



มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

THAI INDUSTRIAL STANDARD

มอก. 1206 – 2549

อิริโทรไมซินสเตียเรต

ERYTHROMYCIN STEARATE

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

กระทรวงอุตสาหกรรม

ICS 11.120.99

ISBN 974-292-265-9

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
อิรีโทรไมซินสเตียเรต

มอก. 1206 – 2549

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
กระทรวงอุตสาหกรรม ถนนพระรามที่ 6 กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0 2202 3300

ประกาศในราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่ม 124 ตอนพิเศษ 55 ง
วันที่ 3 พฤษภาคม พุทธศักราช 2550

คณะกรรมการวิชาการคณะที่ 754
มาตรฐานอิริโทรไมซิน

ประธานกรรมการ

รศ.สุนิพนธ์ ภูมมางกูร

เภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

กรรมการ

นายพูลศักดิ์ พรหมสุวรรณศิริ

นางศิริลักษณ์ กุลวิฑิต

-

นางสาวปวีณา หมั่นจี้

นายวิภูสิต ลิ้มวงศ์

นางเพ็ญจันทร์ พานิชกุล

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สภาอุตสาหกรรมแห่งประเทศไทย

บริษัท ลูปินเคมีภัณฑ์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท ยูนิซัน จำกัด

บริษัท โอลิด (ประเทศไทย) จำกัด

กรรมการและเลขานุการ

นางสุภัทรา อติสร

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินสเตียเรต นี้ ได้ประกาศใช้ครั้งแรกเป็นมาตรฐานเลขที่ มอก. 1206-2536 ในราชกิจจานุเบกษาฉบับพิเศษ เล่ม 110 ตอนที่ 226 วันที่ 29 ธันวาคม พุทธศักราช 2536 ต่อมาได้พิจารณาเห็นสมควรแก้ไขเพื่อให้เหมาะสมกับภาวะปัจจุบัน จึงได้แก้ไขปรับปรุงโดยยกเลิกมาตรฐานเดิมและกำหนดมาตรฐานนี้ขึ้นใหม่

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้กำหนดขึ้นโดยใช้ข้อมูลจากผู้ทำ ผู้ใช้ และเอกสารต่อไปนี้เป็นแนวทาง

British Pharmacopoeia 2004

คณะกรรมการมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมได้พิจารณามาตรฐานนี้แล้ว เห็นสมควรเสนอรัฐมนตรีประกาศตาม มาตรา 15 แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511



ประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม

ฉบับที่ 3672 (พ.ศ. 2550)

ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

พ.ศ. 2511

เรื่อง ยกเลิกและกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

อิริโทรไมซินสเตียเรต

โดยที่เป็นการสมควรปรับปรุงมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินสเตียเรต มาตรฐานเลขที่ มอก.1206-2536

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา 15 แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511 รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรมออกประกาศยกเลิกประกาศกระทรวงอุตสาหกรรมฉบับที่ 1945 (พ.ศ.2536) ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ.2511 เรื่อง กำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินสเตียเรต ลงวันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ.2536 และออกประกาศกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินสเตียเรต มาตรฐานเลขที่ มอก.1206-2549 ขึ้นใหม่ ดังมีรายการละเอียดต่อท้ายประกาศนี้ ทั้งนี้ให้มีผลตั้งแต่วันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

โสมิต ปั้นเปี่ยมรัษฎ์

(นายโสมิต ปั้นเปี่ยมรัษฎ์)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรม

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

อิริโทรไมซินสเตียเรต

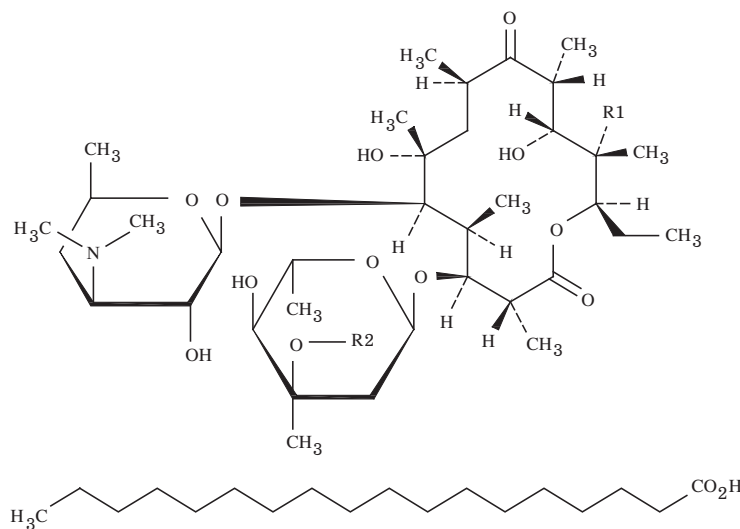
1. ขอบข่าย

1.1 มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ครอบคลุมอิริโทรไมซินสเตียเรตที่ใช้ในอุตสาหกรรมยา

2. บทนิยาม

ความหมายของคำที่ใช้ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ มีดังต่อไปนี้

2.1 อิริโทรไมซินสเตียเรต หมายถึง เกลือสเตียเรตของอิริโทรไมซินที่มีกรดสเตียริกอยู่เกินสมมูล มีสูตรโครงสร้างดังนี้



Erythromycin	Mol. Formula	R1	R2
A	$C_{55}H_{103}NO_{15}$	OH	CH_3
B	$C_{55}H_{103}NO_{14}$	H	CH_3
C	$C_{54}H_{101}NO_{15}$	OH	H

มีสูตรเคมี $C_{55}H_{103}NO_{15}$ และมีชื่อทางเคมีว่า (3อาร์,4เอส,5เอส,6อาร์,7อาร์,9อาร์,11อาร์,12อาร์,13เอส,14อาร์)-4-[(2,6-ไดดีออกซี-3-ซี-เมทิล-3-โอ-เมทิล-แอลฟา-แอล-ไรโบ-เฮกโซไพราโนซิล)ออกซี]-14-เอทิล-7,12,13-ไตรไฮดรอกซี-3,5,7,9,11,13-เฮกซะเมทิล-6-[[[(3,4,6-ไตรดีออกซี-3-ไดเมทิลอะมิโน-เบต้า-ดี-ไซโล-เฮกโซไพราโนซิล)]-ออกซี]ออกซะไซโคเทระดีเคน-2,10-ไดโอน [(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -1-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[[(3,4,6-trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xylo-hexopyranosyl)-oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione]

3. ลักษณะบ่งเอกลักษณะ

- 3.1 ลักษณะบ่งความเป็นอิริโทรไมซินสเตียเรต ให้เป็นไปตามที่กำหนดดังนี้
- 3.1.1 เมื่อทดสอบตามข้อ 8.1.1 แล้ว สเปกตรัมการดูดกลืนอินฟราเรดของตัวอย่างต้องสอดคล้องกับ สเปกตรัมของอิริโทรไมซินสเตียเรตมาตรฐาน
- 3.1.2 เมื่อทดสอบตามข้อ 8.1.2 แล้ว จุดหลักในโครมาโทแกรมของสารละลายตัวอย่างต้องมีตำแหน่ง สี และขนาดเดียวกับจุดหลักในโครมาโทแกรมของสารละลายอ้างอิง ก

4. คุณลักษณะที่ต้องการ

- 4.1 ลักษณะทั่วไป
ต้องเป็นผงผลึก สีขาว
การทดสอบให้ทำโดยการตรวจพินิจ
- 4.2 ปริมาณอิริโทรไมซิน
- 4.2.1 ปริมาณรวมของอิริโทรไมซินเอ อิริโทรไมซินบี และอิริโทรไมซินซี ต้องไม่น้อยกว่าร้อยละ 60.5 โดยน้ำหนัก ในสภาพที่ปราศจากน้ำ
- 4.2.2 อิริโทรไมซินบี ต้องไม่เกินร้อยละ 5.0 โดยน้ำหนัก
- 4.2.3 อิริโทรไมซินซี ต้องไม่เกินร้อยละ 5.0 โดยน้ำหนัก
การทดสอบให้ปฏิบัติตาม BP 2004
- 4.3 ปริมาณกรดสเตียริกเกินสมมูล
ต้องไม่เกินร้อยละ 14.0 โดยน้ำหนัก ในสภาพที่ปราศจากน้ำ
การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 8.2
- 4.4 ความชื้น
ต้องไม่เกินร้อยละ 4.0 โดยน้ำหนัก
การทดสอบให้ปฏิบัติตาม BP 2004 Appendix IX C Method I โดยใช้ตัวอย่าง 0.300 กรัม และใช้ สารละลายอิมิดาโซลในแอนไฮดรัสเมทานอล 100 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิเมตรเป็นตัวทำละลาย
- 4.5 เถ้าซิลเฟต
ต้องไม่เกินร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนัก
การทดสอบให้ปฏิบัติตาม BP 2004 Appendix IX A Method II โดยใช้ตัวอย่าง 1.0 กรัม
- 4.6 สารที่เกิดมาด้วย (related substance)
- 4.6.1 แต่ละชนิด ต้องไม่เกินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก
- 4.6.2 ผลรวมของสารตามข้อ 4.6.1 ต้องไม่เกินร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก
- 4.6.3 สารใด ๆ ที่ยอมให้มีได้ (disregard limit) ต้องไม่เกินร้อยละ 0.06 โดยน้ำหนัก
การทดสอบให้ปฏิบัติตาม BP 2004

5. การบรรจุ

- 5.1 ให้บรรจุอิริโทรไมซินสเตียเรตในภาชนะบรรจุที่ปิดได้สนิทและกันแสงได้
- 5.2 น้ำหนักสุทธิของอิริโทรไมซินสเตียเรตในแต่ละภาชนะบรรจุต้องไม่น้อยกว่าที่ระบุไว้ในฉลาก

6. เครื่องหมายและฉลาก

- 6.1 ที่ภาชนะบรรจุอิริโทรไมซินสเตียเรตทุกหน่วย อย่างน้อยต้องมีเลข อักษร หรือเครื่องหมายแจ้งรายละเอียดต่อไปนี้ให้เห็นได้ง่าย ชัดเจน
 - (1) คำว่า “อิริโทรไมซินสเตียเรต”
 - (2) น้ำหนักสุทธิ เป็นกิโลกรัม
 - (3) เดือน ปีที่ทำ และเดือน ปีที่หมดอายุ
 - (4) รหัสรุ่นที่ทำ
 - (5) ค่าเตือนเกี่ยวกับการเก็บรักษา ให้เก็บในที่แห้ง ให้เก็บไว้ในที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส และไม่มีแสงส่องถึงโดยตรง
 - (6) ชื่อผู้ทำหรือโรงงานที่ทำ พร้อมสถานที่ตั้ง หรือเครื่องหมายการค้าที่จดทะเบียนในกรณีที่ใช้ภาษาต่างประเทศ ต้องมีความหมายตรงกับภาษาไทยที่กำหนดไว้ข้างต้น

7. การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน

- 7.1 การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสินให้เป็นไปตามภาคผนวก ก.

8. การทดสอบ

- 8.1 ลักษณะบ่งความเป็นอิริโทรไมซินสเตียเรต
 - 8.1.1 ให้ปฏิบัติตาม BP 2004 Appendix II A Infrared absorption spectrophotometry
 - 8.1.2 ให้ปฏิบัติตาม BP 2004 Appendix III A Thin-layer chromatography
 - 8.1.2.1 ใช้ซิลิกาเจลจีเป็นสารเคลือบบนแผ่นรองเลข
 - 8.1.2.2 เฟสเคลื่อนที่

เตรียมสารละลายแอมโมเนียมแอสซิเตต 150 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิเมตร ที่ปรับความเป็นกรด-ต่าง 9.6 ด้วยแอมโมเนีย

ผสม 2-โพรพานอล สารละลายแอมโมเนียมแอสซิเตต และเอทิลแอสซิเตต ในอัตราส่วน 4:8:9 โดยปริมาตร เขย่าและทิ้งไว้ให้แยกชั้น แล้วใช้สารละลายส่วนบนที่ได้หลังการแยกชั้นเป็นเฟสเคลื่อนที่

- 8.1.2.3 หยอดสารละลาย 3 ชนิดต่อไปนี้ชนิดละ 5 ลูกบาศก์มิลลิเมตร (ไมโครลิตร) แยกกันบนแผ่นรังคเลข
- (1) สารละลายตัวอย่าง
ละลายตัวอย่าง 28 มิลลิกรัมในเมทานอล แล้วเจือจางด้วยเมทานอลจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร
 - (2) สารละลายอ้างอิง ก
ละลายอิริโทรไมซินเอ 20 มิลลิกรัมในเมทานอล แล้วเจือจางด้วยเมทานอลจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร
 - (3) สารละลายอ้างอิง ข
ละลายกรดสเตียริก 10 มิลลิกรัมในเมทานอล แล้วเจือจางด้วยเมทานอลจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร
- 8.1.2.4 หลังจากนำแผ่นรังคเลขขึ้นจากแท่งแล้ว ปล่อยให้แห้งในอากาศ ฉีดพ่นด้วยสารละลายแอนิซัลดีไฮด์ (เตรียมโดยผสมแอนิซัลดีไฮด์ 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร กับเอทานอลร้อยละ 96 โดยปริมาตร 90 ลูกบาศก์เซนติเมตร แล้วเติมกรดซัลฟิวริก ความหนาแน่น 1.84 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร คนให้เข้ากัน) ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 110 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที ปล่อยให้เย็น แล้วเปรียบเทียบจุดต่างๆ ในโครมาโทแกรม

8.2 ปริมาณกรดสเตียริกเกินสมมูล

8.2.1 เครื่องมือ

8.2.1.1 โปเทนทีโอมิเตอร์

8.2.1.2 เครื่องอ่างน้ำ

8.2.2 สารเคมี สารละลายและวิธีเตรียม

8.2.2.1 เมทานอล

8.2.2.2 สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.1 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร

8.2.2.3 เมทิลีนคลอไรด์

8.2.2.4 กรดเกลือแอสซีติก

8.2.2.5 สารละลายกรดเพอร์คลอริก 0.1 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร

8.2.3 วิธีวิเคราะห์

8.2.3.1 ละลายตัวอย่าง 0.400 กรัมในเมทานอล 50 ลูกบาศก์เซนติเมตร แล้วไทเทรตกับสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ จนถึงจุดยุติโดยใช้โปเทนทีโอมิเตอร์

คำนวณปริมาตรของสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่ใช้ต่อตัวอย่าง 1 กรัม

8.2.3.2 ละลายตัวอย่าง 0.500 กรัมในเมทิลีนคลอไรด์ 30 ลูกบาศก์เซนติเมตร ถ้าสารละลายเหลืองแสงให้กรอง แล้วเขย่าตะกอนที่ได้กับเมทิลีนคลอไรด์ครั้งละ 25 ลูกบาศก์เซนติเมตร รวม 3 ครั้ง กรอง ถ้าจำเป็น ล้างกระดาษกรองด้วยเมทิลีนคลอไรด์ นำของเหลวที่ได้จากการกรองและการล้างตะกอนไประเหยบนเครื่องอ่างน้ำจนเหลือปริมาตร 30 ลูกบาศก์เซนติเมตร

8.2.3.3 เติมกรดเกลือแอสซีติก 50 ลูกบาศก์เซนติเมตร แล้วไทเทรตกับสารละลายกรดเพอร์คลอริก จนถึงจุดยุติโดยใช้โปเทนทีโอมิเตอร์

คำนวณปริมาตรของสารละลายกรดเพอร์คลอริกที่ใช้ต่อตัวอย่าง 1 กรัม

8.2.3.4 คำนวณหาปริมาณกรดสเตียริกอิสระ จากสูตร

$$\text{กรดสเตียริกอิสระ ร้อยละ} = 2.845 (v_1 - v_2) \times \frac{100}{100-h}$$

เมื่อ v_1 คือ ปริมาตรของสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่ใช้ต่อตัวอย่าง 1 กรัม เป็นลูกบาศก์เซนติเมตร

v_2 คือ ปริมาตรของสารละลายกรดเพอร์คลอริกที่ใช้ต่อตัวอย่าง 1 กรัม เป็นลูกบาศก์เซนติเมตร

h คือ ปริมาณน้ำในสารตัวอย่าง เป็นร้อยละ

ภาคผนวก ก.

การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน

(ข้อ 7.1)

- ก.1 รุ่น ในที่นี้ หมายถึง อิริโทรไมซินสเตียเรตที่ทำครั้งเดียวกันในสายการผลิตเดียวกัน และบรรจุในภาชนะบรรจุชนิดและขนาดเดียวกัน
- ก.2 การชักตัวอย่างและการยอมรับ ให้เป็นไปตามแผนการชักตัวอย่างที่กำหนดต่อไปนี้ หรืออาจใช้แผนการชักตัวอย่างอื่นที่เทียบเท่ากันทางวิชาการกับแผนที่กำหนดไว้
- ก.2.1 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบลักษณะบ่งเอกลักษณ์ การบรรจุ และเครื่องหมายและฉลาก
- ก.2.1.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกัน จำนวนภาชนะบรรจุที่ชักตัวอย่างเท่ากับรากที่สองของจำนวนภาชนะบรรจุในรุ่นนั้น (หากมีเศษให้ปัดทิ้ง) +1 หน่วยภาชนะบรรจุ นำไปตรวจสอบการบรรจุและเครื่องหมายและฉลากก่อน จากนั้นชักตัวอย่างมาภาชนะบรรจุละ 50 กรัม เก็บในภาชนะเก็บตัวอย่างแยกกัน แล้วจึงแบ่งไปทดสอบลักษณะบ่งเอกลักษณ์ โดยทดสอบทุกตัวอย่าง
- หมายเหตุ การเก็บตัวอย่างให้เก็บในภาชนะที่สะอาด แห้ง และปิดได้สนิท ที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส*
- ก.2.1.2 ตัวอย่างทุกตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3. ข้อ 5. และข้อ 6. จึงจะถือว่าอิริโทรไมซินสเตียเรตรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด หากตัวอย่างใดตัวอย่างหนึ่งไม่เป็นไปตามข้อ 3. ให้ถือว่าผลิตภัณฑ์นั้นไม่ใช่อิริโทรไมซินสเตียเรต และไม่ต้องทดสอบต่อไป
- ก.2.2 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบคุณลักษณะที่ต้องการ
- ก.2.2.1 ให้ใช้ตัวอย่างจากข้อ ก.2.1.1 ทุกภาชนะบรรจุ ชักตัวอย่างมาภาชนะบรรจุละเท่าๆ กัน ให้ได้ตัวอย่างรวมไม่น้อยกว่า 200 กรัม
- ก.2.2.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 4. ทุกรายการ จึงจะถือว่าอิริโทรไมซินสเตียเรตรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด
- ก.3 เกณฑ์ตัดสิน
- ตัวอย่างอิริโทรไมซินสเตียเรตต้องเป็นไปตามข้อ ก.2.1.2 และข้อ ก.2.2.2 ทุกข้อ จึงจะถือว่าอิริโทรไมซินสเตียเรตรุ่นนั้นเป็นไปตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้