**Клиндамицина фосфат ФС**

**Клиндамицин**

**Clindamycini phosphas Вводится впервые**

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Дигидрокси-6-[(1*S*,2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]-2-хлорпропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3-ил]дигидрофосфат



|  |  |
| --- | --- |
| C18H34ClN2O8PS | М. м. 505,0 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % клиндамицина фосфата C18H34ClN2O8PS в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 % практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность.** *1.**ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клиндамицина фосфата.

Если спектры различаются, по 50 мг субстанции и стандартного образца по отдельности растворяют в 0,2 мл воды и нагревают до полного растворения. Растворы выпаривают под вакуумом досуха и сушат остатки при 100 – 105 °С в течение 2 ч и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 5 мл 40 % раствора натрия гидроксида, перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 90 мин, охлаждают и прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной. Полученный раствор трижды экстрагируют метиленхлоридом порциями по 15 мл, отбрасывая экстракты. Верхний слой фильтруют. Фильтрат должен давать реакцию В на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца клиндамицина фосфата (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От +115 до +130 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 3,5 до 4,5 (1 % раствор в воде ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 13,6 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Доводят значение рН полученного раствора до 6,0 с помощью 50 % раствора калия гидроксида.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил – буферный раствор 21:79.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил – буферный раствор 60:40.

*Испытуемый раствор.* Около 30 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца клиндамицина фосфата.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца клиндамицина фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 3,0 мг стандартного образца клиндамицина фосфата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси B, E, F, G, I, J, K и L) в 1,0 мл ПФА.

Примечание:

– примесь В: [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Дигидрокси-6-[(1*S*,2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-этилпирролидин-2-карбоксамидо]-2-хлорпропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3-ил]дигидрофосфат, CAS 54887-31-9;

– примесь Е: (2*S*,4*R*)-1-Метил-*N*-[(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-тригидрокси-6-(метилсульфанил)оксан-2-ил]-2-хлорпропил]-4-пропилпирролидин-2-карбоксамид, CAS 18323-44-9;

– примесь F: [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Дигидрокси-6-[(1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]пропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3-ил]дигидрофосфат, CAS 27480-30-4;

– примесь G: [(2R,3R,4S,5R,6R)-4-Гидрокси-2-[(1S,2R)-2-гидрокси-1-[(2S,4R)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]пропил]-6-(метилсульфанил)оксан-3,5-диил]гидрофосфат (2,4-Фосфатидиллинкомицин);

– примесь I: [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Дигидрокси-6-[(1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]пропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3,5-диил]бис(дигидрофосфат), CAS 1309048-48-3;

– примесь J: [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Дигидрокси-6-[(1*S*,2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилиденпирролидин-2-карбоксамидо]-2-хлорпропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3-ил]дигидрофосфат, CAS 1309349-64-1;

– примесь K: {[(2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-Дигидрокси-6-[(1S,2S)-1-[(2S,4R)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]-2-хлорпропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3-ил]окси}фосфоновый ангидрид (Диклиндамицинпирофосфат);

– примесь L: [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Дигидрокси-6-[(1*S*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]-2-хлорпропил]-2-(метилсульфанил)оксан-3-ил]дигидрофосфат, CAS 620181-05-7;

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–13 | 100 | 0 | Изократический |
| 13–18 | 100→50 | 0→50 | Линейный градиент |
| 18–39 | 50 | 50 | Изократический |

Последовательно хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствора сравнения А и Б.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания компонентов.* Клиндамицина фосфат – 1 (около 12 мин); примесь F– около 0,15; примесь G – около 0,19; примесь I – около 0,34; примесь B – около 0,45; примесь L – около 0,64; примесь J– около 1,20; примесь E – около 1,73; примесь K – около 1,90.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примеси F и G должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примеси B и L не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

– площади пиков примеси E и F не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

– площади пиков примеси G, I, J и K не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств, Метод 2). Растворяют 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

**\*\*Аномальная токсичность.** Тест-доза – 10 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,6 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца клиндамицина фосфата.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца клиндамицина фосфата *фактор асимметрии* пика (*AS*) клиндамицина фосфата должен быть не более 3,0.

Содержание клиндамицина фосфата C18H34ClN2O8PS в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца клиндамицина фосфата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца клиндамицина фосфата, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание клиндамицина фосфата в стандартном образце клиндамицина фосфата, %. |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

\*\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.