

Kolejność wymywania: zanieczyszczenie A, fenoksyetanol.

Czas retencji: fenoksyetanol = ok. 13 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielnosć: nie mniej niż 15 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i fenoksyetanolu.

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia fenoksyetanolu w roztworze porównawczym (d).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,3%;
- próg wykazywania: 0,05%.

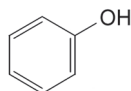
ZAWARTOŚĆ

Do 2,000 g substancji badanej w kolbie do acetylacji, zaopatrzonej w chłodnicę powietrzną, dodać 10,0 mL świeżo przygotowanego roztworu bezwodnika kwasu octowego OD1 i ogrzewać 45 min w łaźni wodnej, często wstrząsając. Ochłodzić i ostrożnie dodać 10 mL wody OD. Ogrzewać kolejne 2 min. Ochłodzić, dodać 10 mL butanolu OD, energicznie wstrząsnąć i odmiareczkować nadmiar kwasu octowego roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM, używając jako wskaźnika 0,2 mL roztworu fenoloftaleiny OD. Powtórzyć postępowanie bez substancji badanej. Różnica między objętościami roztworów zużytych w obu miareczkowaniach przedstawia ilość bezwodnika kwasu octowego potrzebną do acetylacji substancji badanej.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM odpowiada 0,1382 g fenoksyetanolu ($C_8H_{10}O_2$).

ZANIECZYSZCZENIA

Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): A.



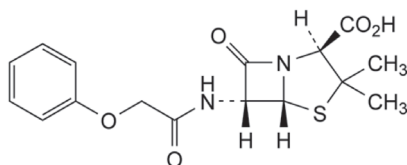
A. fenol.

04/2017:0148

PHENOXYMETHYLPENICILLINUM

Fenoksymetylopenicylina

Phenoxymethylpenicillin; Phénoxyméthylpénicilline



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$
[87-08-1]

m.cz. 350,4

DEFINICJA

Kwas (2S,5R,6R)-3,3-dimetylo-7-okso-6-[(2-fenoksyacetylo)-amino]-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy.

Substancja otrzymywana podczas wzrostu pewnych szczepów *Penicillium notatum* lub pokrewnych drobnoustrojów.

Zawartość: od 95,0% do 102,0% dla sumy procentowych zawartości fenoksymetylopenicyliny i 4-hydroksyfenoksymetylopenicyliny (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, słabo higroskopijny, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. pH (patrz „Badania”).

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: fenoksymetylopenicylina CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 5 mL acetonu OD.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg fenoksymetylopenicyliny CSP w 5 mL acetonu OD.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 25 mg benzylopenicyliny potasowej CSP i 25 mg fenoksymetylopenicyliny potasowej CSP w 5 mL wody OD.

Płytki: płytka TLC z silanizowanym żelem krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: mieszać 30 objętości acetonu OD i 70 objętości roztworu octanu amonowego OD (154 g/L), doprowadzonego lodowatym kwasem octowym OD do pH 5,0.

Naniesienie: 1 μ L.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: poddawać działaniu par jodu do pojawienia się plam i obejrzeć w świetle dziennym.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

D. Umieścić ok. 2 mg substancji badanej w probówce długości ok. 150 mm i średnicy 15 mm. Zwilżyć 0,05 mL wody OD i dodać 2 mL odczynnika kwasu siarkowego i formaldehydu OD. Wymieszać zawartość próbki ruchem okrężnym; roztwór zabarwia się czerwono-brunatno. Utrzymywać próbkę 1 min na łaźni wodnej; powstaje ciemnoczerwono-brunatne zabarwienie.

BADANIA

pH (2.2.3): od 2,4 do 4,0.

Zawiesić 50 mg substancji badanej w 10 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór A. Do 250 mL roztworu diwodorofosforanu potasu (0,2 mol/L) OD dodać 500 mL wody OD, doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu OD (8,4 g/L) do pH 6,5 i uzupełnić wodą OD do 1000 mL.

Roztwór badany (a). Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 50,0 mL.

Roztwór badany (b). Przygotować bezpośrednio przed użyciem. Rozpuścić 80,0 mg substancji badanej w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 55,0 mg fenoksymetylopenicyliny potasowej CSP w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 9 mg fenoksymetylo-penicyliny do przydatności układu CSP (zawierającej zanieczyszczenia B, D, E i F) w 2 mL roztworu A.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego (b) roztworem A do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (c) roztworem A do 20,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (3 µm);
- temperatura: 50°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,4 OD, metanol OD, woda do chromatografii OD (10:30:60 V/V/V);
- faza ruchoma B: roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,4 OD, metanol OD, woda do chromatografii OD (5:60:35 V/V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 2	85	15
2 – 5	85 → 70	15 → 30
5 – 17	70 → 0	30 → 100
17 – 22	0	100

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 µL roztworu badanego (b) i roztworów porównawczych (b), (c) i (d).

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń B, D, E i F użyć chromatogramu dostarczonego z fenoksymetylo-penicyliną do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z fenoksymetylo-penicyliną (czas retencji = ok. 11 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,29; zanieczyszczenie D = ok. 0,38; zanieczyszczenie E = ok. 0,55 i 0,61; zanieczyszczenie F = ok. 0,88 i 0,95.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami epimerów zanieczyszczenia F na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 20 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d).

Obliczenie procentowych zawartości:

- współczynniki korekcyjne: powierzchnię pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie B = 0,5; zanieczyszczenie E = 1,3;

- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia fenoksymetylo-penicyliny w roztworze porównawczym (c).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie E (suma izomerów), zanieczyszczenie F (suma epimerów): dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,0%;
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 0,2%;
- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,15%;
- suma zanieczyszczeń innych niż zanieczyszczenie D: nie więcej niż 3,0%;
- próg wykazywania: 0,05%.

Zanieczyszczenie D (4-hydroksyfenoksymetylo-penicylina). Chromatografia cieczowa (2.2.29) jak podano w badaniu substancji pokrewnych z następującą zmianą.

Wprowadzenie: roztwór badany (b) i roztwór porównawczy (c).

Obliczenie procentowych zawartości:

- współczynnik korekcyjny: powierzchnię pików zanieczyszczenia D pomnożyć przez 1,7;

- użyć stężenia fenoksymetylo-penicyliny w roztworze porównawczym (c).

Wartość graniczna: nie więcej niż 1,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

Woda (2.5.12, metoda B): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 1,00 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (2.2.29) jak podano w badaniu substancji pokrewnych z następującą zmianą.

Wprowadzenie: roztwór badany (a) i roztwór porównawczy (a).

Obliczyć procentową zawartość fenoksymetylo-penicyliny ($C_{16}H_{18}N_2O_5S$) uwzględniając podaną zawartość fenoksymetylo-penicyliny potasowej CSP i współczynnik przeliczeniowy 0,902.

Obliczyć sumę procentowych zawartości fenoksymetylo-penicyliny i 4-hydroksyfenoksymetylo-penicyliny.

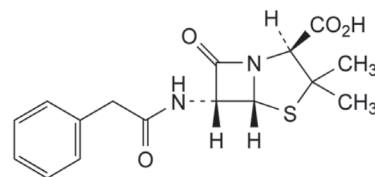
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

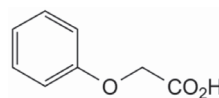
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: B, D, E, F.

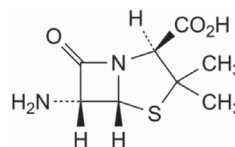
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń. Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): A, C.



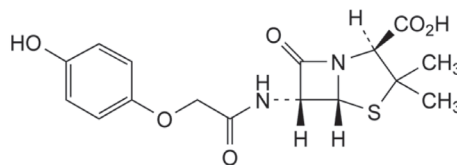
A. kwas (2S,5R,6R)-3,3-dimetylo-7-okso-6-[(2-fenylacetylo)-amino]-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy (benzylopenicylina),



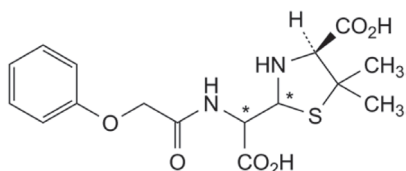
B. kwas fenoksyoctowy,



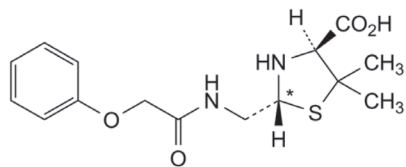
C. kwas (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy (kwas 6-aminopenicylanowy),



D. kwas (2S,5R,6R)-3,3-dimetylo-7-okso-6-[[2-(4-hydroksyfe-noksy)acetylo]amino]-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy (4-hydroksyfenoksymetylo-penicylina),



E. kwas (4S)-2-[(2-fenoksyacetylo)amino]metylo]-5,5-dimetylo-1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy (kwas penicyloinowe fenoksymetylopenicyliny),



i epimer przy C*

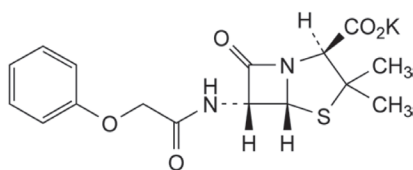
F. kwas (2RS,4S)-5,5-dimetylo-2-[(2-fenoksyacetylo)amino]metylo]-1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy (kwas peniloinowe fenoksymetylopenicyliny).

04/2017:0149

PHENOXYMETHYLPENICILLINUM KALICUM

Fenoksymetylopenicylina potasowa

Phenoxymethylpenicillin potassium; Phénoxyméthylpénicilline potassique



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$
[132-98-9]

m.cz. 388,5

DEFINICJA

Potasu (2S,5R,6R)-3,3-dimetylo-7-okso-6-[(2-fenoksyacetylo)amino]-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylan.

Substancja otrzymywana podczas wzrostu pewnych szczepów *Penicillium notatum* lub pokrewnych drobnoustrojów.

Zawartość: od 95,0% do 102,0%, dla sumy procentowej zawartości fenoksymetylopenicyliny potasowej i 4-hydroksyfenoksymetylopenicyliny potasowej (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie, praktycznie nierozpuszczalna w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, D.

Tożsamość druga: B, C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: fenoksymetylopenicylina potasowa CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 5 mL wody OD.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg fenoksymetylopenicyliny potasowej CSP w 5 mL wody OD.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 25 mg benzylopenicyliny potasowej CSP i 25 mg fenoksymetylopenicyliny potasowej CSP w 5 mL wody OD.

Płytki: płytka TLC z silanizowanym żel krzemionkowym OD. Faza ruchoma: mieszać 30 objętości acetonu OD i 70 objętości roztworu octanu amonowego OD (154 g/L), doprowadzonego lodowatym kwasem octowym OD do pH 5,0.

Naniesienie: 1 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: poddawać działaniu par jodu do pojawienia się plam i obejrzeć w świetle dziennym.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

C. Umieścić ok. 2 mg substancji badanej w probówce długości ok. 150 mm i średnicy 15 mm. Zwilżyć 0,05 mL wody OD i dodać 2 mL odczynnika kwasu siarkowego i formaldehydu OD. Wymieszać zawartość probówki ruchem okrężnym; roztwór zabarwia się na czerwono-brunatno. Utrzymywać probówkę 1 min na łaźni wodnej; powstaje ciemnoczerwono-brunatne zabarwienie.

D. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na potas (2.3.1).

BADANIA

pH (2.2.3): od 5,5 do 7,5.

Rozpuścić 50 mg substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór A. Do 250 mL roztworu diwodorofosforanu potasu (0,2 mol/L) OD dodać 500 mL wody OD, doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu OD (8,4 g/L) do pH 6,5 i uzupełnić wodą OD do 1000 mL.

Roztwór badany (a). Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 50,0 mL.

Roztwór badany (b). Przygotować bezpośrednio przed użyciem. Rozpuścić 80,0 mg substancji badanej w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 50,0 mg fenoksymetylopenicyliny potasowej CSP w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 8 mg fenoksymetylopenicyliny do przydatności układu CSP (zawierającej zanieczyszczenia B, D, E i F) w 2 mL roztworu A.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego (b) roztworem A do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (c) roztworem A do 20,0 mL.

Kolumna:

– wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;

– faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (3 µm);

– temperatura: 50°C.

Faza ruchoma:

– faza ruchoma A: roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,4 OD, metanol OD, woda do chromatografii OD (10:30:60 V/V/V);

– faza ruchoma B: roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,4 OD, metanol OD, woda do chromatografii OD (5:60:35 V/V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 2	85	15
2 – 5	85 → 70	15 → 30
5 – 17	70 → 0	30 → 100
17 – 22	0	100