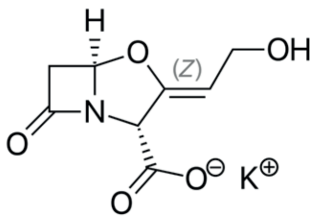


Die Zersetzung von Kaliumclavulanat mittels TG-FT-IR besser verstehen

Claire Strasser



1 Strukturformel von Kaliumclavulanat (C₈H₈KNO₅) [2]

Einleitung

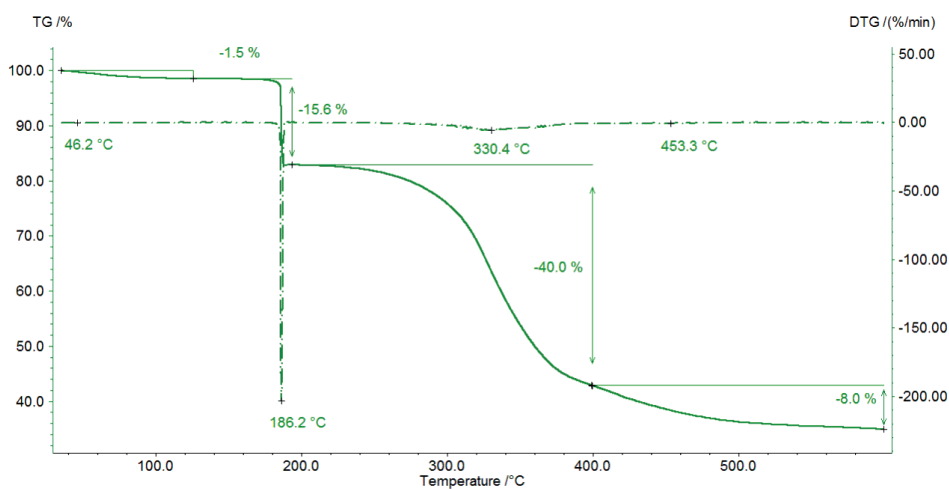
Kaliumclavulanat ist ein Salz der Clavulansäure. Es ist ein halbsynthetischer β -Lactamase-Inhibitor, enthält einen β -Lactam-Ring und bindet stark an β -Lactamase an oder in der Nähe seines aktiven Zentrums. Es hilft zu verhindern, dass bestimmte Bakterien gegen das Antibiotikum Amoxicillin resistent werden. Daher wird das Medikament in Verbindung mit β -Lactamase-sensitiven Penicillinen zur Behandlung von Infektionen eingesetzt, die durch β -Lactamase-produzierende Organismen verursacht werden [1, 3].

Kaliumclavulanat erfordert eine Lagerung bei tiefen Temperaturen.

Kenntnisse über den Zersetzungsverlauf von Kaliumclavulanat helfen bei der Optimierung von Lagerungsbedingungen und Verbesserung der Langzeitstabilität.

Messbedingungen

Die TGA-Messung wurde mit der TG 209 **F1 Libra**[®], gekoppelt an den Bruker Optik FT-IR Tensor II, durchgeführt. Zur Untersuchung wurden 10,51 mg Kaliumclavulanat im offenen Tiegel von Raumtemperatur bis 600 °C mit einer Heizrate von 10 K/min und unter Stickstoffatmosphäre (40 ml/min) aufgeheizt. Zur Identifizierung wurden die freigesetzten Gase über eine beheizte Teflon-Transferleitung direkt in die Gaszelle des FT-IR-Spektrometers überführt.



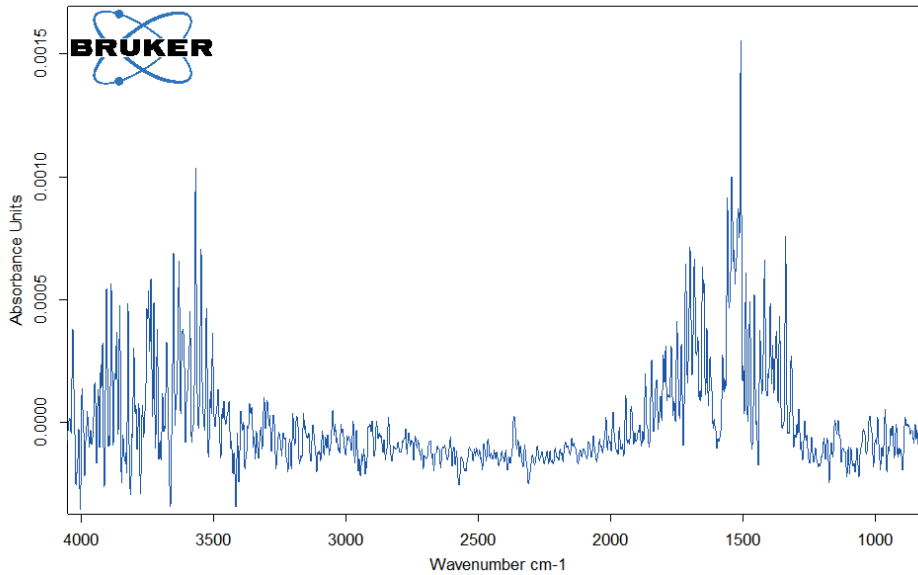
2 TG-Kurve (durchgezogene Linie) von Kaliumclavulanat während der Aufheizung bis 600 °C sowie deren erste Ableitung, DTG (strichpunktierte Linie)

APPLICATIONNOTE Die Zersetzung von Kaliumclavulanat mittels TG-FT-IR besser verstehen

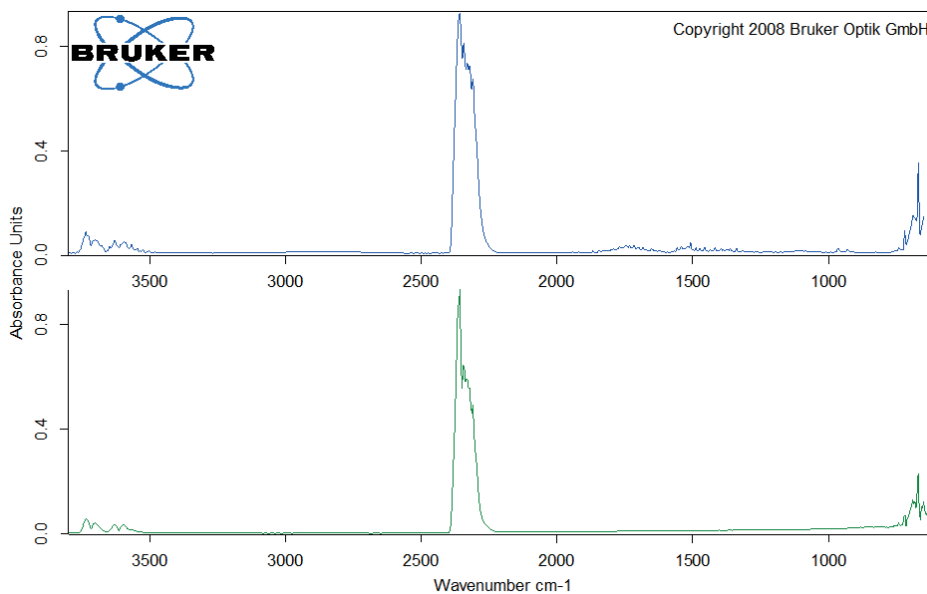
Messergebnisse

Abbildung 2 zeigt die TG-Kurve im gemessenen Temperaturbereich. Der erste Massenverlust von 1,5 %, der zwischen Raumtemperatur und 110 °C auftritt, ist auf die Freisetzung von Wasser zurückzuführen, wie das FT-IR Spektrum bei 47 °C belegt (Abbildung 3).

Die anschließende Massenverluststufe von 15,6 % zeigt die maximale Zersetzungsrate bei 186°C (DTG-Peak) und ist sehr steil abfallend. Dies ist ein Anzeichen für die schnelle Zersetzung von Kaliumclavulanat durch Freisetzung von Kohlendioxid (Abbildung 4).



3 Charakteristisches FT-IR-Spektrum für Wasser, detektiert bei 47 °C

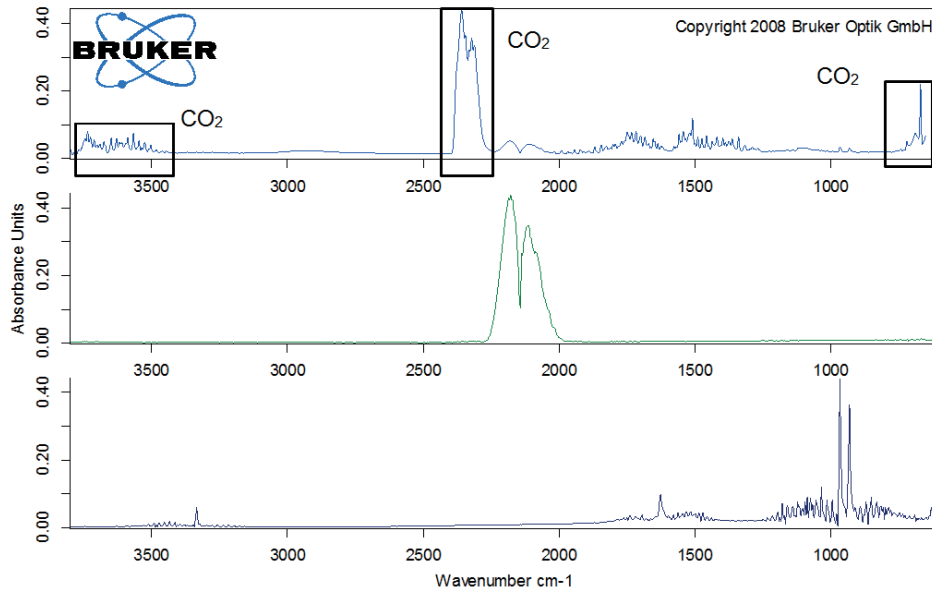


4 Gemessenes FT-IR-Spektrum bei 191 °C (blaue Kurve, oben) im Vergleich mit dem EPA-NIST-Bibliotheksspektrum für Kohlendioxid (grünes Spektrum, unten)

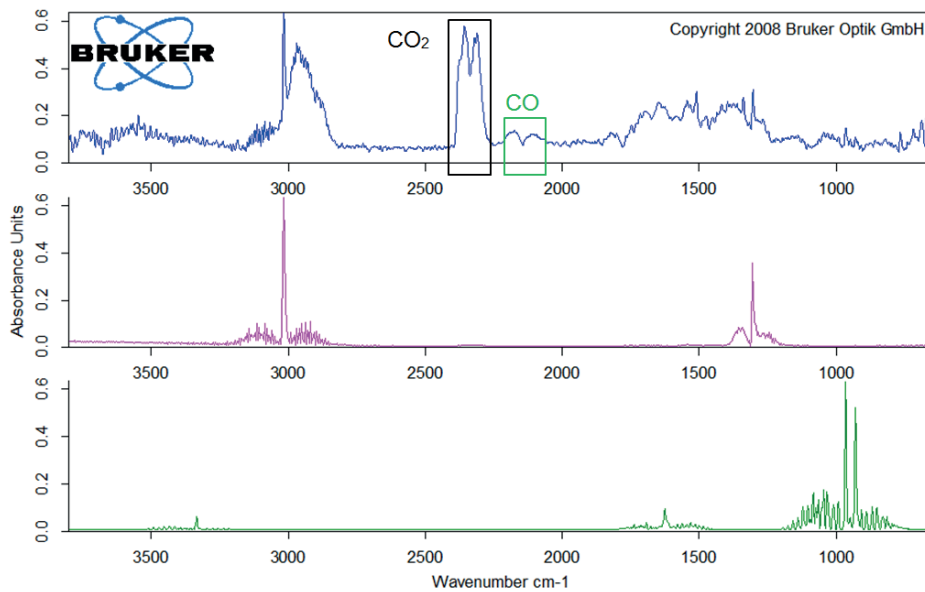
APPLICATIONNOTE Die Zersetzung von Kaliumclavulanat mittels TG-FT-IR besser verstehen

Die Zersetzung setzt sich mit einem Massenverlust von 40 % zwischen 200 °C und 400 °C fort. Neben Kohlendioxid beinhaltet die Gasphase auch Kohlenmonoxid (Wellenzahlenbereich 2000 cm⁻¹ bis 2200 cm⁻¹) und Ammoniak (Doppelband-Struktur bei ca. 950 cm⁻¹) bei 329 °C (Abbildung 5).

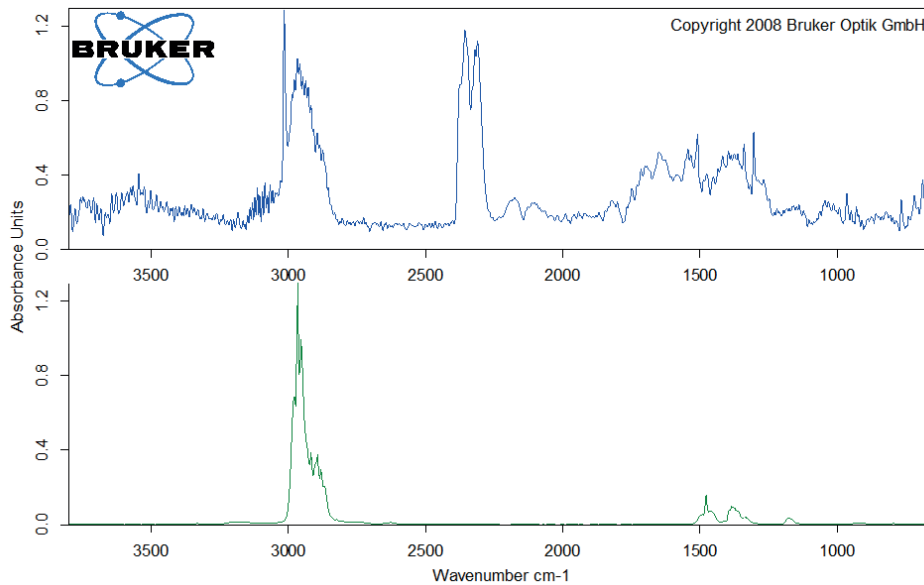
Desweiteren verliert die Probe 8 % an Masse mit steigender Temperatur bis 600 °C. Neben der Freisetzung von Kohlendioxid, Kohlenmonoxid und Ammoniak liegen in dieser Massenverluststufe auch die charakteristischen Absorptionsbanden für Methan und Isobutan vor (Abbildungen 6 und 7).



5 Gemessenes FT-IR-Spektrum bei 329 °C (blaues Spektrum, oben) im Vergleich mit dem EPA-NIST-Bibliotheksspektrum von Kohlenmonoxid (grünes Spektrum, Mitte) und von Ammoniak (dunkelblaues Spektrum, unten)



6 Gemessenes FT-IR-Spektrum bei 425 °C (blaues Spektrum, oben) im Vergleich mit dem EPA-NIST-Bibliotheksspektrum für Methan (pinkes Spektrum, Mitte) und dem PNNL-Bibliotheksspektrum für Ammoniak (grünes Spektrum, unten)



7 Gemessenes FT-IR-Spektrum bei 452 °C (oben) im Vergleich mit dem EPA-NIST-Bibliotheksspektrum für Isobutan (unten)

Zusammenfassung

Zunächst führt die Aufheizung von Kaliumclavulanat bis 600 °C zur Freisetzung von Oberflächenwasser. Danach zersetzt sich die Substanz in mehreren Stufen, beginnend mit der Freisetzung von Kohlendioxid und dann zusätzlich von Kohlenmonoxid und Ammoniak. In der letzten Massenverluststufe zwischen 400 °C und 600 °C werden auch Methan und Isobutan abgespalten.

Zur Untersuchung der Stabilität von Arzneimitteln eignet sich hervorragend die Kopplung der beiden Techniken Thermogravimetrie und FT-IR-Spektroskopie. Die Thermogravimetrie erfasst das Zersetzungsverhalten unter unterschiedlichen Atmosphären und Temperaturbereichen. Die bei der Aufheizung freigesetzten Gase werden

über ein beheiztes Transfersystem in die Gaszelle des FT-IR-Systems geleitet und simultan zum Massenverlust detektiert. Damit entsteht ein tiefer Einblick in das Stabilitätsverhalten von Arzneimitteln. Durch die Kopplung der beiden Systeme wirken gleichzeitig zwei Methoden auf ein und dieselbe Probe, die damit unter denselben Bedingungen untersucht werden kann. Durch das Zusammenspiel der beiden Softwarepakete lassen sich die aufgezeichneten Massenverluste den freigesetzten Gasen einfach zuordnen.

Literaturverzeichnis

- [1] <https://de.wikipedia.org/wiki/Clavulans%C3%A4ure>
- [2] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Potassium_clavulanate_structure.svg
- [3] [PubChem Open Chemistry Database, Compound summary for CID 23665591](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-clavulanate)