

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 trong 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 trong 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: Kiểu 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 μ m, 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid trifluoroacetic (35 : 65 : 0,1).

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

Dung dịch thử: Lấy 20 viên cho vào bình định mức thích hợp (sao cho nồng độ tadalafil thu được không lớn hơn 6 mg/ml), thêm dung môi pha mẫu khoảng 50 % thể tích bình và lắc 15 min để viên rã (nếu vẫn chưa rã hết, siêu âm 2 min cho rã hoàn toàn). Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều. Để yên 1 h. Nếu cần, pha loãng dung dịch thu được để được dung dịch có chứa 0,25 mg/ml tadalafil. Ly tâm hoặc lọc dung dịch thu được.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,25 mg/ml tadalafil chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Chuyển đổi một phần tadalafil thành đồng phân 6R,12aS: Chuyển 25 ml dung dịch đối chiếu vào một bình chứa thích hợp. Thêm 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), lắc đều và để yên trong 30 min. Trung hòa dung dịch đến pH 7 bằng cách thêm từng giọt acid trifluoroacetic (TT) (dung dịch này ổn định trong vòng 1 tháng khi được bảo quản trong tủ lạnh).

Dung dịch độ nhạy: Pha loãng dung dịch đối chiếu để thu được dung dịch chứa 0,25 μ g/ml tadalafil trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3,5 μ m).

Nhiệt độ cột: 35 $^{\circ}$ C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, dung dịch phù hợp hệ thống và dung dịch độ nhạy.

Thời gian lưu tương đối so với tadalafil của đồng phân 6R,12aS 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 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 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tadalafil và pic đồng phân 6R,12aS không nhỏ hơn 3. Trên sắc ký đồ của dung dịch độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic tadalafil không nhỏ hơn 20.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, theo phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Từng tạp chất: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, dung dịch phù hợp hệ thống và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu và dung dịch phù hợp hệ thống.

Thời gian lưu tương đối so với tadalafil của đồng phân 6R,12aS 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 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 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tadalafil và pic đồng phân 6R,12aS không nhỏ hơn 3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

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

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

5 mg, 10 mg, 20 mg.

