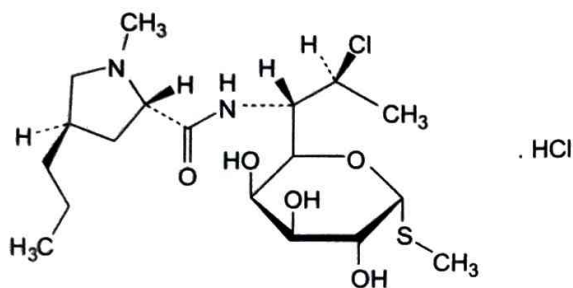


CLINDAMYCIN HYDROCLORID



C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.HCl

P.t.l: 461,5

Clindamycin hydroclorid là methyl 7-cloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo-α-D-galacto-octopyranosid hydroclorid, phải chứa từ 92,0 % đến 102,0 % clindamycin hydroclorid, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.HCl, tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm có chứa một lượng nước không cố định. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Rất tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 2 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và đun nóng trong cách thủy 3 min. Thêm 3 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT) và 1 ml dung dịch natri nitroprusiat 2 % (TT), màu đỏ tím xuất hiện.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: 2-propanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat (19 : 38 : 43). Trộn đều, để yên cho tách lớp và sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg clindamycin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clindamycin hydroclorid chuẩn và 10 mg lincomycin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để bay hơi hết dung môi ngoài không khí. Phun dung dịch kali permanganat (TT) 0,1 %.

Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách khỏi nhau rõ rệt.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được có pH từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +135° đến +150°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 7,5 bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 25 %.

Pha động: Acetonitril TT₁ - dung dịch đệm phosphat pH 7,5 (45 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg clindamycin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic clindamycin.

Thời gian lưu tương đối so với clindamycin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất C 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 tạp chất B và pic tạp chất C không nhỏ hơn 3,0; độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic clindamycin không nhỏ hơn 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của clindamycin hydroclorid trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất B: Không được quá 2,0 %.

Tạp chất C: Không được quá 4,0 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

NANG CLINDAMYCIN

Tổng các tạp chất: Không được quá 6,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (lincomycin).

Tạp chất B: Methyl 7-cloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(2S,4R)-4-ethyl-1-methylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galacto-octopyranosid (clindamycin B).

Tạp chất C: Methyl 7-cloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (7-epiclindamycin).

Tạp chất D: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galacto-octopyranosid (7-epilincosamin).

Tạp chất E: Methyl (5R)-5-[(1S,2S)-2-cloro-1-[(4Z)-1-methyl-4-propyliden-L-prolyl]amino]propyl]-1-thio- β -L-arabino-pyranosid.

Tạp chất F: Methyl 7-cloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(2R,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galacto-octopyranosid.

Nước

Từ 3,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) được 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 clindamycin hydroclorid trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của clindamycin hydroclorid, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$ trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm lincosamid.

Chế phẩm

Thuốc nang.

NANG CLINDAMYCIN

Là nang cứng có chứa clindamycin hydroclorid.

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

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Hàm lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang chứa khoảng 30 mg clindamycin với 15 ml *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Cẩn thu được phải có phổ hồng ngoại tương ứng với phổ hồng ngoại đối chiếu của clindamycin hydroclorid (Phụ lục 4.2).

B. 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 clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hoà tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, 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: Dung dịch đệm phosphat pH 7,5 - acetonitril (55 : 45).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 7,5 bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 25 %.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 50 mg clindamycin và chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động tới vạch. Lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,11 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.