

药用中间体 青霉素钾

1 主题内容与适用范围

本标准规定了药用中间体青霉素钾的技术要求、试验方法、检验规则、包装、标志、贮存和运输的要求。

本标准适用于经发酵提取制得的药用中间体青霉素钾。

2 引用标准

中华人民共和国药典一九九〇年版二部

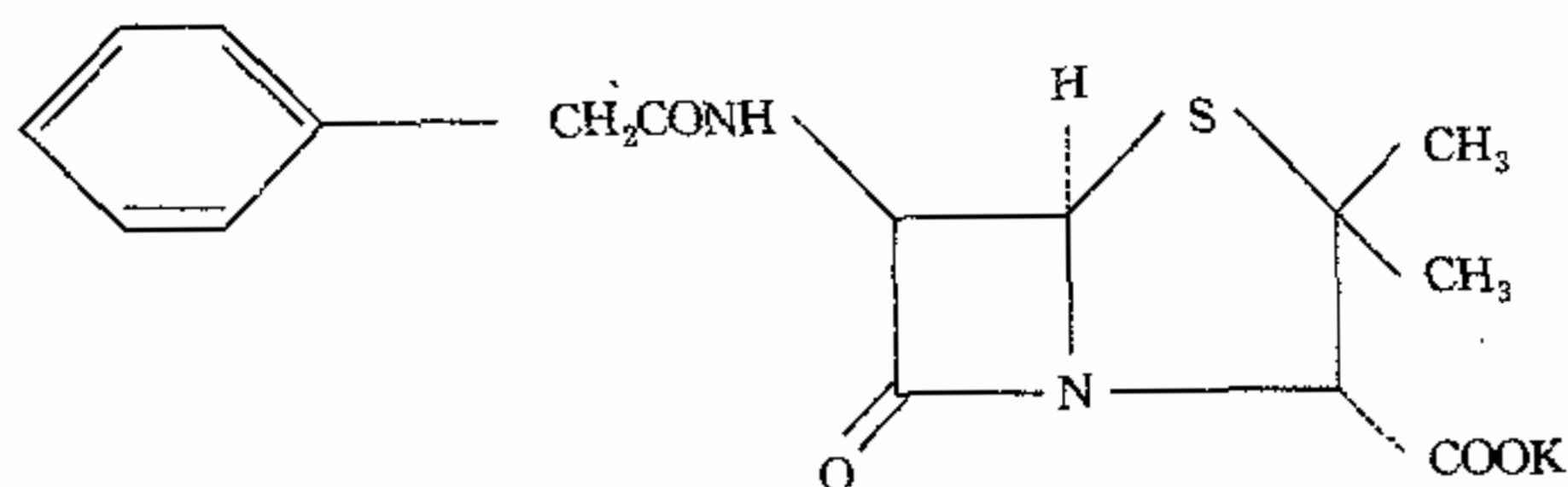
3 化学名称、分子式、结构式、分子量

化学名称：(6R)-6-(2-苯乙酰氨基)-青霉烷酸钾

potassium (6R)-6-(2-phenylacetamido)-penicillanate

分子式：C₁₆H₁₇KN₂O₄S

结构式：



分子量：372.49(按 1987 年国际原子量)

4 技术要求

4.1 性状

本品为白色或类白色结晶性粉末，在水中极易溶解，在乙醇中略溶，在脂肪油或液体石蜡中不溶。

4.2 项目和指标

项 目	指 标
含量(干品)，%	≥ 95.0
水分，%	≤ 1.0
酸碱度(pH 值)	5.0~7.5
溶液的澄清度，号	≤ 1
溶液的颜色，色号	≤ 2

5 试验方法

除特别注明外,试验中所用试剂为分析纯试剂,水为蒸馏水或相应纯度的水,溶液为水溶液,仪器设备为一般实验室仪器设备。

5.1 鉴别

照《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部青霉素钾(272 页)项下的方法测定。

5.2 含量测定

照《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部青霉素钾(272 页)项下的方法测定。

5.3 水分

照《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部青霉素钾(272 页)项下的方法测定。

5.4 酸碱度

照《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部青霉素钾(272 页)项下的方法测定。

5.5 溶液的澄清度

取本品 80 mg,加水 6 mL 溶解后,溶液应澄清;如显混浊,与 1 号浊度标准液(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 58 页)比较。

5.6 溶液的颜色

取本品 250 mg,加水 6.25 mL 溶解后,溶液应无色,如显色,与黄色或黄绿色 2 号标准比色液(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 57 页)比较。

6 检验规则

6.1 本品应由生产厂的质量检验部门进行检验,生产厂应保证所有出厂的产品符合本标准的要求,每件出厂的产品都应附有产品合格证。

6.2 使用单位可按照本标准对所收到的产品进行质量检验。

6.3 取样方法:成品按批取样,设总件数为 X ,当 $X \leq 3$ 时,件件取,当 $3 < X \leq 300$ 时,按 $\sqrt{X} + 1$ 件随机取样,当 $X > 300$ 时,按 $\sqrt{X}/2 + 1$ 件随机取样。取样应选用清洁、干燥、带胶塞的玻璃样品瓶,瓶上贴有标签,注明产品名称、批号、生产厂名称和取样日期、取样人签名及必要的说明。

取样时,应用清洁适用的取样器,伸入每件包装的四分之三深度处,取足够量的样品等量混匀后,装入样品瓶中,每批产品取样两份,每份样品应为全检所需样品的三倍量,一份送化验室,另一份应密封保存,以备仲裁分析用。

6.4 如果在检验中有一项指标不符合标准,应加倍取样件数,重新取样进行核验,产品重新检验的结果有一项不符合标准时,则整批产品为不合格品。

6.5 供需双方对产品质量发生异议时,可由双方协商选定仲裁单位按本标准进行仲裁。

6.6 根据供需双方的协议可参考附录 A(参考件)控制残余溶媒的含量。

7 标志、包装、运输和贮存

7.1 包装上应有牢固的标志,内容应包括:产品名称(注明“药用中间体”字样)、产品生产批文号、生产日期、净重、商标、生产厂名称和贮存条件。包装的重量可按客户的要求而定。

7.2 本品应装于带乙烯袋的纸桶或符合用户要求的包装中,密封保存,防止受潮、受热。

7.3 本品运输中应注意防潮,并不得与有污染的物质混装、混运。

7.4 按规定包装,原包装保质期为二年。

附录 A

药用中间体青霉素钾残余溶媒含量参考标准
(参考件)

A1 项目和指标

项 目	指 标
残余溶媒含量(正丁醇+乙酸丁酯), %	≤ 0.3

A2 测定方法

A2.1 试剂

A2.1.1 正丁醇(HG 3—1012)。

A2.1.2 乙酸丁酯(HG 3—1466)。

A2.1.3 正戊醇。

A2.2 仪器

气相色谱仪。

A2.3 测定条件

- a. 色谱柱: 不锈钢柱, 长 2 m, 内径 4 mm;
- b. 担体及固定液: celile545 或 60~80 白色担体; 20% 聚乙二醇 20 000 (或聚乙二醇 6 000) 作固定液;
- c. 检测器: 氢火焰离子化检测器;
- d. 载气: 高纯氮气, 流速约 37 mL/min;
- e. 空气: 流速约 450 mL/min;
- f. 氢气: 流速约 50 mL/min;
- g. 柱温: 80℃ 左右, 汽化室 150℃ 左右。

测定前, 用供试样品进行预试, 检验系统的适用性, 并作适当调整, 使色谱柱以两个主要残余溶媒计算的理论塔板数符合要求及各组分之间的分离度大于 1.5。

A2.4 操作方法

A2.4.1 对照品内标溶液的配制: 在 1 000 mL 量瓶中, 先加水约 950 mL, 再加入正丁醇约 0.32 g (精密称定), 乙酸丁酯约 0.35 g (精密称定) 及正戊醇 (内标物质) 约 0.33 g (精密称定), 加水至刻度, 摇匀 (一般二个月配一次, 必要时临时配制)。

A2.4.2 内标溶液的配制: 取 1 000 mL 量瓶, 先加水约 950 mL, 加入正戊醇约 0.33 g (精密称定), 加水至刻度, 摇匀。

A2.4.3 样品溶液的配制: 精密称取样品 0.2 g, 置 5 mL 有胶塞的瓶中, 加入精密量取的内标溶液 0.4 mL, 加盖摇匀。

A2.4.4 进样: 按气相色谱法操作, 在盖密情况下分别用微量注射器抽取对照品内标溶液和样品溶液 1 μL 进样, 记录色谱图, 测量内标、对照品和样品中残余溶媒的峰面积。

A2.4.5 计算结果的表述

$$\text{校正因子 } f_i = \frac{A_s \cdot m_i}{A_i \cdot m_s} \dots\dots\dots (A1)$$

式中： A_s ——对照品内标溶液色谱图中内标正戊醇的峰面积；

A_i ——对照品内标溶液色谱图中正丁醇或乙酸丁酯的峰面积；

m_i ——正丁醇或乙酸丁酯的质量，g；

m_s ——内标正戊醇的质量，g。

残余溶媒质量百分数 X 按式(2)计算：

$$X = \frac{(f_1 \cdot A_1 + f_2 \cdot A_2) \cdot m'_s \times 4 \times 10^{-4}}{A'_s \cdot m} \times 100 \quad \dots\dots\dots (A2)$$

式中： A'_s ——样品溶液色谱图中内标物正戊醇的峰面积；

m'_s ——内标溶液中正戊醇的质量，g；

m ——样品溶液中样品的质量，g；

f_1 ——正丁醇的校正因子；

f_2 ——乙酸丁酯的校正因子；

A_1 ——样品溶液色谱图中正丁醇的峰面积；

A_2 ——样品溶液色谱图中乙酸丁酯的峰面积。

附加说明：

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局天津药物研究院归口。

本标准由华北制药厂负责起草。

本标准主要起草人孙卫、苏勤、吴洵。