МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рибавирин** |  | **ФС.2.1.0031** |
| **Рибавирин** |  |  |
| **Ribavirinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0031.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C8H12N4O5 | М.м. 244,20 |
| [36791-04-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % рибавирина C8H12N4O5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**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.

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 рибавирина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец рибавирина по отдельности растворяют в метиленхлориде, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рибавирина на хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина (раздел «Родственные примеси»).

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Аммония хлорида раствор 0,1 М– ацетонитрил 20:90.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 10 мг субстанции в 1 мл воды.

*Раствор стандартного образца рибавирина.* Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца рибавирина в 1 мл воды.

*Раствор для детектирования.* Смешивают 5 мл анисового альдегида, 90 мл спирта 96 %, 5 мл серной кислоты концентрированной и 1 мл уксусной кислоты ледяной.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (100 мкг) раствора стандартного образца рибавирина. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для детектирования, нагревают при 110 °C в течение 30 мин и просматривают в видимом свете.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции рибавирина на хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От –33 до –37 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции, ОФС «Оптическое вращение»). 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 опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора**. От 4,0 до 6,5 (2 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г натрия сульфата безводного в 950 мл воды, добавляют 2 мл фосфорной кислоты разведённой 5 % и доводят значение pH фосфорной кислотой разведённой 5 % до 2,80, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—ПФА 50:950.

*Растворитель*. Вода.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рибавирина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг фармакопейного стандартного образца рибавирина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Смешивают 5 мл испытуемого раствора с 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М и выдерживают 90 мин, затем добавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М.

Примечание

Примесь А: 1-β-D-рибофуранозил-1*H-*1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота [39925-19-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 100 | 0 |
| 15–25 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 25–35 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца рибавирина, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Рибавирин – 1 (около 6 мин); примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками рибавирина и примесью А должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 2,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме раствора сравнения:

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

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рибавирина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг фармакопейного стандартного образца рибавирина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца рибавирина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина *относительное стандартное отклонение* площади пика рибавирина должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание рибавирина C8H12N4O5 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рибавирина на хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца рибавирина, мг; |
|  | *P* | − | содержание рибавирина в фармакопейном стандартном образце рибавирина, %; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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