % (TT) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 262 nm. Dùng *ethanol* 96 % (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng nicotinamid, $C_6H_6N_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 241 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 262 nm.

Bảo quản

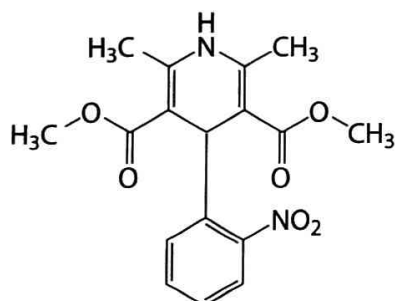
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

NIFEDIPIN

$C_{17}H_{18}N_2O_6$

P.t.l: 346,3

Nifedipin là dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{18}N_2O_6$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone, hơi tan trong *ethanol*. Dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng nhân tạo ở bước sóng nhất định, chế phẩm dễ dàng chuyển thành dẫn chất nitrosophenylpyridin. Dưới ánh sáng tử ngoại chế phẩm chuyển thành dẫn chất nitrophenylpyridin.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (trên 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 nifedipin chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 171 °C đến 175 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nifedipin chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 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 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Lấy 25 mg chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 10 ml dung dịch hỗn hợp gồm *acid hydrochloric* - nước - *ethanol* 96 % (1,5 : 3,5 : 5). Đun nóng nhẹ để hòa tan. Thêm 0,5 g *kẽm hạt* (TT), để 5 min, thỉnh thoảng khuấy nhẹ. Lọc sang ống nghiệm thứ hai rồi thêm 5 ml *dung dịch natri nitrit* 1 % (TT) vào dịch lọc, để yên trong 2 min. Thêm 2 ml *dung dịch amoni sulfamat* 5 %. Lắc mạnh rồi thêm 2 ml *dung dịch naphthylethyldiamin dihydroclorid* 0,5 % (TT). Màu đỏ đậm xuất hiện và bền trong ít nhất 5 min.

Tạp chất D và các tạp base khác

Không được quá 0,14 %.

Hòa tan 4 g chế phẩm trong 160 ml *acid acetic* băng (TT) vào bình nón 250 ml, dùng bể siêu âm.

Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ), dùng 0,25 ml *dung dịch naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lá.

Thể tích *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ) đã dùng không được quá 0,48 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - nước (9 : 36 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 20 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn của nifedipin trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất B chuẩn của nifedipin trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 0,1 ml dung dịch thử rồi pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 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 C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.