МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валганцикловира гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0644** |
| **Валганцикловира гидрохлорид** |  |  |
| **Valgancicloviri hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H22N6O5·HCl | М.м. 390,82 |
| [175865-59-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(2*RS*)-2-[(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил][(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноата] гидрохлорид (1:1).

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % валганцикловира гидрохлорида C14H22N6O5·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в 2-пропаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 2 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

Сумма примесей, определённая методами 1 и 2 – не более 3,0 %.

***1. Примесь N***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,5 г триэтиламина в воде и доводят рН раствора трифторуксусной кислотой до 3,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,001 М.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С (Метоксиметилгуанина).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца метоксиметилгуанина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе, прибавляют 2,5 мл раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь N: [(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] [1401661-95-7].

Примесь С: (метоксиметилгуанин): 2-амино-9-(метоксиметил)-1,9-дигидро-6*Н*-пурин-6-он [1202645-50-8].

*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 | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 93 | 7 |
| 10–20 | 93 → 70 | 7 → 30 |
| 20–25 | 70 → 93 | 30 → 7 |
| 25–30 | 93 | 7 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Валганцикловир (второй пик) – 1 (около 7,5мин); примесь N (относительно второго пика валганцикловира) – около 1,2.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиком примеси С и первым пиком валганцикловира должно быть не менее 1,0;

- *разрешение* (*RS*) между двумя пиками валганцикловира должно быть не менее 1,0;

- *фактор асимметрии* *второго* *пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 1,3;

-*относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 10,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по второму пику валганцикловира, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси N в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Примесь N – не более 0,3 %.

***2. Другие примеси***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 11,5 г аммония дигидрофосфата в воде и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,80. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,001 М.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг субстанции растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С (Метоксиметилгуанин).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе, прибавляют 2,5 мл раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 2-амино-9-{(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [82410-32-0].

Примесь В: 2-амино-1,7-дигидро-6*Н*-пурин-6-он [73-40-5].

Примесь С: (метоксиметилгуанин): 2-амино-9-(метоксиметил)-1,9-дигидро-6*Н*-пурин-6-он [1202645-50-8].

Примесь D: [(1*RS*)-1-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-2-гидроксипропил][(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноата] [1356932-18-7].

Примесь Е: [(2*RS*)-2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил]ацетат [88110-89-8].

Примесь F: {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] [130914-71-5].

Примесь G: [(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] [1356932-88-1].

Примесь Н: структура не установлена.

Примесь I: структура не установлена.

Примесь J: [(2*RS*)-2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил]пропаноат [194159-18-7].

Примесь К, L, М: {метиленбис[азандиил(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-2,9-диил)метиленокси-3-гидроксипропан-2,1-диил]}[(2*S*, 2*S'*)-бис(2-амино-3-метилбутаноат) [1401661-96-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм, размер пор 8 нм, содержание углерода 10 %; |
| Температура колонки | 27 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 92 | 8 |
| 5–15 | 92 → 80 | 8 → 20 |
| 15–30 | 80 → 30 | 20 → 70 |
| 30–35 | 30 → 92 | 70 → 8 |
| 35–40 | 92 | 8 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Валганцикловир (второй пик) – 1 (около 5 мин); примесь В – около 0,28; примесь А – около 0,42; примесь С– около 0,81; примесь D – около 1,26; примесь Е – около 1,36; примесь Н – около 1,47; примесь I – около 1,52; примесь F – около 1,62; примесь G – около 1,66; примесь J – около 2,09; примесь К – около 2,49; примесь L – около 2,52; примесь М – около 2,54.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

-*разрешение* (*RS*) между пиком примеси С и первым пиком валганцикловира должно быть не менее 1,0;

-*разрешение* (*RS*) между двумя пиками валганцикловира должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии* *второго* *пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 1,5;

-*относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность* *хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по второму пику валганцикловира, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,7; примесь В – 0,5; примесь Е – 0,8; примесь F – 1,4; примесь Н – 0,8; примесь I – 0,7; примесь J – 0,9.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

- только одна примесь – не более 0,10%;

- примесь А – не более 1,5 %;

- примесь В – не более 0,25 %;

- примесь С – не более 0,30 %;

- примесь D – не более 0,50 %;

- примесь E – не более 0,15 %;

- примесь F – не более 0,10 %;

- примесь G – не более 0,25 %;

- примесь H – не более 0,10 %;

- примесь I – не более 0,10 %;

- примесь J – не более 0,15 %;

- примесь K – не более 0,10 %;

- примесь L – не более 0,10 %;

- примесь M – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,25 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Соотношение диастереомеров.** От 45:55 до 55:45. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Диастереомеры – около 7,5±1,5 мин.

Содержание диастереомеров в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формулам:

$$X=\frac{S\_{A}∙100}{S\_{А}+S\_{B}};$$

$$X=\frac{S\_{B}∙100}{S\_{А}+S\_{B}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{A}$$ | – | площадь пика R-эфира L-валина валганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SB* | – | площадь пика S-эфира L-валина валганцикловира на хроматограмме испытуемого раствора. |

**Энантиомерная чистота.** Не менее 97,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают воду, прибавляют 10 мл хлорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,001 М.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца D-валганцикловира.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца D-валганцикловира, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе, прибавляют 2,5 мл раствора стандартного образца D-валганцикловира и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель модифицированный оптически активным краун-эфиром для хиральной хроматографии (+), 5 мкм; |
| Температура колонки | 27 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между вторым пиком D-валинового эфира и первым пиком валганцикловира должно быть не менее 2,5;

- *фактор асимметрии* *второго* *пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 1,4;

-*относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность* *хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по второму пику валганцикловира, должна составлять не менее 1800 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{L}∙100}{(S\_{L}+S\_{D})} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{L}$$ | – | сумма площадей пиков валганцикловира (R и S эфира L-валина) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SD* | – | сумма площадей пиков энантиомерных примесей (R и S эфира D-валина) на хроматограмме испытуемого раствора. |

**Вода.** Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 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 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 80:920.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

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

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца валганцикловира гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания* второго пика валганцикловира – между 5 и 8,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между первым пиком валганцикловира и пиком примеси С должно быть не менее 1,0;

- *разрешение* (*RS*) между двумя пиками валганцикловира диастереомеров должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии* *второго* *пика* (*AS*) валганцикловира должен быть не более 1,4;

- *относительное стандартное отклонение* площади второго пика валганцикловира должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *эффективность* *хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по второму пику валганцикловира, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание валганцикловира гидрохлорида C14H22N6O5·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика валганцикловира в виде суммы двух пиков валганцикловира диастереомеров на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика валганцикловира в виде суммы двух пиков валганцикловира диастереомеров на хроматограмме раствора стандартного образца валганцикловира гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца валганцикловира гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание валганцикловира гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце валганцикловира гидрохлорида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке в защищённом от света месте.