

УДК 543.551.4:543.613.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ В ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЁННЫХ ПЕНИЦИЛЛИНАХ МЕТОДОМ ГАЛЬВАНОСТАТИЧЕСКОЙ КУЛОНОМЕТРИИ

Абдуллина С.Г., Калинин Е.А.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Казань, e-mail: s.abdullina@mail.ru

Показана характеристика ингибиторозащищенных пенициллинов – ампициллина и амоксициллина в комбинации с сульбактамом и клавулановой кислотой соответственно. Проанализирован контроль содержания воды в лекарственных формах ингибиторозащищенных пенициллинов, регламентируемый нормативной документацией. Для определения воды в препаратах предложен метод кулонометрического титрования с бипотенциостатической индикацией конечной точки титрования. В основе титрования лежит реакция Фишера. Электрогенерированный йод, получаемый из йодидсодержащих соединений, в присутствии воды взаимодействует с серосодержащими соединениями, входящими в состав фонового электролита. Разработаны методики кулонометрического определения содержания воды в лекарственных формах: таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Относительное стандартное отклонение составило не более 0,02. Измерения проводили на кулонометре «Эксперт-007» (Россия). Контроль герметичности кулонометрической ячейки определяли путем измерения дрейфа, который не превышал 0,03 мг воды/мин. Пригодность ячейки к работе проверяли по стандартному раствору HYDRANAL – Check Solution 1.00 с содержанием 1,00 мг воды/г.

Ключевые слова: определение воды по Фишеру, кулонометрическое титрование, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

WATER DETERMINATION IN PENICILLINS/INHIBITOR COMBINATION BY THE METHOD GALVANOSTATIC COULOMETRY

Abdullina S.G., Kalinkina E.A.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: s.abdullina@mail.ru

The characteristic of penicillins/inhibitor combination: ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate was shown. Control the water content in dosage forms penicillins/inhibitor combinations regulated by normative documents was analyzed. The application of coulometric Karl Fischer titration for the water determination with a bipotentiometric endpoint titration was proposed. The method is based on the KarlFischer reaction. Electrogenerated iodine and sulfur compounds react only in presence of water. The method of coulometric Karl Fischer titration was developed as well for determination of water content in the dosage forms: tablets, powder for oral suspension, powder for injection solution formulation. The relative standard deviation less 2% was obtained. Experiments were carried on coulometer «Expert-007» (Russia). Leakage detection of coulometric cell was determined by measuring the drift. The drift doesn't exceed 0,03 mg water/min. The suitability of the cell to work was checked by the standard solution HYDRANAL – Check Solution 1.00 with a content of 1,00 mg water/g.

Keywords: water determination, coulometric Karl Fischer titration, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate, tablets, powder for oral suspension, powder for solution for injection

Ампициллин и амоксициллин обладают широким спектром действия, но подвержены гидролизу β-лактамазами. Для преодоления антибиотикорезистентности ампициллин и амоксициллин предложено применять в комбинации с клавулановой кислотой или сульбактамом (так называемые ингибиторозащищенные пенициллины), которые являются ингибиторами β-лактамаз и предотвращают инактивацию пенициллинов, расширяя таким образом спектр их активности [3].

Для определения воды в препаратах ингибиторозащищенных пенициллинов нормативной документацией (НД) рекомендовано использовать волюмометрическое титрование по методу Карла Фишера (табл. 1).

Перспективно применение для определения воды гальваностатической куло-

нометрии, в частности, кулонометрического титрования электрогенерированным йодом по К. Фишеру [2, 5]. Возможность кулонометрического определения воды в субстанциях и лекарственных формах ампициллина и амоксициллина была показана в статье [1]. Целью настоящего исследования явилась разработка унифицированных методик определения воды кулонометрическим титрованием по Фишеру в лекарственных препаратах, содержащих ампициллин и амоксициллин в комбинации с сульбактамом и клавулановой кислотой соответственно.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования служили ингибиторозащищенные пенициллины в лекарственных формах: порошок для приготовления раствора для внутривен-

ного и внутримышечного введения (порошок д/инъекций) ампициллина/сульбактама, таблетки, покрытые плёночной оболочкой (таблетки п/о), и порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь (порошок д/сusp. внутрь) амоксициллина/клавулановой кислоты различных производителей.

Определение воды по методу Фишера проводили на кулонометре «Эксперт-007» («Эконикс-Эксперт», Россия) при постоянной силе тока 50 мА. Основным блоком прибора является кулонометрическая ячейка с диафрагмой, состоящая из большей по объёму анодной камеры с платиновым генераторным электродом и меньшей катодной камеры с платиновым вспомогательным электродом. В качестве анолита использовался модифицированный реактив Фишера Аква М®-Coulomat AG («Акваметрия», Россия), в качестве католита Аква М®-Coulomat CG («Акваметрия», Россия). Конечную точку титрования определяли би-потенциометрически с игольчатыми платиновыми электродами (поляризующий ток 2 мкА). Изоляцию внутреннего объема ячейки от атмосферной влаги достигали использованием осушительной трубки, заполненной индикаторным силикагелем, и герметизацией шлифовых соединений. Контроль герметичности электрохимической ячейки проводили путем измерения дрейфа, который не превышал 0,03 мг H₂O/мин. Пригодность ячейки к работе проверяли по стандартному раствору HYDRANAL®-Check Solution 1.00 с содержанием воды 1,00 ± 0,03 мг H₂O/г («Fluka», Германия). В работе использовали растворители с содержанием воды не более 0,03%, лабораторный шейкер «Vortex Genius 3» («IKA», Гер-

мания) и аналитические весы HTR-220CE («Shinko Denshi», Япония).

Методика кулонометрического определения воды в лекарственных препаратах ингибиторозащищённых пенициллинов. На кулонометре включали кнопку «Измерение». По сигналу прибора «Введите пробу» в кулонометрическую ячейку вносили около 1 мл испытуемого раствора шприцом, который взвешивали до и после ввода пробы. Время перемешивания составляло 15 с. Титрование проходило автоматически. По окончании измерения содержание воды в пробе в мг выводилось на дисплей кулонометра. Время титрования пробы составляло около 4 минут. Параллельно проводили контрольный опыт.

Испытуемый раствор готовили, растворяя точную навеску измельченных таблеток, порошка для инъекций и порошка для приготовления суспензии в карбиноле (марки «х.ч.») – для препарата ампициллина/сульбактама и в реактиве Аква М®-Coulomat AG для всех остальных с использованием лабораторного шейкера для препаратов амоксициллина/клавулановой кислоты.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание воды в лекарственных препаратах определяли на трех уровнях концентрации вещества в диапазоне 70–130% от уровня, принятого за 100% (табл. 2), и в 6 повторностях на среднем уровне (табл. 3). Относительное стандартное отклонение (S_r) не превышало 0,020.

Таблица 1

Содержание воды в лекарственных препаратах ингибиторозащищённых пенициллинов согласно требованиям НД [4]

МНН	Форма выпуска	Содержание воды
Ампициллин/сульбактам	Порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения	Не более 2,0 %
Амоксициллин/клавулановая кислота	Таблетки	Не более 7,5 % при содержании амоксициллина в 1 таблетке ≤ 250 мг
		Не более 10,0 % при содержании 250 мг < амоксициллина в 1 таблетке ≥ 500 мг
		Не более 11,0 % при содержании амоксициллина в 1 таблетке > 500 мг
	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	Не более 7,5 % при содержании амоксициллина < 40 мг/мл
		Не более 8,5 % при содержании 40 мг/мл ≤ амоксициллина ≥ 50 мг/мл
		Не более 11,0 % при содержании 50 мг/мл < амоксициллина ≥ 80 мг/мл
		Не более 12,0 % при содержании амоксициллина > 80 мг/мл

Таблица 2

Определение воды на трёх уровнях концентрации ($n = 5$, $P = 95\%$)

МНН	Коммерческое название, дозировка, серия	Содержание субстанции в пробе, %	Найдено воды, %	S_{Γ}
Ампициллин/сульбактам	Амписид ¹	7,0	$0,60 \pm 0,01$	0,019
	Порошок д/инъекций	10,0	$0,62 \pm 0,01$	0,017
	1000 мг + 500 мг Серия 12K36041A	13,0	$0,61 \pm 0,02$	0,020
Амоксициллин/клавулановая кислота	Аугментин ²	1,0	$7,26 \pm 0,12$	0,012
	Таблетки п/о	1,5	$7,25 \pm 0,15$	0,017
	250 мг + 125 мг Серия 647188	2,0	$7,28 \pm 0,15$	0,017
	Аугментин ²	1,0	$7,42 \pm 0,14$	0,015
	Таблетки п/о	1,5	$7,43 \pm 0,11$	0,012
	500 мг + 125 мг Серия 654125	2,0	$7,41 \pm 0,13$	0,014
	Амоксиклав ³	1,0	$7,96 \pm 0,16$	0,016
	Таблетки п/о	1,5	$7,93 \pm 0,11$	0,011
	500 мг + 125 мг Серия ED6404	2,0	$7,90 \pm 0,12$	0,012
	Экоклав ⁴	1,0	$7,26 \pm 0,12$	0,014
	Таблетки п/о	1,5	$7,29 \pm 0,12$	0,013
	500 мг + 125 мг Серия 80414	2,0	$7,23 \pm 0,09$	0,018
	Аугментин ²	1,0	$6,87 \pm 0,04$	0,005
	Таблетки п/о	1,5	$6,92 \pm 0,06$	0,008
	875 мг + 125 мг Серия 657554	2,0	$6,91 \pm 0,08$	0,008
	Амоксиклав ³	1,4	$4,55 \pm 0,09$	0,016
	Порошок д/сusp. внутрь	2,0	$4,51 \pm 0,11$	0,019
	125 мг + 31,25 мг в 5 мл Серия EA4867	2,6	$4,57 \pm 0,10$	0,018
	Амоксиклав ³	1,4	$5,01 \pm 0,09$	0,014
	Порошок д/сusp. внутрь	2,0	$5,09 \pm 0,10$	0,015
	250 мг + 62,5 мг в 5 мл Серия EB2035	2,6	$5,10 \pm 0,06$	0,009
	Аугментин ²	1,0	$8,63 \pm 0,16$	0,015
	Порошок д/сusp. внутрь	1,5	$8,64 \pm 0,08$	0,007
	400 мг + 57,5 мг в 5 мл Серия 649468	2,0	$8,60 \pm 0,12$	0,011
	Аугментин ЕС ²	1,0	$9,95 \pm 0,12$	0,010
	Порошок д/сusp. внутрь	1,5	$9,95 \pm 0,13$	0,011
	600 мг + 42,9 мг в 5 мл Серия 868	2,0	$10,00 \pm 0,17$	0,013

Примечание. ¹«Мустафа Невзат Илалч Санаи А.Ш.», Турция ³«Лек Д.Д.», Словения, ²«Смит Клайн Бичем ПиЭлСи», Великобритания ⁴«ABBA РУС», Россия.

Ввиду того, что некоторые вспомогательные вещества таблеток и суспензии не полностью растворяются в выбранном растворителе, было проведено определение содержания воды в зависимости от времени растворения на примере таблеток Амоксиклава 500 мг + 125 мг и порошка

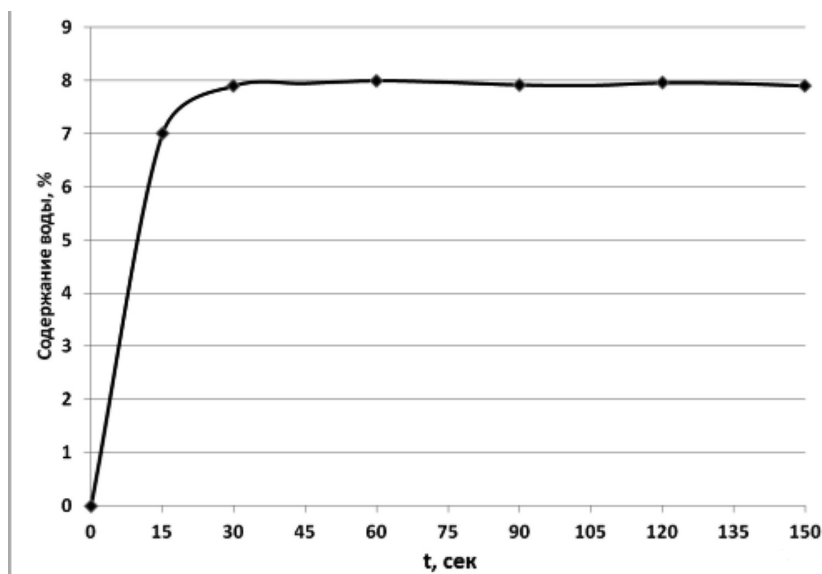
для приготовления суспензии для приёма внутрь Аугментина 400 мг + 57,5 мг в 5 мл (рисунок). Как видно из рисунка, через 30 минут вода полностью извлекается из пробы и найденное содержание воды с течением времени не изменяется.

Таблица 3

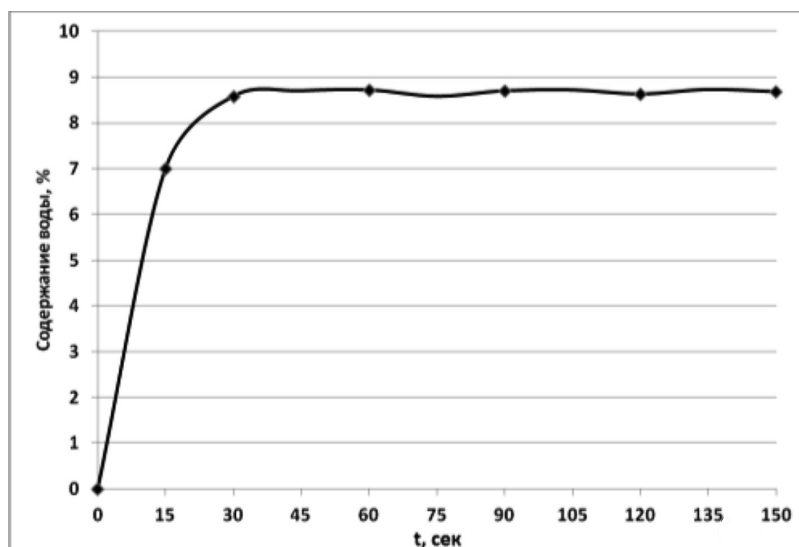
Метрологические характеристики определения воды на среднем уровне концентрации ($n = 6$, $P = 95\%$)

МНН	Коммерческое название, дозировка, серия	Найдено воды %, X_i	Метрологические характеристики
Ампициллин/сульбактам	Амписид ¹ Порошок д/инъекций 1000 мг + 500 мг Серия 12K36041A	0,61; 0,60; 0,61; 0,60; 0,62; 0,59	$X_{cp} = 0,61$ $\Delta X_{cp} = 0,01$ $S = 0,0105$ $S_r = 0,017$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$
Амоксициллин/клавулановая кислота	Аугментин ² Таблетки п/о 250 мг + 125 мг Серия 647188	7,15; 7,26; 7,24; 7,35; 7,18; 7,31	$X_{cp} = 7,25$ $\Delta X_{cp} = 0,08$ $S = 0,0757$ $S_r = 0,01$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	Аугментин ² Таблетки п/о 500 мг + 125 мг Серия 654125	7,31; 7,51; 7,52; 7,41; 7,37; 7,47	$X_{cp} = 7,43$ $\Delta X_{cp} = 0,09$ $S = 0,0830$ $S_r = 0,011$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	Амоксиклав ³ Таблетки п/о 500 мг + 125 мг Серия ED6404	7,80; 8,06; 7,97; 7,85; 7,91; 7,86	$X_{cp} = 7,91$ $\Delta X_{cp} = 0,1$ $S = 0,0941$ $S_r = 0,012$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	Экоклав ⁴ Таблетки п/о 500 мг + 125 мг Серия 80414	7,27; 7,22; 7,08; 7,29; 7,41; 7,30	$X_{cp} = 7,26$ $\Delta X_{cp} = 0,11$ $S = 0,1087$ $S_r = 0,015$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$
	Аугментин ² Таблетки п/о 875 мг + 125 мг Серия 657554	6,91; 6,90; 6,84; 6,92; 6,99; 6,97	$X_{cp} = 6,92$ $\Delta X_{cp} = 0,06$ $S = 0,0029$ $S_r = 0,008$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	Амоксиклав ³ Порошок д/сusp. внутрь 125 мг + 31,25 мг в 5 мл Серия EA4867	4,51; 4,55; 4,49; 4,63; 4,51; 4,48	$X_{cp} = 4,53$ $\Delta X_{cp} = 0,06$ $S = 0,0553$ $S_r = 0,01$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	Амоксиклав ³ Порошок д/сusp. внутрь 250 мг + 62,5 мг в 5 мл Серия EB2035	5,11; 4,95; 5,23; 5,13; 5,06; 5,01	$X_{cp} = 5,09$ $\Delta X_{cp} = 0,10$ $S = 0,0981$ $S_r = 0,019$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$
	Аугментин ² Порошок д/сusp. внутрь 400 мг + 57,5 мг в 5 мл Серия 649468	8,58; 8,60; 8,72; 8,63; 8,73; 8,68	$X_{cp} = 8,66$ $\Delta X_{cp} = 0,07$ $S = 0,0628$ $S_r = 0,007$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	Аугментин ЕС ² Порошок д/сusp. внутрь 600 мг + 42,9 мг в 5 мл Серия 868	9,89; 9,79; 10,02; 10,18; 10,06; 9,97	$X_{cp} = 9,99$ $\Delta X_{cp} = 0,14$ $S = 0,1358$ $S_r = 0,014$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$

Примечание. ¹«Мустафа Невзат Илач Санаи А.Ш.», Турция ³«Лек Д.Д.», Словения, ²«Смит Клайн Бичем ПиЭлСи», Великобритания ⁴«ABBA РУС», Россия.



а)



б)

Зависимость содержания воды от времени растворения в таблетках п/о Амоксиклава (а) и порошке для приготовления суспензии для приёма внутрь Аугментина (б)

Следует отметить, что антибиотики являются лекарственными средствами, наиболее подверженными действию влаги, и производители, защищая продукцию от внешнего воздействия, применяют дополнительные средства осушения при хранении. Из исследованных нами объектов оригинальный препарат – Аугментин, таблетки п/о N14 («Смит Кляйн Бичем ПиЭлСи», Великобритания) – был упакован в блистер из алюминия/поливинилхлорида, в каждом блистере находился пакетик с силикагелем

в упаковке из ламинированной алюминиевой фольги, по 2 упаковки из фольги в картонной пачке; дженерический препарат – Амоксиклав, таблетки п/о N14 («Лек Д.Д». Словения), находился во флаконе темного стекла, укупоренном металлической навинчивающейся крышкой с контрольным кольцом с перфорацией и прокладкой из полиэтилена низкой плотности внутри, содержащем силикагель в контейнере круглой формы красного цвета с надписью «несъедобно», в картонной пачке.

Выводы

Установлено, что по содержанию воды изученные лекарственные препараты ингибиторозащищённых пенициллинов отвечают требованиям нормативной документации. Разработанные методики определения содержания воды кулонометрическим титрованием по Фишеру в лекарственных препаратах, содержащих ампициллин и амоксициллин в комбинации с сульбактамом и клавулановой кислотой, соответственно, могут быть использованы для включения в раздел нормативной документации «Вода».

Список литературы

1. Абдуллина С.Г., Калинкина Е.А. Применение кулонометрического титрования для определения воды в аминопенициллинах // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/119-14610> (дата обращения: 24.09.2014).
2. Абдуллина С.Г., Лира О.А., Петрова И.К. Кулонометрическое определение воды в лекарственных препаратах // Фармация. – 2011. – № 5. – С. 15–16.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007.
4. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF 24: в 2 т.: [пер. с англ.]. Монографии: Амоксициллина и калия клавуланата таблетки; Амоксициллин и калия клавуланат для суспензии для перорального применения; Ампициллин и сульбактам для инъекций. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 1720 с.

5. Scholz E. Karl-Fischer-Titration: Methoden zur Wasserbestimmung. – Berlin: Shringer-Verlag, 1984. – 133 p.

References

1. Abdullina S.G., Kalinkina E.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, no. 5, available at: <http://www.science-education.ru/119-14610/>
2. Abdullina S.G., Lira O.A., Petrova I.K. *Pharmaciya*, 2011, no. 5, pp. 15–16.
3. *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii* // pod red. L.S. Strachunskogo, Ju.B. Belousova, S.N. Kozlova. Smolensk: MAKMAH, 2007. 464 p.
4. *Farmakopeja SShA: USP 29; Nacional'nyj formuljar: NF 24: v 2 t.: [per. s angl.]*. Part 1. Monografii: Amoksicillina i kalija klavulanata tabletki; Amoksicillin i kalija klavulanat dlja suspenzii dlja peroral'nogo primenenija; Ampicillin i sul'baktam dlja injekcij. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1720 p.
5. Scholz E. Karl-Fischer-Titration: Methoden zur Wasserbestimmung. Berlin: Shringer-Verlag, 1984. 133 p.

Рецензенты:

Егорова С.Н., д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань;

Камаева С.С., д.фарм.н., доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.