**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ганцикловир** |  | **ФС.2.1.0695** |
| **Ганцикловир** |  |  |
| **Ganciclovirum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C9H13N5O4 | М.м. 255,23 |
| [82410-32-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Амино-9-{(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ганцикловира C9H13N5O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

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

\*Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот и щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ганцикловира.

Если спектры различаются, 0,1 г субстанции и фармакопейного стандартного образца ганцикловира по отдельности растворяют в 3,6 мл воды при 80 °С, охлаждают на ледяной бане, фильтруют, высушивают осадок при температуре 105 °С в течение 3 ч и записывают спектры.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ганцикловира.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг фармакопейного стандартного образца ганцикловира, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора должен соответствовать спектру раствора стандартного образца ганцикловира.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,25 г субстанции в 25 мл натрия гидроксида раствора 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 Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,05 % 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки*.*

*Раствор стандартного образца ганцикловира*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг фармакопейного стандартного образца ганцикловира, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки*.*

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом смеси примесей ганцикловира, содержащим примеси А, В, С, D, Е и F, растворяют в 1,0 мл раствора стандартного образца ганцикловира.

Примечание

Примесь А: 2-амино-9-{(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [1797982-93-4].

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

Примесь С: 2-амино-9-({[(2*RS*)-1-гидрокси-3-хлорпропан-2-ил]окси}метил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [108436-36-8].

Примесь D: 2-амино-9-({(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метокси}метил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [1346598-14-8].

Примесь Е: 2-амино-9-{(2,3-дигидроксипропил)окси]метил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [86357-09-7].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, сильный катионит; 10 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика ганцикловира. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ганцикловир – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,6; примесь В – около 0,67; примесь С – около 0,71; примесь D – около 0,8; примесь Е – около 0,9; примесь F – около 2,0.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D, E и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу смеси примесей ганцикловира.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы: *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Е и ганцикловира должно быть не менее 5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 1,3; примесь F – 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси F не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика ганцикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси В не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика ганцикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей А, С, D и Е не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика ганцикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика ганцикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика ганцикловира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,03 %).

**Вода**. Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции и в качестве растворителя метанол. Растворитель прибавляют до образования густой взвеси и заменяют после каждого титрования.

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии сОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,84 ЕЭ на 1 мг ганцикловира (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 0,5 мг ганцикловира в 1 мл воды для БЭТ.

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 10 мл муравьиной кислоты безводной, доводят объём раствора уксусной кислотой безводной до 60 мл и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,52 мг ганцикловира C9H13N5O4.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

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