МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тадалафил** |  | **ФС.2.1.0579** |
| **Тадалафил** |  |  |
| **Tadalafilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H19N3O4 | М.м. 389,40 |
| [171596-29-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6*R*,12a*R*)-6-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-2-метил-2,3,6,7,12,12a-гексагидропиразино[1ʹ,2ʹ:1,6]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-дион.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % тадалафила C22H19N3O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**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 тадалафила.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тадалафила на хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила (раздел «Родственные примеси. Примеси А, В, С»).

ИПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +78 до +84 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диметилсульфоксиде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Примеси А, В, С*

*Растворитель.* Ацетонитрил—гексан—2-пропанол 20:40:40.

*Подвижная фаза (ПФ).* Гексан—2-пропанол 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тадалафила.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца тадалафила, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем 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 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 40 мл растворителя, прибавляют 1 мл тетрабутиламмония гидросида раствора 27 % в метаноле, перемешивают и выдерживают в течение 20 мин, прибавляют 1 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора, и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (6*R*,12а*S*)-6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метил-2,3,6,7,12,12a- гексагидропиразино[1ʹ,2ʹ:1,6]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-дион [171596-27-3].

Примесь В: (6*S*,12a*S*)-6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метил-2,3,6,7,12,12a-гексагидропиразино[1ʹ,2ʹ:1,6]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-дион [629652-72-8].

Примесь С: (6*S*,12a*R*)-6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метил-2,3,6,7,12,12a-гексагидропиразино[1ʹ,2ʹ:1,6]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-дион [171596-28-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель, модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилазой, для хиральной хроматографии 10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,75 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,2-кратное от времени удерживания пика тадалафила. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тадалафил – 1 (около 11 мин), примесь A – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и тадалафилом должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 1,5 площади 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 %).

***Другие примеси***

Не используют ультразвук для приготовления растворов.

*Растворитель.* Ацетонитрил—2-пропанол 50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 900 мл воды и 1,0 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг субстанции, растворяют в 50 мл растворителя. Прибавляют 1 мл тетрабутиламмония гидроксида раствор 27 % в метаноле, перемешивают и выдерживают в течение 40 мин, прибавляют 1 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 285 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 85 | 15 |
| 3–30 | 85 → 5 | 15 → 95 |
| 30–33 | 5 | 95 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тадалафил – 1 (около 16 мин), примеси A и С – около 1,03.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примесей А+С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примесей А+С и тадалафилом должно быть не менее 3,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную 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 %). Не учитывают любые пики, обусловленные примесью А и/или С.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме при температуре 105 °С в течение 3 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Ацетонитрил—ПФА—45:55.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца тадалафила.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тадалафила, растворяют в 50 мл ацетонитрила, и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания тадалафила (около 4,5 мин). |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца тадалафила.

Содержание тадалафила C22H19N3O4 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тадалафила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика тадалафила на хроматограмме раствора стандартного образца тадалафила; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца тадалафила, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание тадалафила в фармакопейном стандартном образце тадалафила, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.