МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тадалафил, таблетки** |  | **ФС** |
| **Тадалафил, таблетки** |  |  |
| **Tadalafini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тадалафил, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тадалафила C22H19N3O4.

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

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество тадалафила, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями. Растворы должны быть свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | натрия лаурилсульфата раствор 0,5 %; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 10 и 30 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 5,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 10 и 30 мин отбирают пробы раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации тадалафила около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тадалафила.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тадалафила, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Время хроматографирования | 8 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца тадалафила.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* тадалафила должен быть не более 1,5;

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

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

Количество тадалафила, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тадалафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тадалафила на хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тадалафила, мг; |
|  | *P* | − | содержание тадалафила в стандартном образце тадалафила, %; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тадалафила в одной таблетке, мг. |

Через 10 мин в раствор должно перейти не менее 40 % (Q) тадалафила C22H19N3O4.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) тадалафила C22H19N3O4.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография». Растворы должны быть свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А* *(ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды и 1,0 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б* *(ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель. ПФА*—ПФБ 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 20 мг тадалафила, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 25 мл растворителя, перемешивают на магнитной мешелке со скоростью 250 об/мин в течение 15 мин, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тадалафила (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тадалафила, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тадалафила (Б).*  В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тадалафила (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг стандартного образца тадалафила, растворяют в 50 мл смеси ацетонитрил—2-пропанол 50:50, добавляют 1,0 мл тетрабутиламмония гидроксида 1,0 М в метаноле, выдерживают в течение 40 мин. Прибавляют 1,0 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—2-пропанол 50:50 до метки.  В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца тадалафила (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тадалафила (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный для хроматографии** (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 285 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 85 | 15 |
| 3–30 | 85→5 | 15→95 |
| 30–33 | 5 | 95 |
| 33–35 | 5→85 | 95→15 |
| 35–45 | 85 | 15 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца тадалафила (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тадалафил – 1 (около 19 мин), примесь A и С – около 1,03.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы  *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси А + С и тадалафилом должно быть не менее 3,3.

На хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила (Б):

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* тадалафила должен быть не более 1,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тадалафила, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

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

Содержание любой примеси в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тадалафила на хроматограмме стандартного раствора тадалафила (Б); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тадалафила, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тадалафила в стандартном образце тадалафила , %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тадалафила в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*

– любая примесь не более 0,20 %;

– сумма примесей не более 0,30 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности (менее 0,05 %) и пик примесей А и С.

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.

*Подвижная фаза.* ПФА— ПФБ 55:45.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Время хроматографирования | 8 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца тадалафила (А).

*Относительное время удерживания соединений.* Тадалафил – 1 (около 4,5 мин)

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила (А):

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* тадалафила должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тадалафила должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

Содержание тадалафила C22H19N3O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика тадалафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тадалафила на хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила (А); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тадалафила, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тадалафила в стандартном образце тадалафила (А), %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тадалафила в одной таблетке, мг; |

**Хранение**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».