МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фамцикловир, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Фамцикловир, таблетки**  |  |  |
| **Famcicloviri tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фамцикловира C14H19N5O4.

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

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 4,00±0,05 фосфорной кислотой разведённой 20 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,25 г фамцикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 125 мл ПФА, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, периодически перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

*Стандартный раствор.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фамцикловира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца фамцикловира смеси для проверки пригодности системы (содержит примеси 8 и 9) в 10,0 мл ПФА.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси 3 гидрохлорида (CAS 246021-75-0) и 5 мг стандартного образца примеси 4, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура образца | 6 °С; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 50 | 95 → 75 | 5 → 25 |
| 50 – 60 | 75 | 25 |
| 60 – 65 | 75 → 95 | 25 → 5 |
| 65 – 75 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствордля идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Относительные времена удерживания (RRT) приведены в таблице.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | CAS | RRT |
| Примесь 2 | 2-амино-9-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)бутил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он | 39809-25-1 | Около 0,16 |
| Примесь 3 | 2-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диол | 104227-86-3 | Около 0,20 |
| Примесь 1 | *N*,*N*-диметилпиридин-4-амин | 1122-58-3 | Около 0,23 |
| Примесь 4 | {4-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-(гидроксиметил)бутил}ацетат | 104227-88-5 | Около 0,50 |
| Примесь 5 | {2-[2-(2-амино-7*H*-пурин-7-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат | 131266-15-4 | Около 0,85 |
| Фамцикловир |  |  | 1,00 |
| Примесь 6 | {2-[2-(2-ацетамидо-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат | - | Около 1,10 |
| - | - | - | Около 1,20 |
| Примесь 9 | {2-[2-(2-амино-6-хлор-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат | 97845-60-8 | Около 1,32 |
| Примесь 8 | {4-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-(ацетилокси)бутил}пропаноат | - | Около 1,35 |
| - | - | - | Около 2,00 |

Примеси 1, 2, 5, 6, 8, 9, а также примеси с RRT около 1,20 и около 2,00, являются технологическими примесями фармацевтической субстанции фамцикловира и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 9 и примеси 8 должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика фамцикловира не должно превышать 5,0 % (6 определений).

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙40}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фамцикловира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фамцикловира, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание фамцикловира в стандартном образце фамцикловира, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество фамцикловира в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь 4 - не более 1,0 %;

− любая другая примесь - не более 0,20 %;

− сумма примесей - не более 1,5 %.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 13,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде, доводят значение рН до 7,00±0,05 натрия гидроксида раствором 1 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 300:700.

*Растворитель.* Растворяют 13,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде, доводят значение рН до 4,50±0,05 натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой разведённой 20 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,5 г фамцикловира, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, периодически перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фамцикловира.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фамцикловира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика фамцикловира. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фамцикловира и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца фамцикловира:

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) фамцикловира должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика фамцикловира не должно превышать 2,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бозентана должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание фамцикловира C14H19N5O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙500∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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