МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Силденафила цитрат, таблетки ФС**

**Силденафил, таблетки**

**Sildenafili citratis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат силденафила цитрат, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит силденафила цитрата в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества силденафила C22H30N6O4S.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика силденафилана хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество силденафила, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин.  |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации силденафила около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл среды растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца силденафила цитрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

Количество силденафила, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %. |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная массасилденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) силденафила C22H30N6O4S.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 7,0 мл триэтиламина, прибавляют 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 17:25:58.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г силденафила, прибавляют 70 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мг стандартного образца силденафила цитрата примеси А, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 70,0 мг стандартного образца силденафила цитрат, растворяют в 1,0 мл смеси муравьиная кислота безводная—водорода пероксид 1:2. Через 30 мин доводят объём раствора ПФ до метки (раствор содержит силденафила цитрат и примесь В).

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца силденафила цитрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: 1-Метил-5-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-2-этоксифенил}-3-(2-метилпропил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, CAS 1391053-95-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 290 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания пика силденафила. |

 Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы,раствор стандартного образца силденафила цитрата примеси А, раствор стандартного образца силденафила цитрата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Силденафил – 1 (около 8 мин), примесь В – около 1,2; примесь А – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика силденафила должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками силденафила и примесью В должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) силденафила должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика силденафила должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику силденафила, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная массасилденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,3 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пик цитрата с относительным временем удерживания 0,17 и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 14 мг (точная навеска) стандартного образца силденафила цитрата, растворяют в 70 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца силденафила цитрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) силденафила должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика силденафила должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание силденафила C22H30N6O4S в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата ; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная массасилденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.