МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силденафила цитрат, спрей для приёма внутрь дозированный** |  | **ФС** |
| **Силденафил, спрей для приёма внутрь дозированный** |  |  |
| **Sildenafili citratis spray orale divisum** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат силденафила цитрат, спрей для приёма внутрь дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит силденафила цитрата в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества силденафила C22H30N6O4S.

**Описание.** Прозрачная жидкость жёлтого или зеленовато-жёлтого цвета.

**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»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 или GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 7 мл триэтиламина в 900 мл воды, доводят рН 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.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят ПФ до концентрации силденафила около 0,8  мг/мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 70 мг стандартного образца силденафила цитрата, прибавляют 1,0 мл смеси муравьиная кислота безводная—водорода пероксид 1:2, перемешивают, оставляют на 30 мин 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. Полученный раствор содержит силденафила цитрат и примесь В.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения 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 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 290 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания пика силденафила. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Силденафил – 1 (около 10 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 В должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

˗ площадь пика любой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

˗ суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность массы дозы.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

**Количество доз в упаковке.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую 84 мг силденафила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* Около 59 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ПФ 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.

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 менее 0,8 и не более 1,5;

– *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 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙10∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙1,428}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика силденафила на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата; |
|  | *a*1 | **–** | масса препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца силденафила цитрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание силденафила цитрата в стандартном образце силденафила цитрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса дозы (раздел «Однородность массы дозы»), г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество силденафила в одной дозе, мг; |
|  | *474,6* | **–** | молекулярная массасилденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

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