

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

CITRATO DE SILDENAFIL

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 113015)

5-[2-Etoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona dihidrogeno 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

$C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$

P. Mol.: 666,7

Descripción: polvo cristalino blanco.

ENSAYOS COLABORATIVOS

Límite de imidazol por cromatografía en capa delgada:

Cantidad de participantes: 3

Fase fija: cromatofolio de gel de sílice 60 F₂₅₄, Merck Art. 1.05554.0001.

Fase móvil: cloruro de metileno - acetato de etilo - alcohol de 96° - amoníaco concentrado (50:30:20:1).

Disolvente de la muestra y del testigo de impureza: metanol - agua - amoníaco concentrado (75:25:5).

Volumen sembrado de las soluciones: 10 µl

Sustancia A (muestra): Citrato de Sildenafil

Concentración de la solución A: 17,5 mg/ml

Cantidad sembrada a: 175 µg

Sustancia B (testigo de posible impureza): Imidazol

Concentración de la solución B: 17,5 µg/ml

Cantidad sembrada b: 0,175 µg

Condiciones de desarrollo: cámara saturada durante 1 hora.

Corrida de 15 cm a partir del punto de siembra

Reveladores: luz U.V. de 254 nm y vapores de yodo.

Resultado:

Rf de la mancha principal \cong 0,61

Rf de la mancha correspondiente al testigo de imidazol \cong 0,44

Para las cantidades sembradas a) y b), con luz U.V. de 254 nm como así también reveladas con vapores de yodo, se detectan las manchas correspondientes.

Para la cantidad sembrada de a), con ambos reveladores no se detectan manchas secundarias, consecuentemente la eventual presencia de imidazol sería menor a 0,1 %.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia.

Columna: C18; longitud 15 cm; diámetro interno 3,9 mm; diámetro de partícula 5,0 µm.

Longitud de onda: 290 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución reguladora de pH 3,0 – metanol – acetonitrilo (58:25:17).

Preparación de la solución reguladora de pH 3,0: agregar 7 ml de trietilamina a aproximadamente 900 ml de agua bidestilada. Ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico completar a 1 litro con el mismo disolvente y mezclar.

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Disolvente de la muestra y de los testigos: fase móvil.

Muestra: Citrato de Sildenafil

Concentración de la muestra: 0,7 mg/ml.

Testigo de Impureza A: 5-[2-Etoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-1-metil-3-(2-metoxipropil)-1,6-dihidro-7 H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

Concentración de la solución testigo: 0,0075 mg/ml

Solución de referencia: solución diluida de Citrato de Sildenafil

Concentración: 0,0014 mg/ml.

Volumen inyectado para todas las soluciones: 20 µl.

Resultado: se detecta la presencia de dos impurezas.

	Tiempo de retención relativo promedio	% área respecto de la solución de referencia
Impureza no identificada	0,14	0,015
Impureza no identificada	0,52	0,013
Impureza B	1,18	no detectada
Impureza A	1,72	no detectada

Impurezas totales estimadas: 0,03 %. (Determinaciones efectuadas: 15, cantidad de participantes: 4).

Valoración: 100,0 % calculado sobre la sustancia anhidra. (Determinaciones efectuadas: 12; coeficiente de variación: 0,1 %; cantidad de participantes: 3).

Método: titulación potenciométrica en medio no acuoso con solución de ácido perclórico 0,1 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente de la muestra y del patrón primario: ácido acético glacial.

Volumen de disolvente para la muestra y para el patrón primario: 70 ml.

Equipo: titulador automático.

Se efectuaron las correcciones por blancos tanto para la valoración de la solución titulante, como así también para la valoración de la sustancia.

Precauciones: durante todo el procedimiento, no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

ENSAYOS COMPLEMENTARIOS

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,0045 % p/v en el disolvente.

Disolvente: agua – metanol (70:30).

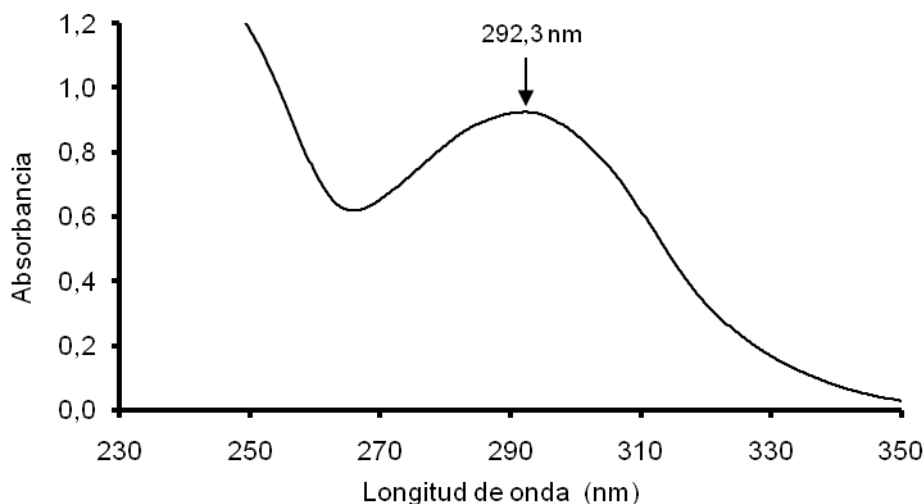
Blanco: disolvente.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1.

Barrido U.V. entre 230 y 350 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo U.V. 2101 PC.



Absorbancia:

Concentración de las soluciones, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

λ : 292,3 nm

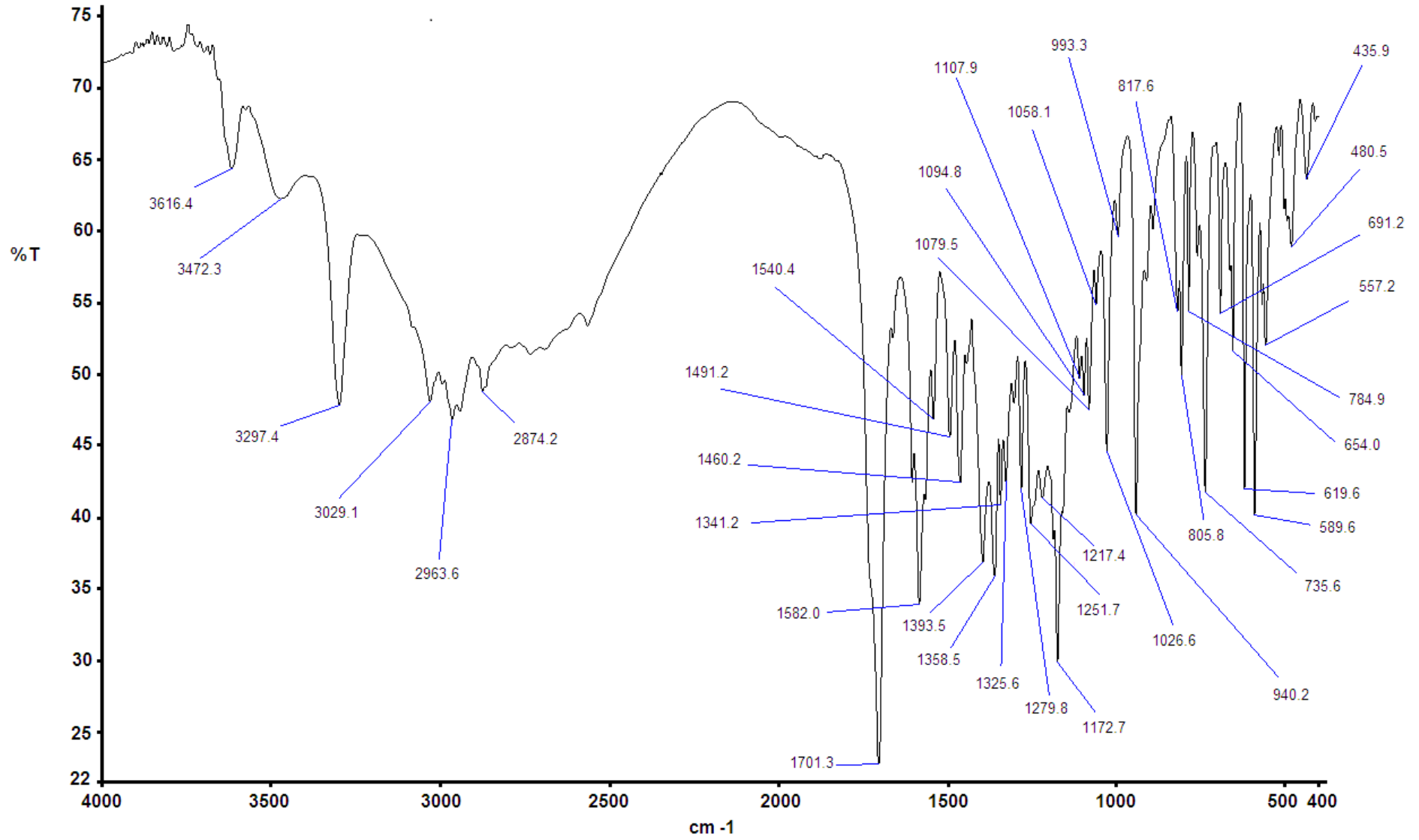
$A = 0,908$ (Determinaciones efectuadas: 5; coeficiente de variación: 0,5 %).

Nota: la lectura de cada solución se realizó 20 minutos después de su preparación.

ANTES DE USAR:

DETERMINAR EL CONTENIDO DE AGUA POR COULOMBIMETRIA O KARL FISCHER.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en ambiente de baja humedad



Sildenafil citrato – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina