МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силденафила цитрат, таблетки шипучие** |  | **ФС** |
| **Силденафил, таблетки шипучие** |  |  |
| **Sildenafili citratis tabulettae effervescentes** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат силденафила цитрат, таблетки шипучие. 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»).

**Распадаемость.** Не более 5 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

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

*Растворитель. К* 1 л воды прибавляют 2 мл фосфорной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,78 г аммония карбамата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг силденафила, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 5 мин.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата (А).* Около 8,78 мг (точная навеска) стандартного образцасилденафила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца силденафила цитрата (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси В, прибавляют 8 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 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 20 мл помещают 10 мг стандартного образца силденафила цитрата, прибавляют 5 мл растворителя, 10 мл раствора стандартного образца примеси В, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 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 |  | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 45 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объем пробы |  | 15 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-2 | 15 | 85 |
| 2-6 | 15→32 | 85→68 |
| 6-12 | 32→35 | 68→65 |
| 12-15 | 35→45 | 65→55 |
| 15-18 | 45 | 55 |
| 18-20 | 45→70 | 55→30 |
| 20-22 | 70 | 30 |
| 22-27 | 70→15 | 30→85 |

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 15 мин), примесь В – около 0,53.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и силденафила должно быть не менее 15,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (Б):

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) силденафила должен быть не более 1,2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика силденафила должно быть не более 10,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику силденафила, должна составлять не менее 20000 теоретических тарелок.

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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙100∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙17,56} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 масса силденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь В – не более 0,8 %;

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

– сумма примесей (кроме примеси В) – не более 0,5 %.

Не учитывают пики примесей, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**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*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 295 нм. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-2 |  35 | 65 |
| 2-5 | 35→65 | 65→35 |
| 5-6 | 65 | 35 |
| 6-8 | 65→35 | 35→65 |

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 1,2;

– *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 15000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙474,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙666,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5,695}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 массасилденафила; |
|  | *666,7* | **–** | молекулярная масса силденафила цитрата. |

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