**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силденафила цитрат** |  | **ФС.2.1.0570** |
| **Силденафил** |  |  |
| **Sildenafili citras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H30N6O4S·C6H8O7 | М.м. 666,70 |
| [171599-83-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Метил-5-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-2-этоксифенил}-3-пропил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1).

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % силденафила цитрата C22H30N6O4S·C6H8O7 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Слегка гигроскопичен.

**Растворимость**. Мало растворим в метаноле и воде, практически нерастворим в гексане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца силденафила цитрата.

ИСПЫТАНИЯ

**Родственные примеси**

***1. Примесь Е.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254,2–10 мкм.

*Подвижная фаза (ПФ*). Аммиака раствор концентрированный 32 %—спирт 96 %—этилацетат—метиленхлорид 1:20:30:50.

*Растворитель.* Аммиака раствор концентрированный 32 %—вода—метанол 5:25:75.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 35 мг (точная навеска) субстанции в 2,0 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца примеси Е*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 7 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е (1*H*-имидазол, [288-32-4]), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси Е и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Е.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (175 мкг), раствора сравнения (0,175 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают, (предварительно насыщенную, в течение 1 ч), в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и выдерживают при температуре 100–105 °С в течение 15 мин. Пластинку обрабатывают парами йода до образования светло-коричневого окрашивания и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны обнаруживаться две разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции примеси Е на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

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

Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 7 мл триэтиламина в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 35 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 35 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца силденафила цитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации примеси В.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 70 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 1,0 мл смеси муравьиная кислота безводная—водорода пероксид 1:2, выдерживают в течение 10 мин и доводят объём раствора ПФ до метки (раствор содержит силденафила цитрат и примесь В).

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора силденафила цитрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 1-метил-5-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-2-этоксифенил}-3-(2-метилпропил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он [1391053-95-4].

Примесь В: 1-метил-4-[3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксибензолсульфонил]пиперазин 1-оксид [1094598-75-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика силденафила. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца силденафила цитрата, раствор стандартного образца примеси А, раствор для идентификации примеси В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Силденафил ˗ 1 (около 7 мин), примесь А ˗ около 1,7; примесь В ˗ около 1,2;

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют хроматограммы раствора стандартного образца примеси А и раствора для идентификации примеси В.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для идентификации примеси В *разрешение (RS)* между пиками силденафила и примесью В должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех неидентифицированных примесей (кроме примеси А) не должна превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (не более 0,3 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 2,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца силденафила цитрата (не более 0,5 %).

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

**Вода.** Не более 2,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 35 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца силденафила цитрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 35 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца силденафила цитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 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 *относительное стандартное отклонение* площади пика силденафила должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание силденафила цитрата C22H30N6O4S·C6H8O7 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.