

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АМПІЦИЛІНУ ТА ОКСАЦИЛІНУ У ПРЕПАРАТІ АМПІОКС ЗА ДОПОМОГОЮ КАЛІЙ ГІДРОГЕНПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

Блажеєвський М.Є., Карпова С.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Серед пероральних форм лікарських засобів пеніцилінового ряду вітчизняного виробництва особливе місце займає комбінований препарат ампіокс (син. Ампіокс-Здоров'я, Ампиокс-натрий, Ампициллин-оксациллин, оксампицин), до складу якого входять напівсинтетичні пеніциліни першого покоління – ампіциліну тригідрат та оксациліну натрієва сіль у співвідношенні 1:1. Його випускають у вигляді желатинових капсул дозуванням по 0,25 та 0,5 г [1,2]. Препарат володіє широким антибактеріальним спектром дії, що охоплює спектри активності ампіциліну та оксациліну.

Вміст суми пеніцилінів у препараті може бути визначений методом йодометричного титрування продуктів лужного гідролізу випробуваних пеніцилінів. Недоліком його є залежність величини титру від температури та довготривалість [3].

Відомі спектрофотометричні методики кількісного визначення ампіциліну та оксациліну у комбінованих препаратах зводяться до визначення продуктів їх гідролітичного розщеплення і вимагають довготривалого нагрівання [4,5].

У сучасній науковій літературі описані методики здійснення аналізу пеніцилінів методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), котрий дозволяє одразу кількісно визначати обидва компоненти та здійснювати їх ідентифікацію [6, 7].

Інтерес викликають відносно швидкі та прості у виконанні кінетичні методи аналізу, які засновані на реакціях гідролізу β -лактамового кільця з реєстрацією утворюваних продуктів у часі методом спектрофотометрії [8].

Наша праця присвячена розробці двох нових методик, а саме, визначення сумарного вмісту ампіциліну та оксациліну методом пероксокислотометрії та диференціального визначення ампіциліну в присутності оксациліну кінетико-спектрофотометричним методом, які дозволяють знаходити вміст ампіциліну та оксациліну у препараті ампіокс.

Опрацьовані методики визначення сумарного вмісту ампіциліну та оксациліну методом пероксокислотометрії ґрунтуються на кількісному окисненні обох пеніцилінів калій гідрогенпероксомоносульфатом до відповідних сульфоксидів з наступним визначенням непрореагованого окисника методом йодометричного титрування [9]. Кінетичне визначення ампіциліну у суміші здійснюють за продуктом пергі-

дролізу попередньо окисненого ампіциліну у лужному середовищі [10]. Вміст оксациліну в лікарській формі знаходять за різницею між сумарним вмістом пеніцилінів за вмістом ампіциліну, знайденим кінетичним методом.

Матеріали та методи. Для досліджень використовували препарат ампіокс у капсулах по 0,25 г серії 291110, виробництва ТОВ ФК «ЗДОРОВ'Я», Харків, Україна, як окисник – потрібну калійну сіль кислоти Каро, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, – Оксон[®] виробництва фірми DuPont. Активною речовиною її є калій гідрогенпероксомоносульфат, KHSO_5 . Вибір реагента обумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, порівняно високою оксидативною здатністю ($E^\circ = 1,81 \text{ В}$), а також достатньою стійкістю під час зберігання та застосування. Для забезпечення необхідної розчинності ампіциліну тригідрату використовували *N,N*-диметилформамід (ДМФА) х.ч..

Натрій тіосульфат титрований розчин $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}, f=1) = 0,1$ моль/л, виготовлений із фіксаналу. Більш розбавлені розчини одержували відповідним розбавленням вихідного розчину дистильованою водою.

1% розчин калій йодиду. 1,0 г калій йодиду розчиняють у щойно прокип'яченій та охолодженій дистильованій воді; доводять об'єм розчину до 100 мл.

Розчин кислоти сульфатної $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,1$ моль/л (ДФУ).

Виготовлення робочого розчину калій гідрогенпероксомоносульфату $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі розчиняли у 100,0 мл двічі дистильованої води при 20 °С. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування. Для чого за допомогою піпетки відбирали 10 мл одержаного розчину і переносили в мірну колбу на 100 мл та доводили об'єм до позначки. До 10,00 мл одержаного розчину у конічній колбі на 75 мл додавали 1 мл 0,1 моль/л сульфатної кислоти та 1 мл 1% KI і ретельно перемішували. Виділений йод відтитровували 0,02 моль/л розчином натрій тіосульфату, вимірюючи об'єм за допомогою напівмікробюретки на 10 мл.

Методика йодометричного визначення суми пеніцилінів у препараті ампіокс. Близько 0,4 г (точна наважка) порошку препарату ампіокс переносять у мірну колбу на 250 мл, додають 8 мл ДМФА, доводять двічі дистильованою водою до позначки при 20 °С, ретельно перемішують і фільтрують через паперовий

фільтр з червоною смужкою. За допомогою піпетки відбирають 20 мл одержанного розчину і переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл розчину калій гідрогенпероксомоносульфату $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ретельно збовтують упродовж 1 хв, об'єм розчину доводять до позначки і знову перемішують. Потім піпеткою відбирають 10 мл одержаної суміші і переносять до конічної колби на 75 мл, підкисляють 1 мл 0,1 моль/л H_2SO_4 розчину, додають 2 мл 5 % розчину KI і вивільнений йод відтитровують 0,02 моль/л розчином натрій тіосульфату.

Паралельно за аналогічних умов проводять контрольний дослід з тією ж кількістю калій гідрогенпероксомоносульфату. Вміст пеніцилінів у розчині c_0 у моль/л розраховують за формулою:

$$c_0 = \frac{V_0 - V_1}{2 \cdot 20} \cdot 0,02 \cdot K \cdot \frac{\bar{a}}{a},$$

де V_0 – об'єм стандартного розчину $Na_2S_2O_3$, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V_1 – об'єм стандартного розчину $Na_2S_2O_3$, витрачений на титрування у робочому досліді, мл;

20 – аліквотний об'єм розчину препарату, взятий на аналіз;

a – маса наважки досліджуваного порошку препарату цієї серії, узята для аналізу, г;

\bar{a} – середня маса препарату у капсулі, г;

0,02 – концентрація розчину $Na_2S_2O_3$, моль/л;

K – коефіцієнт поправки концентрації натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л.

Методика кількісного визначення вмісту ампіциліну тригідрату у препараті ампіокс кінетичним методом. Близько 0,4 г вмістимого капсули ампіоксу (точна наважка) вносять у мірну колбу на 250 мл, додають 8 мл ДМФА, доводять двічі дистильованою водою до по-

значки при $+20\text{ }^\circ\text{C}$, ретельно збовтують і фільтрують, використовуючи паперовий фільтр з червоною смужкою. У мірну колбу на 50 мл за допомогою мікробюретки відбирають 5,00 мл отриманого розчину, додають 5 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину пероксомоносульфату ретельно збовтують і залишають на 1 хв. Приливають 5,0 мл $1,6 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину натрій гідроксиду, доводять об'єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують. Після додавання розчину луку зачинають відлік часу, вмикають хронометр. Одержаний розчин фотометрують у кварцовій кюветі з товщиною 1 см при 302 нм проти двічі дистильованої води (компенсаційний розчин) впродовж 10 хв щохвилини при $20\text{ }^\circ\text{C}$ і будують кінетичну криву залежності оптичної густини A від часу. За графіком знаходять тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої у досліді з РЗ.

Близько 0,15 г субстанції ампіциліну тригідрату (точна наважка) вносять у мірну колбу на 250 мл, додають 3 мл ДМФА, доводять двічі дистильованою водою до позначки при $20\text{ }^\circ\text{C}$, ретельно перемішують та фільтрують через паперовий фільтр з червоною смужкою. Далі виконують аналіз аналогічно як перше. Знаходять тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з РСЗ ампіциліну тригідрату, xv^{-1} .

Вміст $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, у г, у одній капсулі ($X_{амп}$) розраховують за формулою:

$$X_{амп} = \frac{a_{cm} \cdot \text{tg } \alpha \cdot \bar{a}}{a \cdot \text{tg } \alpha_{cm}},$$

де a_{cm} – маса наважки РСЗ ампіциліну тригідрату, г;

$\text{tg } \alpha_{cm}$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з РСЗ ампіциліну тригідрату, xv^{-1} ;

α – маса наважки досліджуваного порошку ампіциліну тригідрату, г;

Таблиця. Результати кількісного визначення ампіциліну у препараті ампіокс за реакцією з калій гідрогенпероксомоносульфатом (n=5, P=0,95).

Взято пеніциліну, мг	Визначено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
капсули по 250 мг серії 291110, ТОВ ФК «ЗДОРОВ'Я», Харків, Україна			
Ампіциліну 124,3*	124,5	100,2	$\bar{x} = 126,5 (101,4\%)$ $s = \pm 1,92$ $s \bar{x} = \pm 0,86$ $\Delta \bar{x} = \pm 2,39$ $RSD = \pm 1,52\%$ $\varepsilon = \pm 1,89\%$ $\delta = + 1,12\%$
	128,2	103,1	
	124,5	100,2	
	127,2	102,3	
	128,1	103,1	
	128,1	103,1	
Оксаціліну 124,7**	127,9	102,6	$\bar{x} = 126,1 (101,1\%)$ $s = \pm 1,77$ $s \bar{x} = \pm 0,79$ $\Delta \bar{x} = \pm 2,20$ $RSD = \pm 1,41\%$ $\varepsilon = \pm 1,75\%$ $\delta = + 1,77\%$
	124,3	99,7	
	127,3	102,1	
	124,1	99,5	
	126,9	101,8	
	126,9	101,8	

Примітки: * – вміст ампіциліну, вказаний у сертифікаті якості; ** – вміст оксаціліну, вказаний у сертифікаті якості.

α – середня маса таблетки, г;
 $\operatorname{tg} \alpha$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з досліджуванним розчином ампіциліну тригідрату, хв^{-1} .

Вміст оксациліну в лікарській формі знаходили за різницею між сумарним вмістом пеніцилінів за вмістом ампіциліну, знайденим кінетичним методом.

Висновки: Опрацьована методика та пока-

зана можливість кількісного визначення ампіциліну та оксациліну у препараті ампіокс за результатами йодометричного та кінетико-спектофотометричного методів аналізу. $\text{RSD} \geq 1,52\%$ ($\delta \leq 1,77\%$).

Запропонований метод може бути використаний для аналізу бінарних сумішей інших пеніцилінів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Компендиум 2009 – лекарственные препараты. В двух томах /Под. ред. В.Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.:МОРИОН, 2009. – 2224 с.
2. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства (Изд. 16)/ М.Д. Машковский. – М.:Медицина, 2010. – 1216 с.
3. **Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р.** Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, синтетичні заміщені і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. – 464 с.
4. ФС 42-2527-88
5. **Matonšová O., Petercová M., Kakač B.** Stanovení ampicilinu a oxacilinu ve směsi //Čs. Farm. – 1983. – V. 32, №5. – S. 153-154.
6. **Mendez-Alvares E., Soto-Otero R., Sierra-Paredes G.** A reversed phase liquid chromatographic method for the simultaneous determination of several common penicillins in human serum // Biomed. Chromat. – 2005. –V. 5, № 2. – P. 72 – 78.
7. **Takada W., Adachi T., Kihara N.** Quantitative determination method for trace amount of penicillin contaminants in commercially available drug product by HPLC coupled with tandem mass spectrometry // Chem. Pharm. Bull. – 2005. –V. 53, № 2. – P. 172 – 176.
8. **Блажеєвський М.Є.** Кінетичне визначення пеніцилінів у лікарських формах за реакціями з пероксикарбонowymi кислотами // Фармац. журн. – 2003. – № 5. – С. 66-78.
9. **Блажеєвський М.Є.** Кількісне визначення натрій ампіциліну у порошку для приготування розчину для ін'єкцій кінетичним методом за реакцією пергідролізу/ М.Є. Блажеєвський, С.П. Карпова. // Вісник фармації. – 2009. – № 3 (59). – С. 16-19.
10. **Блажеєвський М.Є.** Кількісне визначення ампіциліну тригідрату кінетичним методом / М.Є. Блажеєвський, С.П. Карпова // Вісник фармації. – 2010. – № 1 (61). – С. 23-26.

Блажеєвський М.Є., Карпова С.П. Кількісне визначення ампіциліну та оксациліну в препараті ампіокс за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 11-13.

Вивчена кінетика реакцій пергідролізу ампіциліну та оксациліну за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату у лужному середовищі за світлопоглинанням утвореного продукту. Розроблена методика та показана можливість здійснення кількісного визначення ампіциліну та оксациліну в препараті ампіокс. $\text{RSD} \geq 1,52\%$ ($\delta \leq 1,8\%$).

Ключові слова: кінетично-спектрофотометричне визначення, ампіокс, калій гідрогенпероксомоносульфат, пергідроліз

Блажеєвський Н.Е., Карпова С.П. Количественное определение ампициллина и оксациллина в препарате ампиокс с помощью пероксомоносульфата калия // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 11-13.

Изучена кинетика реакций пергидролиза ампициллина и оксациллина с пероксомоносульфатом калия в щелочной среде по светопоглощению образующихся продуктов. Разработана методика и показана возможность осуществления количественного определения ампициллина и оксациллина в препарате ампиокс. $\text{RSD} \geq 1,52\%$ ($\delta \leq 1,8\%$).

Ключевые слова: кинетико-спектрофотометрическое определение ампиокс, пероксомоносульфат калия, пергидролиз

Blazheevskiy M.Ye., Karpova S.P. Quantitative determination of ampicillin and oxacillin in ampiox preparation with potassium peroxomonosulfate // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 11-13.

Kinetics of the reactions of ampicillin and oxacillin perhydrolysis with potassium peroxomonosulphate in the alkaline medium by products light absorption was studied. The procedure and the possibility of quantitative determination of ampicillin and oxacillin in the ampiox preparation by the kinetic-spectrophotometric and iodometric methods were developed. $\text{RSD} \geq 1,52\%$ ($\delta \leq 1,8\%$).

Key words: kinetic-spectrophotometric determination, ampiox, potassium peroxomonosulphate, perhydrolysis.

Надійшла 14.09.2011 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова