**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ацикловир, лиофилизат для ФС**

**для приготовления раствора для инфузий**

**Ацикловир, лиофилизат для**

**для приготовления раствора для инфузий**

**Aciclovir, lyophilisatum pro solutione infusionali Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ацикловира C18H11N5O3 в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белая или белая с желтоватым оттенком пористая масса.

**Время растворения**. Не более 3 мин.

Содержимое флакона растворяют в соответствующем объеме воды для инъекций, указанном в инструкции по медицинскому применению (2,5 % раствор ацикловира в воде для инъекций).

Подлинность. *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр препарата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ацикловира.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора препарата, приготовленного в испытании «Время растворения», не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 10,5 до 12,0 (2,5 % раствор ацикловира, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Растворы используют свежеприготовленными*.

*Подвижная фаза А* (*ПФА*). 10 мл уксусной кислоты ледяной помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют любым удобным способом.

*Подвижная фаза Б* (*ПФБ*). Метанол.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, содержащую около 0,25 г ацикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 7 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ А до метки.

*Раствор стандартного образца ацикловира*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ацикловира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФА до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца гуанина*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гуанина помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 50 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5 мг стандартного образца ацикловира и 5 мг пурина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности системы*. 1,0 мл раствора стандартного образца ацикловира помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 22±2 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 | 100 | 0 | Уравновешивание |
| 0‒15 | 100 | 0 | Изократический режим |
| 15‒45 | 100→65 | 0→35 | Линейный градиент |
| 45‒46 | 65→100 | 35→0 | Линейный градиент |
| 46‒56 | 100 | 0 | Уравновешивание |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, растворы стандартных образцов ацикловира и гуанина.

*Времена удерживания соединений*. Гуанин – около 7 мин, ацикловир – около 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием растворов стандартных образцов ацикловира и гуанина) проводят в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная для пиков ацикловира и гуанина, должна быть не менее 1500 т.т.;

- *фактор асимметрии* пиков ацикловира и гуанина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пиков ацикловира и гуанина должно быть не более 2 % (5 определений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* между пиками ацикловира и гуанина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности системы *отношение «сигнал/шум»* должно быть не менее 10.

Содержание гуанина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гуанина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гуанина на хроматограмме раствора стандартного образца гуанина; |
|  | *a*1 | – | количество ацикловира в навеске препарата, взятой для приготовления испытуемого раствора, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца гуанина, мг; |
|  | *P* | – | содержание гуанина в стандартном образце гуанина, %. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора стандартного образца ацикловира; |
|  | *a*1 | – | количество ацикловира в навеске препарата, взятой для приготовления испытуемого раствора, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца ацикловира, мг; |
|  | *P* | – | содержание ацикловира в стандартном образце ацикловира, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

- гуанин – не более 1,0 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Вода**. Не более 7,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) препарата.

**Масса содержимого упаковки**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг ацикловира (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Хроматография», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворы используют свежеприготовленными*.

*Подвижная фаза* (*ПФ*). 10 мл уксусной кислоты ледяной помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют любым удобным способом.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, содержащую около 60 мг ацикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ацикловира помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором натрия гидроксида до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 22±2 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | двукратное от времени удерживания пика ацикловира на хроматограмме раствора стандартного образца. |

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартного образца) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику ацикловира, должна быть не менее 3000 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика ацикловира должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацикловира должно быть не более 2,0 %.

Содержание ацикловира C18H11N5O3 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца ацикловира, мг; |
|  | *P* | – | содержание ацикловира в стандартном образце ацикловира, %; |
|  | *W* | – | содержание воды в стандартном образце ацикловира, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ацикловира в одном флаконе, мг. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.