

Ispitivanje uticaja temperature na razgradnju amoksicilina u oralnoj suspenziji

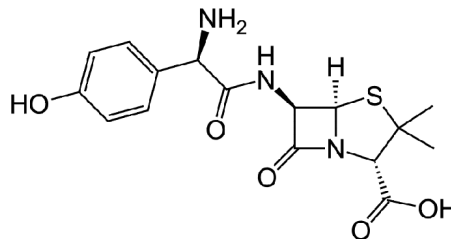
U radu je ispitivan uticaj temperature koja se javlja u prirodnim uslovima na razgradnju amoksicilina u oralnoj suspenziji. Uočeno je da je zavisnost razgrađenog amoksicilina na temperaturama 30-45°C od vremena izlaganja tim temperaturama linearna. Zapažena je eksponencijalna zavisnost količine razgrađenog amoksicilina od temperature kojoj je oralna suspenzija izlagana. Utvrđeno je da temperature u opsegu 35-70°C utiču na razgradnju amoksicilina u oralnoj suspenziji.

Uvod

Amoksicilin je jedan od najefikasnijih beta-laktamskih antibiotika iz grupe penicilina. Po hemijskoj strukturi je (2S, 5R, 6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil)-acetil] amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo [3.2.0] heptan-2-karboksilna kiselina (slika 1).

Amoksicilin se u komercijalnim lekovima najčešće nalazi u obliku amoksicilin-trihidrata (Ivanović *et al.* 2011), bele ili skoro bele kristalne supstance teško rastvorljive u vodi (*Pharmacopoeia Jugoslavia V* 2001). Na osnovu prethodno sprovedenih istraživanja u vezi sa razgradnjom amoksicilina (Gozlan *et al.* 2010, Elmolla i Chaudhuri 2010, Dimitrakopoulou *et al.* 2012) i uputstva za korišćenje komercijalnog leka, tj. oralne suspenzije čija je aktivna komponenta amoksicilin (Sinacilin[®], Galenika), gde je propisano da se lek čuva na temperaturi koja ne prelazi 25°C, pretpostavlja se da je jedan od faktora koji može uticati na razgradnju aktivne komponente leka i temperatura. Takođe se pretpostavlja da je amoksicilin najosetljiviji na uticaj temperature u

obliku oralne suspenzije, jer ona ne poseduje zaštitne filmove i kapsule, a injekcioni rastvori se najčešće iz liofilizovanih praškova pripremaju neposredno pred primenu leka. Pretpostavlja se da usled nestručnog skladištenja i čuvanja lekova koji sadrže amoksicilin, naročito oralnih suspenzija, kao i visokih letnjih temperatura, može doći do značajne razgradnje amoksicilina, a primena takvog leka ne obezbeđuje potrebnu terapijsku efikasnost.



Slika 1. Amoksicilin

Figure 1. Amoxicillin

Cilj rada je ispitivanje uticaja temperature koja je moguća u prirodnim uslovima (30-45°C) na razgradnju amoksicilina u oralnoj suspenziji. Smanjenje količine amoksicilina u oralnoj suspenziji utiče i na kontrolu primenjene doze.

Eksperiment

Pripremljena je serija standardih rastvora koncentracije amoksicilina u opsegu 5-50 mg/L razblaživanjem praška za oralnu suspenziju prethodno pripremljenim citro-fosfatnim puferom pH 7.2. Svaki od rastvora je izlagan ultrazvuku (Decon FS100) tokom 10 minuta, a zatim homogenizovan 15 minuta. Apsorbanca je merena na talasnoj dužini od 231 nm na spektrofotometru (Cecil CE2021) i konstruisana je

Luka Manić (1995), Pančevo, Vojvodanski bulevar 6/19, učenik 2. razreda Medicinske škole, Zvezdara, Beograd

kalibraciona kriva. Pripremljen je rastvor praška za oralnu suspenziju koncentracije amoksicilina 50 mg/mL, po uputstvu priloženom uz lek. Dobijene suspenzije su tokom 8 časova izlagane temperaturama od 30, 35, 38, 40 i 45°C u termostatu (Sutjeska). Posle svakog sata količina amoksicilina je određena tako što je alikvot svake probe razblažen citro-fosfatnim puferom pH 7.2 do koncentracije ekvivalentne početnoj koncentraciji amoksicilina od 30 mg/L. Apsorbanca je merena na talasnoj dužini od 231 nm. Kao slepa proba korišćen je citro-fosfatni pufer (Prakash *et al.* 2008). Izmerena apsorbanca upoređena je sa kalibracionom krivom. Iz razlika koncentracija amoksicilina nakon svakog sata izlaganja istoj temperaturi izračunata je i razlika u količini ukupnog amoksicilina.

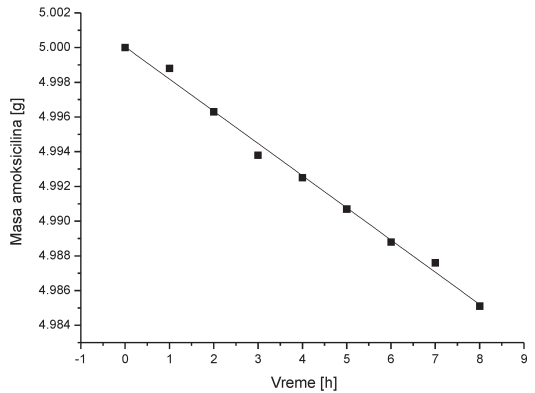
Pripremanje serije standardnih rastvora. Pripremljena je Sinacilin oralna suspenzija po uputstvu priloženom uz lek. Serija standardnih rastvora koncentracija amoksicilina 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 i 50 mg/L dobijena je razblaživanjem pripremljene suspenzije citro-fosfatnim puferom (Prakash *et al.* 2008).

Pripremanje Sinacilin oralne suspenzije i izlaganje povišenoj temperaturi. Odmereno je 1.0400 g Sinacilin praška za oralnu suspenziju, preneto u normalni sud od 25 mL i rastvoreno u 1.32 mL destilovane vode. Tako pripremljene suspenzije izlagane su temperaturama od 30, 35, 38, 40 i 45°C u termostatu tokom 8 sati i svakog sata suspenzija je homogenizovana i uziman je alikvot, koji je dalje pripreman za merenje, a suspenzija vraćena u termostat.

Pripremanje uzorka pre merenja. Odmereno je 0.12 mL oralne suspenzije, preneto u normalni sud od 25 mL i dopunjeno do crte citro-fosfatnim puferom. Rastvor je homogenizovan i uzet je alikvot tog rastvora zapremine 0.5 mL, prenet u epruvetu i dopunjen sa 1.5 mL citro-fosfatnog pufera. Rastvor u epruveti je izlagan ultrazvuku tokom 10 minuta, homogenizovan i dopunjen sa 2 mL citro-fosfatnog pufera. Rastvor u epruveti je ponovo homogenizovan, a zatim je izmerena apsorbanca.

Rezultati i diskusija

Temperatura 30°C. Zavisnost mase nerazgrađenog amoksicilina u oralnoj supenziji od vremena tokom kojeg je suspenzija izlagana temperaturi od 30°C prikazana je na slici 2.

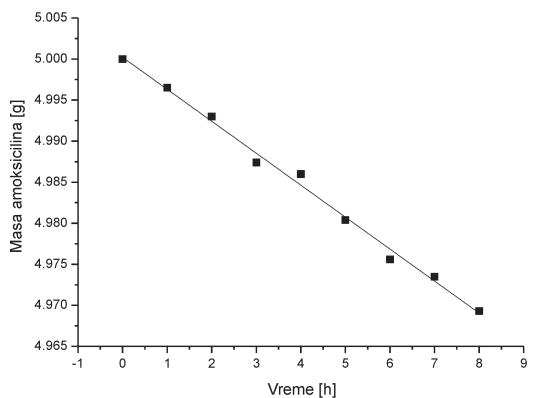


Slika 2. Zavisnost mase amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena izlaganja temperaturi od 30°C

Figure 2. The dependence of the amount of amoxicillin in oral suspension on the exposure time at 30°C

U zadatim uslovima, uočava se linearna zavisnost količine amoksicilina u suspenziji od vremena izlaganja. Uočava se da se u toku osam sati količina amoksicilina smanjila za 0.30% polazne količine u oralnoj suspenziji.

Temperatura 35°C. Zavisnost mase nerazgrađenog amoksicilina u oralnoj supenziji od vremena tokom kojeg je suspenzija izlagana temperaturi od 35°C prikazana je na slici 3.

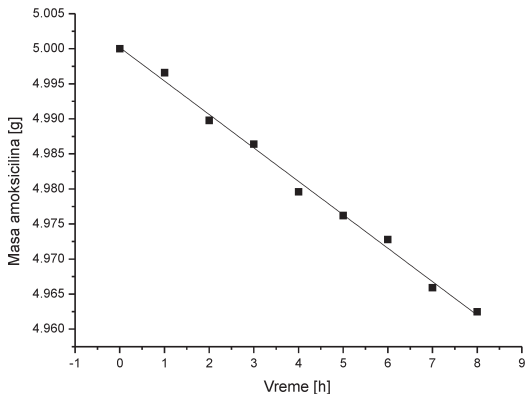


Slika 3. Zavisnost mase amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena izlaganja temperaturi od 35°C

Figure 3. The dependence of the amount of amoxicillin in oral suspension on the exposure time at 35°C

U zadatim uslovima, uočava se linearna zavisnost količine amoksicilina u suspenziji od vremena izlaganja. Uočava se da se u toku osam sati količina amoksicilina smanjila za 0.61% polazne količine u oralnoj suspenziji.

Temperatura 38°C. Zavisnost mase nerazgrađenog amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena tokom kojeg je suspenzija izlagana temperaturi od 38°C prikazana je na slici 4.



Slika 4. Zavisnost mase amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena izlaganja temperaturi od 38°C

Figure 4. The dependence of the amount of amoxicillin in oral suspension on the exposure time at 38°C

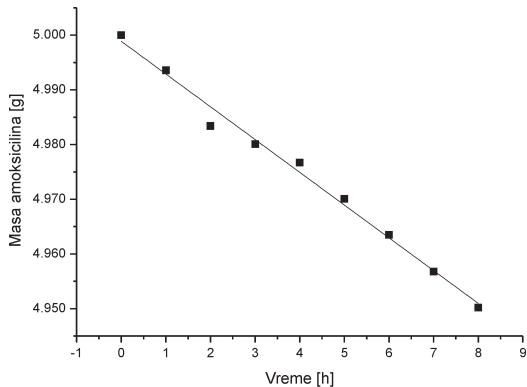
U zadatim uslovima, uočava se linearna zavisnost količine amoksicilina u suspenziji od vremena izlaganja. Uočava se da se u toku osam sati količina amoksicilina smanjila za 0.75% polazne količine u oralnoj suspenziji.

Temperatura 40°C. Zavisnost mase nerazgrađenog amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena tokom kojeg je suspenzija izlagana temperaturi od 40°C prikazana je na slici 5.

U zadatim uslovima, uočava se linearna zavisnost količine amoksicilina u suspenziji od vremena izlaganja. Uočava se da se u toku osam sati količina amoksicilina smanjila za 0.70% polazne količine u oralnoj suspenziji.

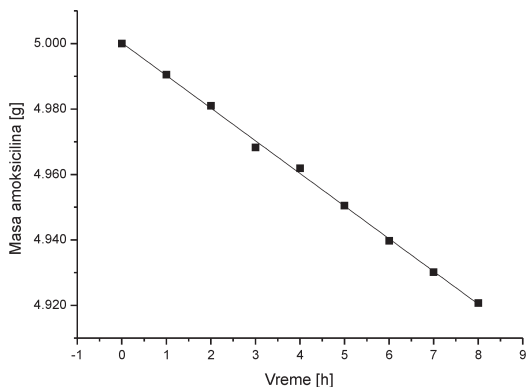
Temperatura 45°C. Zavisnost mase nerazgrađenog amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena tokom kojeg je suspenzija izlagana temperaturi od 45°C prikazana je na slici 6.

U zadatim uslovima, uočava se linearna zavisnost količine amoksicilina u suspenziji od vremena izlaganja.



Slika 5. Zavisnost mase amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena izlaganja temperaturi od 40°C

Figure 5. The dependence of the amount of amoxicillin in oral suspension on the exposure time at 40°C



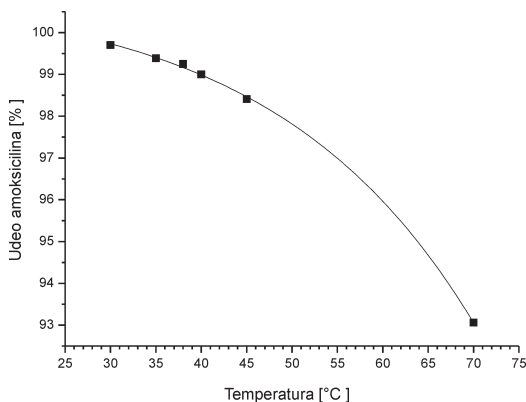
Slika 6. Zavisnost mase amoksicilina u oralnoj suspenziji od vremena izlaganja temperaturi od 45°C

Figure 6. The dependence of the amount of amoxicillin in the suspension on the exposure time at 45°C

anja. Uočava se da se u toku osam sati količina amoksicilina smanjila za 1.59% polazne količine u oralnoj suspenziji.

Zavisnost procenta nerazgrađenog amoksicilina u odnosu na početnu količinu amoksicilina u oralnoj suspenziji od temperature kojoj je lek izlagan nakon osam sati prikazana je na slici 7.

U posmatranom uzorku nakon dvanaest sati izlaganja temperaturi od 70°C razgradilo se 10.41%



Slika 7. Zavisnost procenta nerazgrađenog amoksicilina od temperature izlaganja nakon osam sati

Figure 7. The dependence of the percentage of amoxicillin in oral suspension on the temperatures used during eight hours

polazne količine amoksicilina, čime on gubi na aktivnosti i efikasnosti.

Pri višim temperaturama uočava se izraženija razgradnja amoksicilina. To se može objasniti činjenicom da, pošto se na višoj temperaturi amoksicilin razgrađuje u većoj količini, čestice koje ostanu u suspenziji nakon razgradnje na višoj temperaturi imaju veću dodirnu površinu sa zagrejanom tečnošću po jedinici mase nego čestice suspenzije koja je izlagana nižoj temperaturi. Samim tim, degradacioni proces će biti izraženiji u suspenziji koja je izlagana višoj temperaturi. Dobijeni rezultati su u skladu sa očekivanjima.

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata, zaključuje se da temperature u opsegu 35-70°C, pa i povišena temperatura koja je moguća u prirodnim uslovima (35-45°C) utiču na razgradnju amoksicilina u oralnoj suspenziji, koja se u datim uslovima povećava. U zadatim uslovima količina amoksicilina se eksponencijalno smanjuje sa povećanjem temperature.

Zahvalnost. Zahvaljujem se dipl. pharm. Lidiji Rančić na ukazanoj podršci u vidu sugestija u vezi sa radom i korišćenim materijalima.

Literatura

Dimitrakopoulou D., Rethemiotaki I., Frontistis Z., Xekoukoulotakis N., Venieri D., Mantzavinos D. 2012. Degradation, mineralization and antibiotic inactivation of amoxicillin by UV-A/TiO₂ photocatalysis. *Journal of Environmental Management*, **98**: 168.

Elmolla E. S., Chaudhuri M. 2010. Degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution by the UV/ZnO photocatalytic process. *Journal of Hazardous Materials*, **173**: 445.

Gozlan I., Rotstein A., Avisara D. 2010. Investigation of an amoxicillin oxidative degradation product formed under controlled environmental conditions. *Environ. Chem*, **7**: 435.

Ivanović Lj., Stanković R., Štrbac J., Dučić M. 2011. *Registar lekova*. Beograd: BB Soft

Pharmacopoeia Jugoslavica, editio quinta, Ph. Jug. V, 2001. Beograd: Savremena administracija

Prakash K., Narayana Raju P., Shanta Kumari K., Lakshmi Narasu M. 2008. Spectrophotometric Estimation of Amoxicillin Trihydrate in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form. *E-Journal of Chemistry*, **5**(S2): 1114.

Luka Manić

Influence of Temperature on the Degradation of Amoxicillin in Oral Suspension

The influence of temperature on the degradation of amoxicillin in oral suspension was investigated. Citric-phosphate buffer was used to spectrophotometrically estimate the amount of amoxicillin in oral suspension.

The dependence of the amount of amoxicillin in oral suspension on the exposure time was linear at 30, 35, 38, 40 and 45°C, as shown in figures 2, 3, 4, 5 and 6, respectively. The dependence of the percentage of amoxicillin in oral suspension on the temperatures used, during eight hours, was exponential in the range 30-70°C, as shown on figure 7. As expected, when higher temperatures were used, a higher rate of the degradation process was observed. This can be

explained by the fact that, as the degradation of amoxicillin intensifies at a higher temperature, the particles which remain in the suspension after degradation at a higher temperature have larger contact surface with the heated liquid fraction of the suspension per weight unit than those kept at a lower temperature. Therefore, the degradation process shall be more intense in the suspension kept at a higher temperature. It was observed that temperatures ranging from 35 to 70°C have shown to be an important

factor affecting the degradation process of amoxicillin in oral suspension.

Taking into consideration the results obtained by this research, it can be concluded that higher temperatures which occur in natural conditions e.g. summer heat (35-45°C) affect the degradation process of amoxicillin in oral suspension. The degradation of amoxicillin in oral suspension can in turn affect the effectiveness of the therapy, should such suspension be used for therapeutic purposes. 