

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	200
	1 - 31	200 → 260
	31 - 39	260
Buồng tiêm		250
Detector		280

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo sertralin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, C và F.

Thời gian lưu tương đối so với sertralin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C và D khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 1,05; tạp chất F khoảng 1,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 15; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic sertralin.

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

Giới hạn:

Tổng tạp chất C và D: Không được quá 0,8 %.

Tạp chất A, B, F: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,5 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*RS*,4*SR*)-4-(3,4-diclorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-amin.

Tạp chất B: (1*RS*,4*RS*)-*N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-amin.

Tạp chất C: (1*RS*,4*RS*)-4-(4-clorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất D: (1*RS*,4*RS*)-4-(3-clorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất F: (4*R*)-4-(3,4-diclorophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-on.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,00 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).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm - acetonitril (15 : 40 : 45).

Dung dịch đệm: Thêm từ từ 34,8 ml triethylamin (TT) vào 28,6 ml acid acetic băng (TT), vừa thêm vừa khuấy và làm nguội, và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 55,0 mg sertralin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (4 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian lưu của sertralin: Khoảng 1,9 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của sertralin.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ trong sertralin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

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

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN SERTRALIN

Là viên nén chứa sertralin hydroclorid. 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 sertralin, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm natri acetat pH 4,5 (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

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

Dung dịch đệm: Hỗn hợp chứa 0,286 % (tt/tt) acid acetic băng (TT) và 0,348 % (tt/tt) triethylamin (TT) trong nước.

Pha động: Methanol - dung dịch đệm - acetonitril (15 : 40 : 45).

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ sertralin tương đương nồng độ của dung dịch đối chiếu (nếu cần).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sertralin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ 0,056 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tính lượng sertralin, C₁₇H₁₇Cl₂N, đã hòa tan dựa vào diện tích pic sertralin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng của C₁₇H₁₇Cl₂N.HCl trong sertralin hydroclorid chuẩn.

1 mg C₁₇H₁₇Cl₂N.HCl tương đương với 0,8936 mg C₁₇H₁₇Cl₂N.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng sertralin, C₁₇H₁₇Cl₂N, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 0,272 % kali dihydrophosphat (TT), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (30 : 70).

Dung dịch thử: Lắc một lượng viên tương ứng với 0,45 g sertralin với 150 ml dung môi pha mẫu cho đến khi các viên phân tán hoàn toàn. Siêu âm 5 min và pha loãng thành 200 ml bằng dung môi pha mẫu, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 500,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,001 % acid (R)-mandelic (TT) trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,25 % tạp chất chuẩn của sertralin hydroclorid trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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 - 30	70	30
30 - 40	70 → 60	30 → 40
40 - 41	60 → 70	40 → 30
41 - 50	70	30

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất chuẩn của sertralin hydroclorid.

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

Acid (R)-mandelic: Diện tích pic acid (R)-mandelic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất, trừ tạp chất C, không được lớn hơn 7,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở phần Độ hòa tan.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,19 g sertralin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động, siêu âm 45 min. Lắc 30 min, để nguội và thêm nước đến vạch, trộn đều và lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch sertralin hydroclorid chuẩn trong pha động có nồng độ 0,05 mg/ml.

Tính hàm lượng phần trăm của sertralin, C₁₇H₁₇Cl₂N, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic sertralin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₇H₁₇Cl₂N.HCl trong sertralin hydroclorid chuẩn.

1 mg C₁₇H₁₇Cl₂N.HCl tương đương với 0,8936 mg C₁₇H₁₇Cl₂N.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

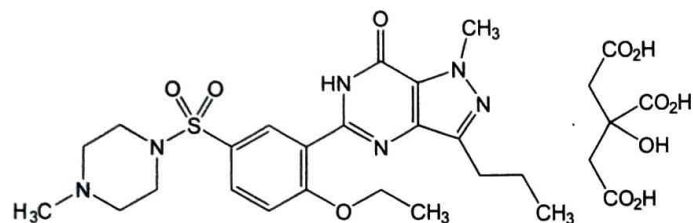
Loại thuốc

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).