

Количественное определение пенициллинов методом йодометрии с использованием гидрогенпероксомоносульфата калия

Н. Е. БЛАЖЕЕВСКИЙ, С. П. КАРПОВА, В. И. КАБАЧНЫЙ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Quantitative Determination of Penicillins by Iodometry Using Potassium Hydrogen Peroxymonosulfate

N. E. BLAZHEEVSKY, S. P. KARPOVA, V. I. KABACHNY

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Методом йодометрического титрования изучена кинетика и стехиометрия реакций S-окисления полусинтетических пенициллинов (амоксциллина тригидрата, ампициллина тригидрата, натриевой соли оксациллина и динатриевой соли тикарциллина) гидрогенпероксомоносульфатом калия в водных растворах при pH 3–6: на 1 моль пенициллина расходуется 1 моль KHSO_5 , количественное взаимодействие достигается за 1 мин (время наблюдения). Разработана унифицированная методика и показана возможность количественного определения пенициллинов методом йодометрии с использованием гидрогенпероксомоносульфата калия в качестве аналитического реагента.

Ключевые слова: полусинтетические пенициллины, методы йодометрии, гидрогенпероксомоносульфат калия.

The kinetics and stoichiometry of S-oxidation of semisynthetic penicillins (amoxicillin trihydrate, ampicillin trihydrate, sodium salt of oxacillin and ticarcillin disodium salt) by potassium hydrogen peroxymonosulfate in aqueous solutions at pH 3–6 was studied by iodometric titration: 1 mol of KHSO_5 per 1 mol of penicillin, the quantitative interaction is achieved in 1 min (time of observation). A unified method was developed and the possibility of quantification of penicillins by the iodometric method using potassium hydrogen peroxymonosulfate as an analytical reagent was shown.

Key words: semisynthetic penicillins, iodometry, potassium hydrogen peroxymonosulfate.

Препараты пенициллинового ряда принадлежат к производным 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК) — конденсированной системы тиазолидинового и состоящего из четырёх звеньев азетидинового (β -лактамного) гетероциклов, которые различаются между собой радикалом R, соединённого с аминогруппой 6-АПК. Для них характерен быстрый бактерицидный эффект на этапе роста микроорганизмов и незначительные побочные эффекты на организм человека. Расщепление одного из гетероциклов приводит к полной потере активности и проявлению аллергического действия [1, 2].

Базовым методом количественного определения суммы пенициллинов в препаратах пенициллина является классический метод йодометрии продуктов гидролиза [2, 3]. Его недостатком является длительность — не менее 40 мин, а также необходимость использования стандартных образцов и жёсткой стандартизации условий опре-

деления, так как реакция взаимодействия йода с продуктами гидролиза пенициллинов не протекает строго стехиометрически: расходование йода, а следовательно, и количество вещества, которое эквивалентно 1 мл 0,01 моль/л ($f=1/2$, I_2) раствора йода, зависят от температуры [3, 4].

Сумму пенициллинов в полусинтетических пенициллинах Международная фармакопея рекомендует определять методом нейтрализации после гидролиза препаратов избытком титрованного раствора гидроксида натрия при нагревании [5]. Согласно Государственной фармакопеи Украины (ДФУ) и Европейской фармакопеи (ЕФ) количественное определение пенициллинов осуществляют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [6–8].

В научной литературе описаны методики количественного определения пенициллинов с использованием потенциометрического титрования и ионометрии [9–11], спектрофотометрии [12, 13], экстракционной фотометрии [14], вольтамперометрии [15] и полярографии [16], проточно-инжекционного анализа со спектрофотометрическим [17] и хемилюминесцентным [18]

© Коллектив авторов, 2013

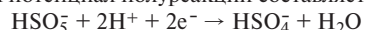
Адрес для корреспонденции: 61002 Украина, Харьков, ул. Пушкинская, 53. Национальный фармацевтический университет

детектированием, мицеллярной электрокинетической капиллярной [19] и бумажной [20] хроматографии, хемилюминесценции [21] и кинетических методов анализа [22].

Нами разработана новая унифицированная методика количественного определения лекарственных препаратов пенициллинового ряда (амоксциллина тригидрата, ампициллина тригидрата, натриевой соли оксациллина и динатриевой соли тикарциллина) методом обратного йодометрического титрования с использованием гидрогенпероксомоносульфата калия (KHSO_5) в качестве аналитического реагента.

Материал и методы

Экспериментальная часть. Как окислитель использовали гидрогенпероксомоносульфат калия в виде тройной калиевой соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ квалификации «extra pure» с содержанием активного кислорода 4,3 % (Acros Organics). Выбор реагента обусловлен его доступностью, достаточно хорошей растворимостью и стойкостью в растворах, а также относительно высокой окислительной способностью. Стандартный электродный потенциал полуреакции составляет 1,8 В [23].



В качестве титрантов использовали: 0,02 моль/л раствор гидрогенпероксомоносульфата калия; 0,02 моль/л раствор тиосульфата натрия, изготовленный из фиксанала стандарт-титра.

Раствор йодида калия, 1%. 1,0 г йодида калия растворяют в 50 мл дистиллированной воды и объем раствора доводят до 100 мл.

Раствор серной кислоты, $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,1$ моль/л, приготовленный из стандарт-титра фиксанала.

Объем титранта измеряли с помощью микробюретки на 10 мл с точностью $\pm 0,01$ мл.

Приготовление рабочего раствора гидрогенпероксомоносульфата калия, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Навеску 0,615 г соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ растворяли в 100,0 мл дважды дистиллированной воде при $+20^\circ\text{C}$. Концентрацию раствора контролировали методом йодометрического титрования. Для этого с помощью пипетки отбирали 10 мл полученного раствора и переносили в мерную колбу на 100 мл, доводили объем до метки. Отбирали 10,00 мл полученного раствора и переносили в коническую колбу на 75 мл, добавляли при $+20^\circ\text{C}$. 1 мл 0,1 моль/л серной кислоты и 1 мл 1% раствора йодида калия при перемешивании. Выделившийся йод титровали 0,02 моль/л раствором тиосульфата натрия, измеряя объем с помощью микробюретки.

Амоксициллин (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-амино-2(4-гидроксифенил)ацетиламино]-3,3-диметил-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота) в виде тригидрата, субстанции. Капсулы «ГРАМОКС-А» по 0,5 г производства СП «СПЕРКО Украина» (Винница, Украина), серия 081109. ОСПАМОКС таблетки амоксициллина по 500 мг, «Сандоз ГмбХ», Австрия.

Ампициллин (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-амино-2-фенилацетиламино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота) в виде тригидрата, субстанции производства Aurobindo Pharma Ltd, Индия (№ серии АНТ(В) 08110500, содержание основного вещества 98,8%, w (H_2O)=14,5%). Для обеспечения необходимой растворимости тригидратов использовали N,N-диметилформамид (ДМФА).

Оксациллин (3-фенил-5-метил-4-изоксазол-2-ил-пенициллина моногидрат в виде натриевой соли), субстанции фармацевтической чистоты производства Aurobindo Pharma Ltd, Индия (№ серии ОСХРД 0806002, содержание основного вещества 100,0%, w (H_2O)=4,5%).

Тикарциллин (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2-карбокси-2-(3-тинил)ацетиламино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота в виде динатриевой соли). Тиментин — лиофилизированный порошок во флаконах для приготовления инъекций тикарциллина в виде комбинированной формы с клавуланатом калия (3,0 г тикарциллина динатриевой соли и 200,0 мг клавуланата калия) производства Smith Kline Beecham (Великобритания), серии № 456661 (рис. 1).

Обработку экспериментальных данных производили с использованием табличного процессора Excel программного пакета Microsoft Office Professional 2003.

Результаты и обсуждение

Методом обратного йодометрического титрования избытка KHSO_5 установлено, что в реакции на 1 моль пенициллина расходуется 1 моль KHSO_5 , количественное взаимодействие достигается за 1 мин и сохраняется 30 мин (время наблюдения в при pH 3–6).

Схема превращений, которые положены в основу аналитического определения ампициллина и амоксициллина, представлена на рис. 2.

Методика количественного определения амоксициллина в капсулах по 500 мг. Около 200 мг (точная навес-

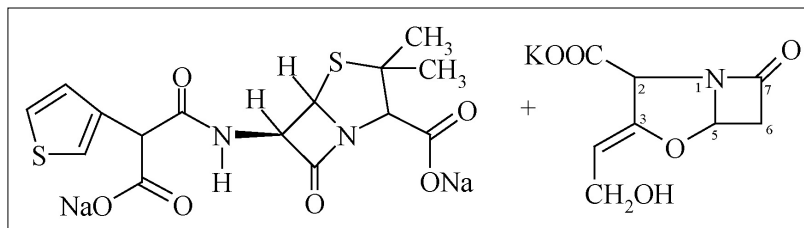


Рис. 1. Структурные формулы составляющих препарата Тиментин.

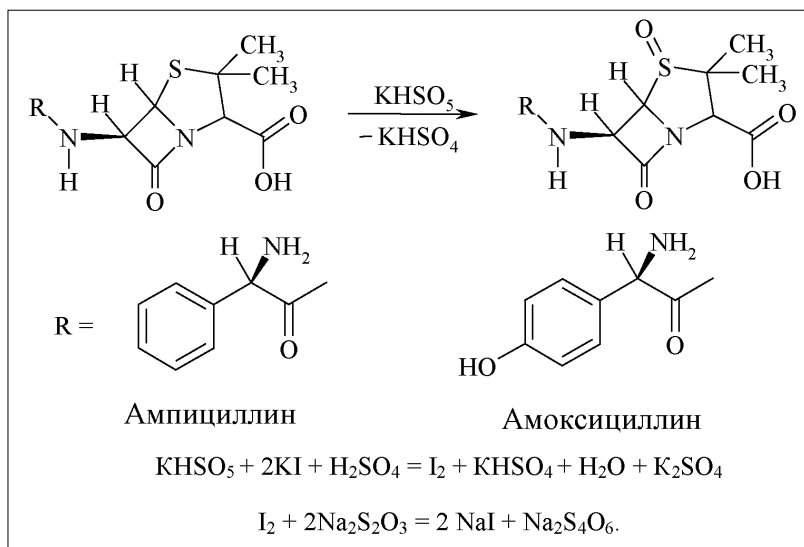


Рис. 2. Схема S-оксидирования пенициллинов гидрогенпероксомоносульфатом калия.

Таблица 1. Результаты количественного определения амоксициллина в капсулах методом йодометрического титрования с использованием гидрогенпероксиомоносульфата калия ($p=0,95$, $n=7$)

Взято амоксициллина, мг	Обнаружено		Метрологические характеристики
	мг	%	
капсулы «ГРАМОКС-А» по 0,5 г производства СП «СПЕРКО Украина» (Винница, Украина)			
496,0* (сер. 081109)	484,6	96,92	$\bar{x}=498,1$ (99,62%)
	505,6	101,12	$S=\pm 11,71$
	516,2	103,24	$S_x=\pm 4,43$
	495,1	99,02	$\Delta \bar{x}=\pm 10,84$
	495,1	99,02	$RSD=\pm 2,35\%$
	505,6	101,12	$\varepsilon=2,2\%$
	484,6	96,92	$\delta^*=+0,4\%$

Примечание. * — точное содержание амоксициллина указано в сертификате (определено по ВРФ 2009 [24]).

ка) содержимого капсул растворяли в мерной колбе на 100 мл при слабом нагревании на водяной бане в смеси с 8 мл ДМФА и 75 мл воды и доводили объём до метки дистиллированной водой. С помощью пипетки отбирали 10 мл полученного раствора амоксициллина и переносили в мерную колбу на 100 мл, прибавляли при перемешивании 10,00 мл 0,02 моль/л раствора KHSO_5 и доводили объём до метки дистиллированной водой при $+20^\circ\text{C}$. С помощью пипетки отбирали 10 мл реакционной смеси и переносили в коническую колбу на 100 мл, подкисляли 1 мл 0,1 моль/л раствором серной кислоты и при интенсивном перемешивании приливали 2 мл 1% раствора йодида калия. Выделившийся йод сразу же оттитровывали стандартным 0,02 моль/л раствором тиосульфата натрия. Параллельно в этих же условиях проводили контрольный опыт (без исследуемого препарата).

Содержание амоксициллина, в мг, в капсуле рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{0,02 \cdot K \cdot 365,41 \cdot (V_0 - V) \cdot 100 \cdot \bar{m} \cdot 100}{m_n \cdot 10 \cdot 10 \cdot 2},$$

где V_0 — объём раствора тиосульфата натрия, израсходованный в контрольном опыте, мл;

V — объём раствора тиосульфата натрия, израсходованный в рабочем опыте, мл;

365,41 — молярная масса амоксициллина (безводного), г/моль;

K — коэффициент поправки концентрации раствора тиосульфата до 0,0200 моль/л;

$\bar{m}$ — средняя масса содержимого капсулы, мг;
 m_n — масса навески, мг.

Результаты количественного определения амоксициллина в капсулах приведены в табл. 1. Относительное стандартное отклонение не превышало 2,35%.

Методика количественного определения амоксициллина в таблетках по 500 мг. Около 0,67 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток растворяли в стакане на 100 мл при слабом нагревании на водяной бане в смеси с 8 мл ДМФА и 50 мл воды, фильтровали через стеклянный фильтр № 3 в мерную колбу на 100 мл, осадок промывали тремя порциями по 15 мл смеси такого же состава и доводили объём до метки дистиллированной водой. Далее поступали аналогично как в методике количественного определения амоксициллина в капсулах.

Содержание амоксициллина в одной таблетке в мг, рассчитывали по такой же формуле, как при определении амоксициллина в капсулах, где

$\bar{m}$ — средняя масса таблетки, г; m_n — масса навески, г.

Результаты количественного определения амоксициллина в таблетках приведены в таблице 2. Относительное стандартное отклонение не превышало 1,8%. Методика пригодна для определения однородности массы в единице дозированного средства.

Методика количественного определения ампициллина тригидрата в субстанции. Около 0,45 г

Таблица 2. Результаты количественного определения амоксициллина в таблетках по 0,5 г методом йодометрического титрования с использованием гидрогенпероксиомоносульфата калия ($p=0,95$, $n=7$)

Взято амоксициллина, мг	Обнаружено		Метрологические характеристики
	мг	%	
ОСПАМОКС таблетки амоксициллина по 500 мг, «Сандоз ГмбХ», Австрия			
492,0* (сер. 158399)	485,4	97,08	$\bar{x}=497,1$ (99,41%)
(475...525 мг/табл.)	500,6	100,12	$S=\pm 9,12$
	511,2	102,24	$S_x=\pm 3,45$
	492,2	98,44	$\Delta \bar{x}=\pm 8,45$
	495,1	99,02	$RSD=\pm 1,8\%$
	505,3	101,06	$\varepsilon=1,7\%$
	489,6	97,92	$\delta^*=+1,0\%$

Примечание. * — точное содержание амоксициллина в одной таблетке указано в сертификате (определено по ВРФ 2009 [24]).

Таблица 3. Результаты количественного определения основного вещества в субстанции ампициллина тригидрата по реакции с гидрогенпероксомоносульфатом калия ($p=0,95$, $n=5$)

Взято ампициллина, г	Обнаружено, %	Метрологические характеристики
Порошок ампициллина тригидрата (субстанция), Aurobindo Pharma Ltd, Индия		
0,4336* (сер. АНТ(В) 08110500)	97,82	$\bar{x}=99,40\%$
	99,79	$S=\pm 1,51$
	98,80	$S_x=\pm 0,68$
	99,80	$\Delta\bar{x}=\pm 1,88$
	101,81	$RSD=\pm 1,5\%$
		$\varepsilon=1,9\%$
		$\delta^*=\pm 0,6\%$

Примечание. * — точное содержание ампициллина указано в сертификате качества (определено по BPh 2009 [24]).

Таблица 4. Результаты количественного определения основного вещества в субстанции оксациллина по реакции с гидрогенпероксомоносульфатом калия ($p=0,95$, $n=5$)

Взято оксациллина, г	Обнаружено, %	Метрологические характеристики
Оксациллина натриевая соль, порошок (субстанция), Aurobindo Pharma Ltd, Индия		
0,4432 * (сер. ОСХ PD0806002)	99,01	$\bar{x}=100,40\%$
	101,00	$S=\pm 1,20$
	102,02	$S_x=\pm 0,54$
	99,01	$\Delta\bar{x}=\pm 1,49$
	101,00	$RSD=\pm 1,2\%$
		$\varepsilon=1,5\%$
		$\delta^*=\pm 0,4\%$

Примечание. * — точное содержание оксациллина указано в сертификате качества (определено по BPh 2009 [24]).

(точная навеска) порошка субстанции ампициллина растворяли в мерной колбе на 100 мл при слабом нагревании на водяной бане в смеси с 8 мл ДМФА и 75 мл воды и доводили объём до метки дистиллированной водой при +20°C. Далее поступали так же, как в методике количественного определения амоксициллина в капсулах.

Содержание основного вещества в субстанции ампициллина тригидрата, X , в %, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{0,02 \cdot K \cdot 349,40 \cdot (V_0 - V) \cdot 100 \cdot 100\%}{2 \cdot 1000 \cdot m_n \cdot (100 - w_{H_2O})},$$

где V_0 — объём раствора тиосульфата натрия, израсходованный в контрольном опыте, мл;

V — объём раствора тиосульфата натрия, израсходованный в рабочем опыте, мл;

349,40 — молярная масса ампициллина (безводного), г/моль;

K — коэффициент поправки концентрации раствора тиосульфата натрия до 0,0200 моль/л;

m_n — масса навески, г;

w_{H_2O} — содержание воды, % (масс.).

Относительное стандартное отклонение не превышало 1,5% ($\delta=\pm 0,6\%$), ($p=0,95$, $n=5$). Данная методика позволяет осуществлять определение содержания вещества в субстанции (контроль чистоты) препарата без использования стандартных образцов. Результаты анализа ампициллина тригидрата по разработанной методике представлены в табл. 3.

Методика количественного определения оксациллина. Около 0,45 г (точная навеска) субстан-

ции оксациллина растворяли в мерной колбе на 100 мл дистиллированной водой при +20°C. Далее действовали аналогично методике количественного определения амоксициллина.

Содержание основного вещества в субстанции оксациллина рассчитывали по такой же формуле, как при анализе субстанции ампициллина тригидрата, используя в расчётах молярную массу оксациллина (безводного), равную 423,43 г/моль;

Относительное стандартное отклонение не превышало 1,2% ($\delta=\pm 0,4\%$), ($p=0,95$, $n=5$). Данная методика позволяет осуществлять определение содержания вещества в субстанции (контроль чистоты) препарата без использования стандартных образцов. Результаты анализа оксациллина разработанной методикой представлены в таблице 4.

Методика количественного определения тикарциллина в препарате Тиментин™. Около 0,5 г (точная навеска) предварительно высушенного на протяжении 30 мин в вакууме порошка, содержащегося во флаконе, растворяли в мерной колбе на 100 мл при слабом нагревании на водяной бане в смеси с 8 мл ДМФА и 75 мл воды и доводили объём до метки дистиллированной водой при +20°C. Далее действовали аналогично методике количественного определения амоксициллина.

Содержание тикарциллина в пересчёте на кислотную форму в граммах в одном флаконе, X , рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{0,02 \cdot K \cdot 384,43 \cdot (V_0 - V) \cdot 100 \cdot \bar{m} \cdot 100}{m_n \cdot 10 \cdot 10 \cdot 2 \cdot 1000},$$

Таблица 5. Результаты количественного определения тикарциллина в препарате Тиментин по реакции с гидрогенпероксидом сульфата калия ($p=0,95$, $n=5$)

Взято тикарциллина, г	Обнаружено		Метрологические характеристики
	мг	%	
Тиментин® Smith Kline Beecham (Великобритания)			
3,001*(серия № 456661.)	3,0160	100,5	$\bar{x}=2,9979$ (99,93%)
	3,0763	102,54	$S=\pm 0,0051$
	2,9557	98,52	$S_x=\pm 0,0226$
	2,9858	99,53	$\Delta\bar{x}=\pm 0,0627$
	2,9557	989,52	$RSD=\pm 1,7\%$
			$\varepsilon=2,1\%$
		$\delta^*=-0,1\%$	

Примечание. * – точное содержание тикарциллина, указанное в сертификате Glaxo Smith Kline. Определено по ВРФ 2009 [24].

где 384,43 — молярная масса тикарциллина (кислота), г/моль; все остальные обозначения такие же, как при анализе препаратов амоксициллина.

Результаты анализа препарата Тиментин™ приведены в таблице 5. Относительное стандартное отклонение не превышало 1,7% ($\delta=+0,4\%$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010; 1216.
2. Туркевич М., Владимирская О., Лесик Р. Стероидные гормоны, их синтетические заместители и гетероциклические вещества как лекарственные средства. Фармацевтическая химия. Винница, Новая книга, 2003; 464.
3. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия. М.: ИЭОТАР. МЕД. 2004; 176.
4. Государственная Фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1968; 1079.
5. Рачков С.М. Международная фармакопея. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов. М.: Медицина, 1990; 3: 435.
6. Государственная фармакопея Украины. Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». 1-е изд. Дополнения 2. Харьков.: РИРЕГ, 2008; 357.
7. Государственная фармакопея Украины. Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных препаратов». 1-е изд. Дополнения 4. Харьков.: РИРЕГ, 2011; 367.
8. European Pharmacopoeia. 5th Ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines. 2005; 2781.
9. Демская Е.В., Алексеев В.Г. Весник ТвГУ. 2005; 2: Химия: 8: 177.
10. Харитонов С.В. Успехи химии. 2007; 76: 4: 398.
11. Шведене Н.В., Боровская С.В. Журн аналит химии 2003; 58: 11: 1208.
12. Красникова А.В., Иозел Л.А. Хим.-фарм журн 2003; 37: 9: 49.
13. Belal F., El-Kerdaw M., El-Ashry S.M. Farmaco 2000; 55: 680.
14. Геокчан Н.О. Мед наука Армении НАН РА 2011; 2: 87.
15. Zeng J., Tao F. Chin J Appl Chem 2005; 22: 6: 195.
16. Блажеевский Н.Е. Укр хим журн 2005; 71: 10: 90.
17. Al-Abachi M.Q., Hadi H. Iraqi J Sci 2009; 50: 1: 8.
18. Chivulecku A.I., Badea Doni M.B., Cheregi M.-C., Danet A.F. Rev Roum Chim 2011; 56: 3: 247.
19. Injac R., Kočevan N., Štrukelj B. Croat Chem Acta 2009; 82: 3: 685.
20. Алексеев В.Г., Нерсесова А.Ф., Халупина Я.М. Журн прикл химии 2005; 78: 4: 613.
21. Ricard I.S., Anton-Fos G.M., Duart M.J., Garcia Mateo J.V., Zamora L., Martinez Catalayund J. Talanta 2007; 72: 378.
22. Лапшин С.В., Шляхова Ю.Н., Алексеев В.Г. Весник ТвГУ 2008; 8: Химия: 6: 78.
23. Spiro M. Electrochem Acta 1979; 24: 313.
24. British Pharmacopoeia. V. 1—4. London: The Stationary Office. 2009; 10952.