

КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ В СУБСТАНЦИЯХ АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

С.Г. Абдуллина*, докт. фарм. наук, Е.А. Калинкина
Казанский государственный медицинский университет;
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

*E-mail: s.abdullina@mail.ru

Предложен унифицированный метод кулонометрического определения воды по Фишеру в субстанциях натриевых солей цефазолина, цефуроксима, цефотаксима, цефтриаксона, цефоперазона и цефепима дигидрохлорида моногидрата стерильного с величиной Sr 0,01-0,02.

Ключевые слова: вода, антибиотики группы цефалоспоринов, кулонометрическое титрование по Фишеру.

Антибиотики группы цефалоспоринов (АЦ) занимают одно из важных мест в лечении инфекций различной локализации. При назначении конкретного препарата учитываются его фармакокинетические параметры, степень всасывания при разных путях введения, скорость развития эффекта и длительность действия, метаболизм и элиминация. В зависимости от структуры, спектра действия и устойчивости к β -лактамазам в настоящее время выделяют 4 поколения АЦ. Цефазолин (I поколения), цефуроксим (II поколения), цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон (III поколения) применяются парентерально в виде натриевых солей, цефепим (IV поколения) – парентерально в виде гидрохлорида, как самостоятельно, так и в смеси с аргинином (цефепим стерильный) и выпускаются во флаконах в виде порошка для инъекционных растворов [3]. Несоответствие дозы антибиотика номинальному значению в лекарственном препарате может привести к нежелательным последствиям, при этом опасны как недостаточность дозы ввиду формирования устойчивости патогенных микроорганизмов и развития тяжелой формы заболевания, так и передозировка. Непосредственное влияние на

точность дозирования фармацевтической субстанции в лекарственных формах оказывает содержащаяся в ней влага. Нормативная документация (НД) рекомендует определять воду в данных субстанциях волюмометрическим титрованием по Фишеру или высушиванием (табл. 1).

Кулонометрическое титрование по Фишеру [6] – перспективный метод определения воды в субстанциях. Он включен в ряд зарубежных фармакопей [5, 7]. Метод использовался для определения воды в субстанциях тиамина хлорида, дротаверина гидрохлорида и арбидола [1].

В отличие от классического волюмометрического титрования, йод в кулонометрической ячейке образуется при анодном окислении йодид-ионов по схеме: $2I^- - 2e \rightarrow I_2$. Далее он взаимодействует с водой, согласно реакции Фишера. Йод будет расходоваться до тех пор, пока в ячейке присутствует вода. Содержание воды рассчитывается по количеству электричества, затраченному на генерацию йода.

Кулонометрическое титрование отличается высокой точностью, так как позволяет провести: а) пред-

Таблица 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ В СУБСТАНЦИЯХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ ПО НД

| Субстанция | Содержание воды/потеря в массе при высушивании | Метод |
|-----------------------------|--|---|
| Цефазолина натриевая соль | Не более 6,0% | Волюмометрическое титрование по Фишеру [5,7] |
| Цефотаксима натриевая соль | Не более 3,0% | Волюмометрическое титрование по Фишеру [5] Метод высушивания [7] |
| Цефтриаксона натриевая соль | От 8,0 до 11,0% | Волюмометрическое титрование по Фишеру [5,7] |
| Цефоперазона натриевая соль | Не более 5,0% | Волюмометрическое титрование по Фишеру [5,7] |
| Цефепим стерильный | Не более 4,0% | Волюмометрическое титрование по Фишеру [7] |

варительную проверку герметичности кулонометрической ячейки путем измерения дрейфа – количества воды, удаляемой из ячейки путем автоматической подтитровки йодом в заданный период времени [4]; б) предэлектролиз, за счет которого из кулонометрической ячейки перед введением пробы анализируемого вещества удаляется вся влага.

Цель настоящего исследования – разработка унифицированного метода кулонометрического определения воды по Фишеру в субстанциях АЦ.

Экспериментальная часть

Определение воды проводили на кулонометре «Эксперт-007» при силе тока 50 мА, рабочими растворами служили КФИ-Анод и КФИ-Катод. Катодная и анодная камеры отделялись полупроницаемой мембраной. Генераторным и вспомогательным электродами служили платиновые спирали. Конечную точку титрования определяли бипотенциометрически с игольчатыми платиновыми электродами с поляризующим током 2 мкА. Изоляцию внутреннего объема ячейки от атмосферной влаги достигали герметизацией шлифовых соединений, а также с помощью осушительной трубки, которую заполняли индикаторным силикагелем. Герметичность кулонометрической ячейки контролировали путем измерения дрейфа, который не превышал 0,03 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. Пробу вводили с помощью шприца через силиконовую прокладку порта ввода. Статистическую обработку данных осуществляли [2], используя программу Microsoft

Таблица 2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ НА 3 УРОВНЯХ КОНЦЕНТРАЦИИ (n=5, P=95%)

| Субстанция | Содержание субстанции в пробе, % | Найдено воды, % | S _r |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|
| Цефазолина натриевая соль | 2,0 | 0,95±0,02 | 0,016 |
| | 3,0 | 0,95±0,01 | 0,014 |
| | 4,0 | 0,96±0,02 | 0,018 |
| Цефуросима натриевая соль | 3,5 | 2,49±0,03 | 0,010 |
| | 5,0 | 2,47±0,04 | 0,015 |
| | 6,5 | 2,48±0,04 | 0,013 |
| Цефотаксима натриевая соль | 2,8 | 2,61±0,03 | 0,010 |
| | 4,0 | 2,62±0,02 | 0,005 |
| | 5,2 | 2,61±0,04 | 0,014 |
| Цефтриаксона натриевая соль | 1,8 | 8,78±0,12 | 0,011 |
| | 2,5 | 8,77±0,09 | 0,010 |
| | 3,3 | 8,76±0,14 | 0,013 |
| Цефоперазона натриевая соль | 2,3 | 3,54±0,06 | 0,016 |
| | 3,3 | 3,51±0,03 | 0,007 |
| | 4,2 | 3,53±0,07 | 0,019 |
| Цефепим стерильный | 3,5 | 2,23±0,04 | 0,016 |
| | 5,0 | 2,24±0,02 | 0,009 |
| | 6,5 | 2,24±0,03 | 0,011 |

Excel. Контроль рН фонового электролита выполняли на рН-метре, встроенном в кулонометр, с применением комбинированного стеклянного электрода ЭСК-10614. В работе использовали аналитические весы НТР-220СЕ.

Объекты исследования – субстанции цефазолина натриевой соли, цефуросима натриевой соли, цефотаксима натриевой соли и цефтриаксона натриевой соли, цефоперазона натриевой соли и цефепима дигидрохлорида моногидрата стерильного.

Методика определения воды в субстанциях АЦ. Около 0,15 г (точная навеска) цефазолина, 0,25 г цефуросима, 0,20 г цефотаксима, 0,13 г цефтриаксона, 0,16 г цефоперазона и 0,25 г цефепима стерильного растворяют в 5 мл КФИ-Анода (цефуросим – в смеси КФИ-Анод:метанол 1:1) с содержанием воды не более 0,05% с помощью лабораторного шейкера «Vortex Genius 3» в течение 1 мин (цефазолин, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим стерильный). В ку-

Таблица 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ НА СРЕДНЕМ УРОВНЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (n=6, P=95%)

| Субстанция | Содержание субстанции в пробе, % | Найдено воды, % | Метрологические характеристики |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------|--|
| Цефазолина натриевая соль | 3,2 | 0,95 | X _{ср} =0,95 ΔX _{ср} =0,02 S _{хср} =0,0065 S _r =0,017 ε _{ср} =2% |
| | 3,3 | 0,97 | |
| | 3,0 | 0,93 | |
| | 3,0 | 0,95 | |
| | 3,1 | 0,94 | |
| | 3,1 | 0,97 | |
| Цефуросима натриевая соль | 5,0 | 2,49 | X _{ср} =2,47 ΔX _{ср} =0,04 S _{хср} =0,0149 S _r =0,015 ε _{ср} =2% |
| | 5,4 | 2,52 | |
| | 4,4 | 2,50 | |
| | 4,6 | 2,45 | |
| | 4,7 | 2,43 | |
| | 5,5 | 2,44 | |
| Цефотаксима натриевая соль | 3,1 | 2,63 | X _{ср} =2,62 ΔX _{ср} =0,02 S _{хср} =0,00583 S _r =0,005 ε _{ср} =1% |
| | 3,4 | 2,62 | |
| | 2,5 | 2,60 | |
| | 4,3 | 2,63 | |
| | 4,9 | 2,63 | |
| | 4,4 | 2,61 | |
| Цефтриаксона натриевая соль | 2,5 | 8,84 | X _{ср} =8,77 ΔX _{ср} =0,09 S _{хср} =0,0357 S _r =0,010 ε _{ср} =1% |
| | 2,2 | 8,90 | |
| | 2,5 | 8,76 | |
| | 2,0 | 8,66 | |
| | 2,6 | 8,78 | |
| | 2,9 | 8,69 | |
| Цефоперазона натриевая соль | 2,6 | 3,54 | X _{ср} =3,51 ΔX _{ср} =0,03 S _{хср} =0,0099 S _r =0,007 ε _{ср} =1% |
| | 3,1 | 3,49 | |
| | 3,7 | 3,53 | |
| | 3,3 | 3,48 | |
| | 3,4 | 3,49 | |
| | 3,0 | 3,51 | |
| Цефепим стерильный | 5,6 | 2,24 | X _{ср} =2,24 ΔX _{ср} =0,02 S _{хср} =0,0086 S _r =0,009 ε _{ср} =1% |
| | 6,2 | 2,26 | |
| | 5,4 | 2,22 | |
| | 4,6 | 2,25 | |
| | 4,7 | 2,21 | |
| | 5,1 | 2,26 | |

лонометрическую ячейку вводят 1 мл приготовленного раствора шприцом, который взвешивают до и после ввода пробы (цефазолина – 2 мл, цефтриаксона – 0,5 мл). По окончании измерения содержание воды в пробе выводится на цифровой дисплей прибора. Параллельно проводят контрольный опыт.

Титрование по Фишеру имеет оптимальный диапазон рН 5,5–8, в котором реакция протекает быстро и стехиометрически [8]. Ввиду того, что при введении натриевых солей АЦ, представляющих собой соль сильного основания и слабой кислоты, рН фонового электролита может сдвинуться в щелочную сторону, вследствие чего изменится стехиометрия реакции, проводили контроль рН фонового электролита. Наблюдаемая рН до и после титрования составила 5,7.

Содержание воды в исследуемых субстанциях определяли на 3 уровнях концентрации 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 1–2%.

Метод кулонометрического определения воды по Фишеру характеризуется высокой точностью, экспрессностью, отсутствием необходимости предварительной стандартизации титранта и может быть рекомендован для использования в центрах контроля

качества лекарственных средств и на фармацевтических предприятиях.

Выводы

Разработан унифицированный метод кулонометрического определения воды по Фишеру в субстанциях натриевых солей цефазолина, цефуросима, цефотаксима, цефтриаксона, цефоперазона и цефепима дигидрохлорида стерильного. Относительная ошибка среднего составила 1–2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулина С.Г., Лира О.А., Петрова И.К. Кулонометрическое определение воды в лекарственных препаратах. Фармация, 2011; 5: 15–16.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 1. М., 1987; 336.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2007; 1206.
4. Петров С.И., Жарикова О.А. Контроль правильности определения воды в кулонометрической акваметрии. Заводская лаборатория. Диагностика материалов, 2005; 71. (12): 3–6.
5. European Pharmacopoeia, 7 ed. (Electronic). Version 7.0. 2011.
6. Scholz E. Karl-Fischer-Titration, Shringger-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1984; 133.
7. The United States Pharmacopoeia, USP 36. (Electronic). 2013
8. Verhoef J.C., Barendrecht E. Mechanizm and reaction rate of the Karl Fischer titration reaction. Part I. Potenciometric Measurements. Journal of Electroanalytical Chemistry, 1976; 71 (3): 305–315.

Поступила 23 апреля 2014 г.

COULOMETRIC DETERMINATION OF WATER IN THE SUBSTANCES OF THE ANTIBIOTIC CEPHALOSPORIN GROUP

A.G. Abdullina, PhD; E.A. Kalinkina

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan 420012

SUMMARY

The unique method of coulometric Karl Fischer (KF) titration was proposed for water determination in the substances of cefazolin sodium, cefuroxime sodium, cefotaxime sodium, ceftriaxone sodium, cefoperazone sodium, and cefepime dihydrochloride monohydrate sterile. Water was determined using an Expert -007 coulometer (Econix-Expert, Russia) at a current strength of 50 mA; the working solutions were KFI-anode and KFI-cathode (Akvametriya, Russia). A drying tube was filled with self-indicating silica gel (GOST 8984-75). The impermeability of a coulometric cell was controlled measuring the drift. The drift did not exceed 0.03 mg H₂O/min. The accuracy of water determination was estimated by the standard solution HYDRANAL® – Check Solution 1.00 with a water content of 1.00±0.03 mg H₂O/g (Riedel-de Haën, Germany). The titration of cephalosporin sodium salts did not change pH of working medium or affect the stoichiometry of the KF reaction. The water content in the test substances was determined at three concentration levels covering the range of 70–130% as 100% level, and at 6 sample weights at the average level. The relative standard deviation of 1–2% was obtained. The mean relative bias was 1–2%. Coulometric KF titration for water determination is characterized by high precision and rapidity. This method needs no titrant standardization and it can be recommended for use in drug quality control laboratories and industrial pharmaceutical facilities.

Key words: water, cephalosporin antibiotics, coulometric Karl Fischer titration.

REFERENCES

1. Abdullina S.G., Lira O.A., Petrova I.K. Coulometric determination of water in medications. Farmaciya, 2011; 5: 15–16 (in Russian).
2. State Pharmacopoeia of USSR. XI ed. Issue 1. M., 1987; 336 (in Russian).
3. Mashkovskiy M.D. Drugs. Moscow, Novaya volna, 2007; 1206 (in Russian).
4. Petrov S.I., Zharikova O.A. Inspection of the correctness of water determination in coulometric quantitative analysis of water. Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov. 2005, 71 (12): 3–6 (in Russian).
5. European Pharmacopoeia, 7 ed. (Electronic). Version 7.0. 2011 (in Russian).
6. Scholz E. Karl-Fischer-Titration, Shringger-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1984; 133 (in Russian).
7. The United States Pharmacopoeia, USP 36. (Electronic). 2013 (in Russian).
8. Verhoef J.C., Barendrecht E. Mechanizm and reaction rate of the Karl Fischer titration reaction. Part I. Potenciometric Measurements. Journal of Electroanalytical Chemistry, 1976; 71 (3): 305–315 (in Russian).