

ERYTHROMYCIN STEARAT

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

không quá 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được quá 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin A ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin B ($C_{37}H_{67}NO_{12}$) và erythromycin C ($C_{36}H_{65}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Tính kết quả erythromycin A ethylsuccinat, erythromycin B ethylsuccinat, erythromycin C ethylsuccinat bằng cách nhân hàm lượng phần trăm của erythromycin A với 1,1744; của erythromycin B với 1,1783; của erythromycin C với 1,1777.

Tính tổng hàm lượng của các erythromycin ethylsuccinat bằng tổng các erythromycin A, B và C dưới dạng ethylsuccinat đã tính ở trên.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

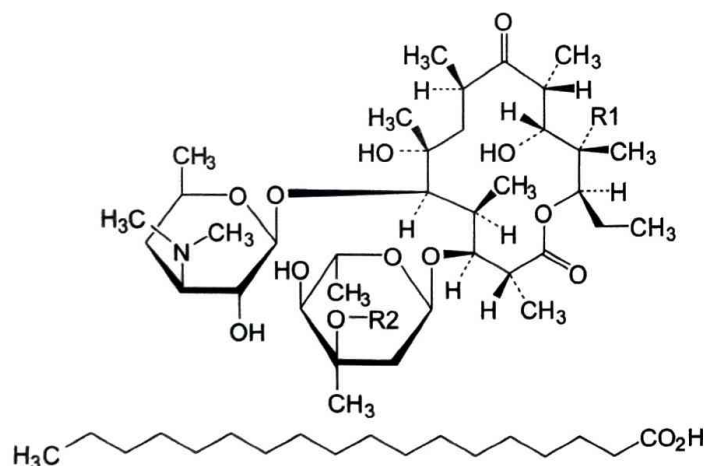
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Hỗn dịch uống, viên nén.

ERYTHROMYCIN STEARAT



Erythromycin (Stearat)	Công thức	R1	R2	P.t.l
A	$C_{55}H_{103}NO_{15}$	OH	CH ₃	1018
B	$C_{55}H_{103}NO_{14}$	H	CH ₃	1002
C	$C_{54}H_{101}NO_{15}$	OH	H	1004

Erythromycin stearat là hỗn hợp các muối stearat của erythromycin và acid stearic. Thành phần chính là octadecanoat của (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-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion

(erythromycin A stearat). Chế phẩm được sản xuất bằng phương pháp lên men.

Hàm lượng

Tổng hàm lượng erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat phải từ 79,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin B stearat: Không được quá 5,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin C stearat: Không được quá 5,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methanol. Dung dịch có thể vẩn đục.

Định tính

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

Acid stearic tự do

Không được quá 14,0 % $C_{18}H_{36}O_2$, tính theo chế phẩm khan.

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml methanol (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) cần dùng cho 1 g chế phẩm (n_1 ml).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml methylen clorid (TT). Nếu dung dịch bị đục, lọc lấy dịch lọc. Lắc phần cần 3 lần, mỗi lần với 25 ml methylen clorid (TT), lọc, tráng phễu lọc với methylen clorid (TT). Gộp các dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi trên cách thủy còn 30 ml. Thêm 50 ml acid acetic băng (TT), chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ) cần dùng cho 1 g chế phẩm (n_2 ml).

Tính hàm lượng (%) của $C_{18}H_{36}O_2$ theo công thức sau:

$$2,845(n_1 - n_2) \times \frac{100}{100 - h}$$

Trong đó: h là hàm lượng nước của chế phẩm (%).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ngay trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₇) - acetonitril (TT₁) - nước (5 : 35 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₇) - nước - acetonitril (TT₁) (5 : 45 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 11,5 g dikali hydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch A (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Ly tâm và dùng phần dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg hỗn hợp erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D, E, F, H và L) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg erythromycin stearat chuẩn dùng để định tính tạp chất S trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 65 °C, có thể phải làm nóng pha động trước bằng cách để 30 cm ống dẫn pha động vào cột trong buồng cột.

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

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 4 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 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 - t _R	100	0
t _R - (t _R +2)	100 → 0	0 → 100
(t _R +2) - (t _R +15)	0	100

t_R là thời gian lưu của erythromycin B được xác định khi tiêm 10 μl dung dịch đối chiếu (2) và rửa giải bằng pha động A.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D, E, F và L. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin stearat chuẩn dùng để định tính tạp chất S và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất S. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của erythromycin B và C.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (khoảng 23 min) là: Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; erythromycin C khoảng 0,55; tạp chất L khoảng 0,63; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,61; erythromycin B khoảng 1,75; tạp chất F khoảng 1,81; tạp chất S khoảng 2,1; và tạp chất E khoảng 2,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của erythromycin C ít nhất là 1,2; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic erythromycin B; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic erythromycin A. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ acetonitril (TT₁) trong pha động hoặc/và trong chương trình dung môi để đạt yêu cầu trên.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào nồng độ của erythromycin A trong dung dịch đối chiếu (3) và nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 2; tạp chất E là 0,08; tạp chất F là 0,08; tạp chất L là 0,11.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 3,0 %.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,0 %.

Tạp chất D, E, F, S: Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất L: Không được quá 0,4 %.

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 7,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,2 %; bỏ qua pic của erythromycin B và erythromycin C.

Ghi chú:

Tạp chất A: (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-7,12,13-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-5,7,9,11,13-pentamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin F).

Tạp chất B: (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-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(methylamino)-β-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3'-N-demethylerythromycin A).

Tạp chất C: (2S,4aR,4'R,5'S,6'S,7R,8S,9R,10R,12R,14R,15R,16S,16aS)-7-ethyl-5',8,9,14-tetrahydroxy-4'-methoxy-4',6',8,10,12,14,16-heptamethyl-15-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy]hexadecahydrospiro[5H,11H-1,3-dioxino[5,4-c]oxacyclotetradecin-2,2'-pyran]-5,11-dion (erythromycin E).

Tạp chất D: (1S,2R,3R,4S,5R,8R,9S,10S,11R,12R,14R)-9-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3-hydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy]-6,15,16-trioxatricyclo[10.2.1.1^{1,4}]hexadecan-7-on (anhydroerythromycin A).

Tạp chất E: (2R,3R,4S,5R,8R,9S,10S,11R,12R)-9-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3,4-dihydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-en-7-on (erythromycin A enol ether).

NANG ERYTHROMYCIN STEARAT

Tạp chất F: (2R,3R,6R,7S,8S,9R,10R)-7-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-3-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-2,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridec-1(12)-en-5-on (pseudoerythromycin A enol ether).

Tạp chất L: (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-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(formylmethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion(3''-N-demethyl-3''-N-formylerythromycin A).

Tạp chất S: Chưa biết cấu trúc.

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm, dung môi hòa tan là dung dịch 10 % imidazol (TT) trong methanol khan (TT).

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 và các dung dịch đệm sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic erythromycin A không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng erythromycin A ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tính hàm lượng erythromycin B ($C_{37}H_{67}NO_{12}$) và erythromycin C ($C_{36}H_{65}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2). Biểu thị kết quả dưới dạng erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat bằng cách nhân hàm lượng phần trăm của erythromycin A với 1,3869; erythromycin B với 1,3955 và erythromycin C với 1,3944.

Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin stearat bằng tổng hàm lượng phần trăm của erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat tính được ở trên.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

NANG ERYTHROMYCIN STEARAT

Là nang cứng có chứa erythromycin stearat.

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

Hàm lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy lượng bột thuốc trong 10 nang và nghiền thành bột mịn.

A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml nước, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cặn thêm 10 ml methanol (TT), lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cặn thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phổ của erythromycin stearat chuẩn.

B. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml aceton (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml acid hydrochloric (TT). Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml cloroform (TT) và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

C. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml cloroform (TT), lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cặn thu được với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 10 ml nước cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng dầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hút lớp vàng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml nước nóng và lắc, dung dịch có bột. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch calci clorid 10 % (TT), xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong acid hydrochloric (TT).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch natri acetat 2,722 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml acid acetic băng (TT), 10 ml dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5 % trong acid acetic băng và thêm hỗn hợp acid acetic băng - acid hydrochloric đậm đặc (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.