МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валацикловира гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Валацикловир, таблетки** |  |  |
| **Valacicloviri hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит валацикловира гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества валацикловира C13H20N6O4.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика валацикловира на хроматограмме раствора стандартного образца валацикловира гидрохлорида (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 320 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца валацикловира гидрохлорида (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество валацикловира, 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: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до ожидаемой концентрации валацикловира около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца валацикловира гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца валацикловира гидрохлорида, растворяют в фосфорной кислоте разведенной 0,1 % и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до метки.

*Раствор сравнения*. Фосфорная кислота разведенная 0,1 %.

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

Количество валацикловира C13H20N6O4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙5∙324,34}{A\_{0}∙L∙200∙25∙360,80}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,9∙324,34}{A\_{0}∙L∙360,80},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца валацикловира гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца валацикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;  |
|  | *P* | **–** | содержание валацикловира гидрохлорида в стандартном образце валацикловира гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валацикловира в одной таблетке, мг; |
|  | *324,34* | **–** | молекулярная масса валацикловира; |
|  | *360,80* | **–** | молекулярная масса валацикловира гидрохлорида. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества валацикловира C13H20N6O4.

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

*Подвижная фаза.* Метанол—фосфорная кислота разведенная 0,1 % 50:950.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,5 г валацикловира, прибавляют 160 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают в течение 60 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % и фильтруют.

*Раствор стандартного образца валацикловира гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца валацикловира гидрохлорида, растворяют в фосфорной кислоте разведенной 0,1 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Ацикловир: 2-амино-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 59277-89-3;

D-Валацикловир: {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2*R*)-2-амино-3-метилбутаноат], CAS 142963-60-8.

D-Валацикловир является технологической примесью фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида и не относится к продуктам её деструкции. Она приводится для информации и не включается в расчёт содержания примесей.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель модифицированный оптически активным краун-эфиром для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 10 °С; |
| Скорость потока | 0,75 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика валацикловира.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца валацикловира гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания.* Валацикловир – 1 (около 4,5 мин); ацикловир – около 0,56; D-валацикловир – около 0,82.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца валацикловира гидрохлорида:

- *разрешение (RS)* между пиками D-валацикловира и валацикловира должно быть не менее 1,3;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) валацикловира должен быть не более 2,0;

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площадь пика ацикловира умножают на 0,71.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙25∙324,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙100∙360,80}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙324,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙360,80},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика валацикловира на хроматограмме раствора стандартного образца валацикловира гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца валацикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание валацикловира гидрохлорида в стандартном образце валацикловира гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валацикловира в одной таблетке, мг; |
|  | *324,34* | **–** | молекулярная масса валацикловира; |
|  | *360,80* | **–** | молекулярная масса валацикловира гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- ацикловир – не более 2,5 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Содержание валацикловира C13H20N6O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙25∙324,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙100∙360,80}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙324,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙360,80},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика валацикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика валацикловира на хроматограмме раствора стандартного образца валацикловира гидрохлорида; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца валацикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание валацикловира гидрохлорида в стандартном образце валацикловира гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валацикловира в одной таблетке, мг;  |
|  | *324,34* | **–** | молекулярная масса валацикловира; |
|  | *360,80* | **–** | молекулярная масса валацикловира гидрохлорида.  |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».