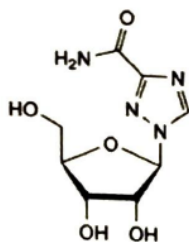


Hàm lượng thường dùng
150 mg, 300 mg.

RIBAVIRIN



$C_8H_{12}N_4O_5$

P.t.l: 244,2

Ribavirin là 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_{12}N_4O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, khó tan hay rất khó tan trong methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ribavirin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong methylen clorid (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ của cần thu được.

pH

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ -33° đến -37°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo trong vòng 10 min sau khi pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,0 g natri sulfat khan (TT) trong 950 ml nước dùng cho sắc ký (TT), thêm 2,0 ml dung dịch acid phosphoric (TT) 5 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH 2,8 bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 5 % (tt/tt) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT) - pha động A (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Để tạo tạp chất A, trộn 5,0 ml

dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), để yên 90 min. Trung hòa bằng 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ribavirin chuẩn trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (3 μm) phù hợp cho các pha động có tỷ lệ nước cao.

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	100	0
15 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 35	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với ribavirin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của ribavirin ít nhất là 4,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,3.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

Tạp chất B: 1-α-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (anomer).

VIÊN NÉN RIBAVIRIN

BẢN BÒ SUNG ĐENVN V

Tạp chất C: Acid 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

Tạp chất D: 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

Tạp chất F: 1-(5-*O*-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid (5'-*O*- acetylribavirin).

Tạp chất G: 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamid (*N*-isomer).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 5 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của C₈H₁₂N₄O₅ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của C₈H₁₂N₄O₅ trong ribavirin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN RIBAVIRIN

Là viên nén chứa ribavirin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ribavirin, C₈H₁₂N₄O₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ribavirin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng ribavirin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm và pha động như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một

phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng với nước nếu cần để được dung dịch có nồng độ ribavirin tương đương với nồng độ trong dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,22 mg/ml ribavirin chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic ribavirin không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic ribavirin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ribavirin từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng ribavirin đã hòa tan từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₈H₁₂N₄O₅ của ribavirin chuẩn

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng ribavirin, C₈H₁₂N₄O₅, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 ± 0,05 bằng dung dịch kali hydroxyd 5 % (TT), lọc.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg ribavirin vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml pha động A. Siêu âm trong 15 min (trong quá trình siêu âm thỉnh thoảng lắc bình). Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động A đến vạch, trộn đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian chạy sắc ký: 70 min (thời gian rửa giải khoảng 55 min, thời gian còn lại để cân bằng cột).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	100	0
30	90	10