

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Nội độc tố vi khuẩn phải ít hơn 0,13 EU/ml. Nếu chế phẩm dự định dùng để pha thuốc tiêm mà không tiến hành các biện pháp loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và cột sắc ký như mô tả trong phần Tập chất liên quan.

Pha động: Hỗn hợp *dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 35 : 55).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Dựa vào diện tích pic đáp ứng, tính toán hàm lượng của benzathin và benzathin benzylpenicilin. Hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng hàm lượng của benzylpenicilin nhân với hệ số 1,36.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Trong đồ đựng kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM BENZATHIN BENZYL PENICILIN

Là bột vô khuẩn của benzathin benzylpenicilin đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chế phẩm có thể chứa một lượng thích hợp chất đệm, chất tạo hỗn dịch và các tá dược khác.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng benzathin benzylpenicilin,

(C₁₆H₁₈N₂O₄S)₂.C₁₆H₂₀N₂, phải từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, hầu như không mùi.

Định tính

A. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc kỹ khoảng 2 min. Thêm 2 ml *ether (TT)*, lắc trong 1 min và để yên để tách lớp. Bay hơi 1 ml dịch chiết ether đến khô và hòa tan cần thu được trong 2 ml *acid acetic băng (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch kali dicromat 5 % (TT)*, xuất hiện tủa vàng.

BỘT PHA TIÊM BENZATHIN BENZYL PENICILIN

B. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc kỹ khoảng 2 min. Chiết 2 lần, mỗi lần với 3 ml *ether (TT)*. Tập hợp dịch chiết thu được, bay hơi đến cạn. Hòa tan cần thu được trong 1 ml *ethanol 50 % (TT)*. Thêm 5 ml *dung dịch bão hòa acid picric (TT)*, đun nóng ở 90 °C trong 5 min. Để nguội, xuất hiện các tinh thể. Kết tinh lại bằng *ethanol 25 %* có chứa một lượng nhỏ *acid picric (TT)*. Điểm chảy của tinh thể thu được ở khoảng 214 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho các pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Đo pH của hỗn dịch sau khi pha như hướng dẫn ghi trên nhãn.

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 0,13 EU trong 1 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Lắc 20 mg chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M đã được pha loãng 100 lần*. Lắc mạnh và li tâm. Sử dụng dịch trong.

Tập chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu ngay trước khi sử dụng. Chú ý tránh làm nóng trong quá trình chuẩn bị mẫu.

Dung dịch đệm phosphat pH 3,5: Hòa tan 34,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,02 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*.

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

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

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với dung môi pha mẫu, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với dung môi pha mẫu, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

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

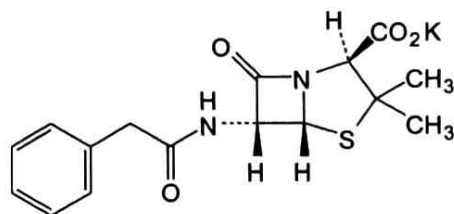
Loại thuốc

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.