**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фамцикловир** |  | **ФС** |
| **Фамцикловир** |  |  |
| **Famciclovirum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| {2-[2-(2-Амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат  |
|  |
| C14H19N5O4 | М.м. 321,33 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % фамцикловира C14H19N5O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, воде, хлороформе и метиленхлориде.

**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 фамцикловира.

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

**Температура плавления.** От 101 до 105 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

В зависимости от технологии синтеза применяют метод 1 или метод 2. Если возможными примесями являются примеси 1, 2, 7, 8 и 10, то используют метод 1, если примеси 11, 12, 14, 15, 18 и 19 − метод 2.

Примечание.

Примесь 1: *N*,*N*-диметилпиридин-4-амин, CAS 1122-58-3.

Примесь 2 (пенцикловир): 2-амино-9-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)бутил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 39809-25-1.

Примесь 3 (6-дезоксипенцикловир): 2-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диол, CAS 104227-86-3.

Примесь 4 (дезацетилфамцикловир): {4-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-(гидроксиметил)бутил}ацетат, CAS 104227-88-5.

Примесь 5 (*N*-7 изомер фамцикловира): {2-[2-(2-амино-7*H*-пурин-7-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат, CAS 131266-15-4.

Примесь 6 (*N*2-ацетилфамцикловир): {2-[2-(2-ацетамидо-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат.

Примесь 7 (дезоксихлорфамцикловир): {4-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-(хлорметил)бутил}ацетат.

Примесь 8 (пропионилфамцикловир): {4-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-(ацетилокси)бутил}пропаноат.

Примесь 9 (6-хлорфамцикловир): {2-[2-(2-амино-6-хлор-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат, CAS 97845-60-8.

Примесь 10 (6-алкиламинофамцикловир): (2-{2-[2-амино-6-({4-(ацетилокси)-3-[(ацетилокси)метил]бутил}амино)-9*H*-пурин-9-ил]этил}пропан-1,3-диил)диацетат.

Примесь 11 (фамцикловира малонат): диметил{2-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропандиоат}, CAS 122497-20-5.

Примесь 12 (ацетоксибутиламинопурин): [4-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)бутил]ацетат.

Примесь 13 (гидроксифамцикловир): {2-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-гидроксипропан-1,3-диил}диацетат, CAS 172645-79-3.

Примесь 14: метил[4-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)-2-[(ацетилокси)метил]бутаноат].

Примесь 15: {4-[2-(2-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-метилбутил}ацетат, CAS 174155-70-5.

Примесь 16 (*N*7-ацетилфамцикловир): {2-[2-(2-амино-7-ацетил-7*H*-пурин-9(8*H*)-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат.

Примесь 17 (6-метоксифамцикловир): {2-[2-(2-амино-6-метокси-9*H*-пурин-9-ил)этил]пропан-1,3-диил}диацетат, CAS 131266-11-0.

Примесь 18 (фамцикловир 8,*N*2-димер): [2-(2-{2-[1-{2-амино-9-[4-(ацетилокси)-3-[(ацетилокси)метил]бутил]-9*H*-пурин-8-ил}этил)амино]-9*H*-пурин-9-ил}этил)пропан-1,3-диил]диацетат, CAS 1797985-90-0.

Примесь 19 (фамцикловир 6,6-димер): {2,2′-[(2,2′-диамино-[6,6′-бипурин]-9,9′-диил)бис(этан-2,1-диил)]ди(пропан-1,3-диил)}тетраацетат.

Примесь 20: 1*H*-пурин-2-амин, CAS 452-06-2.

Примесь 21: 6-хлор-1*H*-пурин-2-амин, CAS 10310-21-1.

***1. Метод 1***

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фамцикловира помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 2 мг стандартного образца примеси 3 гидрохлорида (CAS 246021-75-0) и 6 мг стандартного образца примеси 4, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 35 | 95 → 70 | 5 → 30 |
| 35 – 40 | 70 | 30 |
| 40 – 42 | 70 → 95 | 30 → 5 |
| 42 – 50 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Фамцикловир – 1; примесь 1 – около 0,12; примесь 2 – около 0,16; примесь 3 – около 0,19; примесь 4 – около 0,51; примесь 5 – около 0,89; примесь 6 – около 1,05; примесь 7 – около 1,26; примесь 8 – около 1,32; примесь 9 – около 1,36; примесь 10 – около 1,83.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодностихроматографической системы:

− *разрешение (RS)* между пиками примеси 8 и примеси 9 должно быть не менее 1,5;

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) фамцикловира должен быть не более 1,5;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фамцикловира, должна составлять не менее 20000 теоретических тарелок.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,69; примесь 2 – 3,45; примесь 3 – 0,77; примесь 4 – 0,9; примесь 5 – 1,09; примесь 6 – 1,79; примесь 7 – 1,15; примесь 8 – 1,14; примесь 9 – 1,18; примесь 10 – 2,17.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙200∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фамцикловира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фамцикловира, мг; |
|  | *P* | − | содержание фамцикловира в стандартном образце фамцикловира, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь 4 - не более 0,60 %;

− примесь 2 - не более 0,50 %;

− каждая из примесей 3 и 4 - не более 0,20 %;

− каждая из примесей 8 и 9 - не более 0,15 %;

− примесь 1 - не более 0,05 %;

− любая другая примесь - не более 0,10 %;

− сумма примесей - не более 1,0 %;

***2. Метод 2***

***Примеси 20 и 21***

*Буферный раствор.* Растворяют 15,6 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде, доводят значение рН до 4,5±0,1 натрия гидроксида раствором 0,1 М, переносятв мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—метанол 400:600.

*Испытуемый раствор.* Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 20 и около 11 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 21 помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 1,6 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и 100 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 6 | 100 | 0 |
| 6 – 10 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 10 – 14 | 0 | 100 |
| 14 – 18 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 18 – 25 | 100 | 0 |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

− *разрешение (RS)* между пиками примеси 20 и примеси 21 должно быть не менее 5,0;

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси 20 и примеси 21 должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 20 и примеси 21 не должно превышать 5,0 % (6 определений);

− *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 20 и примеси 21 должно быть не менее 30.

Содержание примеси 20 и примеси 21 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙20∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙4000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси 20 и примеси 21, мг; |
|  | *P* | − | содержание соответствующей примеси в стандартном образце соответствующей примеси, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь 20 - не более 0,001 %;

− примесь 21 - не более 0,0005 %.

***Другие примеси***

*Буферный раствор.* Растворяют 3,85 г аммония ацетата в воде, доводят значение рН до 5,0±0,1 уксусной кислотой разведённой 42 %, переносятв мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 4,14 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде, доводят значение рН до 2,2±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносятв мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—ПФА 250:750.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 5:95.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 0,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Стандартный раствор.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фамцикловира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора буферным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 5 мг стандартного образца фамцикловира, растворяют в 0,1 мл ацетонитрила доводят объём раствора буферным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси 3, 5 мг стандартного образца примеси 4 и 4 мг стандартного образца примеси 15, растворяют в 5,0 мл ацетонитрила доводят объём раствора буферным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл первого полученного раствора, 1,0 мл второго полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель алкиламидный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 6 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 99,5 → 92 | 0,5 → 8 |
| 5 – 30 | 92 | 8 |
| 30 – 65 | 92 → 20 | 8 → 80 |
| 65 – 70 | 20 | 80 |
| 70 – 70,1 | 20 → 99,5 | 80 → 0,5 |
| 70,1 – 79 | 99,5 | 0,5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Фамцикловир – 1; примесь 3 – около 0,09; примесь 4 – около 0,28; примесь 11 – около 0,35; примесь 12 – около 0,41; примесь 13 – около 0,43; примесь 14 – около 0,54; примесь 5 – около 0,88; примесь 15 – около 0,94; примесь 16 – около 1,50; примесь 6 – около 1,67, примесь 17 – около 1,76; примесь 9 – около 2,01; примесь 18 – около 2,18; примесь 19 – около 2,29.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

− *разрешение (RS)* между пиками примеси 15 и фамцикловира должно быть не менее 0,6;

− пик примеси 3 полностью разделяется с пиками растворителей;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 3 не должно превышать 20,0 % (6 определений);

− *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 4 и примеси 15 не должно превышать 10,0 % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 3 – 0,71; примесь 4 – 0,9; примесь 11 – 0,9; примесь 12 – 0,77; примесь 5 – 1,45; примесь 15 – 0,83; примесь 16 – 2,17; примесь 6 – 1,81, примесь 17 – 5,56; примесь 9 – 1,51; примесь 19 – 1,89.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фамцикловира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фамцикловира, мг; |
|  | *P* | − | содержание фамцикловира в стандартном образце фамцикловира, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь 4 - не более 0,50 %;

− примесь 15 - не более 0,40 %;

− примесь 18 - не более 0,20 %;

− каждая из примесей 3, 4, 5, 11, 12 и 14 - не более 0,10 %;

− примесь 19 - не более 0,07 %;

− любая другая примесь - не более 0,06 %;

− сумма примесей - не более 0,8 %;

Не учитывают пики менее 0,03 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 60 °С.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 4,00±0,05 фосфорной кислотой разведённой 20 %, переносятв мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца фамцикловира.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фамцикловира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-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 фамцикловира должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание фамцикловира C14H19N5O4 в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество(*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙10∙2,5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙2,5∙100∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фамцикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фамцикловира на хроматограмме раствора стандартного образца фамцикловира; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца фамцикловира, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание фамцикловира в стандартном образце фамцикловира, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.