МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клиндамицина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0676** |
| **Клиндамицин** |  |  |
| **Clindamycini hydrochloridum** |  | **Взамен ВФС 42-2956-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H33ClN2O5S·HCl | М.м. 461,44 |
| [21462-39-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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-карбоксамида гидрохлорид.

Полусинтетический продукт из продукта ферментации. Содержит переменное количество воды. Cодержит не менее 92,0 % и не более 102,0 % клиндамицина гидрохлорида C18H33ClN2O5S·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца клиндамицина гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +135 до +150 в пересчёте на безводное вещество (4 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

рН раствора. От 3,0 до 5,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят значение рН раствора с помощью калия гидроксида раствора 25 % до 7,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца линкомицина гидрохлорида (примесь А), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФдо метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, 10,0 мл раствора стандартного образца клиндамицина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A (линкомицин)*:* (2*S*,4*R*)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Гидрокси-1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-тригидрокси-6-(метилсульфанил)оксан-2-ил]пропил]-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамид [154-21-2].

Примесь В (клиндамицин B): (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-этилпирролидин-2-карбоксамид [18323-43-8].

Примесь C (7-эпиклиндамицин): (2*S*,4*R*)-1-Метил-*N*-[(1*S*,2*R*)-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 [16684-06-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика клиндамицина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Клиндамицин – 1 (около 10 мин); примесь A – около 0,4; примесь B – около 0,65; примесь C – около 0,8.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 6,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,025 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 3,0 % до 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**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 гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клиндамицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора *ПФ* до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца клиндамицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца клиндамицина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пикаклиндамицина должно быть не более 1,0 %(6 введений).

Содержание клиндамицина гидрохлорида C18H33ClN2O5S·HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)},$$

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.