

của erythromycin B với 1,1783; của erythromycin C với 1,1777.

Tính tổng hàm lượng của các erythromycin ethylsuccinat bằng tổng các erythromycin A, B và C dưới dạng ethylsuccinat đã tính ở trên.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

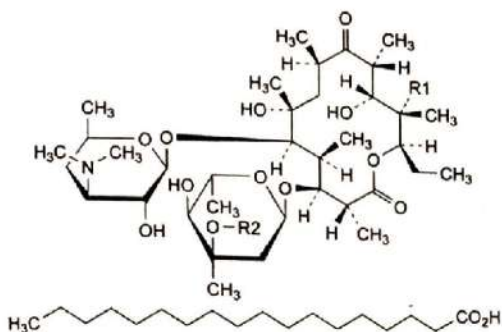
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Hỗn dịch uống, viên nén.

ERYTHROMYCIN STEARAT



Erythromycin (Stearat)	Công thức	R1	R2	P.t.l
A	C ₅₅ H ₁₀₃ NO ₁₅	OH	CH ₃	1018
B	C ₅₅ H ₁₀₃ NO ₁₄	H	CH ₃	1002
C	C ₅₄ H ₁₀₁ NO ₁₅	OH	H	1004

Erythromycin stearat là hỗn hợp các muối stearat của erythromycin và acid stearic. Thành phần chính là octadecanoat của (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexo-pyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy] oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A stearat). Chế phẩm được sản xuất bằng phương pháp lên men.

Hàm lượng

Tổng hàm lượng erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat phải từ 79,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin B stearat: Không được quá 5,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin C stearat: Không được quá 5,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methanol. Dung dịch có thể vẩn đục.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của erythromycin stearat chuẩn.

Acid stearic tự do

Không được quá 14,0 % C₁₈H₃₆O₂, tính theo chế phẩm khan. Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml methanol (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) cần dùng cho 1 g chế phẩm (n₁ ml). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml methylen clorid (TT). Nếu dung dịch bị đục, lọc lấy dịch lọc. Lắc phần cần 3 lần, mỗi lần với 25 ml methylen clorid (TT), lọc, tráng phần lọc với methylen clorid (TT). Gộp các dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi trên cách thủy còn 30 ml. Thêm 50 ml acid acetic băng (TT), chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) cần dùng cho 1 g chế phẩm (n₂ ml).

Tính hàm lượng (%) của C₁₈H₃₆O₂ theo công thức sau:

$$2,845(n_1 - n_2) \times \frac{100}{100 - h}$$

Trong đó: h là hàm lượng nước của chế phẩm (%).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ngay trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₇) - acetonitril (TT₁) - nước (5 : 35 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₇) - nước - acetonitril (TT₁) (5 : 45 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 11,5 g dikali hydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch A (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Ly tâm và dùng phần dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg hỗn hợp erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F, H và L) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg erythromycin stearat chuẩn dùng để định tính tạp chất S trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organo silica polymer* (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 65 °C, có thể phải làm nóng pha động trước bằng cách để 30 cm ống dẫn pha động vào trong buồng điều nhiệt.

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

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu tự động: 4 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - t _R	100	0
t _R - (t _R +2)	100 → 0	0 → 100
(t _R +2) - (t _R +15)	0	100

t_R là thời gian lưu của erythromycin B được xác định khi tiêm 10 μl dung dịch đối chiếu (2) và rửa giải bằng pha động A.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F và L. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin stearat chuẩn dùng để định tính tạp chất S và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất S. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của erythromycin B và C.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (khoảng 23 min) là: Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; erythromycin C khoảng 0,55; tạp chất L khoảng 0,63; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,61; erythromycin B khoảng 1,75; tạp chất F khoảng 1,81; tạp chất S khoảng 2,1; và tạp chất E khoảng 2,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của erythromycin C ít nhất là 1,2; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic erythromycin B; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic erythromycin A. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ acetonitril (TT₁) trong pha động hoặc/và trong chương trình dung môi để đạt yêu cầu trên.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào nồng độ của erythromycin A trong dung dịch đối chiếu (3) và nhân

diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 2; tạp chất E là 0,08; tạp chất F là 0,08; tạp chất L là 0,11.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 3,0 %.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,0 %.

Tạp chất D, E, F, S: Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất L: Không được quá 0,4 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 7,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,2 %; bỏ qua pic của erythromycin B và erythromycin C.

Ghi chú:

Tạp chất A: (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-5,7,9,11,13-pentamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin F).

Tạp chất B: (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(methylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3''-N-demethylerythromycin A).

Tạp chất C: (2S,4aR,4'R,5'S,6'S,7R,8S,9R,10R,12R,14R,15R,16S,16aS)-7-ethyl-5',8,9,14-tetrahydroxy-4'-methoxy-4',6',8,10,12,14,16-heptamethyl-15-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]hexadecahydrospiro[5H,11H-1,3-dioxino[5,4-c]oxacyclotetradecin-2,2'-pyran]-5,11-dion (erythromycin E).

Tạp chất D: (1S,2R,3R,4S,5R,8R,9S,10S,11R,12R,14R)-9-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3-hydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15,16-trioxatricyclo[10.2.1.1^{1,4}]hexadecan-7-on (anhydroerythromycin A).

Tạp chất E: (2R,3R,4S,5R,8R,9S,10S,11R,12R)-9-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3,4-dihydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-en-7-on (erythromycin A enol ether).

Tạp chất F: (2R,3R,6R,7S,8S,9R,10R)-7-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-3-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-2,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridec-1(12)-en-5-on (pseudoerythromycin A enol ether).

Tạp chất L: (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(formylmethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion(3''-N-demethyl-3''-N-formylerythromycin A).

Tạp chất S: Chưa biết cấu trúc.

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm, dung môi hòa tan là dung dịch 10 % imidazol (TT) trong methanol khan (TT).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic erythromycin A không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng erythromycin A (C₃₇H₆₇NO₁₃) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tính hàm lượng erythromycin B (C₃₇H₆₇NO₁₂) và erythromycin C (C₃₆H₆₅NO₁₃) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Biểu thị kết quả dưới dạng erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat bằng cách nhân hàm lượng phần trăm của erythromycin A với 1,3869; erythromycin B với 1,3955 và erythromycin C với 1,3944.

Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin stearat bằng tổng hàm lượng phần trăm của erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat tính được ở trên.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén.

ETHYLCELULOSE

Ethylcellulose là cellulose được O-ethyl hóa một phần, phải chứa từ 44,0 % đến 51,0 % nhóm ethoxy (-OC₂H₅), tính theo chế phẩm đã làm khô. Có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Tính chất

Bột côm hay bột màu trắng hoặc trắng ngà. Tan trong methylen clorid và trong hỗn hợp gồm 20 g ethanol 96 % và 80 g toluen, khó tan trong ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong nước, glycerin 85 % và propylen glycol. Dịch chứa ethylcellulose có thể đục nhẹ.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ethylcellulose chuẩn. Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 1 ml methylen clorid (TT). Trải 2 giọt dung dịch này vào giữa hai đĩa natri clorid, bỏ một tấm ra để bay hơi dung môi và tiến hành đo.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng trong mục Định lượng.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT) vào 0,5 g chế phẩm và lắc 15 min. Lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp số 40. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD), dung dịch phải có màu hồng. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD), dung dịch phải có màu đỏ.

Độ nhớt

80,0 % đến 120,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 6 mPa·s và 75,0 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn không lớn hơn 6 mPa·s.

Lắc một lượng tương đương 5,00 g chế phẩm đã làm khô với 95 g hỗn hợp gồm 20 g ethanol 96 % (TT) và 80 g toluen (TT) đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt ở 25 °C bằng nhớt kế mao quản (Phụ lục 6.3).

Acetaldehyd

Không được quá 100 phần triệu.

Cân 3,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài dung tích 250 ml, thêm 10 ml nước và lắc cơ học 1 h. Để yên 24 h, lọc và pha loãng dịch lọc thành 100,0 ml bằng nước (dung dịch A). Lấy 5,0 ml dung dịch A vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml dung dịch methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid (TT) 0,05 % và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Thêm 2 ml thuốc thử sắt (III) clorid - acid-sulfamic (TT) và tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Để nguội và thêm nước đến vạch. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng thời gian và tương tự như dung dịch thử bằng cách thay 5,0 ml dung dịch A bằng 5,0 ml dung dịch thu được khi pha loãng 3,0 ml dung dịch acetaldehyd mẫu 100 phần triệu C₂H₄O trong nước (TT) thành 100,0 ml bằng nước.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Phân tán 0,250 g chế phẩm trong 50 ml nước, đun đến sôi và để nguội, thỉnh thoảng lắc. Lọc và bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 15 ml bằng nước để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).