

LINCOMYCIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

1 ml dung dịch acid perchloric 0,02 N (CD) tương đương với 5,776 mg $C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

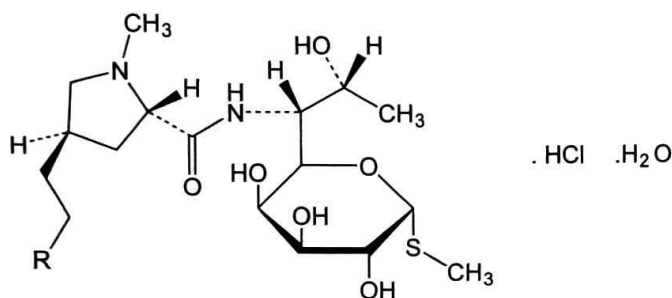
Loại thuốc

Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp.

Hàm lượng thường dùng

0,5 %, 1 %, 2 %, 4 %, 10 %, 20 %.

LINCOMYCIN HYDROCLORID



Thành phần	R	Công thức	P.t.l
Lincomycin	CH ₃	$C_{18}H_{35}ClN_2O_6S.H_2O$	461,0
Lincomycin B	H	$C_{17}H_{33}ClN_2O_6S.H_2O$	447,0

Lincomycin hydroclorid là hỗn hợp kháng sinh có thành phần chủ yếu là methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid hydroclorid, thu được từ nuôi cấy chủng *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* hoặc được điều chế bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của lincomycin hydroclorid và lincomycin B hydroclorid phải từ 96,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan. Hàm lượng của lincomycin B hydroclorid không được quá 5,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong acetone.

Định tính

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Phải 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).

Pha động: Methanol - acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm pH 6,1 (8 : 17 : 75).

Dung dịch đệm pH 6,1: Hòa tan 34 g acid phosphoric (TT) trong 900 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 6,1 bằng amoniac (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg lincomycin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg lincomycin hydroclorid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) trong 2 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5,5 lần thời gian lưu của lincomycin.

Thời gian lưu tương đối so với lincomycin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,4; lincomycin B khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 1,2 và 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của lincomycin và pic thứ nhất của tạp chất B ít nhất là 1,8.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic của tạp chất B không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*EZ*)-1-methyl-4-propylidenpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (propyliden analog).

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

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

Tạp chất E: Acid (2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-carboxylic (acid 4-propyl hygric).

Tạp chất F: Methyl 6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (methyl-1-thiolincosaminid).

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 3,1 % đến 4,6 % (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.

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 0,50 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dùng để pha chế thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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), (3).

Tính hàm lượng của $C_{18}H_{35}ClN_2O_6S$ và $C_{17}H_{33}ClN_2O_6S$

trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của lincomycin và lincomycin B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic lincomycin trong dung dịch đối chiếu (1) khi tính hàm lượng của lincomycin và diện tích pic lincomycin trong dung dịch đối chiếu (3) khi tính hàm lượng của lincomycin B; hàm lượng $C_{18}H_{35}ClN_2O_6S$, trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín và nhiệt độ không quá 30 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, đảm bảo và kín.

Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn hay vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang, thuốc tiêm.

NANG LINCOMYCIN

Là nang cứng chứa lincomycin hydroclorid.

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

Hàm lượng lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,2 g lincomycin hydroclorid bằng 5 ml hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (4 : 1), lọc và bốc hơi dịch lọc cho đến khi thu được cặn dạng dầu. Hòa tan cặn trong 1 ml *nước* rồi thêm *acetone* (TT) cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml *acetone* (TT) nữa. Lọc lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần với 10 ml *acetone* (TT). Hòa tan tủa trong một lượng nhỏ hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (4 : 1) rồi bốc hơi đến khô. Sấy cặn thu được ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lincomycin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Lincomycin B

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử thu được, diện tích của pic lincomycin B (được xác định là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.