МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силденафила цитрат, таблетки жевательные** |  | **ФС** |
| **Силденафил, таблетки жевательные** |  |  |
| **Sildenafili citratis tabulettae masticatoriae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат силденафила цитрат, таблетки жевательные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит силденафила цитрата в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества силденафила C22H30N6O4S.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика силденафилана хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (А)(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 20 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца силденафила цитрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество силденафила C22H30N6O4S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙4∙474,6}{A\_{0}∙L∙200∙25∙666,7}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙L∙1,951} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная масса силденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) силденафила C22H30N6O4S.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,8 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 10 мл тетраметиламмония гидроксида раствора 10 % и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 420:580.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг силденафила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата (А).* Около 17,6 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца силденафила цитрата (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси В, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 14 мг стандартного образца силденафила цитрата, растворяют в растворителе, прибавляют 40 мкл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь В: 1-метил-4-[3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5-ил)-4-этоксибензолсульфонил]пиперазин 1-оксид, CAS 1094598-75-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 25 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодностихроматографической системы,раствор стандартного образца силденафила цитрата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Силденафил – 1 (около 9,7 мин), примесь В – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси В и силденафила должно быть не менее 2,0;

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика силденафила должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙50∙10∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙175,6} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная массасилденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь В – не более 0,2 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики примесей, содержание каждой из которых 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.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца силденафила цитрата (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (А):

– *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);

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2,847}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (А); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная масса силденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

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