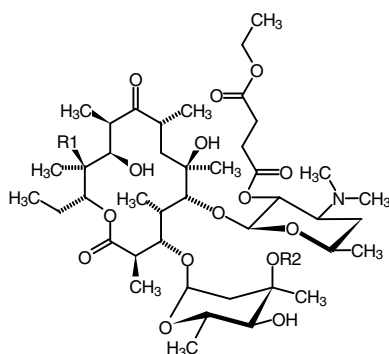




9.0/0274

# Erythromycinethylsuccinat

## Erythromycini ethylsuccinas



Ethylsuccinat von	Summenformel	$M_r$	R1	R2
Erythromycin A	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	862	OH	$CH_3$
Erythromycin B	$C_{43}H_{75}NO_{15}$	846	H	$CH_3$
Erythromycin C	$C_{42}H_{73}NO_{16}$	848	OH	H

### Definition

Gemisch der Ethylsuccinatester von Erythromycin

**Hauptkomponente:** (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)-2-*O*-(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (Erythromycin-A-2''-ethylsuccinat)

Halbsynthetische Substanz, hergestellt aus einer durch Fermentation mit Hilfe eines Stamms von *Streptomyces erythreus* gewonnenen Substanz

#### Gehalt

- Summe der Gehalte an Erythromycin A, B und C, ausgedrückt als Ethylsuccinate: 93,0 bis 102,0 Prozent (wasserfreie Substanz)
- Erythromycin-B-ethylsuccinat: höchstens 5,0 Prozent (wasserfreie Substanz)
- Erythromycin-C-ethylsuccinat: höchstens 5,0 Prozent (wasserfreie Substanz)

### Eigenschaften

**Aussehen:** weißes bis fast weißes, kristallines, hygroskopisches Pulver

**Löslichkeit:** praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aceton, in wasserfreiem Ethanol und in Methanol

### Prüfung auf Identität

IR-Spektroskopie (2.2.24)

**Vergleich:** Erythromycinethylsuccinat CRS

### Prüfung auf Reinheit

**Verwandte Substanzen:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

**Hydrolyselösung:** Lösung von Kaliummonohydrogenphosphat *R* ( $20 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), die mit Phosphorsäure 85 % *R* auf einen pH-Wert von 8,0 eingestellt wurde

**Untersuchungslösung:** 0,115 g Substanz werden in 25 ml Methanol *R* gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz von 20 ml Hydrolyselösung gemischt und mindestens 12 h lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Mischung wird mit der Hydrolyselösung zu 50,0 ml verdünnt.

**Referenzlösung a:** 40,0 mg Erythromycin A CRS werden in 10 ml Methanol *R* gelöst. Die Lösung wird mit der Hydrolyselösung zu 20,0 ml verdünnt.

**Referenzlösung b:** 10,0 mg Erythromycin B CRS und 10,0 mg Erythromycin C CRS werden in 50 ml Methanol *R* gelöst. Die Lösung wird mit 5,0 ml Referenzlösung a versetzt und mit der Hydrolyselösung zu 100,0 ml verdünnt.

**Referenzlösung c:** 2 mg *N*-Demethylerythromycin A CRS werden in 20 ml Referenzlösung b gelöst.

**Referenzlösung d:** 3,0 ml Referenzlösung a werden mit einer Mischung gleicher Volumteile von Methanol *R* und Hydrolyselösung zu 100,0 ml verdünnt.

**Referenzlösung e:** 40 mg Erythromycin A CRS werden 3 h lang bei 130 °C erhitzt und anschließend in 10 ml Methanol *R* gelöst. Die Lösung wird mit der Hydrolyselösung zu 20 ml verdünnt.

#### Säule

- Größe:  $l = 0,25 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: Styrol-Divinylbenzol-Copolymer *R* ( $8 \mu\text{m}$ ) mit einer Porengröße von 100 nm
- Temperatur: 70 °C unter Verwendung eines Wasserbads für die Säule und für mindestens ein Drittel des Schlauchs, der zur Säule führt

**Mobile Phase:** 50 ml einer Lösung von Kaliummonohydrogenphosphat *R* ( $35 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), die mit Phosphorsäure 10 % *R* auf einen pH-Wert von 8,0 eingestellt wurde, werden mit 400 ml Wasser zur Chromatographie *R*, 165 ml *tert*-Butanol *R* und 30 ml Acetonitril *R* 1 versetzt und mit Wasser zur Chromatographie *R* zu 1000 ml verdünnt.

**Durchflussrate:**  $2,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

E

Monographien

**Detektion:** Spektrometer bei 215 nm

**Einspritzen:** 200 µl; Untersuchungslösung, Referenzlösungen a, c, d und e

**Chromatographiedauer:** 5fache Retentionszeit von Erythromycin A; Integrationsbeginn nach dem Hydrolyse-Peak

**Relative Retention** (bezogen auf Erythromycin A,  $t_R$  etwa 15 min)

- Hydrolyse-Peak: weniger als 0,3
- Verunreinigung B: etwa 0,45
- Erythromycin C: etwa 0,5
- Verunreinigung C: etwa 0,9
- Verunreinigung G: etwa 1,3
- Verunreinigung D: etwa 1,4
- Verunreinigung F: etwa 1,5
- Erythromycin B: etwa 1,8
- Verunreinigung E: etwa 4,3

**Eignungsprüfung:** Referenzlösung c

- Auflösung: mindestens 0,8 zwischen den Peaks von Verunreinigung B und Erythromycin C und mindestens 5,5 zwischen den Peaks von Verunreinigung B und Erythromycin A

**Grenzwerte**

- Korrekturfaktoren: Für die Berechnung der Gehalte werden die Flächen der Peaks folgender Verunreinigungen mit dem entsprechenden Korrekturfaktor multipliziert:

- Verunreinigung E: 0,09
- Verunreinigung F: 0,15
- Verunreinigung G: 0,14

Zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen E und F wird das Chromatogramm der Referenzlösung e verwendet.

- Jede Verunreinigung: jeweils nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung d (3,0 Prozent)
- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 1,67fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung d (5,0 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche kleiner ist als das 0,02fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung d (0,06 Prozent)

**Freies Erythromycin:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

**Untersuchungslösung:** 0,250 g Substanz werden in Acetonitril R 1 zu 50,0 ml gelöst.

**Referenzlösung:** 75,0 mg Erythromycin A CRS werden in Acetonitril R 1 zu 50,0 ml gelöst. 5,0 ml Lösung werden mit Acetonitril R 1 zu 25,0 ml verdünnt.

**Säule**

- Größe:  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm
- Stationäre Phase: octylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm)
- Temperatur: 30 °C

**Mobile Phase:** 35 Volumteile Acetonitril R 1 werden mit 65 Volumteilen einer Lösung gemischt, die Kaliumdihydrogenphosphat R (3,4 g · l<sup>-1</sup>) und Triethylamin R

(2,0 g · l<sup>-1</sup>) enthält und mit Phosphorsäure 10 % R auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt wurde.

**Durchflussrate:** 1 ml · min<sup>-1</sup>

**Detektion:** Spektrometer bei 195 nm

**Einspritzen:** 20 µl

**Chromatographiedauer:** 2fache Retentionszeit von Erythromycin A ( $t_R$  etwa 8 min) für die Referenzlösung und 2fache Retentionszeit von Erythromycinethylsuccinat ( $t_R$  etwa 24 min) für die Untersuchungslösung

**Grenzwert**

- Freies Erythromycin: nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung (6,0 Prozent)

**Wasser** (2.5.12): höchstens 3,0 Prozent, mit 0,300 g Substanz bestimmt

Als Lösungsmittel wird eine Lösung von Imidazol R (100 g · l<sup>-1</sup>) in wasserfreiem Methanol R verwendet.

**Sulfatasche** (2.4.14): höchstens 0,3 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt

## Gehaltsbestimmung

Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Die Lösungen müssen unmittelbar vor Gebrauch hergestellt werden (mit Ausnahme der Untersuchungslösung).*

**Lösung A (Hydrolyselösung):** 11,5 g Kaliummonohydrogenphosphat R werden in 900 ml Wasser R gelöst. Die Lösung wird mit Phosphorsäure 10 % R auf einen pH-Wert von 8,0 eingestellt und mit Wasser R zu 1000 ml verdünnt.

**Lösungsmittelmischung:** Methanol R, Lösung A (40:60 V/V)

**Untersuchungslösung:** 11,5 mg Substanz werden in 2,5 ml Methanol R gelöst. Die Lösung wird mit 2 ml Lösung A versetzt, gemischt und mindestens 12 h lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Diese Lösung wird mit der Lösung A zu 5,0 ml verdünnt.

**Referenzlösung a:** 40,0 mg Erythromycin A CRS werden in 10,0 ml Methanol R gelöst. Die Lösung wird mit der Lösung A zu 20,0 ml verdünnt.

**Referenzlösung b:** 10,0 mg Erythromycin B CRS und 10,0 mg Erythromycin C CRS werden in 50,0 ml Methanol R gelöst. Die Lösung wird mit der Lösung A zu 100,0 ml verdünnt.

**Säule**

- Größe:  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm
- Stationäre Phase: nachsilanisieretes, octadecylsilyliertes, amorphes, siliciumorganisches Polymer mit eingebetteten polaren Gruppen R (3,5 µm)
- Temperatur: 65 °C; ein Vorwärmen der mobilen Phase kann erforderlich sein, beispielsweise durch Verlegen von 30 cm des Einlassschlauchs in den Ofen.

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ zu Anfang des Bands auf Seite B

**Mobile Phase**

- Mobile Phase A: Phosphat-Pufferlösung pH 7,0 R 7, Acetonitril R 1, Wasser zur Chromatographie R (5:35:60 V/V/V)
- Mobile Phase B: Phosphat-Pufferlösung pH 7,0 R 7, Wasser zur Chromatographie R, Acetonitril R 1, (5:45:50 V/V/V)

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0 – $t_R$	100	0
$t_R - (t_R + 2)$	100 → 0	0 → 100
$(t_R + 2) - (t_R + 15)$	0	100

$t_R$  = Retentionszeit von Erythromycin B, durch Einspritzen von 20 µl Referenzlösung b und Eluieren mit der mobilen Phase A bestimmt

Durchflussrate: 1,0 ml · min<sup>-1</sup>

Detektion: Spektrometer bei 210 nm

Autosampler: 4 °C

Einspritzen: 200 µl

Eignungsprüfung: Referenzlösung a

- Symmetriefaktor: höchstens 2,0 für den Peak von Erythromycin A
- Wiederholpräzision: höchstens 1,0 Prozent relative Standardabweichung nach 6 Einspritzungen

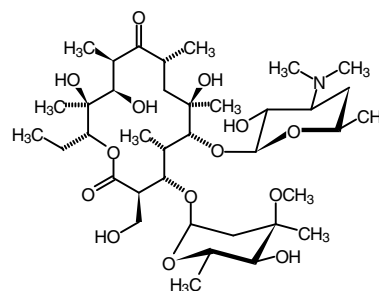
Der Prozentgehalt an Erythromycin A (C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>13</sub>) wird unter Verwendung des Chromatogramms der Referenzlösung a berechnet. Die Prozentgehalte an Erythromycin B (C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>12</sub>) und Erythromycin C (C<sub>36</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>13</sub>) werden unter Verwendung des Chromatogramms der Referenzlösung b berechnet.

Die Werte für Erythromycin-A-ethylsuccinat, Erythromycin-B-ethylsuccinat und Erythromycin-C-ethylsuccinat werden durch Multiplikation des Prozentgehalts von Erythromycin A mit 1,1744, des Prozentgehalts von Erythromycin B mit 1,1783 und des Prozentgehalts von Erythromycin C mit 1,1777 erhalten.

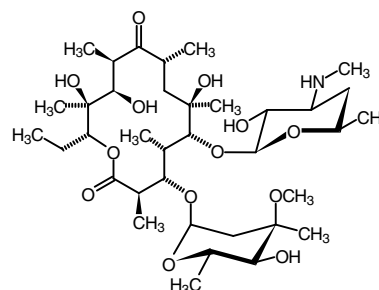
Für die Berechnung des Gehalts an Erythromycin-ethylsuccinat wird die Summe der Gehalte an Erythromycin A, B und C, ausgedrückt als Ethylsuccinate verwendet, die wie vorstehend beschrieben berechnet wurden.

**Lagerung**

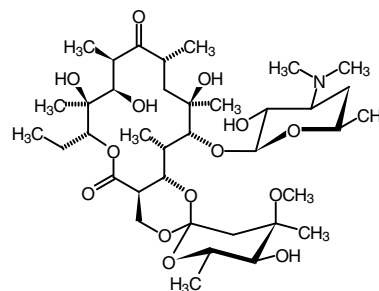
Dicht verschlossen, vor Licht geschützt

**Verunreinigungen**

- A. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Di-desoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-5,7,9,11,13-pentamethyl-6-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (Erythromycin F)



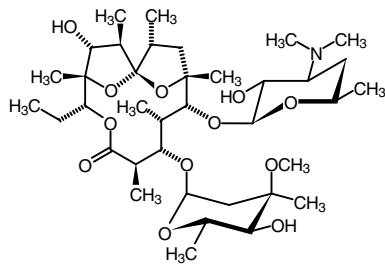
- B. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Di-desoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-tridesoxy-3-(methylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3'-*N*-Demethylerythromycin A)



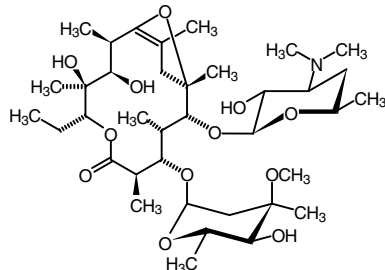
- C. (2*S*,4*aR*,4'*R*,5'*S*,6'*S*,7*R*,8*S*,9*R*,10*R*,12*R*,14*R*,15*R*,16*S*,16*aS*)-7-Ethyl-5',8,9,14-tetrahydroxy-4'-methoxy-4',6',8,10,12,14,16-heptamethyl-15-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]hexadecahydrospiro[5*H*,11*H*-1,3-dioxino[5,4-*c*]oxacyclotetradecin-2,2'-pyran]-5,11-dion (Erythromycin E)

E

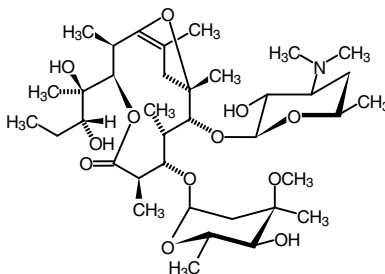
Monographien



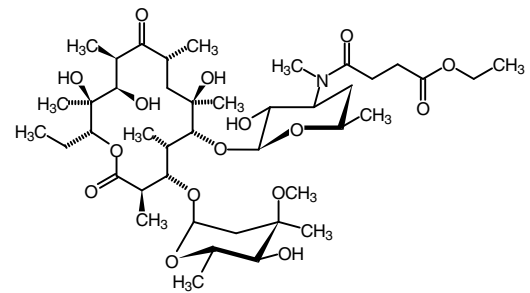
- D. (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*,14*R*)-9-[(2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3-hydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15,16-trioxatricyclo[10.2.1.1<sup>1,4</sup>]hexadecan-7-on  
(Anhydroerythromycin A)



- E. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*)-9-[(2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3,4-dihydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-en-7-on  
(Erythromycin-A-enoether)



- F. (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*)-7-[(2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-3-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-2,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridec-1(12)-en-5-on  
(Pseudoerythromycin-A-enoether)



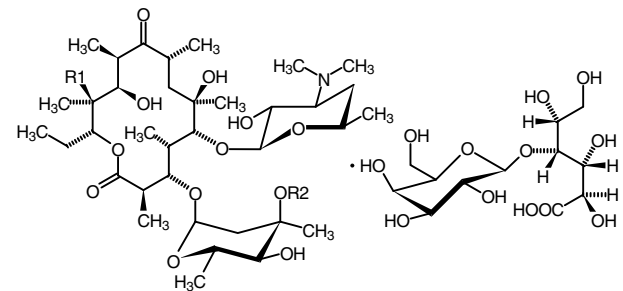
- G. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-tridesoxy-3-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)methylamino]- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion  
(3''-*N*-Demethyl-3''-*N*-(ethoxysuccinyl)erythromycin A)



9.0/1098

## Erythromycinlactobionat

### Erythromycini lactobionas



Erythromycin (-lactobionat)	Summenformel	$M_r$	R1	R2
A	C <sub>49</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>25</sub>	1092	OH	CH <sub>3</sub>
B	C <sub>49</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>24</sub>	1076	H	CH <sub>3</sub>
C	C <sub>48</sub> H <sub>87</sub> NO <sub>25</sub>	1078	OH	H

### Definition

Gemisch der Lactobionatsalze von Erythromycin

**Hauptkomponente:** (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion-4- $O$ - $\beta$ -*D*-galactopyranosyl-*D*-gluconat  
(Erythromycin-A-lactobionat)