МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силденафила цитрат, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Силденафил, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Sildenafili citratis tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат силденафила цитрат, таблетки с пролонгированным высвобождением. 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 силденафила на 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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1 л – для таблеток с дозировкой 50 мг и более (500 мл – для таблеток с дозировкой менее 50 мг); |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30, 60 и 90 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30, 60 и 90 мин отбирают по 15,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разбавляют средой растворения до ожидаемой концентрации силденафила около 0,02 мг/мл.

После каждого отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* Около 17,6 мг (точная навеска) стандартного образца силденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл среды растворения, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 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 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Концентрацию силденафила в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл (*Cn*) вычисляют по формуле:

$$Cn=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·V·F∙P·2·474,6}{A\_{0}∙50·25·666,7}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·V·F∙P}{A\_{0}·878}$$

Количество силденафила C22H30N6O4S, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества (*Xn*) с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *V* | − | объём среды растворения, мл; |
|  | *P* | − | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | − | порядковый номер временной точки; |
|  | *474,6* | − | молекулярная масса силденафила; |
|  | *666,7* | − | молекулярная масса силденафила цитрата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти от 20 до 50 %, через 60 мин – от 50 до 80 %, через 90 мин – не менее 75 % от заявленного количества силденафила C22H30N6O4S.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 170:250:580.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,2 г силденафила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, встряхивают при 350 об/мин в течение 10 мин и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор перемешивают на магнитной мешалке в течение 2 ч и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 5 мин. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл надосадочной жидкости, доводят объём ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мм.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата (А).* Около 17,5 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца силденафила цитрата (А) 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 70 мг стандартного образца силденафила цитрата, растворяют в 1,0 мл смеси муравьиная кислота безводная—водорода пероксид 1:2 и 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 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца силденафила цитрата (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и объём раствора ПФ 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 |  | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 30 °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 способностихроматографической системы,раствор стандартного образца силденафила цитрата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Силденафил – 1 (около 6,5 мин), примесь В – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками силденафила и примеси B должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (Б):

- *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.

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙3∙100∙20∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙100∙10∙5∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙29,27},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | 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:*

- любая примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей – не более 0,7 %.

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.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объем пробы |  | 5 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙20∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙5∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙11,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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».