

khoảng 0,42; tạp chất J khoảng 0,63; tạp chất L khoảng 0,74; tạp chất B khoảng 0,79; tạp chất M khoảng 0,81; tạp chất C khoảng 0,89; tạp chất D khoảng 0,96; tạp chất N khoảng 1,15; tạp chất E khoảng 1,27; tạp chất F khoảng 1,33; tạp chất P khoảng 1,35; tạp chất O khoảng 1,41; tạp chất K khoảng 1,59; tạp chất G khoảng 1,72; tạp chất H khoảng 1,82.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic clarithromycin không được lớn hơn 1,75. Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm ( $H_p/H_v$ ) ít nhất bằng 3,0, trong đó  $H_p$  là chiều cao tính từ đường nền của pic tạp chất D và  $H_v$  là chiều cao tính từ đường nền đến điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic của clarithromycin.

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất G là 0,27; tạp chất H là 0,15.

**Giới hạn:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của mỗi tạp chất không lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp của *methanol* (TT) và dung dịch kali dihydrophosphat 0,067 M (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT). Điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *methanol* (TT), lắc trong 30 min rồi thêm *methanol* (TT) vừa đủ, để lắng. Lấy 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.

**Dung dịch chuẩn:** Pha chính xác một lượng clarithromycin chuẩn trong *methanol* (TT), lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 625  $\mu\text{g/ml}$ . Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

**Dung dịch phân giải:** Pha tạp chất E chuẩn của clarithromycin (6,11-di-*O*-methylerythromycin A,  $\text{C}_{39}\text{H}_{71}\text{NO}_{13}$ )

trong *methanol* (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 625  $\mu\text{g/ml}$ . Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu\text{m}$ ).

Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu\text{l}$ .

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất E là 1,0; độ phân giải giữa pic clarithromycin và pic tạp chất E ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clarithromycin không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clarithromycin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clarithromycin,  $\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13}$ , trong nang dựa vào diện tích pic clarithromycin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng  $\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13}$  trong clarithromycin chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

### Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

### VIÊN NÉN CLARITHROMYCIN

Là viên nén bao phim chứa clarithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục “Viên bao” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng clarithromycin**,  $\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13}$ , phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Nước

Không được quá 6,0 %.



Cân chính xác khoảng 0,25 g bột viên, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

**Độ hoà tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hoà tan:* 900 ml dung dịch đệm natri acetat 0,1 M. *Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M:* Hoà tan 13,61 g natri acetat trihydrat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch acid acetic 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin, C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Hòa tan 4,76 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,4 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) hoặc bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 4,5 %.

*Pha động B:* Acetonitril (TT).

*Dung môi pha mẫu:* Acetonitril - nước (1 : 1).

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với 75 mg clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml acetonitril (TT) để hòa tan, pha loãng và vừa đủ thể tích bằng nước, trộn đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Hòa tan 15 mg clarithromycin chuẩn dùng để định tính pic trong 5 ml acetonitril (TT). Thêm nước vừa đủ 10 ml, trộn đều.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 → 75	60 → 25
36 - 42	75	25

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; tạp chất A khoảng 0,42; tạp chất J khoảng 0,63; tạp chất L khoảng 0,74; tạp chất B khoảng 0,79; tạp chất M khoảng 0,81; tạp chất C khoảng 0,89; tạp chất D khoảng 0,96; tạp chất N khoảng 1,15; tạp chất E khoảng 1,27; tạp chất F khoảng 1,33; tạp chất P khoảng 1,35; tạp chất O khoảng 1,41; tạp chất K khoảng 1,59; tạp chất G khoảng 1,72; tạp chất H khoảng 1,82.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic clarithromycin không được lớn hơn 1,7. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H<sub>p</sub>/H<sub>v</sub>) ít nhất bằng 3,0, trong đó H<sub>p</sub> là chiều cao tính từ đường nền của pic tạp chất D và H<sub>v</sub> là chiều cao tính từ đường nền đến điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic của clarithromycin.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất G là 0,27; tạp chất H là 0,15.

*Giới hạn:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của mỗi tạp chất không lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp của methanol (TT) và dung dịch kali dihydrophosphat 0,067 M (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT). Điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml methanol (TT), lắc trong 30 min rồi thêm methanol (TT) vừa đủ, để lắng. Lấy 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.



**Dung dịch chuẩn gốc:** Pha chính xác một lượng clarithromycin chuẩn trong *methanol* (TT), lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 625 µg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

**Dung dịch phân giải:** Pha tạp chất E chuẩn của clarithromycin (6,11-di-*O*-methylerythromycin A, C<sub>39</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>13</sub>) trong *methanol* (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 625 µg/ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất E là 1,0; độ phân giải giữa pic clarithromycin và pic tạp chất E ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clarithromycin không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clarithromycin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clarithromycin, C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub> trong clarithromycin chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

### Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

## NANG CLINDAMYCIN

Là nang cứng có chứa clindamycin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng clindamycin,** C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

### Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang chứa khoảng 30 mg

clindamycin với 15 ml *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Cẩn thu được phải có phổ hồng ngoại tương ứng với phổ hồng ngoại đối chiếu của clindamycin hydroclorid (Phụ lục 4.2).

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Nước

Không được quá 7,0 %.

Dùng khoảng 1,00 g bột thuốc (Phụ lục 10.3).

### Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu giò quay.

**Môi trường hoà tan:** 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:** Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

**Dung dịch chuẩn:** Pha dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương tự như dung dịch thử.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng clindamycin, C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch đệm phosphat pH 7,5 - acetonitril (55 : 45).

**Dung dịch đệm phosphat pH 7,5:** Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 7,5 bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 25 %.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 50 mg clindamycin và chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động tới vạch. Lắc đều và lọc.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,11 %.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**