МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клиндамицина фосфат** |  | **ФС.2.1.0437** |
| **Клиндамицин** |  |  |
| **Clindamycini phosphas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H34ClN2O8PS | М.м. 504,96 |
| [24729-96-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(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.

Субстанцию получают полусинтетическим путём.

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

СВОЙСТВА

**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.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца клиндамицина фосфата.

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

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

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 40 %, 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 характерную реакцию В на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»). При необходимости для растворения субстанции применяют нагревание.

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 13,6 г калия дигидрофосфата в воде и доводят значение рН калия гидроксида раствором 45 % до 6,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 210:790.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

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

Примечание

Примесь В (клиндамицин B 2-фосфат): [(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 [54887-31-9].

Примесь Е (клиндамицин): (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 [18323-44-9].

Примесь F (линкомицин 2-фосфат): [(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 [27480-30-4].

Примесь G (2,4-фосфатидиллинкомицин): [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-гидрокси-2-[(1*S*,2*R*)-2-гидрокси-1-[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамидо]пропил]-6-(метилсульфанил)оксан-3,5-диил]гидрофосфат.

Примесь I (клиндамицин 2,4-бисфосфат): [(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) [1309048-48-3].

Примесь J (пропилиденовый аналог клиндамицина 2-фосфата): [(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 [1309349-64-1].

Примесь K (диклиндамицинпирофосфат): {[(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.

Примесь L (7-эпиклиндамицина 2-фосфат): [(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 [620181-05-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии**, 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, % |
| 0–13 | 100 | 0 |
| 13–18 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 18–39 | 50 | 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* 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.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей B, E, F, G, I, J, K и L используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу клиндамицина фосфата для проверки пригодности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B и L не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика каждой из примесей E и F не должна превышать площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей G, I, J и K не должна превышать 0,4 площади пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения  (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения  (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,29 ЕЭ на 1 мг клиндамицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии 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.

*Раствор стандартного образца клиндамицина фосфата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клиндамицина фосфата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца клиндамицина фосфата и испытуемый раствор.

*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 пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца клиндамицина фосфата, мг; |
|  | $$W$$ | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание клиндамицина фосфата в фармакопейном стандартном образце клиндамицина фосфата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.