

CLARITHROMYCIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất, trừ acid 5'-cytidylic, không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 120 mg citicolin vào bình định mức 100 ml, thêm nước, lắc để hòa tan và thêm nước đến vạch, trộn đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,25 mg/ml citicolin natri chuẩn trong nước.

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 citicolin không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng của pic citicolin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic citicolin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của citicolin, $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic citicolin natri thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{14}H_{26}O_{11}P_2$ trong citicolin natri chuẩn. Khối lượng phân tử của citicolin và citicolin natri lần lượt là 488,33 và 510,31.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

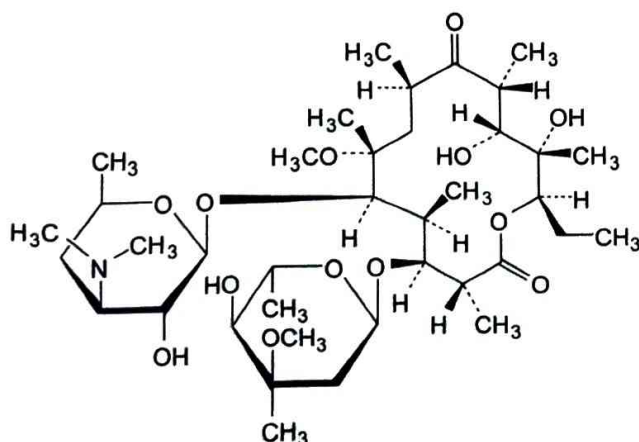
Loại thuốc

Tăng chuyển hóa ở tế bào thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 250 mg, 500 mg tính theo citicolin.

CLARITHROMYCIN



$C_{38}H_{69}NO_{13}$

P.t.l: 748,0

Clarithromycin là (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy] oxacyclopentadecan-2,10-dion (6-O-methylerythromycin A), phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và methylen clorid, khó tan trong methanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clarithromycin chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong hoặc không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3).

Góc quay cực riêng

Từ -94° đến -102°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch có chứa kali dihydrophosphat 0,476 %, điều chỉnh đến pH 4,4 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) hoặc bằng dung dịch kali hydroxyd 4,5 %. Lọc qua màng lọc C18.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong 25 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 75,0 mg clarithromycin chuẩn trong 25 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan khoảng 15,0 mg hỗn hợp các tạp chuẩn của clarithromycin trong 5,0 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 25,0 ml acetonitril (TT) thành 50,0 ml bằng nước, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel (3,5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 → 75	60 → 25
36 - 42	75	25

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất G và H.

Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; của tạp chất A khoảng 0,42; của tạp chất J khoảng 0,63; tạp chất L khoảng 0,74; tạp chất B khoảng 0,79; tạp chất M khoảng 0,81; tạp chất C khoảng 0,89; của tạp chất D khoảng 0,96; của tạp chất N khoảng 1,15; của tạp chất E khoảng 1,27; tạp chất F khoảng 1,33; tạp chất P khoảng 1,35; tạp chất O khoảng 1,41; tạp chất K khoảng 1,59; tạp chất G khoảng 1,72 và tạp chất H khoảng 1,82.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số đối xứng không được quá 1,7 đối với pic của clarithromycin. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất bằng 3,0, trong đó H_p là chiều cao tính từ đường nền của pic tạp chất D và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic của clarithromycin.

Giới hạn:

Đề tính toán hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng. Tạp chất G là 0,27; tạp chất H là 0,15.

Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %) và không được có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %). Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

Ghi chú:

Tạp chất A: Clarithromycin F.

Tạp chất B: 6-O-methyl-15-norerythromycin A.

Tạp chất C: 6-O-methylerythromycin A (E)-9-oxim.

Tạp chất D: 3''-N-demethyl-6-O-methylerythromycin A.

Tạp chất E: 6,11-di-O-methylerythromycin A.

Tạp chất F: 6,12-di-O-methylerythromycin A.

Tạp chất G: (6-O-methylerythromycin A (E)-9-(O-methyloxim).

Tạp chất H: 3''-N-demethyl-3'-N-formyl-6-O-methylerythromycin A.

Tạp chất I: 3-O-decladinosyl-6-O-methylerythromycin A.

Tạp chất J: Erythromycin A (E)-9-oxim.

Tạp chất K: (1S,2R,5R,6S,7S,8R,9R,11Z)-2-ethyl-6-hydroxy-9-methoxy-1,5,7,9,11,13-hexamethyl-8-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyl-o-hexopy-ranosyl]-oxy]-3,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadeca-11,13-dien-4-on(3-O-decladinosyl-8,9:10,11-dianhydro-6-O-methyl-erythromycin A-9,12-hemiketal).

Tạp chất L: 6-O-methylerythromycin A (Z)-9-oxim.

Tạp chất M: 3''-N-demethyl-6-O-methylerythromycin A (E)-9-oxim.

Tạp chất N: (10E)-10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-methylerythromycin A.

Tạp chất O: 6-O-methylerythromycin A (Z)-9-(O-methyloxim).

Tạp chất P: 4',6-di-O-methylerythromycin A.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - dioxan (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) pha loãng với hỗn hợp nước - dioxan (15 : 85) để chuẩn bị mẫu đối chiếu 1 phần triệu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 0,5 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 và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{38}H_{69}NO_{13}$ dựa vào diện tích pic đáp ứng của clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

NANG CLARITHROMYCIN

Là nang cứng chứa clarithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây: