

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Рибавирин

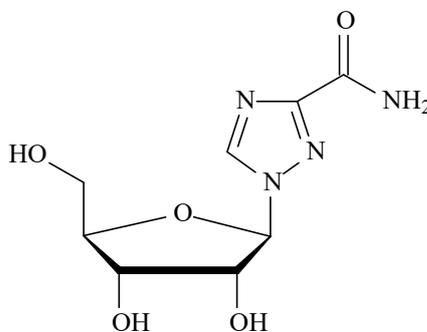
ФС.2.1.0031.15

Рибавирин

Ribavirinum

Взамен ВФС 42-1601-86

1-(β-D-Рибофуранозил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



$C_8H_{12}N_4O_5$

М. м. 244,20

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Проявляет полиморфизм.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, мало или очень мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рибавирина.

2. *Тонкослойная хроматография*

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции помещают в пробирку, растворяют в 1 мл воды и перемешивают.

Раствор стандартного образца рибавирина. 0,01 г стандартного образца рибавирина помещают в пробирку, растворяют в 1 мл воды и перемешивают.

Раствор анисового альдегида. 5 мл анисового альдегида смешивают с 90 мл спирта 96 %, 5 мл серной кислоты концентрированной и 1 мл уксусной кислоты ледяной.

На линию старта пластинки Силикагель 60 наносят по 0,01 мл испытуемого раствора (100 мкг рибавирина) и раствора стандартного образца рибавирина (100 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат в токе воздуха в течение 10 мин, помещают в камеру со смесью 0,1 М раствор аммония хлорида – ацетонитрил (2:9) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в токе воздуха в течение 15 мин, опрыскивают раствором анисового альдегида, затем сушат при температуре 110 °С в течение 30 мин и просматривают.

Пятно на хроматограмме испытуемого раствора по положению, окраске и величине должно соответствовать пятну на хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина.

Удельное вращение. От – 33° до – 37° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»). Измерение проводят в течение 10 мин после приготовления раствора.

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,0 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Раствор А. 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты. 1 г трифторуксусной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазируют.

Раствор В. 450 мл раствора А смешивают с 50 мл метанола и дегазируют.

Испытуемый раствор. Около 0,02 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл раствора А, доводят объем раствора раствором А до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора раствором А до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

5 мг стандартного образца рибавирина и 5 мг гуанозина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл раствора А, доводят объем раствора раствором А до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 3 мм с октадецилсиланом (С 18), 3,5 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	ПФ А: 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты; ПФ В: смесь раствора А и метанола (90:10);
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	0,4 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;

Объем пробы

20 мкл.

Градиентное элюирование

Время, мин	ПФ А, %	ПФ В, %	Элюирование
0 – 5	90	10	Изократическое
5 – 15	0	100	Линейный градиент
17	0	100	Изократическое
19	90	10	Линейный градиент
35	90	10	Изократическое, уравнивание колонки

Колонку уравнивают смесью ПФ А и В (90:10) до достижения стабильной базовой линии. Вводят и анализируют последовательно раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор А. Пики раствора А на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (R) между пиками рибавирина и гуанозина должно быть не менее 10; относительное стандартное отклонение площадей пиков рибавирина и гуанозина должно быть не более 2,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой единичной примеси должна быть не более половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,25 %). Сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более удвоенной площади пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,15 ЕЭ на 1 мг рибавирина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения родственных примесей.

Испытуемый раствор. 10,0 мл испытуемого раствора (см. раздел «Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора раствором *A* до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Раствор стандартного образца рибавирина. Около 0,02 г (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе *A*, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора раствором *A* до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

Режим элюирования – изократический, подвижная фаза – смесь растворов *A* и *B* (90:10).

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a}$$

где *S* – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора 1;

*S*₀ – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного образца

рибавирина;

a – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, г;

P – содержание рибавирина в стандартном образце, %.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.