

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

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

Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin tosilat trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$ trong sultamicilin tosilat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

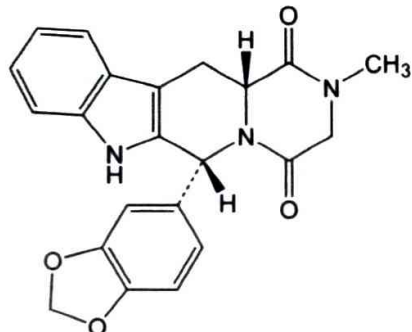
Loại thuốc

Thuốc ức chế enzyme beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

TADALAFIL



$C_{22}H_{19}N_3O_4$

P.t.l: 389,4

Tadalafil là (6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino [1',2':1,6]-pyrido[3,4-*b*]indol-1,4-dion, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{22}H_{19}N_3O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong dimethyl sulfoxid, khó tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong nước.

Định tính

Có thể 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 tadalafil chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất A, B và C, 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 đối chiếu (1).

C. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4): Từ +78,0° đến +84,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dimethyl sulfoxid* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất A, B và C

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Hexan* - 2-*propanol* (50 : 50).

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril* - *hexan* - 2-*propanol* (20 : 40 : 40).

Dung dịch A: Hòa tan 27 g *tetrabutylamoni hydroxyd* (TT) trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tadalafil chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất A, hòa tan 25 mg chế phẩm trong 40 ml dung môi pha mẫu, thêm 1 ml dung dịch A, lắc đều và để yên trong 20 min, thêm 1 ml *acid trifluoroacetic* (TT) rồi pha loãng vừa đủ đến 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Hút 1,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *dẫn xuất amylose của silica gel dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang* (10 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 222 nm.

Tốc độ dòng: 0,75 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,2 lần thời gian lưu của pic tadalafil.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (4), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), pic tạp chất A có thời gian lưu tương đối bằng khoảng 0,8 so với pic chính tadalafil (thời gian lưu khoảng 11 min).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) độ phân giải giữa pic tadalafil và pic tạp chất A không nhỏ hơn 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn

1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, có diện tích pic không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (6*R*,12*aS*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-1,4-dion.

Tạp chất B: (6*S*,12*aS*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-1,4-dion.

Tạp chất C: (6*S*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-1,4-dion.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Không siêu âm trong quá trình chuẩn bị các dung dịch.

Pha động A: Pha loãng 1,0 ml *acid trifluoroacetic* (TT) với 1000 ml nước.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril* - 2-*propanol* (50 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 27 g *tetrabutylamoni hydroxyd* (TT) trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Cân chính xác khoảng 40 mg chế phẩm, hòa tan trong 50 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch thử (2): Cân chính xác khoảng 50 mg chế phẩm, hòa tan trong 50 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A. Hút 10,0 ml dung dịch này, thêm 25,0 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hút 1,0 ml dung dịch thử (1), thêm 50,0 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A. Hút 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A, hòa tan khoảng 4 mg chế phẩm trong 50 ml dung môi pha mẫu, thêm 1,0 ml dung dịch A, lắc đều và để yên trong 40 min, thêm 1 ml *acid trifluoroacetic* (TT) rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng dung dịch thử (1).

Dung dịch đối chiếu (4): Cân chính xác khoảng 50,0 mg *tadalafil* chuẩn, hòa tan trong 50 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng vừa đủ thành 100,0 ml bằng pha động A. Hút 10,0 ml dung dịch này thêm 25 ml *acetonitril* (TT) rồi pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 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 - 3	85	15
3 - 30	85 → 5	15 → 95
30 - 33	5	95

Tiến hành tiêm lần lượt các dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử (1)

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định tạp chất A + C.

Thời gian lưu tương đối so với pic *tadalafil* (thời gian lưu khoảng 16 min) của pic tạp chất A + C khoảng 1,03.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) giữa tạp A + C với pic chính *tadalafil* không nhỏ hơn 3,3, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A + C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A + C và pic *tadalafil*.

Giới hạn:

Tạp đơn: Diện tích pic của tạp đơn bất kỳ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng tạp chất: Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,30 %)

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua các pic tương ứng với tạp chất A + C.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, chân không, 105 °C, 3 h).

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). Tiến hành với các điều kiện như ở mục Tạp chất liên quan với các điều chỉnh như sau:

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch A (45 : 55).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4).

Thời gian sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của pic *tadalafil* (thời gian lưu khoảng 5,2 min).

Tính hàm lượng phần trăm của tadalafil, $C_{22}H_{19}N_3O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tadalafil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{22}H_{19}N_3O_4$ trong tadalafil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế men phosphodiesterase type 5 với tác dụng giãn mạch; điều trị rối loạn cương dương.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TADALAFIL

Là viên nén chứa tadalafil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng tadalafil, $C_{22}H_{19}N_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Mẫu thử: Lấy số lượng viên nén tương đương với 10 - 20 mg tadalafil, thêm 15 ml nước, lắc 10 min hoặc lắc đến khi nào viên nén rã hoàn toàn, ly tâm 10 min và bỏ lớp dịch trong phía trên. Phân tán cẩn trọng 8 ml ethyl acetat (TT), lắc 5 min, ly tâm 10 min và thu lấy phần dịch trong phía trên. Làm khô dịch trong thu được dưới dòng khí nitrogen, có thể làm nóng tới 70 °C để bốc hơi ethyl acetat nhanh hơn. (Chú ý: ethyl acetat phải được bốc hơi hoàn toàn để tránh ảnh hưởng tới phổ hấp thụ).

Mẫu chuẩn: Thêm 10 mg tadalafil chuẩn vào 15 ml nước, lắc 20 min, ly tâm 10 min và bỏ lớp dịch trong phía trên. Phân tán cẩn trọng 8 ml ethyl acetat (TT), lắc 5 min, ly tâm 10 min và thu lấy phần dịch trong phía trên. Làm khô dịch trong thu được dưới dòng khí nitrogen như với mẫu thử. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén với kali bromid. Phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn trong khoảng số sóng 1700 cm^{-1} - 400 cm^{-1} phải tương tự nhau.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiềm cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch natri lauryl sulfat (TT) 0,5 %.

Tốc độ quay: 50 r/min, dùng dụng cụ giữ mẫu thử nếu cần.

Thời gian: 10 min và 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng tadalafil đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: methanol - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,25 mg/ml tadalafil chuẩn trong hỗn hợp acetonitril - nước (1 : 1).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tadalafil 0,0075 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic tadalafil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tadalafil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %
Tính lượng tadalafil, $C_{22}H_{19}N_3O_4$, đã hòa tan tại thời điểm 10 min (Q_{10}) và 30 min (Q_{30}) theo công thức sau:

$$Q_{10} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

$$Q_{30} = (Q_{10} \times v_{10}/V) + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - v_{10}) \times 100]$$

Trong đó:

r_U và r_S lần lượt là diện tích pic tadalafil trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn;

C_S là nồng độ của tadalafil trong dung dịch chuẩn (mg/ml);

L hàm lượng tadalafil trên nhãn của viên (mg);

V là thể tích môi trường hòa tan (1000 ml);

v_{10} là thể tích mẫu hút ra tại thời điểm 10 min.

Yêu cầu: Không ít hơn 40 % (Q) lượng tadalafil, $C_{22}H_{19}N_3O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 10 min. Không ít hơn 80 % (Q) lượng tadalafil, $C_{22}H_{19}N_3O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 - 0,2 mg/ml tadalafil. Thêm dung môi pha mẫu khoảng 50 % thể tích bình, lắc cơ học 15 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch. Lọc qua màng lọc 0,45 μm , bỏ vài ml dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,01 - 0,02 mg/ml tadalafil chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 285 nm. Dùng cốc đo 1 cm.

Tính hàm lượng tadalafil, $C_{22}H_{19}N_3O_4$, trong 1 viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{19}N_3O_4$ trong tadalafil chuẩn.