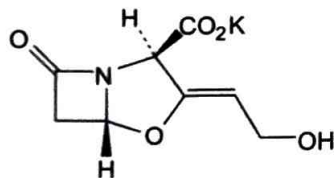


CLAVULANAT KALI



$C_8H_8KNO_5$

P.t.l: 237,3

Clavulanat kali là kali (2R,3Z,5R)-3-(2-hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, dạng muối kali của chế phẩm được tạo thành bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces clavuligerus* hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa từ 96,5 % đến 102,0 % $C_8H_8KNO_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong acetone.

Sản xuất

Phương pháp sản xuất, chiết xuất và tinh chế sao cho clavulanat kali không có hoặc không vượt quá 0,01 %.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion kali (Phụ lục 8.1).

pH

5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Dung dịch S: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyl (TT) để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +53° đến +63°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Độ hấp thụ

Tối đa là 0,40 ở bước sóng 278 nm (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 7,0 và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ngay lập tức.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %, đã được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT) và lọc qua màng lọc 0,5 μ m.

Pha động B: Pha động A - methanol (1 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg clavulanat lithi chuẩn và 10 mg amoxicilin trihydrat chuẩn bằng pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

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 $\rightarrow$ 4	100	0
4 $\rightarrow$ 15	100 $\rightarrow$ 50	0 $\rightarrow$ 50
15 $\rightarrow$ 18	50	50
18 $\rightarrow$ 24	50 $\rightarrow$ 100	50 $\rightarrow$ 0
24 $\rightarrow$ 39	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic thứ nhất (clavulanat) và pic thứ 2 (amoxicilin) ít nhất là 13.

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

Bất kỳ tạp đơn nào không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Các amin mạch thẳng

Không được quá 0,2 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Phương pháp dưới đây có thể dùng để xác định các amin mạch thẳng sau: 1,1-dimethylethylamin; diethylamin; N,N,N',N'-tetramethylethylenediamin; 1,1,3,3-tetramethylbutylamin; N,N'-diisopropylethylenediamin; 2,2'-oxydi(N,N)-dimethylethylamin.

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 50 μ l 3-methylpentan-2-on trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân 1,00 g chế phẩm vào ống ly tâm. Thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), 10,0 ml nước, 5,0 ml 2-methylpropanol (TT) và 5 g natri clorid (TT). Lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm để tách lớp. Lấy lớp trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 80,0 mg mỗi chất sau: 1,1-dimethylethylamin (Tạp chất H); diethylamin (Tạp chất I); N, N, N', N'-tetramethylethyldiamin (Tạp chất J); 1,1,3,3-tetramethylbutylamin (Tạp chất K); N,N'-diisopropylethyldiamin (Tạp chất L) và 2,2'-oxybis(N,N-dimethylethylamin) (Tạp chất M) trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch này vào ống ly tâm. Thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, 10,0 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), 5,0 ml 2-methylpropanol (TT) và 5 g natri clorid (TT). Lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm để tách lớp. Lấy lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (50 m × 0,53 mm), được phủ pha tĩnh là poly(dimethyl)(diphenyl) siloxan (TT) (bề dày phim 5 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 8 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 7	35
Cột	7 - 10,8	35 → 150
	10,8 - 25,8	150
Buồng tiêm		200
Detector		250

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với 3-methylpentan-2-on (thời gian lưu khoảng 11,4 min): Tạp chất H khoảng 0,55; tạp chất I khoảng 0,76; tạp chất J khoảng 1,07; tạp chất K khoảng 1,13; tạp chất L khoảng 1,33; tạp chất M khoảng 1,57.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tương ứng với các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dùng cho sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn thì phải đạt yêu cầu phép Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,03 EU/mg. Nếu chế phẩm dùng cho sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành loại bỏ nội

độc tố thì phải đạt yêu cầu phép thử Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 (hòa tan 15 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng) (5 : 95).

Chỉ pha các dung dịch sau khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch natri acetat 0,41 % đã được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg clavulanat lithi chuẩn trong dung dịch natri acetat 0,41 % đã được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 50,0 mg clavulanat lithi chuẩn và 50,0 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri acetat 0,41 % được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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 thứ nhất (clavulanat) và pic thứ hai (amoxicilin) ít nhất là 3,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

1 mg clavulanat (C₈H₉NO₅) tương đương với 1,191 mg C₈H₈KNO₅.

Tính hàm lượng clavulanat C₈H₉NO₅ dựa vào diện tích pic clavulanat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₈H₉NO₅ trong clavulanat lithi chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín hoàn toàn, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong bao bì kín hoàn toàn và vô khuẩn.

Ghi nhãn

Ghi nhãn thuốc vô khuẩn và không có nội độc tố vi khuẩn, nếu chế phẩm đáp ứng các yêu cầu này.

Loại thuốc

Thuốc ức chế beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén bột pha hỗn dịch, thuốc tiêm kết hợp với amoxicilin.