МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацикловир** |  | **ФС.2.1.0062** |
| **Ацикловир** |  |  |
| **Acyclovirum** |  | **Взамен ФС.2.1.0062.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H11N5O3 | М.м. 225,20 |
| [59277-89-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Амино-9-(2-гидроксиэтокси)метил-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % ацикловира C8H11N5O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

\*Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот и щелочных гидроксидов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца ацикловира.

СВОЙСТВА

**Прозрачность** **раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М  должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 6,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 1,0 г натрия декансульфоната, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 3,0 фосфорной кислотой концентрированной, прибавляют 40 мл ацетонитрила, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 10 мл смеси уксусная кислота ледяная—вода 1:4 и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор гуанина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7,0 мг гуанина (2-амино-1,7-дигидро-6*Н*-пурин-6-он [73-40-5]), растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора раствором гуанина до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика ацикловира. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор гуанина, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания* ацикловира – около 6,8 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиком ацикловира и гуанина должно быть не менее 15,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

На хроматограмме раствора гуанина:

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика гуанина не должна превышать площади пика гуанина на хроматограмме раствора гуанина (не более 0,7 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 6,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг ацикловира (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 1,0 мг/мл.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,52 мг ацикловира C8H11N5O3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.