

ПРИМЕНЕНИЕ КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ В АМИНОПЕНИЦИЛЛИНАХ

Абдуллина С.Г., Калинин Е.А.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Булterова, 49), e-mail: s.abdullina@mail.ru

Представлена характеристика аминопенициллинов: ампициллина и амоксициллина. Проанализирован контроль содержания воды в субстанциях и лекарственных формах аминопенициллинов, регламентируемый нормативной документацией. Предложено применение кулонометрического титрования при постоянной силе тока для определения воды по методу Фишера. Показаны преимущества метода. Контроль герметичности кулонометрической ячейки проводили путем измерения дрейфа, который не превышал 0,05 мг воды/мин. Правильность определения воды проверяли по стандартному раствору HYDRANAL - Check Solution 1.00 с содержанием 1,00 мг воды/г. Разработана методика кулонометрического определения содержания воды в субстанциях ампициллина и амоксициллина и лекарственных формах: капсулы, таблетки, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения на отечественном кулонометре «Эксперт-007» с бипотенциометрической индикацией конечной точки титрования. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02.

Ключевые слова: кулонометрическое титрование, определение воды по методу Фишера, ампициллин, амоксициллин, субстанция, таблетки, капсулы, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

APPLICATION OF COULOMETRIC WATER DETERMINATION IN AMINOPENICILLINS

Abdullina S.G., Kalinkina E.A.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerova street, 49), e-mail: s.abdullina@mail.ru

The characteristic aminopenicillins: ampicillin and amoxicillin were presented. Control the water content in substances and dosage forms aminopenicillins regulated by normative documents was analyzed. The application of coulometric Karl Fischer titration for the water determination with a constant current was proposed. The advantages of the method were shown. The control of impermeability of coulometric cell was carried out by measuring the drift. The drift doesn't exceed 0,05 mg water/min. Accuracy of the water determination by the standard solution HYDRANAL - Check Solution 1.00 with a content of 1,00 mg water/g was estimated. The method coulometric determination of water content in substances ampicillin and amoxicillin and dosage forms: capsules, tablets, granules for oral suspension, powder for injection solution formulation was developed as well. Water determination was carried on coulometer "Expert-007" (Russia) with bipotentiometric endpoint titration. The relative standard deviation does not exceed 2%.

Keywords: coulometric Karl Fischer titration, water determination, Ampicillin, Amoxicillin, substance, tablets, capsules, granules for oral suspension, powder for solution for injection.

Несмотря на наличие разных групп антибиотиков, а также новых синтетических антибактериальных препаратов, пенициллины продолжают занимать значительное место в терапии инфекционных болезней. Ампициллин и амоксициллин относятся к полусинтетическим пенициллинам, применяемым парентерально и энтерально, отличаются широким спектром действия, причем амоксициллин характеризуется значительно улучшенной фармакокинетикой при приёме внутрь и во всем мире является ведущим пероральным антибиотиком [2].

Содержание воды в фармацевтической субстанции является одним из важных показателей, необходимых для закладки действующего вещества при изготовлении лекарственных форм, а также при контроле качества готовой продукции. Особенно этот параметр важен для гигроскопичных субстанций (ампициллина натриевая соль) и кристаллогидратов (ампициллина тригидрат и амоксициллина тригидрат), так как возможно протекание таких побочных процессов, как выветривание кристаллизационной воды в кристаллогидратах, гидролиз солей, что непременно будет влиять на содержание действующего вещества и такие характеристики, как сыпучесть, прессуемость и т.д. Для определения воды в субстанциях аминопенициллинов и их препаратах Фармакопеей США рекомендовано использовать волюмометрическое титрование по методу Фишера (табл. 1) [3].

Таблица 1

Содержание воды в аминопенициллинах согласно требованиям Фармакопеей США [3]

Активное вещество	Форма выпуска	Содержание воды
Ампициллина натриевая соль	Субстанция	Не более 2,0%
	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	Не более 2,0%
Ампициллина тригидрат	Субстанция	12,0-15,0%
	Таблетки	9,5-12,0%
Амоксициллина тригидрат	Субстанция	11,5-14,5%
	Капсулы	Не более 14,5%
	Для приготовления суспензии для приема внутрь	Не более 3,0%

Перспективно применение кулонометрического титрования при постоянной силе тока (гальваностатическая кулонометрия), которая имеет ряд преимуществ перед классическим волюмометрическим титрованием по Фишеру и отличается высокой точностью и воспроизводимостью [1]. В отличие от волюмометрического титрования в гальваностатической кулонометрии йод не поступает в ячейку извне, а образуется на аноде при электролизе йодидсодержащих соединений, входящих в состав фонового электролита. В связи с этим нет необходимости в стандартизации титранта. К тому же в кулонометрической ячейке можно проводить до ста определений без замены фонового электролита, что существенно уменьшает стоимость анализа.

Целью данного исследования явилась разработка методики кулонометрического определения содержания воды по методу Фишера в субстанциях амоксициллина, ампициллина и их лекарственных формах.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись субстанции амоксициллина тригидрата («Жухай Юнайтед Лабораториз Ко, Лтд», Китай), ампициллина тригидрата («Шицзячжуан Фарм Групп Хэбэй Чжун-жунь Фармасьютикл Ко., Лтд», Китай) и ампициллина натриевой соли («Ауробиндо Фарма Лтд», Индия), лекарственные формы: таблетки, капсулы, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь и порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения различных производителей.

Определение воды по методу Фишера проводили на кулонометре «Эксперт-007» (Эконикс-Эксперт, Россия). Одним из основных блоков прибора является кулонометрическая ячейка, состоящая из большего по объему анодного отделения, в котором протекает реакция Фишера, и меньшего катодного отделения. В каждое отделение опущен платиновый электрод. Анодная камера заполняется анолитом, в качестве которого используется модифицированный реактив Фишера – КФИ Анод (Акваметрия, Россия), катодная – католитом КФИ-Катод (Акваметрия, Россия). Камеры разделены диафрагмой, предотвращающей смешение двух растворов. Конечную точку титрования определяли бипотенциометрически. Изоляция внутреннего объема ячейки от атмосферной влаги достигалась герметизацией шлифовых соединений и использованием осушительной трубки, которую заполняли индикаторным силикагелем (ГОСТ 8984-75). Контроль герметичности кулонометрической ячейки проводили путем измерения дрейфа, который не превышал 0,05 мг H₂O/мин. Правильность определения воды проверяли по стандартному раствору HYDRANAL[®]-Check Solution 1.00 с содержанием воды 1,00±0,03 мг H₂O/г (Fluka, Германия). В качестве растворителя использовали КФИ-Анод (для субстанции и препаратов амоксициллина и ампициллина тригидрата) и карбинол (для субстанции и препаратов ампициллина натрия) с содержанием воды не более 0,05%. Растворы готовили с содержанием воды 1 мг в 0,5 мл приготовленного раствора для амоксициллина и ампициллина тригидрата и 1 мг в 1 мл для ампициллина натрия. Для растворения субстанций амоксициллина тригидрата и ампициллина тригидрата, а также их лекарственных форм использовали лабораторный шейкер Vortex Genius 3 (IKA, Германия). Взвешивание проводили на аналитических весах HTR-220CE (Shinko Denshi, Япония). Время кулонометрического титрования пробы с содержанием воды 1 мг - около 4 минут.

Методика кулонометрического определения воды в аминопенициллинах. В кулонометрическую ячейку вносят 0,5-1 мл приготовленного раствора шприцем, который взвешивают до и после ввода пробы. Время перемешивания – 10 с. По окончании измерения содержание воды в пробе в мг выводится на цифровой дисплей кулонометра автоматически. Параллельно проводят контрольный опыт и вычисляют содержание воды в испытуемом веществе в процентах.

Результаты и их обсуждение

Реакция Фишера протекает только тогда, когда в растворе присутствуют два активных компонента – йод и диоксид серы [4; 5]. И если йод постоянно генерируется из йодидсодержащих соединений, находящихся в фоновом электролите, и затем вновь восстанавливается до иодид-ионов, то диоксид серы, содержащийся в фоновом электролите, постепенно заканчивается. В связи с этим было предложено использовать в качестве растворителя рабочий раствор КФИ-Анод, содержащий диоксид серы (IV), что позволит восполнять его содержание в фоновом электролите.

На воспроизводимость метода существенно влияет герметичность кулонометрической ячейки, и введение пробы в виде порошка нежелательно, поэтому исследуемые образцы вводили в виде раствора с помощью шприца через силиконовую прокладку порта ввода. В тех случаях, когда образец представляет собой нерастворимое вещество (например, при определении воды в таблетках, капсулах и гранулах, содержащих нерастворимые вспомогательные вещества), воду экстрагировали с использованием соответствующего растворителя, и для анализа брали надосадочную жидкость.

Содержание воды определяли на трех уровнях концентрации субстанций в диапазоне 70-130% от уровня, принятого за 100% (табл. 2), и в 6 навесках на среднем уровне (табл. 3). Относительное стандартное отклонение не превышало 0,02. Относительная ошибка среднего составила 1%. Полученные результаты позволили предложить методику кулонометрического определения воды в лекарственных формах.

Таблица 2

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

Субстанция	Содержание субстанции в пробе, %	Найдено воды, %	S_r
Ампициллина натриевая соль	7,0	0,87±0,02	0,017
	10,0	0,87±0,01	0,009
	13,0	0,87±0,01	0,012
Ампициллина тригидрат	1,0	12,8±0,1	0,009
	1,5	12,9±0,1	0,010
	2,0	12,9±0,2	0,016
Амоксициллина тригидрат	1,0	12,89±0,02	0,011
	1,5	12,95±0,02	0,011
	2,0	12,96±0,02	0,013

Таблица 3

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

Субстанция	Найденное содержание	X_{cp}	S	S_r	$S_{x\ cp}$	ΔX_{cp}	ϵ_{cp}
------------	----------------------	----------	-----	-------	-------------	-----------------	-----------------

	воды, %						%
Ампициллина натриевая соль	0,86; 0,88; 0,87; 0,89; 0,87; 0,87	0,87	0,00011	0,009	0,0042	0,009	1
Ампициллина тригидрат	13,11; 12,96; 12,87; 13,02; 12,77; 12,80	12,92	0,1320	0,010	0,0539	0,14	1
Амоксициллина тригидрат	12,91; 12,99; 12,84; 13,07; 13,13; 12,77	12,95	0,1375	0,011	0,0561	0,14	1

Учитывая, что некоторые вспомогательные вещества таблеток, капсул и гранул для приготовления суспензии не растворяются в выбранном растворителе и для того, чтобы убедиться, что предложенная методика позволяет определять как кристаллизационную, так и гигроскопическую воду в них, было проведено определение воды в зависимости от времени растворения навески из лекарственной формы. Опыт проводили следующим образом: в 7 пенициллиновых флаконов отвешивали одинаковое количество таблеточной массы/содержимого капсул/гранул, наливали растворитель. Герметично закрывали, хорошо взбалтывали. Содержание воды в первых двух флаконах определяли через 15 мин, в остальных через 30 мин. Как видно из рис. 1, через 30 мин вода полностью извлекается из пробы и процент содержания воды с течением времени не изменяется.

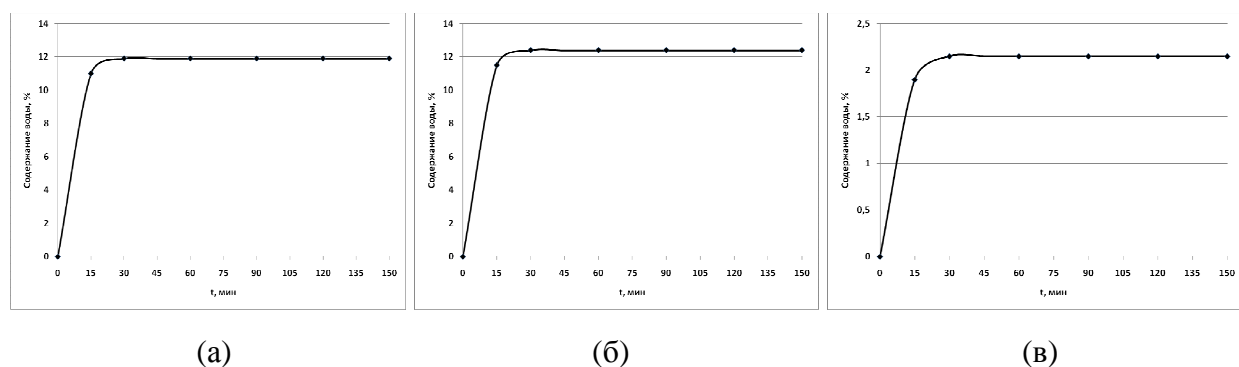


Рис. 1. Содержание воды в таблетках ампициллина (а), капсулах (б) и гранулах амоксициллина (в) в зависимости от времени растворения в растворителе.

Содержание воды в лекарственных препаратах определяли на трех уровнях концентрации вещества в диапазоне 70-130% от уровня, принятого за 100% (табл. 4), и в 6 навесках на среднем уровне (табл. 5). Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02.

Таблица 4

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

Активное вещество	Лекарственная форма и дозировка	Производитель, серия	Содержание вещества в пробе, %	Найдено воды, %	S_T
-------------------	---------------------------------	----------------------	--------------------------------	-----------------	-------

Ампициллин натрия	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг	ОАО «Синтез», Россия. Серия 630214	7,0	0,68±0,02	0,019
			10,0	0,71±0,02	0,02
			13,0	0,70±0,02	0,02
		ОАО «Синтез», Россия. Серия 1890913	7,0	1,47±0,04	0,02
			10,0	1,48±0,04	0,02
			13,0	1,44±0,03	0,019
Ампициллина тригидрат	Таблетки, 250 мг	ЗАО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Россия. Серия 51113	1,0	11,9±0,2	0,013
			1,5	11,9±0,1	0,011
			2,0	11,9±0,2	0,013
Ампициллина тригидрат	Таблетки, 250 мг	ОАО «Био-химик», Россия. Серия 091113	1,0	11,9±0,3	0,018
			1,5	11,9±0,3	0,017
			2,0	11,9±0,2	0,013
Амоксициллина тригидрат	Капсулы, 250 мг	Хемофарм А.Д., Сербия. Серия 1301145	1	12,3±0,2	0,012
			1,5	12,3±0,2	0,015
			2	12,3±0,2	0,013
	Капсулы, 500 мг	Хемофарм А.Д., Сербия. Серия 1301340	1	12,5±0,1	0,008
			1,5	12,4±0,2	0,013
			2	12,5±0,2	0,011
Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 250 мг/5 мл	Хемофарм А.Д., Сербия. Серия 1300814	3,5	2,17±0,05	0,02	
		5,0	2,15±0,05	0,02	
		6,5	2,18±0,05	0,02	

Таблица 5

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

Лекарственный препарат	Найдено воды, %, X_i	Метрологические характеристики
Ампициллин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг (Серия 630214, ОАО «Синтез», Россия)	0,70	$X_{cp} = 0,71$ $\Delta X_{cp} = 0,02$ $S = 0,0147$ $S_r = 0,02$ $S_{x\ cp} = 0,0060$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$
	0,69	
	0,71	
	0,70	
	0,73	
	0,72	
Ампициллин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг (Серия 1890913, ОАО «Синтез», Россия)	1,44	$X_{cp} = 1,48$ $\Delta X_{cp} = 0,04$ $S = 0,0339$ $S_r = 0,02$ $S_{x\ cp} = 0,0138$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$
	1,53	
	1,45	
	1,50	
	1,46	
	1,47	
Ампициллин, таблетки, 250 мг (Серия 51113, ЗАО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Россия)	11,76	$X_{cp} = 11,9$ $\Delta X_{cp} = 0,2$ $S = 0,1172$ $S_r = 0,010$ $S_{x\ cp} = 0,0479$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
	11,68	
	11,97	
	11,83	
	11,86	
	11,98	

Ампициллин, таблетки, 250 мг (Серия 091113, ОАО «Биохимик», Россия)	11,89 11,70 11,95 11,96 11,99 11,54	$X_{cp} = 11,8$ $\Delta X_{cp} = 0,2$ $S = 0,0322$ $S_r = 0,015$ $S_{x\ cp} = 0,0733$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$
Амоксициллин, капсулы, 250 мг (Серия 1301145, Хемофарм А.Д., Сербия)	12,28 12,34 12,18 12,13 12,59 12,19	$X_{cp} = 12,3$ $\Delta X_{cp} = 0,2$ $S = 0,1674$ $S_r = 0,014$ $S_{x\ cp} = 0,0683$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
Амоксициллин, капсулы, 500 мг (Серия 1301340, Хемофарм А.Д., Сербия)	12,26 12,29 12,62 12,48 12,54 12,50	$X_{cp} = 12,5$ $\Delta X_{cp} = 0,2$ $S = 0,1429$ $S_r = 0,011$ $S_{x\ cp} = 0,0583$ $\varepsilon_{cp}, \% = 1$
Амоксициллин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 250 мг/5 мл (Серия 1300814, Хемофарм А.Д., Сербия)	2,13 2,21 2,19 2,10 2,12 2,17	$X_{cp} = 2,15$ $\Delta X_{cp} = 0,05$ $S = 0,0019$ $S_r = 0,02$ $S_{x\ cp} = 0,0176$ $\varepsilon_{cp}, \% = 2$

Выводы

Установлено, что по содержанию воды субстанции и лекарственные препараты аминопенициллинов отвечают требованиям нормативной документации. Разработанная методика кулонометрического определения содержания воды в субстанциях и лекарственных препаратах амоксициллина, ампициллина и его натриевой соли с помощью электрогенерированного в неводной среде йода может быть использована для включения в раздел нормативной документации «Вода».

Список литературы

1. Абдуллина С.Г., Лира О.А., Петрова И.К. Кулонометрическое определение воды в лекарственных препаратах // Фармация. — 2011. — N 5. — С. 15–16.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М. : Боргес, 2002. — 436 с.
3. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF 24 : в 2 т.: [пер. с англ.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. – 1720 с.
4. Fisher K. Neues Verfahren zur mass analytischen Bestimmungen des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern // Angew. Chem. — 1935. — Vol. 48. — P. 394-396.

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.

Шакирова Д.Х., д.фарм.н., доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Казань.