

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 hydrochloric 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 *nước* thành 1000 ml. Khuấy đều và điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

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

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril - nước* (90 : 10).

Dung dịch thử gốc: Chuyển 5 viên nén vào bình định mức dung tích 250 ml, thêm 25 ml dung môi pha mẫu và siêu âm cho rã hoàn toàn. Thêm pha động đến vạch, siêu âm nếu cần. Ly tâm và thu lấy lớp trong phía trên.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,5 mg/ml sildenafil.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1,4 µg/ml sildenafil citrat chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch đối chiếu bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,35 µg/ml sildenafil citrat.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 70 mg sildenafil citrat chuẩn trong 1 ml hỗn hợp gồm *dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt - acid formic khan* (2 : 1). Để yên 10 min để tạo sildenafil N-oxid, và pha loãng thành 250 ml bằng pha động.

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 290 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với sildenafil của sildenafil N-oxid là 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic sildenafil không lớn hơn 1,3; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic sildenafil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu đối với pic sildenafil không nhỏ hơn 10. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic sildenafil và pic sildenafil N-oxid không nhỏ hơn 2,5.

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 và nồng độ sildenafil citrat trong dung dịch đối chiếu.

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

Giới hạn:

Sildenafil N-oxid: Không được quá 0,20 %.

Các tạp chất chưa xác định khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,20 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Không được quá 0,50 %.

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

Ghi chú:

Sildenafil N-oxid: 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazin N-oxid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Chuyển 10 viên nén vào bình định mức dung tích 500 ml, thêm 50 ml dung môi pha mẫu và siêu âm cho rã hoàn toàn. Thêm pha động đến vạch, siêu âm nếu cần. Ly tâm và thu lấy lớp dịch trong phía trên. Pha loãng dịch trong thu được bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ sildenafil khoảng 0,002 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,0028 % sildenafil citrat chuẩn trong pha động.

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 1,3; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic sildenafil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic sildenafil và pic sildenafil N-oxid không nhỏ hơn 2,5.

Tính hàm lượng phần trăm của sildenafil, $C_{22}H_{30}N_6O_4S$, 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 của $C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$ trong sildenafil citrat chuẩn.

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

Bảo quản

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

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg.

