

PHENOXYMETHYLPENICILIN KALI

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400.000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 μm đến 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 1800 đĩa lý thuyết, độ phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên

sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

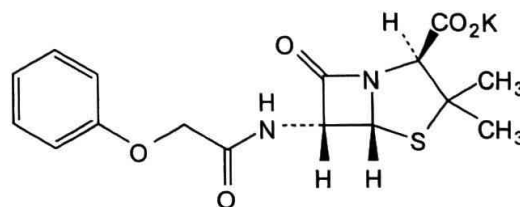
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

200.000 đơn vị (IU); 400.000 đơn vị (IU).

PHENOXYMETHYLPENICILIN KALI



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$

P.t.l: 388,5

Phenoxymethylpenicilin kali là muối kali của acid (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ.

Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin kali và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin kali phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: 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 kali phenoxymethylpenicilin chuẩn.

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

C. 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 50 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,4 - methanol - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 3,4 - methanol - nước dùng cho sắc ký (5 : 60 : 35).

Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml nước vào 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,2 M, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,84 % và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

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

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi, chuẩn bị ngay trước khi dùng.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất B, D, E và F) trong 2 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl* loại dùng cho sắc ký (TT) (3 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, D, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với phenoxymethylpenicilin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất D khoảng 0,38; tạp chất E khoảng 0,55 và 0,61; tạp chất F khoảng 0,88 và 0,95.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa các đồng phân của tạp chất F không nhỏ hơn 3,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu/nhiều của pic chính tối thiểu là 20.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin kali trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,6, tạp chất E là 1,3.

Giới hạn:

Tạp chất E (tổng của 2 đồng phân), tạp chất F (tổng của 2 đồng phân): Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất B: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tổng tạp chất (không bao gồm tạp chất D): Không được quá 3,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

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

Tạp chất B: Acid phenoxylacetic.

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

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

Tạp chất E: Acid (4S)-2-[carboxy[(2-phenoxylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (Các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2R,4S)-5,5-dimethyl-2-[[2-(phenoxylacetyl)amino]methyl]-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (Các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất D

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

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin kali trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 1,7.

Giới hạn:

Không được quá 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Định lượng

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

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic phenoxymethylpenicilin kali thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

Tính tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN PENICILIN V KALI

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin kali.

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

Hàm lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg phenoxymethylpenicilin với khoảng 200 ml nước trong bình định mức 250 ml, thêm nước đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.

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

C. Đốt 0,5 g bột viên, rồi nung đến cặn tro màu trắng. Để nguội, thêm vào cặn 5 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT). Đun sôi, để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (B) của ion kali (Phụ lục 8.1).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 0,5 g bột viên đã nghiền mịn, sấy 3 h trong chân không, ở 60 °C).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,0 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp

(nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong mẫu chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400.000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được ít hơn 1800 đĩa lý thuyết, độ phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt các điều kiện trên. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

Bảo quản

Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

200.000 đơn vị (IU); 400.000 đơn vị (IU).