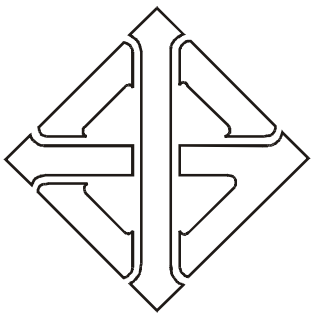


มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

THAI INDUSTRIAL STANDARD

มอก. 1207–2549

อิริโทรไมซินเอสโทเลต

ERYTHROMYCIN ESTOLATE

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

กระทรวงอุตสาหกรรม

ICS 11.120.99

ISBN 974-292-266-7

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
อิริโทรไมซินเอสโทเลต

มอก. 1207 – 2549

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
กระทรวงอุตสาหกรรม ถนนพระรามที่ 6 กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0 2202 3300

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

คณะกรรมการวิชาการคณะที่ 754
มาตรฐานอิริโทรไมซิน

ประธานกรรมการ

รศ.สุนิพนธ์ ภุมมางกูร	เภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

กรรมการ

นายพูลศักดิ์ พรหมสุวรรณศิริ	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
นางศิริลักษณ์ กุลวิทิต	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
-	สภาอุตสาหกรรมแห่งประเทศไทย
นางสาวปวีณา หมื่นจี้	บริษัท ลูปินเคมีภัณฑ์ (ประเทศไทย) จำกัด
นายวิภูสิต ลิ่มวงศ์	บริษัท ยูนีซัน จำกัด
นางเพ็ญจันทร์ พานิชกุล	บริษัท โอลิค (ประเทศไทย) จำกัด

กรรมการและเลขานุการ

นางสุภัทรา อดิสร	สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินเอสโทเลต นี้ ได้ประกาศใช้ครั้งแรกเป็นมาตรฐานเลขที่ มอก. 1207-2536 ในราชกิจจานุเบกษาฉบับพิเศษ เล่ม 110 ตอนที่ 226 วันที่ 29 ธันวาคม พุทธศักราช 2536 ต่อมาได้พิจารณาเห็นสมควรแก้ไขเพื่อให้เหมาะสมกับภาวะปัจจุบัน จึงได้แก้ไขปรับปรุงโดยยกเลิกมาตรฐานเดิม และกำหนดมาตรฐานนี้ขึ้นใหม่

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้กำหนดขึ้นโดยใช้ข้อมูลจากผู้ทำ ผู้ใช้ และเอกสารต่อไปนี้เป็นแนวทาง

British Pharmacopoeia 2004

The United States Pharmacopeia, 28 revision, 2004

คณะกรรมการมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมได้พิจารณามาตรฐานนี้แล้ว เห็นสมควรเสนอรัฐมนตรีประกาศตามมาตรา 15 แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511

ประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม

ฉบับที่ 3673 (พ.ศ. 2550)

ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

พ.ศ. 2511

เรื่อง ยกเลิกและกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

อิริโทรไมซินเอสโทเลต

โดยที่เป็นการสมควรปรับปรุงมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินเอสโทเลต มาตรฐานเลขที่ มอก. 1207-2536

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา 15 แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511 รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรมออกประกาศยกเลิกประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม ฉบับที่ 1946 (พ.ศ. 2536) ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511 เรื่อง กำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินเอสโทเลต ลงวันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ. 2536 และออกประกาศกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม อิริโทรไมซินเอสโทเลต มาตรฐานเลขที่ มอก. 1207-2549 ขึ้นใหม่ ดังมีรายการละเอียดต่อท้ายประกาศนี้

ทั้งนี้ ให้มีผลตั้งแต่วันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

โฆสิต ปั้นเปี่ยมรัษฎ์

(นายโฆสิต ปั้นเปี่ยมรัษฎ์)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรม

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
อิริโทรไมซินเอสโทเลต

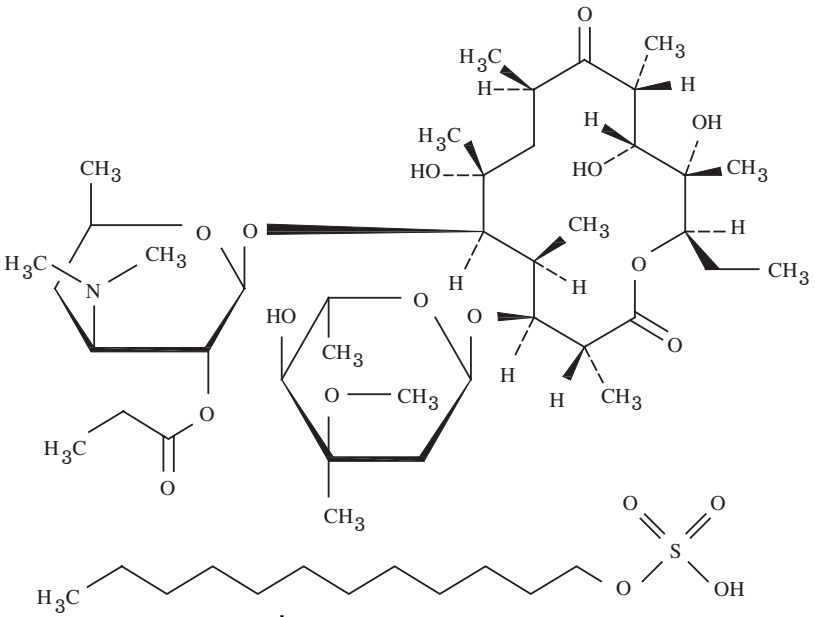
1. ขอบข่าย

1.1 มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ครอบคลุมอิริโทรไมซินเอสโทเลตที่ใช้ในอุตสาหกรรมยา

2. บทนิยาม

ความหมายของคำที่ใช้ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ มีดังต่อไปนี้

2.1 อิริโทรไมซินเอสโทเลต หมายถึง สารปฏิชีวนะที่เป็นเกลือ 2-โพรพิโอเนตโดเดซิลซัลเฟตของอิริโทรไมซิน มีสูตรโครงสร้างดังนี้



มีสูตรเคมี C52H97NO18S 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-2-โอ-โพรพิโอนิล-เบต้า-ดี-ไซโล-เฮกโซไพราโนซิล)-ออกซี] ออกซะไซโคเททระดีเคน-2,10-ไดโอนโดเดซิลซัลเฟต [(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S, 14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-∝-l-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[(3,4,6-trideoxy-3-dimethylamino-2-O-propionyl-β-D-xylo-hexopyranosyl)-oxy] oxacyclotetradecane-2,10-dione dodecyl sulphate]

3. ลักษณะบ่งเอกลักษณ์

3.1 ลักษณะบ่งความเป็นอิริโทรไมซินเอสโทเลต

ต้องเป็นไปตามข้อ 3.1.1 และข้อ 3.1.4 หรือตามข้อ 3.1.2 ข้อ 3.1.3 และข้อ 3.1.4

3.1.1 เมื่อทดสอบตามข้อ 8.1.1 แล้ว สเปกตรัมการดูดกลืนอินฟราเรดของตัวอย่างต้องสอดคล้องกับสเปกตรัมของอิริโทรไมซินเอสโทเลตมาตรฐาน

3.1.2 เมื่อทดสอบตามข้อ 8.1.2 แล้ว จุดหลักในโครมาโทแกรมของสารละลายตัวอย่างต้องมีตำแหน่งและสีสอดคล้องกับจุดหลักในโครมาโทแกรมของสารละลายอ้างอิง ก และจุดหลักในโครมาโทแกรมของสารละลายอ้างอิง ข แสดงจุดที่แยกจากกันอย่างชัดเจนทั้ง 2 จุด

3.1.3 เมื่อทดสอบตามข้อ 8.1.3 แล้ว ชั้นของคลอโรฟอร์มต้องเป็นสีน้ำเงิน

3.1.4 เมื่อทดสอบตามข้อ 8.1.4 แล้ว สารละลายต้องเป็นสีเหลือง

4. คุณลักษณะที่ต้องการ

4.1 ลักษณะทั่วไป

ต้องเป็นผงผลึก สีขาว

การทดสอบให้ทำโดยการตรวจพินิจ

4.2 ความแรง

ต้องเทียบได้กับความแรงของอิริโทรไมซินไม่น้อยกว่า 600 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัมในสภาพที่ปราศจากน้ำ

การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 8.2

4.3 ความเป็นกรด-ด่าง

ต้องอยู่ในช่วง 5.5 ถึง 7.0

การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 8.3

4.4 ความชื้น

ต้องไม่เกินร้อยละ 4.0 โดยน้ำหนัก

การทดสอบให้ปฏิบัติตาม BP 2004 Appendix IX C Method I โดยใช้ตัวอย่าง 0.300 กรัม และใช้สารละลายอิมิดาโซลในแอนไฮดรัสเมทานอล 100 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิเมตรเป็นตัวทำละลาย

4.5 เถ้าซัลเฟต

ต้องไม่เกินร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนัก

การทดสอบให้ปฏิบัติตาม BP 2004 Appendix IX A Method II โดยใช้ตัวอย่าง 0.5 กรัม

4.6 ปริมาณโดเดซิลซัลเฟต

ต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 23.0 ถึง 25.5 โดยน้ำหนัก ในสภาพที่ปราศจากน้ำ

การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 8.4

4.7 สารที่เกิดมาด้วย (related substance)

จุดใด ๆ ในโครมาโทแกรมของสารละลายตัวอย่าง ก ที่ไม่สอดคล้องกับจุดหลักต้องไม่เข้มกว่าจุดนั้น ๆ ในโครมาโทแกรมของสารละลายอ้างอิง ค

การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 8.1.2

5. การบรรจุ

5.1 ให้บรรจุอิริโทรไมซินเอสโทเลตในภาชนะบรรจุที่ปิดได้สนิท และ กันแสงได้

5.2 น้ำหนักสุทธิของอิริโทรไมซินเอสโทเลตในแต่ละภาชนะบรรจุต้องไม่น้อยกว่าที่ระบุไว้ที่ฉลาก

6. เครื่องหมายและฉลาก

6.1 ที่ภาชนะบรรจุอิริโทรไมซินเอสโทเลตทุกหน่วย อย่างน้อยต้องมีเลข อักษร หรือเครื่องหมายแจ้งรายละเอียดต่อไปนี้ให้เห็นได้ง่าย ชัดเจน

(1) คำว่า “อิริโทรไมซินเอสโทเลต”

(2) น้ำหนักสุทธิ เป็นกิโลกรัม

(3) เดือน ปีที่ทำ และเดือน ปีที่หมดอายุ

(4) รหัสรุ่นที่ทำ

(5) คำเตือนเกี่ยวกับการเก็บรักษา ให้เก็บในที่แห้ง ให้เก็บไว้ในที่ที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส และไม่มีแสงส่องถึงโดยตรง

(6) ชื่อผู้ทำหรือโรงงานที่ทำ พร้อมสถานที่ตั้ง หรือเครื่องหมายการค้าที่จดทะเบียน

ในกรณีที่ใช้ภาษาต่างประเทศ ต้องมีความหมายตรงกับภาษาไทยที่กำหนดไว้ข้างต้น

7. การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน

7.1 การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสินให้เป็นไปตามภาคผนวก ก.

8. การทดสอบ

8.1 ลักษณะบ่งความเป็นอิริโทรไมซินเอสโทเลต

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 ใช้ซิลิกาเจลจีเป็นสารเคลือบบนแผ่นรงคเลข

8.1.2.2 เฟสเคลื่อนที่

เตรียมสารละลายแอมโมเนียมแอซีเทต 150 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิเมตร ที่ปรับความเป็นกรด-ด่าง 7.0 ด้วยแอมโมเนีย

ผสมสารละลายแอมโมเนียมแอซีเทต เอทิลแอลกอฮอล์ และคลอโรฟอร์ม ในอัตราส่วน 4:15:85 โดยปริมาตร เขย่าและทิ้งไว้ให้แยกชั้น แล้วใช้สารละลายส่วนบนที่ได้หลังการแยกชั้นเป็นเฟสเคลื่อนที่

8.1.2.3 หยดสารละลายต่อไปนี้ชนิดละ 10 ลูกบาศก์มิลลิเมตร (ไมโครลิตร) แยกกันบนแผ่นรงคเลข

(1) สารละลายตัวอย่าง ก

ละลายตัวอย่าง 40 มิลลิกรัมในแอซีโทน แล้วเจือจางด้วยแอซีโทนจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร

(2) สารละลายตัวอย่าง ข

เจือจางสารละลายตัวอย่าง ก 2.5 ลูกบาศก์เซนติเมตรด้วยแอซีโทนจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร

(3) สารละลายอ้างอิง ก

ละลายอิริโทรไมซินเอสโทเลต 10 มิลลิกรัมในแอซีโทน แล้วเจือจางด้วยแอซีโทนจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร

(4) สารละลายอ้างอิง ข

ละลายอิริโทรไมซินเอสโทเลต 10 มิลลิกรัม และอิริโทรไมซินเอทิลซักซิเนต 10 มิลลิกรัม ในแอซีโทน แล้วเจือจางด้วยแอซีโทนจนมีปริมาตร 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร

(5) สารละลายอ้างอิง ค

ละลายอิริโทรไมซิน 8 มิลลิกรัมในแอซีโทน แล้วเจือจางด้วยแอซีโทนจนมีปริมาตร 100 ลูกบาศก์เซนติเมตร

8.1.2.4 หลังจากนำแผ่นรงคเลขขึ้นจากแทงก์แล้ว ปล่อยให้แห้งในอากาศ ฉีดพ่นด้วยสารละลายแอนิซัลดีไฮด์ (เตรียมโดยผสมแอนิซัลดีไฮด์ 0.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร กรดเกลเชียลแอซีติก 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร และเมทานอล 85 ลูกบาศก์เซนติเมตร แล้วเติมกรดซัลฟิวริก ความหนาแน่น 1.84 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร 5 ลูกบาศก์เซนติเมตร คนให้เข้ากัน) ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 110 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที ปล่อยไว้ให้เย็น แล้วเปรียบเทียบจุดต่าง ๆ ในโครมาโทแกรม

8.1.3 เขย่าตัวอย่างประมาณ 3 มิลลิกรัม ในสารละลายกรดซัลฟิวริกร้อยละ 9.8 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร 2 ลูกบาศก์เซนติเมตร เติมสารละลายเมทิลีนบลู 0.1 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิเมตร 0.1 ลูกบาศก์เซนติเมตร และคลอโรฟอร์ม 2 ลูกบาศก์เซนติเมตร เขย่า แล้วตรวจพินิจชั้นของคลอโรฟอร์ม

8.1.4 ละลายตัวอย่างประมาณ 10 มิลลิกรัม ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ร้อยละ 25 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร 5 ลูกบาศก์เซนติเมตร ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 10 นาทีถึง 20 นาที แล้วตรวจพินิจสีของสารละลาย

8.2 ความแรง

ชั่งตัวอย่างให้ทราบน้ำหนักแน่นอน โดยเมื่อละลายในเมทานอลแล้วจะสมมูลกับอิริโทรไมซิน 1.0 มิลลิกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร เจือจางด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ปริมาตร 9 เท่าทันที ปล่อยไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 18 ชั่วโมง เจือจางด้วยสารละลายบัฟเฟอร์เพื่อให้ได้สารละลายทดสอบที่มีความเข้มข้นเทียบเท่ากับความเข้มข้นในค่ากลางของสารละลายมาตรฐาน แล้วปฏิบัติตาม USP หัวข้อ Antibiotics–microbial assays รายการอิริโทรไมซิน

หมายเหตุ *สารละลายบัฟเฟอร์ เตรียมโดยละลายโพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต 16.73 กรัม และโพแทสเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต 0.523 กรัมในน้ำกลั่น 1 000 ลูกบาศก์เซนติเมตร ปรับความเป็นกรด–ด่างให้อยู่ในช่วง 8.0 ± 0.1 ด้วยสารละลายกรดฟอสฟอริก 6 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตรหรือสารละลายโพแทสเซี่ยมโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ 10 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร*

8.3 ความเป็นกรด-ด่าง

ละลายตัวอย่าง 0.4 กรัม ในน้ำที่ปราศจากคาร์บอนไดออกไซด์ 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร คนเป็นเวลา 5 นาที ตั้งทิ้งไว้ แล้ววัดค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายใสชั้นบนตาม BP 2004 Appendix V L

8.4 ปริมาณโดเดซิลซัลเฟต

8.4.1 สารเคมี สารละลายและวิธีเตรียม

8.4.1.1 ไดเมทิลฟอร์มาไมด์

8.4.1.2 สารละลายโซเดียมเมทอกไซด์ 0.1 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร

8.4.1.3 สารละลายไทมอลบลูในเมทานอล 3 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิเมตร

8.4.2 วิธีวิเคราะห์

ละลายตัวอย่าง 0.500 กรัมในไดเมทิลฟอร์มาไมด์ 25 ลูกบาศก์เซนติเมตร แล้วไทเทรตกับสารละลายโซเดียมเมทอกไซด์ โดยใช้สารละลายไทมอลบลูในเมทานอล 0.05 ลูกบาศก์เซนติเมตรเป็นอินดิเคเตอร์ สารละลายโซเดียมเมทอกไซด์ 0.1 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร 1 ลูกบาศก์เซนติเมตร สมมูลกับโดเดซิลซัลเฟต 26.64 มิลลิกรัม

ภาคผนวก ก.

การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน

(ข้อ 7.1)

ก.1 รุ่น ในที่นี้ หมายถึง อิริโทรไมซินเอสโทเลตที่ทำครั้งเดียวกันในสายการผลิตเดียวกัน 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. จึงจะถือว่าอิริโทรไมซินเอสโทเลตรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด หากตัวอย่างใดตัวอย่างหนึ่งไม่เป็นไปตามข้อ 3. ให้ถือว่าผลิตภัณฑ์นั้นไม่ใช่อิริโทรไมซินเอสโทเลต และไม่ต้องทดสอบต่อไป

ก.2.2 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบคุณลักษณะที่ต้องการ

ก.2.2.1 ให้ใช้ตัวอย่างจากข้อ ก.2.1.1 ทุกภาชนะบรรจุ ชักตัวอย่างมาภาชนะบรรจุละเท่า ๆ กัน ให้ได้ตัวอย่างรวมไม่น้อยกว่า 200 กรัม

ก.2.2.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 4. ทุกรายการ จึงจะถือว่าอิริโทรไมซินเอสโทเลตรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.3 เกณฑ์ตัดสิน

ตัวอย่างอิริโทรไมซินเอสโทเลตต้องเป็นไปตามข้อ ก.2.1.2 และข้อ ก.2.2.2 ทุกข้อ จึงจะถือว่าอิริโทรไมซินเอสโทเลตรุ่นนั้นเป็นไปตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้