МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Варденафила гидрохлорид тригидрат** |  | **ФС** |
| **Варденафил** |  |  |
| **Vardenafili hydrochloridum trihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 5-Метил-2-{5-[(4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил]-2-этоксифенил}-7-пропил-3*H*-имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-она гидрохлорид тригидрат |
|  |
| C23H32N6O4S·HCl·3H2O | М.м. 579,1 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % варденафила гидрохлорида C23H32N6O4S∙HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или слегка желтоватый или коричневатый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в этаноле, мало растворим в воде, практически нерастворим в гептане.

Подлинность

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика варденафила на хроматограмме раствора стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Все растворы защищают от действия света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,7 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 1,3 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца варденафила для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь A), растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь A: 5,7-диметил-2-{5-[(4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил]-2-этоксифенил}-3*H*-имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-он, CAS 2169247-39-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 3,0 мм, кремнийорганический полимер, аморфный, октадецилсилильный с полярными мостиками, эндкепированный, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °C; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 242 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 80 | 20 |
| 2–22 | 80 → 25 | 20 → 75 |
| 22–27 | 25 | 75 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Варденафил – 1 (около 16 мин); примесь A – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу варденафила для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и варденафила должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 8,8 до 10,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 60 мг (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Суспендируют 0,5 г субстанции в 20 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,05 М, перемешивают в течение 15 мин и, при необходимости, фильтруют.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**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 50 мл помещают 15,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата:

- *фактор асимметрии пика (AS)* варденафила должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика варденафила должно быть не более 0,85 % (6 введений).

Содержание варденафила гидрохлорида C23H32N6O4S∙HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙15∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙15∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика варденафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика варденафила на хроматограмме раствора стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца варденафила гидрохлорида тригидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание варденафила гидрохлорида в стандартном образце варденафила гидрохлорида тригидрата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение.** В герметично закрытой упаковке.