

BENZYL PENICILIN KALI

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Chương trình pha động:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Thời gian lưu tương đối so với pic benzylpenicilin: 0,3 đến 0,4 đối với benzathin, 2,4 đối với acid benzylpenicilic benzathid. Điều chỉnh tỉ lệ methanol trong pha động nếu cần. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

Yêu cầu:

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với pic acid benzylpenicilic benzathid không được lớn hơn 2 lần tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào khác trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký, dung dịch đệm phosphat pH 3,5, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) như ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 35 : 55).

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic benzylpenicilin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), hàm lượng của benzylpenicilin trong benzathin benzylpenicilin chuẩn, tính hàm lượng benzylpenicilin trong chế phẩm.

Tính hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng cách nhân hàm lượng benzylpenicilin với 1,36.

1 mg benzathin benzylpenicilin tương ứng với 1330 đơn vị penicilin.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

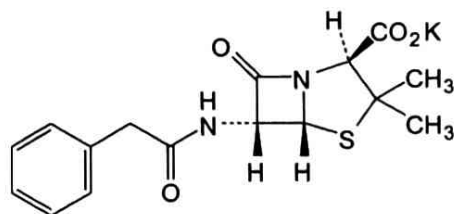
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

300.000 IU; 600.000 IU; 1.200.000 IU.

BENZYL PENICILIN KALI



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

P.t.l: 372,5

Benzylpenicilin kali là kali (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ hay điều chế bằng các phương pháp khác; phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm 1: A, D.

Nhóm 2: B, C, D.

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

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion kali (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +270° đến +300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ

Hòa tan 94,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại các bước sóng 325 nm, 280 nm và tại cực đại hấp thụ 264 nm, pha loãng dung dịch nếu cần thiết để đo độ hấp thụ tại bước sóng 264 nm.

Độ hấp thụ tại bước sóng 325 nm và 280 nm không được lớn hơn 0,10 và tại cực đại hấp thụ 264 nm phải từ 0,80 đến 0,88 tính theo dung dịch không pha loãng (1,88 g/l). Kiểm tra độ phân giải của máy quang phổ (Phụ lục 4.1), tỷ lệ các độ hấp thụ ít nhất phải bằng 1,7.

Tập chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch đệm pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm pH 3,5 - nước - methanol (10 : 40 : 50).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng dung dịch có chứa 500 g/l dung dịch acid phosphoric 2 M (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn và 10,0 mg acid phenylacetic (TT) (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 4,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng nước.

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 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm 0 của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và với mẫu trắng là nước.

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	70	30
t _R - (t _R + 20)	70 → 0	30 → 100
(t _R + 20) - (t _R + 35)	0	100
(t _R + 35) - (t _R + 50)	70	30

t_R = Thời gian lưu của benzylpenicilin được xác định ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh các thành phần của pha động để đạt độ phân giải như yêu cầu thì việc điều chỉnh sẽ được áp dụng tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và trong mục Định lượng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất

B với pic của benzylpenicilin ít nhất là 6,0; điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B nếu cần.

Giới hạn:

Tạp đơn: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-amino-penicilanic).

Tạp chất B: Acid phenylacetic.

Tạp chất C: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (3S,7R,7aR)-5-benzyl-2,2-dimethyl-2,3,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của benzylpenicilin).

Tạp chất E: Acid (4S)-2-[carboxy[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid penicilic của benzylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2R,5S)-2-[[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid penilic của benzylpenicilin).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Nội độc tố vi khuẩn

Phải nhỏ hơn 0,16 EU/mg (Phụ lục 13.2; phương pháp đo màu tại điểm dừng). Nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đạt yêu cầu này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Đẳng dòng với thành phần pha động A và B như thời điểm 0 của chương trình dung môi, có thể điều chỉnh nếu cần.

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

Tính hàm lượng của C₁₆H₁₇KN₂O₄S trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của benzylpenicilin natri chuẩn.

Hàm lượng của C₁₆H₁₇KN₂O₄S bằng hàm lượng benzylpenicilin natri nhân với 1,045.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.