

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.

Nước

Không quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền mịn nếu cần. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg lincomycin cho vào một bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc kỹ trong 10 min với sự trợ giúp của siêu âm nếu cần. Thêm pha động đến định mức, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm hoặc 10 µm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 46 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, trong nang dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg (tính theo lincomycin).

THUỐC TIÊM LINCOMYCIN

Là dung dịch vô khuẩn của lincomycin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng của lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính

A. Thêm *aceton* (TT) vào một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 g lincomycin hydroclorid đến khi xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml *aceton* (TT). Lọc lấy tủa, rửa tủa 2 lần mỗi lần với 10 ml *aceton* (TT). Hòa tan tủa trong một lượng tối thiểu hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (4 : 1). Làm bay hơi dung môi đến khô và sấy cần ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần 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 chính lincomycin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Lincomycin B

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, 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.

Nội độ tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Pha loãng thuốc tiêm nếu cần với nước BET để thu được dung dịch có chứa 10 mg lincomycin trong 1 ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độ tố của dung dịch A là 5,0 IU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.