МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валганцикловира гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Валганцикловир, таблетки** |  |  |
| **Valgancicloviri hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат валганцикловира гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит валганцикловира гидрохлорид C14H22N6O5·HCl в количестве эквивалентном не менее 93,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества валганцикловира C14H22N6O5.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида в области от 200 до 350 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 10 мг валганцикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,5 мг стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество валганцикловира, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки | 50 об/мин; |
| Время растворения | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации валганцикловира около 0,015 мг/мл. Срок годности раствора 24 ч при 25 °С.

*Раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида.* Около 22 мг (точная навеска) стандартного образца валганцикловира гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. Срок годности раствора 24 ч при 25 °С.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество валганцикловира C14H22N6O5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание валганцикловира гидрохлорида в стандартном образце валганцикловира гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валганцикловира в одной таблетке, мг; |
|  | *354,36* | **–** | молекулярная масса валганцикловира; |
|  | *390,82* | **–** | молекулярная масса валганцикловира гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) валганцикловира C14H22N6O5.

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).*Метанол—буферный раствор 70:930.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,0 мл хлористоводородной кислоты 1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,45 г валганцикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют около 800 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин при перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Срок годности раствора 48 ч при комнатной температуре.

*Раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца валганцикловира гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 48 ч при комнатной температуре.

*Раствор стандартного образца примеси N.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси N валганцикловира, прибавляют около 20 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, прибавляют около 25 мл растворителя, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси N и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание.

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

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

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

Примесь D (изовалганцикловир): [(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 E (моноацетоксиганцикловир): [(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 (бисвалиновый эфир ганцикловир): {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 (гомолог валганцикловира); [(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 N (моно-*N*-метил валинат ганцикловира): [(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;

Изомонохлорганцикловир (примесь C ганцикловира): 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.

*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 | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Валганцикловир (первый пик) – 1; валганцикловир (второй пик) – 1,07 (время удерживания пиков валганцикловира около 6,5-7,0 мин); примесь В – около 0,5; примесь А – около 0,66; примесь N (первый пик) – около 1,21; примесь N (второй пик) – около 1,30; примесь C – около 1,45; примесь D (первый пик) – около 1,55; примесь D (второй пик) – около 1,61; примесь F – около 2,13; примесь E – около 2,31; изомонохлорганцикловир – около 2,52; примесь G (первый пик) – около 2,69; примесь G (второй пик) – около 2,77.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между вторым пиком валганцикловира и первым пиком примеси N должно составлять не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида:

–*фактор асимметрии второго пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 3,0;

–*относительное стандартное отклонение* суммы площадей пиков валганцикловира должно быть не более 5,0 % (6 определений);

–*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по второму пику валганцикловира, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Примеси C, D, E, F, G, N и изомонохлорганцикловир не относятся к продуктам деструкции фармацевтической субстанции валганцикловира гидрохлорида. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 0,71; примесь B – 0,53.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | сумма площадей пиков валганцикловира на хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание валганцикловира гидрохлорида в стандартном образце валганцикловира гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество валганцикловира в одной таблетке, мг; |
|  | *354,36* | **–** | молекулярная масса валганцикловира; |
|  | *390,82* | **–** | молекулярная масса валганцикловира гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 2,0 %;

– примесь В – не более 1,0 %;

– единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

– сумма неидентифицированных примесей – не более 0,5 %;

– сумма всех примесей – не более 3,5 %.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объем раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 48 ч при комнатной температуре.

*Раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца валганцикловира гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 48 ч при комнатной температуре.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида:

– *фактор асимметрии второго пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 3,0;

– *относительное стандартное отклонение* суммы площадей пиков валганцикловира должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *относительное стандартное отклонение* времени удерживания пиков валганцикловира должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по второму пику валганцикловира, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание валганцикловира C14H22N6O5 в препарате в процентах от заявленного количества *(*Х*)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | сумма площадей пиков валганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | сумма площадей пиков валганцикловира на хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание валганцикловира гидрохлорида в стандартном образце валганцикловира гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество валганцикловира в одной таблетке, мг; |
|  | *354,36* | **–** | молекулярная масса валганцикловира; |
|  | *390,82* | **–** | молекулярная масса валганцикловира гидрохлорида. |

**Хранение.** Не требует специальных условий хранения.