

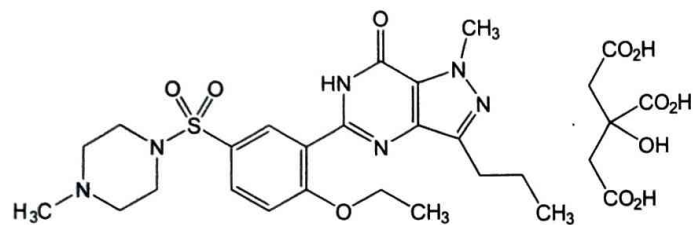
Loại thuốc

Thuốc chống trầm cảm (loại ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin).

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

SILDENAFIL CITRAT



$C_{22}H_{30}N_6O_4S.C_6H_8O_7$

P.t.l: 666,7

Sildenafil citrat là 1-[[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazin citrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{30}N_6O_4S.C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước và trong methanol, thực tế không tan trong hexan.

Định tính

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

Giới hạn imidazol

Không được quá 0,1 %.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} (2 - 10 μ m).

Dung môi khai triển: Metylen clorid - ethyl acetat - ethanol 96 % - amoniac (50 : 30 : 20 : 1).

Dung môi pha mẫu: Methanol - nước - amoniac (15 : 5 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 17,5 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,035 mg/ml imidazol chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 0,0175 mg/ml imidazol chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3) (chấm dài khoảng 6 mm). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min và để nguội. Để bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod đến khi bản mỏng có màu nâu nhạt, quan sát dưới đèn tử

ngoại ở bước sóng 254 nm (giá trị R_f của citrat, imidazol, sildenafil lần lượt là 0; 0,25; 0,4). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt. Vết tương ứng với imidazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 7 ml triethylamin (TT) bằng nước thành 1000 ml. Khuấy đều và điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,1$ bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol - acetonitril (58 : 25 : 17).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,7 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng pha động để thu được dung dịch chứa 1,4 μ g/ml sildenafil citrat.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,35 μ g/ml sildenafil citrat.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 70 mg chế phẩm trong 1 ml hỗn hợp gồm dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt - acid formic khan (2 : 1). Để yên ít nhất 10 min để tạo sildenafil N-oxid, và pha loãng thành 250 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 7,5 μ g/ml tạp chất A chuẩn của sildenafil trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của sildenafil.

Thời gian lưu tương đối của sildenafil, sildenafil N-oxid, tạp chất A của sildenafil lần lượt là 1,0; 1,2 và 1,7. Định tính tạp chất A bằng dung dịch đối chiếu (4).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic sildenafil N-oxid và pic sildenafil ít nhất là 2,5; Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic sildenafil không lớn hơn 1,5; Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic sildenafil.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic sildenafil trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ sildenafil citrat trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,3 %.

Các tạp chất chưa xác định khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất chưa xác định: Không được quá 0,3 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Không được quá 0,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-[2-Ethoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl]-1-methyl-3-(2-methylpropyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

Nước

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 1).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm, pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,028 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,028 mg/ml sildenafil citrat chuẩn trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic sildenafil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 0,85 %.

Tính hàm lượng phần trăm của sildenafil citrat, $C_{22}H_{30}N_6O_4S.C_6H_8O_7$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic sildenafil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{30}N_6O_4S.C_6H_8O_7$ trong sildenafil citrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

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

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN SILDENAFIL

Là viên nén chứa sildenafil citrat. 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 sildenafil, $C_{22}H_{30}N_6O_4S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Methanol - ethyl acetat (4 : 8).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg sildenafil với 10 ml methanol (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,35 % sildenafil citrat chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 1 ml dung dịch thử và 1 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8 cm. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí ẩm và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 1 vết có cùng R_f và màu sắc với dung dịch đối chiếu (1).

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 chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ 0,0027 % sildenafil.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,0038 % sildenafil citrat chuẩn trong môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng sildenafil, $C_{22}H_{30}N_6O_4S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$ trong sildenafil citrat chuẩn.

1 mg $C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$ tương đương với 0,7118 mg $C_{22}H_{30}N_6O_4S$.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng sildenafil, $C_{22}H_{30}N_6O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 7 ml triethylamin (TT) trong