МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Валганцикловира гидрохлорид ФС**

**Валганцикловир**

**Valgancicloviri hydrochloridum Вводится впервые**

[(2*RS*)-2-[(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил][(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноата] гидрохлорид (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C14H22N6O5·HCl | М. м. 390,82 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % валганцикловира гидрохлорида C14H22N6O5·HCl в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 2-пропаноле, ацетоне и гексане.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).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 валганцикловира гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков валганцикловира на хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в воде и доводят объём раствора до 2 мл тем же растворителем. Полученный раствор должен давать реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

***Примесь N***.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,5 г триэтиламина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Доводят значение рН полученного раствора трифторуксусной кислотой до 3,00±0,05, дегазируют.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают некоторое количество воды, добавляют 10,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С (Метоксиметилгуанина).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 2,0 мг (точная навеска) стандартного образца метоксиметилгуанина, и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют растворителем, добавляют 2,5 мл раствора стандартного образца примеси С, и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг (точная навеска) стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь N: [(2*RS*)-2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил][(2*S*)-3-метил-2-(метиламино)бутаноат], CAS 1401661-95-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель фенилсилильный для хроматографии**, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 93 | 7 |
| 10–20 | 93→70 | 7→30 |
| 20-25 | 70→93 | 30→7 |
| 25-30 | 93 | 7 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы испытуемый раствор и раствора стандартного образца примеси С.

*Относительные времена удерживания соединений.* Валганцикловир (второй пик) – 1 (около 7,5±1,5 мин), примесь N (относительно второго пика валганцикловира) – 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиком примеси С и первым пиком валганцикловира должно быть не менее 1,0;

– *разрешение* (*RS*) между двумя пиками валганцикловира должно быть не менее 1,0;

– *фактор асимметрии* *второго* *пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 1,3;

–*относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 10,0 %;

– *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная для второго пика валганцикловира, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для второго пика валганцикловира должно быть не менее 10.

Содержание примеси N в субстанции валганцикловира в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»)

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площади пика примеси умножаются на соответствующий поправочный коэффициент: примесь N – 0,83.

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь N – не более 0,3 %.

*Другие примеси.*

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 11,5 г аммония дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Доводят значение рН полученного раствора ортофосфорной кислотой до 2,80±0,05, дегазируют.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают некоторое количество воды, добавляют 10,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С (Метоксиметилгуанин).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе, добавляют 2,5 мл раствора стандартного образца примеси С, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 2-амино-9-{(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 82410-32-0.

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

Примесь С: (метоксиметилгуанин): 2-амино-9-(метоксиметил)-1,9-дигидро-6*Н*-пурин-6-он, CAS 1202645-50-8.

Примесь D: [(1*RS*)-1-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-2-гидроксипропил][(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноата] , CAS 1356932-18-7.

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

Примесь F: {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]пропан-1,3-диил}бис[(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноат], CAS 130914-71-5.

Примесь G: [(2*RS*)-2-{[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]метокси}-3-гидроксипропил][(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноат], CAS 1356932-88-1.

Примесь Н: структура не установлена.

Примесь I: структура не установлена.

Примесь J: [(2*RS*)-2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил]пропаноат, CAS 194159-18-7.

Примесь К, L, М: {метиленбис[азандиил(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-2,9-диил)метиленокси-3-гидроксипропан-2,1-диил]}[(2*S*, 2*S'*)-бис(2-амино-3-метилбутаноат) , CAS 1401661-96-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 3,5 мкм, размер пор – около 8 нм, содержание углерода 10 %; |
| Температура колонки | 27 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 92 | 8 |
| 5–15 | 92→80 | 8→20 |
| 15–30 | 80→30 | 20→70 |
| 30-35 | 30→92 | 70→8 |
| 35-40 | 92 | 8 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствора стандартного образца примеси С.

*Относительные времена удерживания соединений.* Валганцикловир (второй пик) – 1 (около 5 мин), примесь А – 0,42; примесь В – 0,28; примесь С– 0,81; примесь D – 1,26; примесь Е – 1,36; примесь F – 1,62, примесь G – 1,66; примесь Н – 1,47; примесь I – 1,52; примесь J – 2,09; примесь К – 2,49; примесь L – 2,52; примесь М – 2,54.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

–*разрешение* (*RS*) между пиком примеси С и первым пиком валганцикловира должно быть не менее 1,0;

–*разрешение* (*RS*) между двумя пиками валганцикловира должно быть не менее 3,0;

– *фактор асимметрии* *второго* *пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 1,5;

–*относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 5,0 %;

– *эффективность* *хроматографической колонки*, рассчитанная для второго пика валганцикловира должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для второго пика валганцикловира должно быть не менее 10.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А–0,7; примесь В–0,5; примесь Е – 0,8; примесь F – 1,4, примесь Н – 0,8; примесь I – 0,7; примесь J – 0,9.

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,5 %;

- примесь В – не более 0,25 %;

- примесь С – не более 0,30 %;

- примесь D – не более 0,50 %;

- примесь E – не более 0,15 %;

- примесь F – не более 0,10 %;

- примесь G – не более 0,25 %;

- примесь H – не более 0,10 %;

- примесь I – не более 0,10 %;

- примесь J – не более 0,15 %;

- примесь K – не более 0,10 %;

- примесь L – не более 0,10 %;

- примесь M – не более 0,10 %;

- единичная неидентиицированная примесь – не более 0,10 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,25 %;

- сумма примесей, а также примеси N – не более 3,0 %.

**Соотношение диастереомеров.** Определение проводят методом ВЭЖХ условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси», со следующими изменениями.

*Относительное время удерживания соединений.* Диастереомеры – 7,5±1,5.

Содержание диастереомеров в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{A}∙100}{S\_{А}+S\_{B}};$$

$$X=\frac{S\_{B}∙100}{S\_{А}+S\_{B}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{A}$$ | – | площадь пика R-эфира L-валина валганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SB* | – | площадь пика S-эфира L-валина валганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание:*

От 45:55 до 55:45.

**Энантиомерная чистота.** Не менее 97,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают некоторое количество воды, добавляют 10,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают воду, добавляют 10 мл хлорной кислоты, доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца D-валганцикловира.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца D-валганцикловира, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе, добавляют 2,5 мл раствора стандартного образца D-валганцикловира и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, **силикагель модифицированный оптически активным краун-эфиром для хиральной хроматографии (+), 5 мкм**; |
| Температура колонки | 27 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Последовательно хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствора стандартного образца D-валганцикловира.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

-*разрешение* (*RS*) между вторым пиком D-валинового эфира и первым пиком валганцикловира должно быть не менее 2,5;

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

–*относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 5,0 %;

– *эффективность* хроматографической колонки, рассчитанная для второго пика валганцикловира, должна составлять не менее 1800 теоретических тарелок.

Содержание энантиомеров в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{L}∙100}{(S\_{L}+S\_{D})}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{L}$$ | – | сумма площадей пиков валганцикловира (R и S эфира L-валина) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SD* | – | сумма площадей энантиомерных примесей (R и S эфира D-валина) на хроматограмме испытуемого раствора. |

**Вода.** Не более 8,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств, Метод 2). Растворяют 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 7:93.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца валганцикловира.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца валганцикловира, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 27 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

*Относительные времена удерживания соединений.* Валганцикловир (второй пик) – 1 (около 5 мин).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

– *разрешение* (*RS*) между первым пиком валганцикловира и пиком примеси С должно быть не менее 1,0;

– *разрешение* (*RS*) между двумя пиками валганцикловира диастереомеров должно быть не менее 3,0;

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

– *относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 1,0 %;

– *эффективность* хроматографической колонки, рассчитанная для второго пика валганцикловира, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание валганцикловира гидрохлорида C14H22N6O5·HCl в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика валганцикловира в виде суммы двух пиков валганцикловира диастереомеров на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика валганцикловира в виде суммы двух пиков валганцикловира диастереомеров на хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание валганцикловира гидрохлорида в стандартном образце валганцикловира гидрохлорида, %; |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

\*Информация приводится для справки.