

Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФТРИАКСОНУ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** спектрофотометрія, цефтриаксон, бромфеноловий синій, кількісне визначення.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, цефтриаксон, бромфеноловый синий, количественное определение.

**Key words:** spectrophotometry, bromophenol blue, ceftriaxone, quantitative determination.

Запропоновано новий метод кількісного визначення цефтриаксону натрієвої солі в порошку для приготування ін'єкційного розчину, що базується на вимірюванні абсорбції забарвленого продукту реакції з бромфеноловим синім при 414 нм. Відкривальний мінімум складає 1,10 мкг/мл. Лінійна залежність спостерігається в межах 1,2 – 1,92 мг/100мл, коефіцієнт кореляції становить 0,9994. Метод характеризується високою чутливістю, точністю та простотою виконання.

Предложен новый метод количественного определения цефтриаксона натриевой соли в порошке для приготовления инъекционного раствора, основанный на измерении абсорбции окрашенного продукта реакции с бромфеноловым синим при 414 нм. Предел определения составляет 1,10 мкг/мл. Линейная зависимость наблюдается в пределах 1,2 – 1,92 мг/100мл. Коэффициент корреляции составляет 0,9994. Метод характеризуется высокой чувствительностью, точностью и простотой выполнения.

A new spectrophotometric method for the quantitative determination of ceftriaxone sodium in pharmaceutical preparations is proposed. This method is based on the reaction with bromophenol blue and the formation of coloured product which exhibits an absorption maximum at 414 nm. The detection limit was found to be 1,10 mcg/ml. The linearity ranges were found to be 1,2 – 1,92 mg/100ml with correlation coefficient 0,9994. The proposed method is highly sensitive, precise and simple for routine quality control.

Цефтриаксон є препаратом з групи цефалоспоринових антибіотиків третього покоління та широко застосовується в сучасній медичній практиці для лікування бактеріальних інфекцій [1]. Однією з умов безпечного застосування є контроль якості препарату, який досягається за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Згідно Державної Фармакопеї України та Британської фармакопеї кількісне визначення цефтриаксону натрієвої солі (ЦТНС) проводять методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [2, 3]. Відомий також хемілюмінесцентний метод аналізу ЦТНС [4, 5]. Дані методи є селективними і чутливими, але потребують дорогого обладнання, яке зазвичай відсутнє у лабораторіях з контролю якості лікарських засобів. Спектрофотометрія у видимій області спектра є одним з найбільш доступних і надійних методів кількісного аналізу. Але треба зазначити, що описані в літературі спектрофотометричні методики визначення у видимій області спектра не завжди є зручними. Так, деякі з них недостатньо чутливі [6], в інших використовуються дорогі реагенти [7], а ті, що базуються на визначенні продуктів гідролізу ЦТНС, зазвичай вимагають дотримання певного температурного режиму та тривалі у виконанні [8, 9].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** розробка зручного, високочутливого, економічного спектрофотометричного методу кількісного визначення ЦТНС за реакцією з бромфеноловим синім (БФС).

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання**

Об'єктом дослідження був лікарський засіб «Цефтриаксон-Дарниця», порошок для приготування ін'єкційного розчину 0,5 г та 1,0 г у флаконах (серія NR0010606, серія FX0230708).

У роботі використовували реактиви і розчинники: ФСЗ цефтриаксону натрієвої солі (серія 583), бромфеноловий

синій (кваліфікації чда), вода дистильована (ДФУ, 1095504), ацетон (кваліфікації осч, Мерск).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу В.

### Загальна методика кількісного визначення ЦТНС

Аліквотну частину (0,300-0,480 мг) розчину ЦТНС вміщують в мірну колбу ємністю 25,00 мл, додають 1,00 мл 0,1% розчину БФС в ацетоні та доводять ацетоном до позначки. Оптичну густину вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини і містить 4 % води, при довжині хвилі 414 нм. Як розчин порівняння використовують водний 0,04% розчин ФСЗ ЦТНС.

Визначення ЦТНС в порошку для приготування ін'єкційного розчину

Точну наважку препарату (0,0150-0,0240 г) вміщують в мірну колбу ємністю 50,00 мл та доводять водою до позначки, перемішують. Одержаний розчин (1,00 мл) переносять в мірну колбу ємністю 25,00 мл і аналізують за загальною методикою кількісного визначення. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеної роботи нами було встановлено, що БФС реагує з ЦТНС при кімнатній температурі у середовищі ацетону з утворенням забарвленої сполуки жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 414 нм. (рис. 1). Нами також було проведено спробу використати в якості розчинника, замість ацетону – воду, метанол та *n*-пропанол. У воді та метанолі чутливість реакції значно знижувалася, а у пропанолі реакція взагалі не відбувалася. Крім того, було виявлено, що присутність значної кількості води в реакційній суміші також негативно впливає на перебіг реакції. Тому, враховуючи розчинність ЦТНС, нами було визначено експериментально, що оптимальна концентрація води в реакційній суміші складає 4 %.

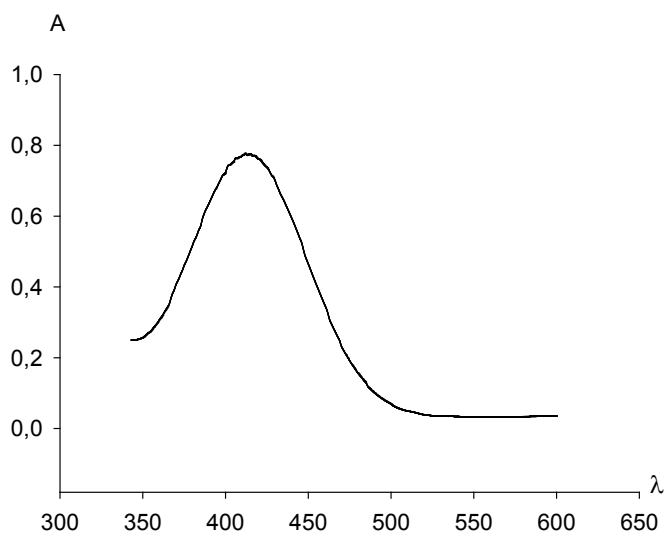


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції ЦТНС з БФС.

Експериментально встановлено, що оптимальна кількість реагента, необхідна для утворення продукту з максимальною величиною оптичної густини, складає 1 мл. Продукт реакції залишався стійким щонайменше на протязі однієї години.

Лінійна залежність оптичної густини від концентрації ЦТНС спостерігається у межах концентрацій 1,2 – 1,92 мг/100 мл, в яких перебуває підпорядкування закону Бера. Основні параметри лінійної залежності, а також значення молярного показника поглинання, коефіцієнта Сендела та відкривального мінімуму наведені в табл. 1.

Таблиця 1

**Оптичні характеристики та основні параметри лінійної залежності реакції ЦТНС з БФС**

Молярний показник поглинання $\epsilon$	28194
Коефіцієнт Сендела $W_s$	0.0235
Відкривальний мінімум $C_{\min}$ (мкг/мл)	1,10
Рівняння лінійної регресії	$Y = bX + a$
Кутовий коефіцієнт $b \pm (s_b)$	$0,4182 \pm (0,0084)$
Вільний член лінійної регресії $a \pm (s_a)$	$0,0050 \pm (0,0134)$
Залишкове стандартне відхилення $S_{x,0}$	1,10
Коефіцієнт кореляції $r$	0,9994

Таким чином, виконуються усі вимоги щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується у всьому діапазоні концентрацій.

Дана методика була опрацьована на двох лікарських формах. З отриманих даних, наведених в табл. 2. видно, що методики є точними на рівні збіжності, оскільки знайдені значення довірчого інтервалу менше максимально допустимої невизначеності методики  $\Delta_{As}(\%)$ .

Таблиця 2

**Визначення збіжності результатів кількісного визначення ЦТНС в порошку для приготування ін'єкційного розчину**

Лікарська форма	$\bar{X}$	S	RSD	$\Delta_x$	$\Delta_{As} \%$
«Цефтриаксон-Дарниця» 0,5	99,38	1,55	1,56	2,88	3,20
«Цефтриаксон-Дарниця» 1,0	100,5	1,17	1,16	2,17	3,20

Правильність результатів встановлювали при визначенні ЦТНС в 3 модельних сумішах різної концентрації для кожної з лікарських форм. Отримані дані наведені в табл. 3.

Таблиця 3

**Визначення правильності результатів кількісного визначення ЦТНС**

Модельні суміші препаратів	$\bar{Z}$	RSD	$\Delta_{\bar{Z}}$	$\bar{Z} - 100$
ЦТНС 0,5	99,12	1,68	1,27	0,88
ЦТНС 1,0	100,5	1,06	0,813	0,47

Таким чином, методика є правильною, оскільки відхилення  $\bar{Z}$  від 100% не перевищує свій довірчий інтервал, тобто статистична похибка статистично не відрізняється від нуля.

**ВИСНОВКИ**

Виходячи з отриманих даних, розроблена методика є зручною, економічною, високочутливою, точною та правильною і може бути рекомендована для використання в аналізі зазначених лікарських засобів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. *Маїковський М.Д.* Лекарственные средства: [в 2 т.]. – М: Новая волна, 2002. – Т. 2. – С. 140, 239–240.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 584 с.
3. British Pharmacopeia. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2007.
4. Chemiluminescence flow-injection analysis of beta-lactam antibiotics using the luminol-permanganate reaction / Li Y., Lu J. // Luminescence. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 251–255.
5. Determination of ceftriaxone sodium in pharmaceutical formulations by flow injection analysis with acid potassium permanganate chemiluminescence detection / Zhang D., Ma Y., Zhou M., Li L., Chen H. // Anal. Sci. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 183–186.
6. Spectroscopic analytical study for the charge-transfer complexation of certain cephalosporins with chloranilic acid / Saleh G.A., Askal H.F., Darwish I.A. // Anal. Sci. – 2003. – Vol. 19, № 2. – P. 281–287.
7. Quantitative determination of some thiazole cephalosporins through complexation with palladium (II) chloride / El-Walily A.M., Gazy A.A., Belal S.F., Khamis E.F. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2000. – № 22. – P. 385–392.
8. Spectrophotometric determination of selected cephalosporins in drug formulations using flow injection analysis / Al-Momani I.F. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2001. – № 25. – P. 751–757.
9. Indirect spectrophotometric determination of sodium ceftriaxone with n-propyl alcohol-ammonium sulfate-water system by extraction flotation of copper(II) / Zhao W., Zhang Y., Li Q. // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 391, № 1–2. – P. 80–84.

**Відомості про авторів:**

Бурлака Юлія Віталіївна, аспірант кафедри аналітичної хімії ЗДМУ. Тарханова Ольга Олександрівна, асистент кафедри аналітичної хімії ЗДМУ. Васюк Світлана Олександрівна, доктор фарм.н., професор кафедри аналітичної хімії ЗДМУ.

Адреса для листування: Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м.Запоріжжя, 69035.

Тел.: (0612)342181, моб. тел. 0662213021. E-mail: monaikina@gmail.com