|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Ganciclovirum lyophilisatum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Представляет собой стерильный лиофилизированный порошок ганцикловира с добавлением натрия гидроксида. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0% от заявленного количества ганцикловира C9H13N5O4 в пересчёте на безводное вещество.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 320 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца ганцикловира.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг субстанции, растворяют в 15 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,1 м и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца ганцикловира.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг стандартного образца ганцикловира, растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения*. Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

**Время растворения.** Не более 3 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**\*Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**\*pH**. От 10,8 до 11,4 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*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 25 мл помещают 15 мг препарата, растворяют в 15 мл ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки***.***

*Р*аствор стандартного образца ганцикловира. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг стандартного образца ганцикловира, растворяют в 15 мл ПФ, при необходимости используют ультразвуковую баню, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

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

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

Раствор для проверки чувствительность хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения Б 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; |
| 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, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*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 В – около 0,64; примесь Е – около 0,90; примесь F – около 2,40.

*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 чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ганцикловира должно быть не менее 10.

На хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы:

*- отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Е ганцикловира и ганцикловира должно быть не менее 5,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* ганцикловира должен быть не более 2,2;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика ганцикловира должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

На хроматограмме раствора сравнения Б относительное стандартное отклонение площади пика ганцикловира должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика основного вещества на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,05 %).

**Вода**. Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», способ 2). Для определения воды используют около 50 мг (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования**.Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,84 ЕЭ на 1 мг ганцикловира (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Испытуемый раствор.* Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 15 мг (точная навеска) лиофилизата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ганцикловира.

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

Содержание ганцикловира C9H13N5O4 в препарате, в процентах от заявленного количества (Х), вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙G∙255,2}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L∙277,2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1,086} ;$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|   | *S*0 | – | площадь пика ганцикловира на хроматограмме раствора стандартного образца ганцикловира; |
|   | *а*0 | – | навеска стандартного образца ганцикловира, мг; |
|   | *а1* | – | навеска лиофилизата, мг; |
|   | *L* | – | заявленное содержание ганцикловира в одном флаконе, мг |
|   | *W* | – | суммарное содержание воды в субстанции, %; |
|   | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце ганцикловира, %. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке.

\* Испытание проводят с восстановленным раствором.

\*\* Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.