|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ганцикловир** |  | **ФС** |
| **Ганцикловир** |  |  |
| **Ganciclovirum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 2-Амино-9-{(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он | |
|  | |
| C9H13N5O4 | М.м. 255,23 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ганцикловира C9H13N5O4 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\* Гигроскопичный.

**Растворимость.** Растворим в разведённых растворах минеральных кислот и щелочей, мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

\* Обладает полиморфизмом.

**Подлинность**

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

Если спектры различаются, 0,1 г испытуемой субстанции и стандартного образца растворяют в воде при 80 ºС, охлаждают на ледяной бане, фильтруют, высушивают осадок при температуре 105 ºС в течение 3 ч и записывают спектры.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца.

Прозрачность раствора. Раствор 1,25 мг субстанции в 25 мл натрия гидроксида растворе 1 М, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.* Растворяют в воде 0,5 г трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора водой до 1000,0 мл.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,05 % 1:1.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости используют ультразвуковую ванну, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки*.*

*Р*аствор стандартного образца ганцикловира. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг стандартного образца ганцикловира, растворяют в ПФ, при необходимости используют ультразвуковую ванну, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки*.*

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Содержимое виалы стандартного образца для идентификации примесей ганцикловира (содержащего примеси А, В, С, D, Е и F ганцикловира) растворяют в 1,0 мл раствора стандартного образца ганцикловира.

Примечание.

Примесь А: 2-амино-9-{(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он; CAS 1797982-93-4;

примесь В: [(2*RS*)-2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил]ацетат; CAS 88110-89-8;

примесь С: 2-амино-9-({[(2*RS*)-1-гидрокси-3-хлорпропан-2-ил]окси}метил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он; CAS 108436-36-8;

примесь D: 2-амино-9-({(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метокси}метил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он; CAS 1346598-14-8;

примесь Е: 2-амино-9-{(2,3-дигидроксипропил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он; CAS 86357-09-7;

примесь F (гуанин): 2-амино-1,7-дигидро-6*Н*-пурин-6-он; CAS 73-40-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, сильный катионит; 10 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 ºС; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2,5-кратное от времени удерживания ганцикловира. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор сравнения.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартного образцу для идентификации пиков примесей.

*Относительное время удерживания соединений.* Ганцикловир – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,60; примесь В – около 0,67; примесь С – около 0,71; примесь D – около 0,80; примесь Е – около 0,90; примесь F – около 2,00.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 1,3; примесь F- 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*– разрешение (R)* между пиками ганцикловира и примеси Е должно быть не менее 1,4;

*– отношение максимум/минимум* (*p/v*) для пика ганцикловира должно быть не менее 5;

*– фактор асимметрии пика* (*AS*) ганцикловира должен быть не более 1,4;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика ганцикловира должно быть не более 1,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику ганцикловира, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F не должна превышать четырехкратную площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика примеси В не должна более чем в два раза превышать площадь пика основного вешества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пиков примесей А, С, D и Е не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,3 площади пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,03 %).

**Вода**. Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», способ 2). Для определения воды используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии сОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,84 ЕЭ на 1 мг ганцикловира (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для определения 0,5 мг ганцикловира растворяют в 1 мл воды.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости используют ультразвуковую ванну, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки*.*В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Р*аствор стандартного образца ганцикловира. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг стандартного образца ганцикловира, растворяют в ПФ, при необходимости используют ультразвуковую ванну, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки*.*В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ганциловира.

Содержание ганцикловира C9H13N5O4 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ганцикловира на хроматограмме раствора стандартного образца ганцикловира; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ганцикловира, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце ганцикловира, %. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке.

\* Приводится для ознакомления