







К.С. Архипова 
Е.Л. Ковалева 
А.Р. Фазылова 
А.С. Немцова 

Валацикловир: сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Архипова Ксения Сергеевна; arkhipovaks@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Отсутствие национальных требований, регламентирующих качество фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида в гидратной форме и лекарственных препаратов валацикловира, может вызывать затруднения у производителей лекарственных препаратов, а также у экспертов при проведении экспертизы материалов регистрационного досье. Для разработки нормативных документов, устанавливающих требования к качеству, необходимо выполнить анализ имеющихся фармакопейных требований к другим лекарственным средствам на основе валацикловира. В связи с этим представляется актуальным анализ фармакопейных требований к качеству фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида и лекарственных препаратов валацикловира для заявителей при подготовке регистрационного досье и экспертов при проведении экспертизы качества лекарственных средств.

ЦЕЛЬ. Анализ и обобщение требований к качеству лекарственных средств на основе валацикловира: фармацевтических субстанций в безводной и гидратной формах и препаратов в лекарственной форме «таблетки».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено сравнительное изучение требований к качеству фармацевтических субстанций валацикловира гидрохлорида, описанных в Государственной фармакопее Российской Федерации XV изд., в других фармакопеях (Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Фармакопее США (USP), Индийской (IP), Китайской (ChP), Японской (JP)), материалах регистрационных досье лекарственных препаратов валацикловира гидрохлорида в лекарственной форме «таблетки», описанных в монографиях BP, USP, IP, ChP, JP.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Валацикловира гидрохлорид – лекарственное средство, применяющееся при лечении герпесвирусных инфекций. В Государственный реестр лекарственных средств включены фармацевтические субстанции 6 производителей, 17 препаратов в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» (из них в ЕАЭС зарегистрировано 14). Фармакопейные статьи (монографии) на фармацевтическую субстанцию валацикловира гидрохлорида включена в Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд., Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, JP. Ph. Eur., BP, USP и IP устанавливают требования на безводную и гидратную формы валацикловира. В Ph. Eur. и BP профиль примесей безводной и гидратной форм валацикловира существенно различается, в других фармакопеях отличия только в содержании воды. Препарат валацикловира в лекарственной форме «таблетки» описан в BP, USP, IP, ChP и JP. Для идентификации валацикловира следует применять либо метод ИК-спектроскопии, либо 2 метода: ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрию; предусмотреть нормирование идентифицированной примеси ацикловира, неспецифицируемых примесей и суммы примесей (органические примеси). Несмотря на разный профиль примесей для фармацевтической субстанции в гидратной и безводной формах, для таблеток в BP требования идентичны независимо от используемой субстанции.

ВЫВОДЫ. Проведенный анализ зарубежных фармакопей и материалов регистрационных досье позволяет обобщить требования к контролю примесей в фармацевтической субстанции валацикловира и в препаратах в лекарственной форме «таблетки» при различающихся способах синтеза фармацевтической субстанции. Определены альтернативные варианты методов





для идентификации действующего вещества в лекарственных препаратах валацикловира. По результатам сравнительного анализа показаны различия норм в испытании на растворение в фармакопеях, что может быть реализовано в спецификациях производителей, поскольку данный тест подтверждает устойчивость технологического процесса, однородность серий, качество лекарственного препарата, а не его сопоставимость с аналогами.

Ключевые слова: валацикловир; фармакопейные требования; качество лекарственных средств; примеси; фармацевтические субстанции; таблетки; ведущие фармакопеи; фармакопейная статья

Для цитирования: Архипова К.С., Ковалева Е.Л., Фазылова А.Р., Немцова А.С. Валацикловир: сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):108–119. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-108-119>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ksenia S. Arhipova 
Elena L. Kovaleva 
Amina R. Fazylova 
Anna S. Nemcova 

Valacyclovir: A Comparative Analysis of Pharmacopoeial Requirements

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Ksenia S. Arhipova;** arkhipovaks@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Lack of national requirements regulating the quality of valacyclovir hydrochloride active pharmaceutical ingredient (API) in hydrated form and valacyclovir medicinal products may be challenging not only for manufacturers, but also for experts examining submitted materials in registration dossiers. In this regard, it seems relevant to analyze the pharmacopoeial requirements for the quality of the pharmaceutical substance valacyclovir hydrochloride and medicinal products containing valacyclovir for applicants preparing the registration dossier and for experts examining the quality of medicinal products.

AIM. This study aimed to analyze and generalize quality requirements for valacyclovir medicinal products: pharmaceutical substance in anhydrous and hydrated form and tablets.

MATERIALS AND METHODS. The study compared quality requirements for valacyclovir hydrochloride API described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XV (SP RF), European (Ph. Eur.), British (BP), US (USP), Indian (IP), Chinese (ChP), and Japanese Pharmacopoeias (JP), as well as registration dossiers of valacyclovir hydrochloride tablets described in BP, USP, IP, ChP, and JP monographs.

RESULTS. Valacyclovir hydrochloride is a medicinal product used to treat herpesvirus infections. Russian State Register of Medicines includes APIs from 6 manufacturers and 17 products in the dosage form of film-coated tablets (of them 14 registered in the Eurasian Economic Union). A pharmacopoeial monograph on valacyclovir hydrochloride API is included in the SP RF, Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, and JP. Ph. Eur., BP, USP, and IP establish requirements for both anhydrous and hydrated forms of valacyclovir. In Ph. Eur. (BP), the impurity profile of anhydrous and hydrated forms of valacyclovir differs significantly, while other pharmacopoeias have different standards of water content. Valacyclovir tablets are described in BP, USP, IP, ChP, and JP. For this dosage form, either IR spectrometry method or both HPLC and UV spectrophotometry methods should be used for identification; it is recommended to specify the identified acyclovir impurity, unspecified impurities and a sum of impurities (organic impurities). Despite varying impurity profiles for hydrated API and anhydrous tablets, BP requirements are identical, no matter what substance is used.

CONCLUSIONS. Comparative analysis of national pharmacopoeias and registration dossiers allows us to summarize the requirements for impurity control in valacyclovir API and tablets with different synthesis methods. Alternative methods have been found for identifying the API in valacyclovir products. A comparative analysis reveals differences in dissolution test standards across pharmacopoeias. Manufacturers can apply this point in the specifications, since this test confirms stability of the manufacturing process, batch homogeneity, and drug quality, rather than its comparability with comparator drugs.

Keywords: valacyclovir; pharmacopoeial requirements; quality of medicinal products; impurities; pharmaceutical substance; active pharmaceutical ingredient; API; tablets; leading pharmacopoeias; pharmacopoeial monograph

For citation: Arhipova K.S., Kovaleva E.L., Fazylova A.R., Nemcova A.S. Valacyclovir: A comparative analysis of pharmacopoeial quality requirements. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):108–119. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-108-119>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicinal Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре инфекционных патологий все большее значение приобретают герпесвирусные инфекции [1]. За последние два десятилетия заболеваемость лабиальным герпесом возросла, отмечается более 23 млн новых случаев в год [2].

Валацикловира гидрохлорид — противовирусное лекарственное средство, широко применяющееся при лечении опоясывающего герпеса, ветряной оспы, офтальмологического опоясывающего герпеса, инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса. По своей структуре валацикловир представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира, а также является пролекарством, то есть в печени и кишечнике под воздействием фермента валацикловиргидролазы превращается в активный ацикловир и L-валин. Валацикловира гидрохлорид, будучи производным ацикловира, демонстрирует лучшие фармакокинетические характеристики, требует менее частого приема и достигает более высоких уровней содержания в плазме крови [3, 4].

По состоянию на 2025 г. в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)¹ включены фармацевтические субстанции валацикловира гидрохлорида 6 производителей (из них 2 гидратные и 4 безводные формы), 17 лекарственных препаратов в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» в дозировках 500 и 1000 мг, из них на территории Евразийского

экономического союза (ЕАЭС), согласно данным Единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза², — 14 лекарственных препаратов. В Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) включена фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию валацикловира гидрохлорида³, тогда как фармакопейные статьи на фармацевтическую субстанцию валацикловира гидрохлорида в гидратной форме и на лекарственные препараты на его основе отсутствуют. Представляется актуальным проведение сравнительного анализа требований зарубежных фармакопей и материалов регистрационных досье к качеству активных фармацевтических субстанций (АФС), а также лекарственных препаратов (ЛП) валацикловира гидрохлорида.

Цель работы — анализ и обобщение требований к качеству лекарственных средств валацикловира: фармацевтические субстанции в безводной и гидратной формах и препараты в лекарственной форме «таблетки».

Задачи исследования:

- 1) сравнительный анализ требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей к контролю фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида в безводной и гидратной формах;
- 2) сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к контролю качества препарата валацикловира в лекарственной форме «таблетки»;

¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

² Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

³ ФС.2.1.0634 Валацикловира гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

3) обобщение основных подходов к оценке качества лекарственных средств валацикловира (фармацевтическая субстанция и препарат в лекарственной форме «таблетки»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализ. Проведено сравнительное изучение требований к качеству фармацевтических субстанций валацикловира гидрохлорида, описанных в ГФ РФ, Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Британской фармакопее (BP), Фармакопее США (USP), Индийской фармакопее (IP), Китайской фармакопее (ChP), Японской фармакопее (JP)⁴, материалах регистрационных досье, а также лекарственных препаратов валацикловира гидрохлорида в лекарственной форме «таблетки», описанных в монографиях BP, USP, IP, ChP, JP⁵.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида

Фармакопейная статья на валацикловира гидрохлорид субстанцию (безводная форма) была включена в ГФ РФ в 2023 г.⁶ В зарубежных фармакопеях фармацевтическая субстанция валацикловира гидрохлорида описана в монографиях Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP и JP. В ГФ РФ, ChP, JP приведены требования только для безводной формы валацикловира гидрохлорида, в USP и IP введены дополнительно нормы для гидратной формы валацикловира гидрохлорида по показателю «Вода» (в других показателях отличий для гидратной формы нет), тогда как в Ph. Eur. (и, соответственно, в BP) включены две монографии – на валацикловира гидрохлорид и валацикловира гидрохлорида гидрат с отличающимися требованиями к качеству субстанции.

Валацикловира гидрохлорид {[2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил][(2S)-2-амино-3-метилбутаноата] гидрохлорид} представляет собой кристаллический порошок (ГФ РФ – мелкокристаллический) от белого до почти белого цвета (в JP дополнительно указан желтоватый оттенок), гигроскопичный

(ГФ РФ, ChP). Фармацевтическая субстанция проявляет полиморфизм [5]. Валацикловира гидрохлорид легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в метиленхлориде. Аналогичные характеристики, за исключением гигроскопичности, у гидратной формы.

Для подтверждения подлинности в ГФ РФ, USP, IP, ChP используются методы ИК-спектromетрии, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и качественная реакция на хлориды. Ph. Eur. предлагает большее количество методов, таких как: ИК-спектromетрия, ВЭЖХ, качественная реакция на хлориды, определение содержания воды и примеси D-валацикловира, или ИК-спектromетрия, качественная реакция на хлориды, определение содержания воды, оптическое вращение. В JP для идентификации помимо ИК-спектromетрии и качественной реакции на хлориды включен метод УФ-спектрофотометрии.

Контроль оптического вращения предусмотрен ГФ РФ, ChP, JP. Согласно ГФ РФ и ChP, удельное оптическое вращение составляет от -8,5 до -11,5 (4% водный раствор), JP от -7,1 до -11,1 (5% водный раствор). Ph. Eur. и BP не вводят количественную норму по этому показателю, указывая только, что соединение должно быть левовращающим. В монографии USP и IP данное испытание не включено.

Оценку родственных примесей в фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида осуществляют методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) и ВЭЖХ (2 методики). Исключение составляет ChP, согласно которой используется только метод ВЭЖХ (1 методика).

Методом ТСХ в ГФ РФ, BP, IP и USP (2020) контролируются примесь E валацикловира {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил} [(2S)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-3-метилбутаноат} (не более 0,2%), примесь F (2-гидроксиэтил)[(2S)-2-амино-3-метилбутаноат] (≤0,3%) и примесь G – N,N-диметилпиридин-4-амин (не более 0,05%), при этом в USP (2020) и IP нормативные требования для контроля примеси F более жесткие (не более 0,1%).

⁴ Valaciclovir hydrochloride. European Pharmacopoeia. 11.8th ed.; British Pharmacopoeia. 2024.

Valacyclovir hydrochloride. United States Pharmacopoeia. USP46-NF41; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Chinese Pharmacopoeia. Vol. 2. 2020; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁵ Valaciclovir tablets. British Pharmacopoeia. 2024.

Valacyclovir tablets. United States Pharmacopoeia. 43rd ed.; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

Valacyclovir hydrochloride tablets. Chinese Pharmacopoeia. Vol. 2. 2020.

Valaciclovir hydrochloride tablets. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁶ Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

В 2023 г. монография USP была пересмотрена, и, в отличие от ГФ РФ, Ph. Eur., USP (2020), где примесь F указана как 2-гидроксиэтил L-валинат, в монографии USP приведено иное название примеси F – 2-гидроксиэтилвалината 4-метилбензолсульфонат. Требования к контролю примесей E, F и G в IP идентичны требованиям USP 2020 г.

В JP в качестве первого теста по определению родственных примесей используется метод ТСХ. Контролируются 3 примеси с R_f 0,47 и 0,63 (не более 0,1%) и с R_f 0,67 (не более 0,05%).

Примеси E и G являются технологическими примесями валацикловира гидрохлорида. Примесь E образуется в качестве промежуточного продукта на первой стадии синтеза фармацевтической субстанции. Согласно материалам регистрационных досье и литературным данным [6], примесь G является веществом, которое используется в процессе синтеза в качестве катализатора, данное вещество является высокотоксичным, поражающим легкие и легко всасываемым через кожу [6]. Примесь F относится к продуктам деградации и образуется при кислотном гидролизе [3].

Во всех фармакопеях, кроме ChP, приведены две методики определения примесей методом ВЭЖХ. Первая методика – контроль содержания примесей:

- А (гуанин): 2-амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-он);
- В (ацикловир): 2-амино-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он);
- I (ацетат ацикловира): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил}ацетат;
- R (D-валацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2R)-2-амино-3-метилбутаноат] (табл. 1).

Согласно данным регистрационных досье, примеси А и В могут являться как технологическими примесями, так и продуктами деградации фармацевтической субстанции (могут образовываться в результате гидролиза молекулы); примеси I и R – технологические примеси.

Фармакопейные методики определения примесей А, В, I, R по условиям хроматографирования (подвижная фаза, хроматографическая колонка, длина волны детектирования) не различаются.

Таблица 1. Нормы содержания примесей валацикловира гидрохлорида

Table 1. Standards of valacyclovir hydrochloride impurities

Контролируемая примесь <i>Controlled impurity</i>	Наименование фармакопей <i>Pharmacopoeia</i>					
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	USP	IP	JP	ChP
Примесь I* <i>Impurity I*</i>	≤0,2%	≤0,2%	≤0,2%	≤0,2%	ОВУ 0,42 ≤0,2% <i>RRT 0.42</i> ≤0.2%	–
Примесь R** <i>Impurity R**</i>	≤3,0%	≤3,0%	≤3,0%	≤3,0%	ОВУ 0,57 ≤3,0% <i>RRT 0.57</i> ≤3.0%	–
Сумма примесей А и В <i>Sum of impurities A and B</i>	≤2,0%	≤2,0%	≤2,0%	≤2,0%	ОВУ 0,3 (гуанин) ≤0,05% ОВУ 0,42 (ацикловир) <i>RRT 0.3 (guanine)</i> ≤0.05% <i>RRT 0.42 (acyclovir)</i>	Ацикловир ≤1,5% Сумма любых других примесей ≤0,5% <i>Acyclovir</i> ≤1.5% <i>Other impurities, total</i> ≤0.5%
Примесь М <i>Impurity M</i>	≤1,5%	≤1,5%	≤0,8%	≤0,8%	ОВУ 1,61 ≤0,8% <i>RRT 1.61</i> ≤0.8%	–
Примесь D <i>Impurity D</i>	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	ОВУ 1,17 ≤0,5% <i>RRT 1.17</i> ≤0.5%	–

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Контролируемая примесь <i>Controlled impurity</i>	Наименование фармакопей <i>Pharmacopoeia</i>					
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	USP	IP	JP	ChP
Примесь С <i>Impurity C</i>	≤0,3%	≤0,3%	≤0,3%	≤0,3%	ОВУ 1,98 ≤0,3% <i>RRT 1.98</i> ≤0.3%	–
Примесь Н <i>Impurity H</i>	≤0,1%	≤0,1%	≤0,2%	≤0,2%	ОВУ 0,54 ≤0,1% <i>RRT 0.54</i> ≤0.1%	–
Примесь J <i>Impurity J</i>	≤0,1%	≤0,1%	≤0,2%	≤0,2%	ОВУ 1,66 ≤0,2% <i>RRT 1.66</i> ≤0.2%	–
Гуанилвалацикловир, бисвалацикловир <i>Guanylvalacyclovir,</i> <i>bisvalacyclovir</i>	–	–	Гуанил валацикловир ≤0,2% Бисвала- цикловир ≤0,3% <i>Guanylvala- cyclovir</i> ≤0.2% <i>Bisvalacyclovir</i> ≤ 0.3%	Гуанил валацикловир ≤0,2% Бисвала- цикловир ≤0,3% <i>Guanylvala- cyclovir,</i> ≤0.2% <i>Bisvalacyclovir</i> ≤ 0.3%	ОВУ 1,06 ≤0,2% ОВУ 1,09 ≤0,05% ОВУ 0,14 ≤2,0% <i>RRT 1.06</i> ≤0.2% <i>RRT 1.09</i> ≤0.05% <i>RRT 0.14</i> ≤ 2.0%	–
Другие примеси / неидентифицирован- ные примеси <i>Other impurities / any</i> <i>unidentified impurities</i>	Любая другая примесь ≤0,05% <i>Other</i> <i>impurity</i> ≤0.05%	Любая другая примесь ≤0,05% <i>Other</i> <i>impurity</i> ≤0.05%	Любые неиден- тифицирован- ные примеси ≤0,1% <i>Any unspecified</i> <i>impurities</i> ≤0.1%	Любые неиден- тифицирован- ные примеси ≤0,1% <i>Any unspecified</i> <i>impurities</i> ≤0.1%	Сумма примесей (гуанина, ацикло- вира и примесей с ОВУ 1,09 ≤0,2% <i>Sum of impurities</i> <i>(guanine, acyclovir,</i> <i>and impurities with</i> <i>RRT 1.09</i> ≤0.2%	–

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. *ГФ РФ* – Государственная фармакопея Российской Федерации, 2023; *Ph. Eur.* – Европейская фармакопея, 2024; *BP* – Британская фармакопея, 2024; *USP* – фармакопея США, 2023; *IP* – Индийская фармакопея, 2022; *JP* – Японская фармакопея, 2021; *ChP* – фармакопея Китайской Народной Республики, 2020; «–» – определение не предусмотрено; *ОВУ* – относительное время удерживания.

* Примесь I – в USP и IP – ацикловира примесь A; ** Примесь R – в USP и IP – D-валацикловир.

Note. *SP RF*, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 2023; *Ph. Eur.*, European Pharmacopoeia, 2024; *BP*, British Pharmacopoeia, 2024; *USP*, United States Pharmacopoeia, 2023; *IP*, Indian Pharmacopoeia, 2022; *JP*, Japanese Pharmacopoeia, 2021; *ChP*, Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China; –, not provided; *RRT*, relative retention time.

* Impurity I, in USP and IP – Acyclovir impurity A; ** Impurity R, in USP and IP – D-valacyclovir.

Второй методикой ВЭЖХ осуществляется контроль примесей:

- М (N-формилвалацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-3-метил-2-формамидобутаноат];
- С (N-метилацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-3-метил-2-(метиламино)бутаноат];
- D (N-этилацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-3-метил-2-(этиламино)бутаноат];
- Н (аланинат ацикловира): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-2-аминопропаноат];

- J (ацикловир L-изолейцинат): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноат];
- любых других примесей (табл. 1).

Согласно литературным источникам [3] и материалам регистрационных досье, примеси С, D, H, J являются технологическими примесями, примесь М может являться как технологической примесью, так и продуктом деградации фармацевтической субстанции.

Подход к оценке суммы примесей в фармакопеях различается. В *ГФ РФ* и *Ph. Eur.* сумма примесей определяется только по результатам оценки

примесей методом ВЭЖХ, в USP и IP сумма примесей оценивается методами ТСХ и ВЭЖХ.

В ChP включен один метод контроля родственных примесей – ВЭЖХ. Монографией предусмотрен контроль содержания ацикловира и суммы примесей, отличных от валацикловира и ацикловира.

Подходы к нормированию суммы примесей в ГФ РФ, Ph. Eur. (BP), USP, IP и JP различаются. Так, в соответствии с ГФ РФ, Ph. Eur. (BP) норма устанавливается «не более 5,0%» (расчет осуществляется по результатам определения методом ВЭЖХ). В соответствии с USP, IP норма установлена «не более 5,0%» по результатам всех перечисленных методик, описанных в соответствующих монографиях (ТСХ, ВЭЖХ). JP при нормировании суммы примесей учитывает все методики (ТСХ, ВЭЖХ) и устанавливает норму «не более 2,0%». JP отдельным показателем выделяет контроль примеси энантиомера с нормой «не более 3,0%» (не учитывается в сумме примесей).

Одним из наиболее часто используемых способов синтеза валацикловира гидрохлорида является реакция защищенного по аминокгруппе валина с ацикловиром в присутствии 4-диметиламинопиримидина и дициклогексилкарбодиимида в диметилформамиде с образованием защищенного валацикловира, последующим снятием защиты каталитическим восстановлением (катализатор палладий) и добавлением хлористоводородной кислоты для образования соли [3, 7]. Согласно материалам регистрационных досье на фармацевтические субстанции валацикловира гидрохлорида, включенные в ГРЛС, профиль примесей трех безводных форм, полученных из технического валацикловира, соответствует ChP, одна соответствует монографии USP, две фармацевтические субстанции в гидратной форме – Ph. Eur. В связи с использованием палладия в качестве катализатора в процессе производства в ГФ РФ включено определение его содержания методом атомно-эмиссионной спектроскопии («не более 0,001%»).

Фармакопейной статьей ГФ РФ и монографиями зарубежных фармакопей предусмотрен контроль содержания воды. В ГФ РФ, Ph. Eur., BP, USP, IP норма составляет «не более 2,0%», в JP «не более 1,7%». Нормирование содержания воды в ChP значительно отличается от установленного другими фармакопеями – «не более 8,0%», и, возможно, эти требования распространяются и на гидратную форму.

В фармакопейной статье ГФ РФ, монографиях Ph. Eur., BP включен контроль содержания хлоридов с нормой «от 9,4 до 9,9% в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество» методом потенциометрического титрования. В монографиях других фармакопей (USP, IP, ChP, JP) данный показатель отсутствует.

Количественное определение валацикловира гидрохлорида осуществляется методом ВЭЖХ. ГФ РФ, USP, Ph. Eur., BP и IP устанавливают норму «не менее 95,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида», JP – «не менее 95,0 и не более 101,0% валацикловира гидрохлорида». ChP приводит норму как «не менее 98,0% валацикловира гидрохлорида», в соответствии с правилами указания нормы в ChP верхний предел – 101,0%. Широкий диапазон нормы содержания вещества (кроме ChP) является нетипичным для фармацевтических субстанций. В материалах регистрационных досье производителей фармацевтических субстанций валацикловира гидрохлорида, как правило, содержание вещества «не менее 98,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида».

Отдельные монографии на гидратную форму валацикловира гидрохлорида ГФ РФ, ChP и JP отсутствуют, а монографии на валацикловира гидрохлорид не распространяются на гидратную форму. В USP и IP в показателе «Вода» дополнительно введены нормы для гидрата валацикловира, в Ph. Eur. (BP) приведены две отдельные монографии с различающимися требованиями к качеству по профилю примесей (табл. 2).

Такие различия в требованиях к качеству гидратной и безводной формы нетипичны для фармацевтических субстанций. Одним из существенных различий монографий являются разные требования к контролю родственных примесей. Ph. Eur., BP в препаратах валацикловира гидрохлорида гидрата⁷ контролируют методом ТСХ содержание примеси S (2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валинат), которая не нормируется в валацикловира гидрохлориде безводном ни одной из рассматриваемых фармакопей, а также примесь G, но при этом не нормируют содержание примесей E и F. Примесь S, в соответствии с материалами регистрационных досье и литературными данными [8], является технологической примесью, примесь G относится к продуктам деградации.

⁷ Valaciclovir hydrochloride hydrate. European Pharmacopoeia. 11.8th ed.; British Pharmacopoeia. 2024.

Таблица 2. Требования Европейской (Британской) фармакопеи к лекарственным средствам валацикловира

Table 2. Requirements of European Pharmacopoeia (British Pharmacopoeia) for valacyclovir products

Показатель Parameter	Монография Валацикловира гидрохлорид (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride monograph (2019)</i>	Монография Валацикловира гидрохлорид гидрат (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride hydrate monograph (2019)</i>
	Нормы Standards	
Описание <i>Description</i>	Белый или почти белый порошок. Проявляет полиморфизм <i>White or almost white powder that shows polymorphism</i>	Белый или почти белый порошок, гигроскопичный. Проявляет полиморфизм <i>White or almost white hygroscopic powder that shows polymorphism</i>
Растворимость <i>Solubility</i>	Легко растворим в воде, мало растворим в безводном этаноле <i>Freely soluble in water, slightly soluble in anhydrous ethanol</i>	Легко растворим в воде, очень мало растворим в безводном этаноле, практически нерастворим в ацетонитриле <i>Freely soluble in water, very slightly soluble in anhydrous ethanol, practically insoluble in acetonitrile</i>
Идентификация <i>Identification</i>	<p>A. ИК-спектрометрия B. Качественная реакция на хлориды C. Соответствие предельному содержанию примеси R (тест A показателя «Примеси») D. Оптическое вращение – левовращающий (водный раствор) E. Тест на содержание воды <i>A. Infrared absorption spectrometry</i> <i>B. Chlorides qualitative test</i> <i>C. Complies with cutoff value for impurity R (test A for related substances)</i> <i>D. Optical rotation: laevorotatory (water solution)</i> <i>E. Water test</i></p>	<p>A. ИК-спектрометрия D. Качественная реакция на хлориды B. Соответствие предельному содержанию примеси R (тест A показателя «Примеси») – C. Тест на содержание воды <i>A. Infrared absorption spectrometry</i> <i>D. Chlorides qualitative test</i> <i>B. Complies with cutoff value for impurity R (test A for related substances)</i> – <i>C. Water test</i></p>
Примеси <i>Impurities</i>	<p>Тонкослойная хроматография Примесь G – не более 0,05% Примесь E – не более 0,2% Примесь F – не более 0,3% – <i>Thin-layer chromatography</i> <i>Impurity G – not more than 0.05%</i> <i>Impurity E – not more than 0.2%</i> <i>Impurity F – not more than 0.3%</i> –</p>	<p>Тонкослойная хроматография Примесь G – не более 0,05% – – Примесь S – не более 0,05% <i>Thin-layer chromatography</i> <i>Impurity G – not more than 0.05%</i> – – <i>Impurity S – not more than 0.05%</i></p>
	<p>A. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь R – не более 3,0% Примесь I – не более 0,2% Сумма примесей A и B – не более 2,0 % <i>A. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity R – not more than 3.0%</i> <i>Impurity I – not more than 0.2%</i> <i>Total impurities A and B – not more than 2.0%</i></p>	<p>A. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь R – не более 3,0% – Сумма примесей A и B – не более 2,0% <i>A. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity R – not more than 3.0%</i> – <i>Total impurities A and B – not more than 2.0%</i></p>
	<p>B. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь M – не более 1,5% Примесь D – не более 0,5% Примесь C – не более 0,3% Примесь H – не более 0,1% – Примесь J – не более 0,1% Любая другая примесь – не более 0,05% <i>B. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity M – not more than 1.5%</i> <i>Impurity D – not more than 0.5%</i> <i>Impurity C – not more than 0.3%</i> <i>Impurity H – not more than 0.1%</i> – <i>Impurity J – not more than 0.1%</i> <i>Any other impurity – not more than 0.05%</i></p>	<p>B. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь M – не более 0,6% Примесь D – не более 0,3% Примесь C – не более 0,2% Примесь H – не более 0,1% Примесь P – не более 0,1% – Любая другая примесь – не более 0,05% <i>B. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity M – not more than 0.6%</i> <i>Impurity D – not more than 0.3%</i> <i>Impurity C – not more than 0.2%</i> <i>Impurity H – not more than 0.1%</i> <i>Impurity P – not more than 0.1%</i> – <i>Any other impurity – not more than 0.05%</i></p>

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Показатель Parameter	Монография Валацикловира гидрохлорид (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride monograph (2019)</i>	Монография Валацикловира гидрохлорид гидрат (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride hydrate monograph (2019)</i>
	Нормы Standards	
	Сумма примесей (методы A и B) — не более 5,0% <i>Sum of impurities (tests A and B) — not more than 5.0%</i>	Сумма примесей (методы A и B) — не более 4,0% <i>Sum of impurities (tests A and B) — not more than 4.0%</i>
Вода <i>Water</i>	Не более 2,0% <i>Not more than 2.0%</i>	От 4,5 до 11% <i>From 4.5 to 11%</i>
Сульфатная зола <i>Residue on ignition</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>
Содержание хлоридов <i>Chlorides</i>	9,4–9,9% (потенциметрическое титрование) <i>9.4–9.9% (potentiometric titration)</i>	–
Количественное определение <i>Assay</i>	Высокоэффективная жидкостная хроматография в рамках испытания на содержание примесей (методика A) Не менее 95,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида <i>High-performance liquid chromatography as described in test A for related substances</i> Content: not less than 95.0%, not more than 102.0% valacyclovir hydrochloride	Высокоэффективная жидкостная хроматография в рамках испытания на содержание примесей (методика A) Не менее 95,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида <i>High-performance liquid chromatography as described in test A for related substances with the following modification</i> Content: not less than 95.0%, not more than 102.0% valacyclovir hydrochloride

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» — определение не предусмотрено.**Note.** –, not provided.

Методика А для валацикловира гидрохлорида гидрата предусматривает определение примеси R и суммы примесей A и B методом ВЭЖХ, при этом не контролируется примесь I, которая относится к технологическим примесям. Методика B для валацикловира гидрохлорида гидрата включает определение содержания примеси P ([метиленис[азандиил(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-2,9-диил)метиленоксиэтан-2,1-диил]ди-L-валинат) (технологическая примесь), которая не нормируется для валацикловира гидрохлорида ни в одной из рассматриваемых фармакопей; при этом не специфицирована примесь J (технологическая примесь). Для суммы примесей и для примесей M, D, C, H в монографии на валацикловира гидрохлорида моногидрат установлены более жесткие нормы.

Методики определения примесей в валацикловира гидрохлориде и валацикловира гидрохлориде гидрате схожи — используются одинаковые подвижные фазы, растворители, колонка или хроматографическая пластинка, условия детектирования — отличия в используемых стандартах

и методиках приготовления стандартных растворов. В материалах регистрационных досье на фармацевтические субстанции валацикловира гидрохлорида гидрата профиль примесей соответствует монографии Ph. Eur. на гидратную форму.

В настоящее время большое внимание уделяется контролю примесей нитрозаминов в лекарственных средствах. При получении фармацевтических субстанций валацикловира возможно образование нитрозопримесей N-нитрозо-N-метилвалацикловира и N-нитрозо-N-этилвалацикловира, содержание которых в субстанциях должно быть нормировано исходя из максимально допустимого суточного количества, которое установлено для этих примесей — не более 400 нг/сут⁸, или проведена соответствующая оценка рисков их возможного образования.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов валацикловира гидрохлорида

В BP, USP, IP, ChP и JP описан препарат валацикловира в лекарственной форме «таблетки». BP

⁸ EMA/165331/2025/Rev.9 Non-clinical Working Party (NcWP). Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines. Appendix 1 to Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products.

указывает, что в составе таблеток может содержаться валацикловира гидрохлорид или валацикловира гидрохлорида гидрат. В USP и ChP включены монографии и на другие лекарственные формы (USP – суспензия для приема внутрь, ChP – капсулы). В РФ зарегистрированы препараты валацикловира только в лекарственной форме «таблетки». В ГФ РФ отсутствует фармакопейная статья на лекарственные препараты валацикловира гидрохлорида.

В ChP приведено описание таблеток валацикловира («таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с ядром белого или почти белого цвета»), тогда как обычно в фармакопейные статьи описание таблеток не включают.

Для идентификации валацикловира гидрохлорида ВР предлагает метод ИК-спектрометрии. USP и IP используют метод ВЭЖХ для количественного определения и качественную реакцию на хлориды. ChP для идентификации предлагает только метод ВЭЖХ. В JP используется метод УФ-спектрофотометрии, оценивается положение максимума поглощения и плеча.

Для испытания по показателю «Растворение» все фармакопеи используют аппарат «лопастная мешалка» (скорость вращения 50 об./мин), в качестве среды для растворения в ВР, USP, IP, ChP – 0,1 М хлористоводородную кислоту, объем среды

900 мл. В JP в отличие от других фармакопей указана в качестве среды растворения «жидкость 1 для проведения теста растворения» (раствор натрия хлорида в хлористоводородной кислоте, pH раствора 1,2). Время растворения в соответствии с ВР, USP, IP, ChP составляет 45 мин, в соответствии с JP – 30 мин. Фармакопеями установлены различные нормы по количеству высвобождаемого вещества (табл. 3).

Контроль количества высвобождаемого вещества в ВР и IP проводится методом ВЭЖХ, в ChP и JP – методом УФ-спектрофотометрии. В USP описаны две методики определения высвободившегося вещества: методом ВЭЖХ (тест 1) или методом УФ-спектрофотометрии (тест 2), при этом условия проведения самого испытания на растворение не отличаются, а нормы приводятся различные (табл. 3). Условия хроматографирования методик ВЭЖХ (хроматографическая колонка, сорбент, подвижная фаза, детектор) одинаковы во всех фармакопеях.

Контроль родственных примесей для таблеток валацикловира отсутствует в JP. В других фармакопеях примеси контролируются, определение проводят методом ВЭЖХ. Наибольшее количество примесей идентифицирует и нормирует ВР (табл. 4), поскольку ВР предусматривает определение в лекарственных препаратах как продуктов

Таблица 3. Требования зарубежных фармакопей по показателю «Растворение» для таблеток валацикловира гидрохлорида

Table 3. Dissolution requirements of foreign pharmacopoeias for valacyclovir hydrochloride tablets

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Норма <i>Standard</i>	Определение количества высвобождаемого вещества (метод) <i>Assay of released substance (method)</i>
Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia</i>	Не менее 75% от заявленного количества через 45 мин <i>Not less than 75% of the stated amount after 45 min</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>
Фармакопея США <i>United State Pharmacopoeia</i>	Тест 1: не менее 75% от заявленного количества через 45 мин <i>Test 1: not less than 75% of the stated amount after 45 min</i>	Тест 1: ВЭЖХ <i>Test 1: HPLC</i>
	Тест 2: не менее 80% от заявленного количества через 45 мин <i>Test 2: Not less than 80% of the stated amount after 45 min</i>	Тест 2: УФ-СФМ, 252 нм <i>Test 2: UV-spectrophotometry. 252 nm</i>
Индийская фармакопея <i>Indian Pharmacopoeia</i>	Не менее 75% от заявленного количества через 45 мин <i>Not less than 75% of the stated amount after 45 min</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>
Китайская фармакопея <i>Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China</i>	Не менее 85% от заявленного количества через 45 мин <i>Not less than 85% of the stated amount in 45 min</i>	УФ-СФМ, 252 нм <i>UV-spectrophotometry, 252 nm</i>
Японская фармакопея <i>Japanese Pharmacopoeia</i>	Не менее 75% от заявленного количества через 30 мин <i>Not less than 75% of the stated amount after 30 min</i>	УФ-СФМ, 254 нм <i>UV-spectrophotometry, 252 nm</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; UV, ultraviolet spectrophotometry.

Таблица 4. Нормирование примесей в монографиях зарубежных фармакопей на лекарственный препарат «Таблетки валацикловира», %

Table 4. Comparison of data on impurity control in foreign pharmacopoeias for the medicinal product valacyclovir tablets, %

Контролируемые примеси <i>Controlled impurities</i>	Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia</i>	Фармакопея США / Индийская фармакопея <i>United State Pharmacopoeia / Indian Pharmacopoeia</i>	Китайская фармакопея <i>Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China</i>
В (технологическая примесь и продукт деструкции (ацикловир)) <i>V (process impurity and degradation product – acyclovir)</i>	≤2,0	≤2,5	≤1,5
R (D-валацикловир) <i>R (D-valacyclovir)</i>	≤3,0	–	–
I (ацетат ацикловира) <i>I (acyclovir acetate)</i>	≤0,5	–	–
Любая другая примесь <i>Other impurity</i>	≤0,1	–	–
Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤5,5	–	Сумма всех других примесей ≤1,0 <i>Sum of other impurities ≤1.0</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» – определение не предусмотрено.

Note. –, not provided.

деструкции, так и технологических примесей синтеза фармацевтической субстанции.

Максимальная суточная доза валацикловира составляет 4000 мг; в соответствии с ГФ РФ и документами ЕАЭС⁹ порог идентификации родственных примесей составляет 0,1%, что коррелирует с нормами ВР.

В USP, IP специфицирована только примесь ацикловира (не более 2,5%). ChP нормирует содержание ацикловира (не более 1,5%) и сумму примесей, отличных от ацикловира (не более 1,0%). Монография ChP не приводит методику испытания, ссылаясь на методику, применяемую в фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида, отличающуюся от методик других фармакопей.

Во всех монографиях для количественного определения применяется метод ВЭЖХ. В ВР, USP и IP указаны хроматографические условия, приведенные в испытании на содержание родственных примесей. В IP условия хроматографирования такие же, как в ВР. ChP использует тот же принцип, как и в случае показателя «Родственные примеси», приводя для условий проведения испытания ссылку на методику, рекомендованную для контроля качества фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку производители валацикловира используют разные способы получения фармацевтической субстанции, профиль примесей фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов может отличаться и количественно, и качественно. Так как для гидратной и безводной формы валацикловира гидрохлорида в Ph. Eur. заявлены разные примеси и разные нормы для одинаковых примесей, а также учитывая альтернативное использование в составе лекарственных препаратов обеих форм фармацевтической субстанции, целесообразно включение в ГФ РФ фармакопейной статьи на гидратную форму.

Производителям фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов валацикловира необходимо учитывать возможность образования нитрозопримесей и предоставлять в регистрационном досье данные по их контролю или оценке рисков с учетом их допустимого суточного количества.

При контроле качества препаратов валацикловира возможно альтернативное использование метода ИК-спектрометрии или двух методов: ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии. В утвержденных нормативных документах по качеству на препараты валацикловира в лекарственной

⁹ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

Решение Коллегии ЕЭК от 4 октября 2022 г. № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

форме «таблетки» производители используют самые разные подходы при выборе контролируемых примесей (контроль при этом технологических примесей не является обязательным в ЕАЭС), поэтому сопоставление спецификаций на разные препараты осложняется. Сравнительный анализ требований

к испытанию на растворение показал, что нормы различаются в фармакопеях, и это также может быть реализовано в спецификациях производителей, поскольку данный тест подтверждает устойчивость технологического процесса, однородность серий, стабильность качества ЛП, а не сопоставимость ЛП с аналогами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хрянин АА, Кнорринг ГЮ. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. *Гинекология*. 2020;22(4):62–7. Khryanin AA, Knorring GYu. Genital herpes: Modern views and prospects to the treatment. *Gynecology*. 2020;22(4):62–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200259>
2. Шульженко АЕ, Щубелко РВ, Зуйкова ИН. Герпесвирусные инфекции у взрослых – в фокусе лабиальный герпес. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(11):674–80. Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuikova IN. Herpesvirus infections in adults – labial herpes case study. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(11):674–80 (In Russ.). EDN: [KXRMEF](https://doi.org/10.1002/abc.21638)
3. Gupta P, Saxena A. Synthesis of related substances of antiviral drug Valacyclovir. *Pharma Innovation Journal*. 2021;10(12):2255–8.
4. Bomgaars L, Thompson P, Berg S, et al. Valacyclovir and acyclovir pharmacokinetics in immunocompromised children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(4):504–8. <https://doi.org/10.1002/abc.21638>
5. Кузьмин ВС, Чернышев ВВ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):13–6. Kuzmin VS, Chernyshev VV, Yashkir VA, Merkulov VA. X-Ray powder diffraction. The practical application of the method in the pharmaceutical expertise. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):13–6 (In Russ.). EDN: [UBVIUT](https://doi.org/10.3797/scipharm.1403-20)
6. Katakam P, Dey B, Hwisa NT, et al. An experimental design approach for impurity profiling of valacyclovir-related products by RP-HPLC. *Sci Pharm*. 2014;82(3):617–9. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1403-20>
7. Prasada Raju VVKV, Vedantham R, Khunt MD, et al. An efficient and large scale process for synthesis of valacyclovir. *Asian J Chem*. 2010;22:4092–8.
8. Baluni SM and Bastikar VA. Quantitative evaluation of impurities G and S in valacyclovir hydrochloride hydrate active pharmaceutical ingredient using liquid chromatography-mass spectrometry analytical method. *Int J Pharm Sci Res*. 2023;14(1):330–9. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.14\(1\).330-39](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.14(1).330-39)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Л. Ковалева – идея исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; К.С. Архипова – систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи; А.Р. Фазылова – участие в обсуждении материалов, редактирование текста рукописи; А.С. Немцова – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, составление табличного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Elena L. Kovaleva conceptualized the study, and approved the final version of the manuscript for publication. Ksenia S. Arhipova collated and analyzed regulatory documents, and drafted the manuscript. Amina R. Fazylova participated in discussions of materials, edited the manuscript text. Anna S. Nemcova collected, analyzed and interpreted literature data, and compiled the tables.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Архипова Ксения Сергеевна / Ksenia S. Arhipova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7855-8475>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук / Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Фазылова Амина Равилевна / Amina R. Fazylova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8925-1925>

Немцова Анна Сергеевна / Anna S. Nemcova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9950-4160>

Поступила 01.09.2025

После доработки 31.10.2025

Принята к публикации 11.02.2026

Received September 1, 2025

Revised October 31, 2025

Accepted February 11, 2026