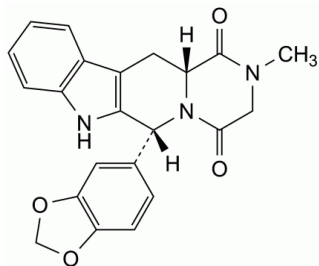


TADALAFILC₂₂H₁₉N₃O₄

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 % C₂₂H₁₉N₃O₄, 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 *tetrabutylammonium 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 trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %)

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

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C: (6S,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-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 *tetrabutylammonium 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)

Định tính các tạp: 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:

Với mỗi tạp chất: Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào cũng 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 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 sulphat

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 tuýp 5 với tác dụng giãn mạch; điều trị rối loạn cương dương.

Chế phẩm

Viên nén.