МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клиндамицина фосфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Клиндамицин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Clindamycini phosphas, solutio pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клиндамицина фосфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит клиндамицина фосфат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клиндамицина C18H33ClN2O5S.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерные реакции А и В на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения.** *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 13,6 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде, доводят значение рН до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 75 мг клиндамицина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца клиндамицина фосфата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца клиндамицина фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг стандартного образца линкомицина гидрохлорида, 24 мг стандартного образца клиндамицина фосфата и 1,5 мкл бензилового спирта, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца клиндамицина фосфата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика клиндамицина фосфата. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Клиндамицина фосфат – 1 (около 15 мин); линкомицин – около 0,3; бензиловый спирт – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

− *разрешение (Rs)* между пиками линкомицина и клиндамицина фосфата должно быть не менее 7;

− *разрешение (Rs)* между пиками бензилового спирта и клиндамицина фосфата должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика клиндамицина фосфата должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примесей в препарате вычисляют методом нормирования (ОФС «Хроматография»):

− сумма примесей - не более 8,0 %.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,58 ЕЭ на 1 мг клиндамицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 10 мг клиндамицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 225:775.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 0,15 г клиндамицина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 7,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор бензилового спирта.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг бензилового спирта и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца клиндамицина фосфата.* Около 26 мг (точная навеска) стандартного образца клиндамицина фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, прибавляют 7,0 мл раствора бензилового спирта и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца клиндамицина фосфата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца клиндамицина фосфата:

− *разрешение (Rs)* между пиками бензилового спирта и клиндамицина должно быть не менее 2;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика клиндамицина фосфата должно быть не более 2,5 % (6 определений);

− *фактор асимметрии* *пика* (*As*) клиндамицина фосфата должен быть от 0,8 до 2,0;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику клиндамицина фосфата, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание клиндамицина C18H33ClN2O5S в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50·50·425}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·50·7·505}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50·425}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·7·505}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца клиндамицина фосфата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клиндамицина фосфата, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клиндамицина в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание клиндамицина фосфата в стандартном образце клиндамицина фосфата, %; |
|  | *425* | **–** | молекулярная масса клиндамицина; |
|  | *505* | **–** | молекулярная масса клиндамицина фосфата. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.