

УДК: 543.063:543.253:542.943.3:515.21:615.451.2:615.456

© Блажеєвський М.Є., Лабузова Ю.Ю., 2012

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФАЛЕКСИНУ МЕТОДОМ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРІЇ У ВИГЛЯДІ ЙОГО СУЛЬФОКСИДУ

Блажеєвський М.Є., Лабузова Ю.Ю.

Національний фармацевтичний університет, кафедра фізичної та колоїдної хімії

Цефалексин (Cefalexin) моногідрат-7-(D- α -аміно- α -фенілацетиламіно)-3-метил-3-цефем-4-карбонової кислоти є похідним 7-амінодезацетоксицефало-споранової кислоти (7-АДЦК) і належить до напівсинтетичних цефалоспоринових β -лактамних антибіотиків I покоління. Його випускають у желатинових капсулах по 0,25 та 0,5 г, а також у вигляді суспензії [4].

Порівняльні дослідження точності та чутливості відомих аналітичних методик визначення цефалексину в лікарських препаратах показали, що найкращі результати одержуються під час застосування методу прямої УФ-спектрофотометрії та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Ненадійним та довготривалим визначення класичний метод йодометричного титрування. [8]. Для кількісного визначення цефалексину ДФУ та ЄФ рекомендує використовувати метод оберненофазової ВЕРХ [3,7].

Крім того, в науковій літературі описані методики здійснення кількісного визначення цефалексину в субстанції та лікарських препаратах методами колориметрії [11], спектрофотометрії [12], вольтамперометрії [9], полярографії [6] та потенціометричного титрування [1], а також кінетичним методом [10].

Відомо, що такі гетероциклічні сполуки з одним атомом сульфуру в циклі, як цефалексин безпосередньо, не відновлюються на ртутному крапельному електроді [5]. Тому, більшість відомих методик аналітичного визначення цефалексину методами вольтамперометрії зводиться до визначення продуктів його гідролітичного перетворення, яке здійснюють у попередній стадії аналізу. Однак процес гідролітичного розщеплення – довготривалий і вимагає створення жорстких умов: висока концентрація лугу і нагрівання до 100 °С.

Метою роботи є розробка простого, швидкого, а також економічно вигідного способу здійснення кількісного визначення цефалексину у субстанції, який ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабо кислому середовищі за допомогою калій гідрогенпероксомосульфату у відповідний S-оксид з подальшим визначенням його методом осцилополярографії. Утворення сульфоксиду у досліджуваних реакціях відбувається за рахунок електрофільної атаки β -атому кисню пероксидного угруповання пероксокислоти на атом сульфуру впродовж хвилини (час спостереження). Схема хімізму процесу окиснення цефалексину у відповідний S-оксид калій гідрогенпероксомосульфатом наведена на рис. 1.

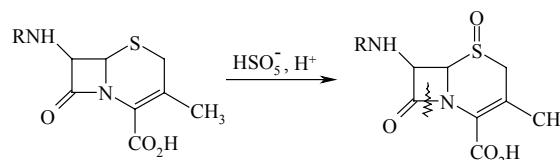


Рис. 1. Схема S-окиснення цефалексину калій гідрогенпероксомосульфатом

Експериментальна частина

Для дослідження використовували субстанцію цефалексину – Пурилекс ((6R, 7R)-7-[(R)-2-аміно-2-фенілацетиламіно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота моногідрат), яка відповідає вимогам АНД (виробництва DMS Anti-infectives Chemferm S.A., Іспанія: сер. В425055; вміст основної речовини 100,9 %; $W_{H_2O} = 6,2$ %)

Виготовлення розчину РСЗ цефалексину, $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л (3,474 мг/мл). Точно взяту наважку 0,3654 г субстанції цефалексину з відомим вмістом основної речовини розчиняли у 100,00 мл дистильованої води.

Як окисник використовували «Оксон®» – потрійну калійну сіль кислоти Каро, $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ (ACROS ORGANICS)

Розчин калій гідрогенпероксомосульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 0,683 г солі $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі місткістю 100 мл. Вміст калій гідрогенпероксомосульфату в розчині контролювали методом йодометричного титрування [2]. Розчин калій йодиду 5%. Калію йодид х.ч. розчиняли у 95 мл дистильованої води.

0,2 моль/л ацетатний буферний розчин з рН 4,5. 27,2 натрій ацетату тригідрату х.ч. розчиняли у 50 мл двічі дистильованої води і за допомогою 0,1 моль/л розчин хлоридної кислоти доводили рН до 4,5. Об'єм до 1000 мл доводили двічі дистильованою водою і ретельно перемішували.

Величину рН вимірювали за допомогою скляного електроду ЭСЛ-43-07 у парі з аргентумхлоридним електродом порівняння, насиченим калій хлоридом, на іонімірі И-160М (Беларусь).

Вольтамперометричні дослідження проводили на осцилографічному полярографі ЦІА модель 03 у триелектродній термостатованій чарунці: індикаторний електрод, катод – ртутний крапельний електрод (РКЕ), електрод порівняння, анод – ртутний хлоридний (насичений каломельний) електрод (нас.к.е.), допомі-

жний електрод - платиновий. Значення потенціалів піків безпосередньо у максимумі вимірювали за допомогою іоніміру універсального ЭВ-74 з точністю ± 5 мВ. На електроди чарунки накладалась поляризуюча напруга з трикутною формою розгортки. Розчинений кисень усувався із досліджуваних розчинів пропусканням через них очищеного аргону протягом 15 хвилин. Швидкість розгортки поляризуючої напруги $V = 0,5$ В/с, $E^{поч} = -0,2$ В, $E^{кін} = -1,4$ В.

Результати та їх обговорення. На катодній вітці полярограм розчину продукту окиснення спостерігалися чотири піки (рис.2). Залежно від концентрації цефалексину змінювалася висота лише одного піку при $-0,800$ В, тому саме він був обраний як аналітичний.

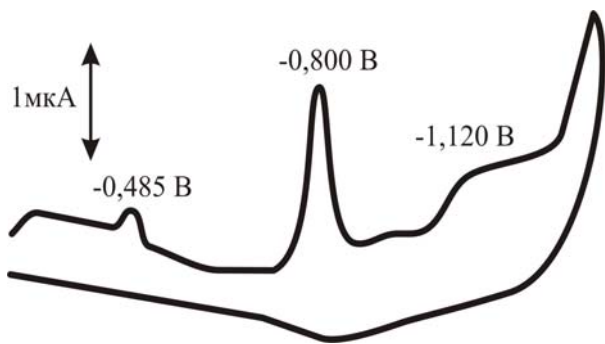


Рис. 2. Вольтамперограма S-оксида цефалексину, добутого за реакцією цефалексину з калій гідрогенпероксомоносульфатом

Методика отримання результатів для побудови градуовального графіка. До $10,00$ мл $1 \cdot 10^{-3}$ розчину РСЗ цефалексину додають $10,00$ мл $1 \cdot 10^{-3}$ розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і ретельно перемішують. У мірну колбу на 25 мл послідовно вносять відповідні аліквоти: $0,50$; $1,25$; $2,50$; $3,75$; $5,00$ мл одержаного розчину, додають $12,5$ мл $0,2$ моль/л ацетатного буферного розчину, доводять до позначки двічі дистильованою водою і ретельно перемішують. Розчини переносять по чергово у електролізер, видаляють розчинений кисень і реєструють вольтамперограми починаючи з $E^{поч} = -0,20$ В до $E^{кін} = -1,40$ В (відн. нас.к.е.).

За даними висот піків при $-0,80$ В на полярограмах будують залежність сили струму I , у мкА, від концентрації цефалексину C , у моль/л. На рис. 3 наведена концентраційна залежність сили струму піків на полярограмах при $-0,80$ В. Як видно вона є лінійною функцією від концентрації аналіту в межах $(1 - 10) \cdot 10^{-5}$ моль/л. це дозволяє виконувати подальші визначення методом стандарту.

Методика кількісного визначення цефалексину у субстанції „Пурилекс” методом полярографії у вигляді S-оксида цефалексину. Наважку $0,3654$ г субстанції цефалексину „Пурилекс” розчиняють у $100,00$ мл дистильованої води. До $10,00$ мл одержаного розчину дода-

ють $10,1$ мл $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і ретельно перемішують. У мірну колбу на 25 мл переносять $2,50$ мл одержаної суміші, додають $12,5$ мл $0,2$ моль/л ацетатного буферного розчину, доводять об'єм дистильованою водою при 20 °С до позначки і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають $5,0$ мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу на 50 мл, додають 25 мл $0,2$ моль/л ацетатного буферного розчину з рН $4,5$, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20 °С і ретельно перемішують. Розчин переносять у електролізер і реєструють вольтамперограму в інтервалі від $-0,2$ до $-1,4$ В (нас. к.е.). Аналогічно виконують визначення з розчином РСЗ цефалексину. Вимірюють висоти піків полярограм у мм ($E_n = -0,80$ В) і перераховують на силу струму, у мкА.

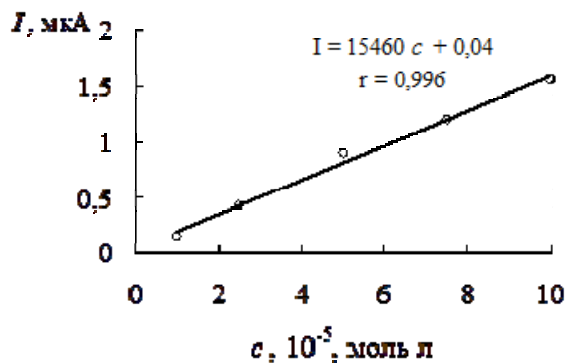


Рис. 3. Градуовальний графік кількісного визначення цефалексину у вигляді S-оксида. рН=4,5 ($0,1$ моль/л $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COONa}$); $E = -0,80$ В (нас.к.е.)

Вміст цефалексину X , у %, розраховують за формулою:

$$X = \frac{m_{cm} \cdot I \cdot 100}{m_n \cdot I_{cm}}$$

де m_{cm} – вміст основної речовини у перерахунку на безводну форму цефалексину у РСЗ, г; I – сила струму (або висота піку, у мм) у робочому досліді, мкА; I_{cm} – сила струму (або висота піку, у мм) у досліді з розчином РСЗ, мкА; m_n – наважка порошку випробуваної субстанції, г;

Результати кількісного визначення цефалексину моногідрату у субстанції наведені у табл.

Як видно з наведених у таблиці результатів аналізу при визначенні $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л цефалексину $\text{RSD} \leq 3,12\%$ ($\delta = -0,46\%$).

Висновки: Опрацьована методика та показана можливість здійснення кількісного визначення цефалексину моногідрату у субстанції «Пурилекс» методом вольтамперометрії у вигляді відповідного S-оксида, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфа-

ту. При визначенні $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л цефалексину $RSD \leq 3,12\%$ ($\delta = -0,46\%$). Дана методика придатна для визначення однорідності дозування

цефалексину моногідрату у лікарській формі, а також може бути використана для аналізу інших антибіотиків цефалоспоринового ряду.

Таблиця. Результати кількісного визначення цефалексину у субстанції „Пурилекс” у вигляді S-оксиду цефалексину

| Взято субстанції „Пурилекс”, г | Знайдено цефалексину, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ | | Метрологічні характеристики ($P=0,95$; $n=5$) |
|--------------------------------|---|--------|--|
| | г | % | |
| 0,3654 | 0,3551 | 102,22 | $\bar{X} = 0,3428 (98,7\%)$ $S = \pm 1,07 \cdot 10^{-2}$; $S \bar{X} = \pm 4,79 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 1,33 \cdot 10^{-2}$ $RSD = 3,12\%$; $\varepsilon = \pm 3,88\%$; $\delta = -0,46\%$ |
| $+2,0$ | 0,3474 | 100,00 | |
| $(100,9^{-3,0}\%)$ | 0,3358 | 96,66 | |
| | 0,3474 | 100,00 | |
| | 0,3281 | 94,44 | |

Примітка: *Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (ДФУ, 2008)

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Алексеев В.Г.** Определение пенициллинов методом потенциометрического титрования раствором нитрата ртути(II) / В.Г. Алексеев, И.А. Федорова-Левковская // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». – 2006. – Т. 8, №3. – С. 108 – 111.
2. **Блажесевський М.Є.** йодометричне визначення цефалексину та цефотаксиму за реакцією з калію кароатом / М.Є. Блажесевський, Ю.Ю. Лабузова // Вісник Фармації, 2011. - №4 (68). – С. 49-52
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 477.
4. Компендиум 2008 – лекарственные препараты. в 2 т. / [Под. ред. **В.Н. Коваленко, А.П. Вікторова**]. – К.: МОРІОН, 2008. – Т.2 – 2270 с.
5. **Хенце Г.** Полярграфия и вольтамперометрия. Теоретические основы и аналитическая практика / Г. Хенце; пер. с нем. А.В. Гармаша и А. И. Каменева - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 284 с.
6. **Chailapakul O.** The electrooxidation of sulfur-containing compounds at boron-doped diamond electrode / O. Chailapakul, P. Aksharanandana, T. Frelink, Y. Elinaga, A. Fujishima // Sens. Actuators B: Chemical. – 2001. – V. 80, №3. – P. 193-201
7. European Pharmacopoeia. - 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2003. - Suppl. 3. – P. 2975-2977.
8. Gallo M. L. Comparison of several methods used for the determination of cephalosporins. Analysis of cephalixin in pharmaceutical samples / **M.L. Gallo, F.P. Campins, C.A. Sevillano** // J. Pharm. and Biomed. Anal. - 2002. - V. 29, № 3. - С. 405-423.
9. **Hefnawy M.** Spectrofluorometric determination of alpha-aminocephalosporins in biological fluids and pharmaceutical preparations / M. Hefnawy, Y. El-Shabrawy, F. Belal // J. Pharm. Biomed. Analysis. – 1999. – V. 21, № 4. – P. 703-707.
10. **Ni Y.N.** Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of cephalixin and trimethoprim in pharmaceutical preparation and human urine with the aid of chemometrics / Y.N. Ni, W.Q. Xiao // Chinese Chem. Letters. – 2008. – V. 19, № 8. – P. 981-984.
11. **Patel S.A.** Spectrophotometric methods for the estimation of Cephalixine in tablet dosage forms / S.A. Patel, N.M. Patel, M.M. Patel // Indian J. Pharm. Sci. – 2006. – V. 68, № 2. – P. 278-280.
12. **Priyanka P.** Development of colorimetric method for cephalixin in dosage form / P. Priyanka, P. Suresh // Asian J. Pharm. – 2008. – V. 2, № 2. – P. 120-122.

Блажесевський М.Є., Лабузова Ю.Ю. Кількісне визначення цефалексину методом вольтамперометрії у вигляді його сульфоксиду // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 27-29.

Запропоновано простий, швидкий спосіб здійснення кількісного визначення цефалексину у субстанції, який ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабо кислому середовищі за допомогою калій гідрогенпероксомосульфату у відповідний S-оксид з подальшим визначенням його методом осцилополярграфії. Вміст основної речовини у субстанції цефалексину становить 98,7%, $RSD=3,12\%$ ($\delta=-0,46\%$).

Ключові слова: цефалексин, калій гідропероксомосульфат, осцилополярграфія

Блажесевский Н.Е., Лабузова Ю.Ю. Количественное определение цефалексина методом вольтамперометрии в виде его сульфоксида // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 27-29.

Предложено простой, быстрый способ количественного определения цефалексина в субстанции, основанный на предварительном окислении препарата в слабо кислой среде калий гидрогенпероксомосульфатом до соответствующего S-оксида с последующим определением его методом осцилополярграфии. Содержание основного вещества в субстанции цефалексина составляет 98,7%, $RSD=3,12\%$ ($\delta=-0,46\%$).

Ключевые слова: цефалексин, калий гидропероксомосульфат, осцилополярграфия

Blazheevskyy N.Ye., Labuzova Yu.Yu. Cephalixin sulphoxide quantitative determination by voltametric method // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 27-29.

A simple, quick method of cephalixin pure substance quantitative determination was developed. The procedure is based on substance oxidation in a weak acid medium with the help of potassium hydrogenperoxomonosulphate to the corresponding S-oxide with further oscillopolarographic determination. The assay of cephalixin pure substance is 98.7%, $RSD=3.12\%$ ($\delta=-0.46\%$).

Key words: cephalixin, potassium hydrogenperoxomonosulphate, oscillopolarography

Надійшла 16.10.2012 р.
Рецензент: проф. Л.В.Савченкова