МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ацикловир, крем для местного и ФС**

**наружного применения**

**Ацикловир, крем для местного и**

**наружного применения**

**Aciclovir, cremor ad usum**

**localem et externum Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацикловир, крем для местного и наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ацикловира C18H11N5O3.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

**Подлинность**. *1.* *Спектрофотометрия*. Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 255 нм и плечо при 274 нм.

*Испытуемый раствор*. Хорошо перемешанную навеску препарата, содержащую 7,5 мг ацикловира, смешивают с 50 мл 0,5 М раствора серной кислоты. Встряхивают с 50 мл этилацетата, оставляют до разделения слоев и отбрасывают нижний прозрачный водный слой. Промывают органический слой с помощью 20 мл 0,5 М раствора серной кислоты, доводят объем объединенных экстрактов и водного слоя 0,5 М раствором серной кислоты до 100 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10 мл полученного фильтрата разводят водой до 50 мл.

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

**Размер частиц**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Мази».

**pH**. От 5,0 до 9,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. К навеске препарата, содержащей 25 мг ацикловира, прибавляют 50 мл воды, нагревают на кипящей водяной бане при перемешивании до полного расплавления, охлаждают до комнатной температуры и измеряют pH водного извлечения.

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

*Фосфатный буферный раствор pH 3,1*. 3,48 г дикалия гидрофосфата растворяют в 1 л воды и доводят pH полученного раствора до 3,1 фосфорной кислотой.

*Фосфатный буферный раствор pH 2,5*. 3,48 г дикалия гидрофосфата растворяют в 1 л воды и доводят pH полученного раствора до 2,5 фосфорной кислотой.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Фосфатный буферный раствор pH 3,1 – ацетонитрил 99:1.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфатный буферный раствор pH 2,5 – ацетонитрил 1:1.

*Растворитель*. Вода – диметилсульфоксид 1:4.

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, содержащую 25 мг ацикловира, диспергируют с 10 мл диметилсульфоксида, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до 25 мл и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца*. 5 мг стандартного образца ацикловира для проверки пригодности системы (содержит примеси A, B, J, K, N, O и P) помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 1 мл диметилсульфоксида и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы А.* 0,3 мг стандартного образца ацикловира для идентификации примесей (содержит примеси C и I) растворяют в 0,2 мл диметилсульфоксида и доводят объем раствора водой до 1,0 мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы Б.* 0,004 мг стандартного образца ацикловира для идентификации примесей (содержит примеси F и G) растворяют в 1,0 мл раствора стандартного образца.

Примечание.

Примесь A: {[(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этил}ацетат, CAS 102728-64-3;

Примесь В: 2-Амино-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 73-40-5;

Примесь С: 2-Амино-7-(2-гидроксиэтокси)метил-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 91702-61-3;

Примесь F: *N*-{2-Амино-9-(2-гидроксиэтокси)метил-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}ацетамид, CAS 110104-37-5;

Примесь G: {[(2-Ацетамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этил}ацетат, CAS 75128-73-3;

Примесь I: 2-Амино-7-({2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этокси}метил)-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 1797832-75-7;

Примесь J: 9,9'-[Этан-1,2-диилбис(оксиметилен)]бис(2-амино-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он), CAS 166762-90-9;

Примесь К: 2,2'-(Метиленазан-1,1-диил)бис{9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он}, CAS 1797131-64-6;

Примесь N: неизвестная структура;

Примесь О: неизвестная структура;

Примесь Р: 2-Амино-9-(2-гидроксиэтил) -1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 23169-33-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм;  |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–5 | 100 | 0 | Изократический |
| 5–27 | 100→80 | 0→20 | Линейный градиент |
| 27–40 | 80 | 20 | Изократический |
| 40–46 | 80→100 | 20→0 | Уравновешивание |

Хроматографируют растворы для проверки пригодности хроматографической системы А и Б.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы А *разрешение* (*R*) между пиками примеси С и ацикловира должно быть не менее 1,5;

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы Б *разрешение* (*R*) между пиками примеси F и примеси А, а также между пиками примеси K и примеси G должно быть не менее 1,5.

*Относительные времена удерживания соединений*. Ацикловир – 1 (около 13 мин); примесь В около 0,4; примесь Р около 0,7; примесь С около 0,9; примесь N около 1,37, примесь O около 1,42; примесь I около 1,57; примесь J около 1,62; примесь F около 1,7; примесь А около 1,8; примесь К около 2,5; примесь G около 2,6.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчета содержания примеси I площадь пика примеси I умножается на 1,5.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Допустимое содержание примесей:*

- площадь пика примеси В должна быть не более 5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси А должна быть не более 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси О должна быть не более 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- сумма площадей пиков неидентифицированных примесей должна быть не более 10-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики менее 0,1 %.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Хроматография», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, содержащую около 25 мг ацикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл диспергируют с 10 мл диметилсульфоксида, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца ацикловира помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙1∙P∙25∙10}{S\_{0}∙10∙5∙10∙a\_{1}∙1∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ацикловира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца ацикловира, мг; |
|  | *P* | – | содержание ацикловира в стандартном образце ацикловира, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ацикловира в препарате, г/г. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.