МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силденафила цитрат, таблетки диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Силденафил, таблетки диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Sildenafili citratis tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат силденафила цитрат, таблетки диспергируемые в полости рта. 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 основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика силденафилана хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (раздел «Количественное определение»).

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 7 мл триэтиламина в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0±0,1. 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.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают0,5 л метанола, прибавляют 8,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,25 г силденафила, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 150 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* Около 35 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 56 мг стандартного образца силденафила цитрата, прибавляют 1,0 мл смеси муравьиная кислота безводная—водорода пероксид 1:2 и перемешивают. Через 30 мин доводят объём полученного раствора ПФ до метки. Полученный 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 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 |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Силденафил – 1 (около 7,1 мин), примесь В – около 1,26.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками силденафила и примеси 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 3000 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5∙4∙250∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙100∙100∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙70,24} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *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 0,2 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 0,1 мл триэтиламина в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг силденафила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* Около 35 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 15 мин. |

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);

*– 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2∙100∙50∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙50∙2∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙1,424}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *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. |

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