

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Dưới 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành các biện pháp thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng

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

Pha động: Hỗn hợp pha động A và pha động B với tỷ lệ tại thời điểm bắt đầu của chương trình gradient đã nêu, điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép thử không có giá trị nếu độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính lớn hơn 1,0 %.

Tiêm lần lượt dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Hàm lượng phần trăm của amoxicilin natri bằng hàm lượng phần trăm của amoxicilin nhân với hệ số 1,060.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong bao bì kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN

Bột pha tiêm amoxicilin là bột kết tinh vô khuẩn của amoxicilin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, phải từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của amoxicilin natri.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel F_{254} silan hóa (Merck silanised silica gel 60 F_{254} RP-18 là phù hợp).

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (10 : 90).

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT) để được dung dịch có nồng độ amoxicilin 0,25 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Cho vào bình chứa hơi iod để phát hiện các vết. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc, kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Pha chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) để được dung dịch chứa 10 % amoxicilin, pH phải từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc.

Nội độc tố vi khuẩn

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET (TT) để thu được dung dịch có nồng độ amoxicilin 10 mg/ml (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 5,0: Thêm dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) vào 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) đến pH 5,0 và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (1 : 99).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (20 : 80).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương 0,15 g amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 1 ml nước vào 0,2 g amoxicilin trihydrat chuẩn, lắc và thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) để hòa tan hoàn toàn (pH của dung dịch thu được khoảng 8,5). Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với pha động A.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,003 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,0004 % cefadroxil chuẩn trong pha động A.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Hypersil 5 ODS là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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 - t _R	92	8
t _R - (t _R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t _R + 25) - (t _R + 40)	0	100
(t _R + 40) - (t _R + 41)	0 → 92	100 → 8
(t _R + 41) - (t _R + 55)	92	8

t_R = thời gian lưu của amoxicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ thu được, 3 pic chính được rửa giải ra sau pic amoxicilin lần lượt là amoxicilin diketopiperazin, amoxicilin dimer và amoxicilin trimer. Thời gian lưu tương đối của các pic này so với amoxicilin lần lượt khoảng 3,4; 4,1 và 4,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic tương ứng với amoxicilin dimer không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Tổng diện tích tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 9 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (9 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động A, pha động B, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A - pha động B (92 : 8).

Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều rồi cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 60 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc trong 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min rồi thêm pha động A vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,070 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2. Điều chỉnh thành phần của pha động để đạt yêu cầu độ phân giải (nếu cần).

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

Tính hàm lượng amoxicilin, C₁₆H₁₉N₃O₅S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của C₁₆H₁₉N₃O₅S trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản

Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg, 1000 mg, tính theo amoxicilin.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Bột pha tiêm amoxicilin và acid clavulanic là bột vô khuẩn của amoxicilin natri và kali clavulanat đóng trong lọ thủy tinh nút kín.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, C₁₆H₁₉N₃O₅S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid clavulanic, C₈H₉NO₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà.

Định tính

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

Giới hạn acid - kiềm

Pha chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) để được dung dịch chứa 10 % amoxicilin, pH phải từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Nước

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành thử theo chuyên luận “Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).