

VIÊN NÉN AMOXICILIN

Là viên nén có chứa amoxicilin trihydrat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Aceton - nước - toluen - acid acetic băng (65 : 10 : 10 : 2,5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp dung môi aceton - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4 : 1), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp dung môi aceton - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.

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. Phun dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT), sấy ở 90 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau về màu sắc và giá trị R_f .

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

Nước

Không được quá 13,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,150 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 272 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn trong nước có nồng độ tương đương.

Tính lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

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 bột viên 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: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (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 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi 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 $\rightarrow$ 0	8 $\rightarrow$ 100
$(t_R + 25) - (t_R + 40)$	0	100
$(t_R + 40) - (t_R + 41)$	0 $\rightarrow$ 92	100 $\rightarrow$ 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

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 bất kỳ pic tạp đơn nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Không được quá 1 pic tạp đơn có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp đơn nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (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 20 viên, xác định khối lượng trung

bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 60 mg 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 chuẩn: Dung dịch chứa 0,070 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A.

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 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản

Đề 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, tính theo amoxicilin khan.

BỘT PHA HỖN DỊCH AMOXICILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa amoxicilin trihydrat và kali clavulanat.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc bột” (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột khô tơi, không bị ẩm, không vón.

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.

pH

pH của hỗn dịch tạo thành được chuẩn bị như hướng dẫn trên nhãn phải từ 3,8 đến 6,6 (Phụ lục 6.2).

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: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước, lắc kỹ để hòa tan, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký 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).

1 mg clavulanat lithi, $C_8H_8LiNO_5$, tương ứng với 0,9711 mg acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng

125 mg amoxicilin và 31,25 mg acid clavulanic.

250 mg amoxicilin và 62,5 mg acid clavulanic.

200 mg amoxicilin và 28,5 mg acid clavulanic.

400 mg amoxicilin và 57 mg acid clavulanic.

600 mg amoxicilin và 42,9 mg acid clavulanic.