

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).

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.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích methanol (TT) và 95 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat 0,78 % đã được điều chỉnh đến pH 4,4 bằng acid phosphoric (TT) hoặc bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn và clavulanat lithi chuẩn (hoặc clavulanat kali chuẩn) trong nước có nồng độ tương ứng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, là 0,5 mg/ml và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, là 0,125 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình và trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm, tương ứng với khoảng 50 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước, lắc cho tan, pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Thời gian lưu tương đối của acid clavulanic khoảng 0,5 và amoxicilin là 1,0. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic amoxicilin và acid clavulanic không nhỏ hơn 3,5; hệ số đối xứng của pic amoxicilin và acid clavulanic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amoxicilin và acid clavulanic không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ của amoxicilin trihydrat chuẩn và $C_8H_9NO_5$ của clavulanat lithi chuẩn (hoặc clavulanat kali chuẩn).

Bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, mát và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

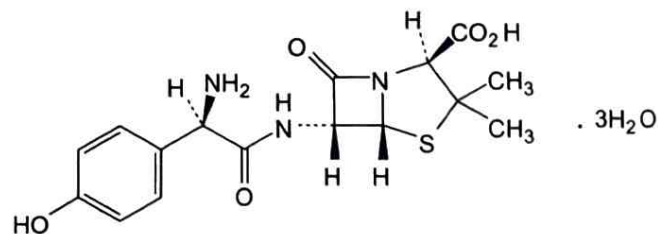
Kháng sinh nhóm beta-lactam + men kháng beta-lactamase.

Hàm lượng thường dùng

0,6 g (0,5 g amoxicilin và 0,1 g acid clavulanic).

1,2 g (1,0 g amoxicilin và 0,2 g acid clavulanic).

AMOXICILIN TRIHYDRAT



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

P.t.l: 419,4

Amoxicilin trihydrat là acid (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic trihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Khó tan trong nước và rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo. Tan trong các dung dịch acid loãng và dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng theo “Định tính các penicilin” (Phụ lục 8.2), dùng pha động B.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử “Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin” (Phụ lục 8.3).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan riêng biệt 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT) và 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch amoniac 2 M (TT). Quan sát ngay sau khi hòa tan, cả hai dung dịch trên không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

pH

Dung dịch S: Lắc siêu âm hoặc đun nóng nhẹ để hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50,0 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

pH của dung dịch S phải từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +290° đến +315°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 5,0: Thêm dung dịch natri hydroxyd