

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải 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).

VIÊN NÉN RIBAVIRIN

Dung dịch đậm 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) được 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 thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng ribavirin, C₈H₁₂N₄O₅, 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:

RIBOFLAVIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	100	0
30	90	10
40	75	25
50	50	50
55	50	50
56	100	0
70	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ribavirin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử.

Giới hạn: Như yêu cầu đưa ra trong *Bảng 1*, bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Bảng 1 - Các tạp chất của ribavirin

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn (%)
Acid triazol ^b	0,35	— ^a
Acid ribavirin ^c	0,40	— ^a
Triazol amid ^d	0,64	— ^a
Ribavirin	1,0	— ^a
Ribavirin 5-isomer ^e	1,37	— ^a
Ribavirin methyl ester ^f	2,09	— ^a
Ribavirin 5'-acetyl ^g	2,43	— ^a
Ribavirin 5'-benzoyl ^h	4,83	— ^a
Tạp đơn khác	—	0,10
Tổng tạp chất	—	0,30

Ghi chú:

^a các tạp này là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu, không áp dụng tính tổng tạp trong chế phẩm.

^b Acid 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

^c Acid 1-β-*D*-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

^d 1*H*-1,2,4-Triazol-3-carboxamid.

^e 1-β-*D*-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

^f Methyl 1-β-*D*-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat.

^g 1-(5-*O*-acetyl-β-*D*-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

^h 1-(5-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 4,0 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 ± 0,05 bằng dung dịch natri hydroxyd 5 % (TT), lọc qua màng lọc 0,45 μm.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 49).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (3 : 7).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng

bột viên tương ứng với khoảng 120 mg ribavirin vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml dung môi pha mẫu. Siêu âm trong 15 min (trong quá trình siêu âm thỉnh thoảng lắc bình). Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều. Ly tâm và gạn lấy dịch trong. Pha loãng 5,0 ml dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ribavirin chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml dung môi pha mẫu. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

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 207 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

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 thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của ribavirin, C₈H₁₂N₄O₅, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₈H₁₂N₄O₅ của ribavirin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

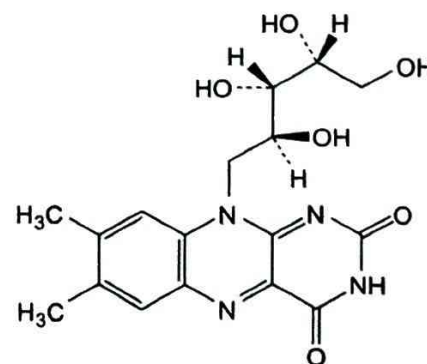
Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

RIBOFLAVIN



C₁₇H₂₀N₄O₆

P.t.l: 376,4