

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 21710

(13) С1

(46) 2018.04.30

(51) МПК

G 01N 21/63 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
АМОКСИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТА  
В ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ**

(21) Номер заявки: а 20150192

(22) 2015.04.09

(43) 2016.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования  
"Белорусский государственный техно-  
логический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Сапон Елена Сергеевна;  
Лугин Валерий Геннадьевич (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-  
зования "Белорусский государствен-  
ный технологический университет"  
(ВУ)

(56) ЛИХТАРОВИЧ Е.С. и др. Труды БГТУ.  
Химия, технология органических ве-  
ществ и биотехнология. - 2014. - № 4. -  
С. 204-206.

ВУ 11246 С1, 2008.

КРАСНИКОВА А.В. и др. Химико-  
фармацевтический журнал. - 2003. -  
Т. 37. - № 9. - С. 49-51.

(57)

Способ количественного определения амоксициллина тригидрата в твердых лекарст-  
венных препаратах, при котором лекарственный препарат растирают и смешивают с бро-  
мидом калия, регистрируют ИК-спектр смеси, определяют интенсивность поглощения в  
интервале волновых чисел  $1538-1504 \text{ см}^{-1}$  и по заранее построенному градуировочному  
графику определяют содержание амоксициллина тригидрата в препарате.

Настоящее изобретение относится к области контроля качества лекарственных препа-  
ратов, описывает способ количественного определения амоксициллина тригидрата в твер-  
дых лекарственных формах методом инфракрасной спектроскопии (ИКС) и может быть  
использовано для одновременной идентификации, количественного определения содер-  
жания и/или контроля однородности дозирования амоксициллина в форме амоксициллина  
тригидрата в твердых лекарственных формах (порошки, капсулы, таблетки).

Известны различные способы количественного определения амоксициллина: спектро-  
фотометрия, различные варианты хроматографических методов, в т.ч. высокоэффективная  
жидкостная хроматография (ВЭЖХ), хроматомасспектрометрия, мицеллярная электроки-  
нетическая капиллярная хроматография, электроаналитическое определение с модифици-  
рованными электродами, кислотно-основное титрование, меркуриметрия, йодометрия,  
ИКС ближнего диапазона и ИКС диффузного отражения в средней области. Метод ИКС  
отличается простой и быстрой пробоподготовки, не требующей экстракции антибиотика.

Известен способ количественного определения амоксициллина в субстанции методом  
ВЭЖХ с УФ-детектированием, основанный на разделении амоксициллина и примесей путем  
градиентного элюирования на колонке С18 (250×4,6 мм, 5 мкм) подвижной фазы А, содер-  
жащей раствор калия дигидрофосфата в воде (рН 5,0) и ацетонитрил в отношении 99:1

соответственно, подвижной фазой В, содержащей раствор калия дигидрофосфата в воде (рН 5,0) и ацетонитрил в отношении 80:20 соответственно, и измерении площади поглощения  $\lambda = 254$  нм) амоксициллина [1]. Данный способ включает приготовление подвижных фаз, взвешивание стандартного и анализируемого образцов, растворение, разбавление, фильтрование отобранной пробы перед инъекцией, получение хроматограмм, коррекцию соотношений фаз А и В при необходимости достижения требуемого разрешения.

К недостаткам этого способа следует отнести большое количество подготовительных операций, длительность анализа, использование градиентного элюирования, необходимость термостатирования колонки, применимость способа для анализа амоксициллина в субстанциях.

Известен способ определения амоксициллина в лекарственных препаратах, в том числе содержащих клавулановую кислоту, методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, основанный на разделении амоксициллина, клавулановой кислоты и вспомогательных веществ путем элюирования на колонке С18 (250×4,6 мм, 5 мкм) подвижной фазы, содержащей раствор натрия дигидрофосфата в воде (рН 4,4) и метанола в соотношении 95:5 соответственно, и измерении площади поглощения ( $\lambda = 220$  нм) [2]. Данный способ не требует градиентного элюирования, но включает подготовку подвижной фазы, взвешивание стандартного и анализируемого образцов, растворение, разбавление, фильтрование раствора, фильтрование отобранной пробы перед инъекцией, получение хроматограмм.

Недостатками способа являются необходимость предварительной пробоподготовки, длительное время разделения компонентов смеси, необходимость термостатирования колонки.

Известен способ количественного определения  $\beta$ -лактамного антибиотика цефуроксима натрия в порошке для инъекций методом ИКС пропускания в средней области, основанный на оценке величины полосы поглощения ароматического кольца в интервале 1475-1600  $\text{см}^{-1}$  цефуроксима натрия в порошке для инъекций и сравнении с поглощением измеряемой полосы стандартного образца цефуроксима натрия [3].

Недостатком способа является применимость к определению антибиотика цефуроксима натрия в лекарственных препаратах, не содержащих вспомогательных веществ.

Известен способ количественного определения амоксициллина в смеси с крахмалом методом ИКС диффузного отражения в средней области, основанный на получении спектров смесей с содержанием амоксициллина в крахмале 76,7-94,3 %, построении и оценки математической модели, полученной методом мелких наименьших квадратов [4].

К недостаткам способа следует отнести его применимость для анализа амоксициллина в смеси с крахмалом в отсутствии других вспомогательных веществ, ограниченный диапазон количественного определения.

Известен способ неразрушающего количественного определения амоксициллина в капсулах методом ближней инфракрасной спектроскопии диффузного отражения, основанный на получении математической модели, описывающей поглощение в интервале длин волн от 5912,68 до 4859,74  $\text{см}^{-1}$  второй производной спектра амоксициллина в капсулах с известным содержанием действующего вещества [5]. Способ включает получение и учет спектра капсулы без содержимого, получение второй производной спектра анализируемого образца амоксициллина в капсулах и количественного определения путем подстановки в ранее полученную математическую модель. Данный способ не требует извлечения амоксициллина из капсулы, является простым и быстрым, обеспечивает требуемую точность.

К недостаткам способа следует отнести его применимость для анализа амоксициллина в капсулах, ограниченный диапазон количественного определения (83,281-85,353) %.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ количественного определения антибиотиков группы макролидов - эритромицина - методом ИКС пропускания в средней области, основанный на установлении зависимости величины поглощения карбо-

нильных групп стандартного образца макролида от его концентрации в прессованной таблетке из KBr, получения спектра лекарственного препарата, содержащего эритромицин и следующие вспомогательные вещества: авесил, тальк, крахмал, стеарат магния, измерении площади полос поглощения карбонильных групп и установлении количественного содержания макролида в таблетке, используя калибровочную зависимость [6]. Способ не требует экстракции эритромицина из таблетки, является быстрым и простым, обеспечивает требуемую точность результатов измерений. Известны аналогичные способы определения эритромицина и кларитромицина в твердых фармацевтических препаратах [7, 8].

Недостатком способа является применимость к определению лекарственных препаратов антибиотиков группы макролидов, не содержащих в качестве вспомогательных веществ стеариновой кислоты, крахмалгликолята натрия, имеющих в химическом строении карбонильную группу а также ингибитора  $\beta$ -лактомаз, клавулановую кислоту, часто используемую при производстве фармацевтических препаратов амоксициллина и имеющую также карбонильную группу, что не позволяет определять амоксициллин по интенсивности поглощения - C = O групп.

Задачей изобретения являлось упрощение контроля качества твердых лекарственных формах, содержащих в качестве действующего вещества амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата путем сокращения времени пробоподготовки и конечной аналитической операции, а также сокращение числа реагентов, необходимых для проведения анализа.

Указанная задача достигается тем, что способ количественного определения амоксициллина тригидрата в твердых лекарственных формах, включающий растирание и смешивание лекарственного препарата с бромидом калия, регистрацию ИК-спектра, измерение интенсивности поглощения в интервале волновых чисел  $1538-1504\text{ см}^{-1}$  и определение содержания антибиотика по градуировочному графику, построенному по стандартным образцам, прошедшую аналогичную пробоподготовку, отличается тем, что проводят измерение интенсивности поглощения.

Еще одним отличительным признаком является определение амоксициллина тригидрата в присутствии клавуланата калия и/или вспомогательных веществ из группы, включающей поливидон, натрия крахмалгликолят, целлюлозу микрокристаллическую, диоксид титана, метилгидроксипропилцеллюлозу, кремний диоксид коллоидный безводный, полиэтиленгликоль, диметикон, кросповидон, кроскармеллоза натрия, этилцеллюлоза, полисорбат, триэтилцитрат, ароматизатор тропическая смесь, ароматизатор сладкий апельсин, аспартам, железа (III) оксид желтый, касторовое масло гидрированное.

Способ осуществляют следующим образом. Сначала готовят смеси стандартного образца амоксициллина тригидрата и KBr концентрацией 0,5 мг на 150 мг смеси, взвешивая 20,0 мг антибиотика и 6000,0 мг KBr, регистрируют спектры прессованных смесей стандартных образцов с содержанием амоксициллина тригидрата 0,5-1,0 мг (150-300 мг смеси) и строят градуировочный график зависимости интенсивности поглощения группы в интервале длин волн  $1538-1504\text{ см}^{-1}$  от содержания стандартного образца амоксициллина тригидрата. Затем аналогичным образом готовят пробу лекарственного препарата, регистрируют спектр и по градуировочному графику находят содержание антибиотика в отобранной пробе и пересчитывают на массу таблетки. Вместо KBr можно использовать другие вещества, прозрачные в ИК области, например KCl, NaCl, CsI. Количественное определение амоксициллина в лекарственном препарате можно проводить без построения калибровочного графика путем измерения интенсивности полосы поглощения в интервале  $1538-1504\text{ см}^{-1}$  в спектре стандартного образца с содержанием амоксициллина тригидрата близкого к содержанию антибиотика в подготовленном образце. Содержание антибиотика в анализируемой пробе определяют путем сравнения со стандартным образцом, учитывая линейную зависимость и статистическую незначимость свободного члена линейной регрессии при соблюдении толщины прессуемой таблетки из KBr.

Примеры, иллюстрирующие применимость предлагаемого способа.

## **Пример 1.**

Способ был апробирован на лекарственном препарате в виде капсул с заявленным содержанием амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата 500 мг и вспомогательными веществами: магния стеарат, тальк. Общее содержание вспомогательных веществ составляло 14 %. Исследования проводились на ИК-спектрометре Nexus 670. Концентрацию амоксициллина тригидрата определяли способом градуировочного графика, построенного в координатах интенсивность поглощения, ед. - содержание амоксициллина тригидрата в прессованной таблетке из KBr, мг (фиг. 1) Затем пересчитывали на содержание амоксициллина безводного с целью сравнения с фармакопейным методом ВЭЖХ. Результаты количественного определения представлены в таблице.

## **Пример 2.**

В отличие от примера 1, лекарственный препарат в виде таблеток с заявленным содержанием амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата 1000 мг и следующими вспомогательными веществами: магния стеарат, поливидон (K25), натрия крахмалгликолят, целлюлоза микрокристаллическая, каждая таблетка покрыта пленочной оболочкой, состоящей из диоксида титана, талька, метилгидроксипропилцеллюлозы. Общее содержание вспомогательных веществ составляло 26 %. Концентрацию амоксициллина безводного определяли аналогично примеру 1. Результаты количественного определения представлены в таблице.

## **Пример 3.**

В отличие от примеров 1 и 2, лекарственный препарат в виде таблеток с заявленным содержанием амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата 500 мг, клавулановой кислоты в форме клавуланата калия 125 мг и следующими вспомогательными веществами: магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный б/вод, целлюлоза микрокристаллическая. Оболочка таблетки: титана диоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (5 cps), гидроксипропилметилцеллюлоза (15 cps), полиэтиленгликоль 4000 и 6000, диметикон (масло силиконовое). Общее содержание вспомогательных веществ составляло 54 %. Концентрацию амоксициллина безводного определяли аналогично примеру 1. Результаты количественного определения представлены в таблице.

## **Пример 4.**

В отличие от примера 1, лекарственный препарат в виде диспергируемых таблеток с заявленным содержанием амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата 500 мг, клавулановой кислоты в форме клавуланата калия 125 мг и следующими вспомогательными веществами: кремния диоксид коллоидный, кросповидон, кроскармеллоза натрия, стеарат магния, тальк, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полисорбат, триэтилцитрат, диоксид титана, ароматизатор тропическая смесь, ароматизатор сладкий апельсин, аспартам, железа (III) оксид желтый, касторовое масло гидрированное. Общее содержание вспомогательных веществ составляло 62 %. Концентрацию амоксициллина безводного определяли аналогично примеру 1. Результаты количественного определения представлены в таблице.

Проведенные исследования проиллюстрированы на графике зависимости интенсивности поглощения в интервале волновых чисел 1504-1538  $\text{см}^{-1}$  амоксициллина тригидрата от его концентрации в прессованной таблетке KBr.

Зависимость интенсивности поглощения от содержания амоксициллина линейна, коэффициент корреляции равен 0,99 (фиг. 1). Спектр амоксициллина тригидрата не подавляется вспомогательными веществами, а измеряемая полоса поглощения ими не перекрывается, что дает возможность измерять площадь интенсивности поглощения полосы 1538-1504  $\text{см}^{-1}$ . Неопределенность результатов измерений равна 1,67 %. Правильность, рассчитанная путем определения коэффициента извлечения методом "введено: найдено", составила 0,05 %, что не превышает доверительный интервал коэффициента извлечения, то есть систематическая составляющая неопределенности статистически неотличима от нуля.

# ВУ 21710 С1 2018.04.30

Достоверность полученных результатов при реализации способа оценивалась путем сравнения с фармакопейным методом ВЭЖХ. Результаты определения амоксициллина в лекарственных препаратах представлены в таблице.

## Результаты определения амоксициллина тригидрата в пересчете на амоксициллин безводный, мг

Номер примера	Предлагаемый метод ИКС	Фармакопейный метод ВЭЖХ
Пример 1	459,9	444,8
Пример 2	1032,7	1056,5
Пример 3	514,8	541,0
Пример 4	493,4	489,6

Полученные данные свидетельствуют о возможности применения способа количественного анализа амоксициллина в твердых лекарственных препаратах методом ИКС на фоне разных вспомогательных веществ при достижении требуемых метрологических характеристик. Изобретение может быть использовано в фармацевтической промышленности для одновременной идентификации и количественного анализа амоксициллина, оценки межсерийной воспроизводимости, стабильности и однородности дозирования антибиотика с существенным сокращением длительности анализа. Достоинством метода является возможность проведения анализа без растворения, отделения вспомогательных веществ, концентрирования, что существенно уменьшает стоимость анализа. При этом время определения амоксициллина тригидрата предлагаемым способом не превышало 10-15 мин, что является показателем экспрессности заявляемого способа по сравнению с фармакопейным методом ВЭЖХ.

### Источники информации:

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. - В 3 т. - Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций. - С. 151.
2. United States Pharmacopeia - National Formulary, 2007.
3. Daniela Cristina de Macedo Vieira, Patrncia de Castro Ricarte, Hiirida Regina Nunes Salgado. Development and validation of the quantitative analysis of cefuroxime sodium in powder for injection by infrared spectroscopy // *Advances in Analytical Chemistry*. - 2012. - No. 2(6). - P. 80-87. DOI: 10.5923/j.aac.20120206.02.
4. Parisotto Graciele et. al. Determination of amoxicillin content in powdered pharmaceutical formulations using DRIFTS and PLS // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. - 2007. - No. 43(1). - P. 89-96.
5. Патент CN 102095703 A, МПК G 01N 21/49, 2011.
6. Ali M., Sherazi S.T.H., Mahesar S.A. Quantification of erythromycin in pharmaceutical formulation by transmission Fourier transform infrared spectroscopy // *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. - No. 7(6). - P. 1104-1109 (прототип).
7. Sherazi S. T H., Ali M., Mahesar S. A. Application of Fourier-transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for the estimation of roxithromycin in pharmaceutical formulation // *Vibrational spectroscopy*. - 2011. - No. 55. - P. 115-118.
8. Лихтарович Е.С., Лузин В.Г. Применение ИК-Фурье спектроскопии для определения кларитромицина в фармацевтических препаратах // *Труды БГТУ*. - 2014. - № 4. - С. 204-206.

# ВУ 21710 С1 2018.04.30

