

УДК 543.552:615.281.9:[547.789.18+547.869.3+547.873]

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФТРІАКСОНУ ЗА РЕАКЦІЮ АЗОСПОЛУЧЕННЯ

О. Костів*, П. Ридчук, О. Коркуна

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: oksnakostiv73@gmail.com*

Розроблено методику вольтамперометричного визначення цефтріаксону, яка ґрунтується на попередньому діазотуванні первинної ароматичної аміногрупи цефтріаксону дією п'ятикратного надлишку NaNO_2 у середовищі 0,1 М HCl та наступному азосполученні молекули антибіотика та отриманої солі діазонію між собою у лужному середовищі. Вольтамперометричне визначення цефтріаксону в одержаному розчині проводять за піком відновлення азоіміногрупи синтезованого азоімінопохідного за потенціалу $E_{\text{к}^{\text{II}}} = -0,643 \text{ В}$ за рН 11,0 на фоні 0,5 М NaCl та швидкості накладання напруги поляризації 2,5 В/с. Розроблена вольтамперометрична методика характеризується високою чутливістю $C_{\text{min}} = 2,3 \times 10^{-6} \text{ М}$, $C_{\text{H}} = 6,9 \times 10^{-6} \text{ М}$ та інтервалом визначуваних концентрацій у межах одного порядку (1,0–10) $\times 10^{-5} \text{ М}$.

Ключові слова: цефтріаксон, діазотування, азосполучення, вольтамперометрія.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6001.200>

1. Вступ

Цефтріаксон (ЦЕФТ) – напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамів, цефалоспорин третього покоління, має бактерицидний ефект, механізм дії пов'язаний з пригніченням активності ферменту транспептидази, порушенням біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки мікроорганізмів. Залишок цефалоспоринової кислоти містить бета-лактамі спільно з дигідрометагідразиним кільцем.

Препарат має широкий спектр дії, активний стосовно аеробних грампозитивних мікроорганізмів: факультативних анаеробів – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, б-гемолітичних стрептококів групи А (*S. pyogenes*), стрептококів групи В (*S. agalactiae*), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, неентерококових стрептококів групи D; грамнегативних мікроорганізмів, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, різновидів *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*; мікроаерофілів – *Treponema pallidum*; аеробів – *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*; облігатних анаеробів різновиду бактероїдів, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* [1].

Для кількісного визначення цефтріаксону застосовують різні методи аналізу. Пріоритетом у виборі методу аналізу є характер зразків, у яких визначають цей антибактеріальний засіб. Для аналізу чистих субстанцій та ліків на їх основі здебільшого використовують різновиди спектрофотометрії та вольтамперометрії.

Зокрема, за спектрофотометричного аналізу в УФ-ділянці спектра цефтріаксон визначають за наявності продуктів його лужного гідролізу за електронним спектром світлопоглинання в діапазоні 230–265 нм [2] чи в середовищі фосфатного буферного розчину за рН 7,4 при $\lambda_{\text{max}} = 340$ та 360 нм [3]. В основі спектрофотометричних методик визначення цефтріаксону у видимій ділянці спектра лежать такі реакції [2]: комплексоутворення з іонами металів; комплексоутворення з перенесенням заряду; азосполучення з фенольними сполуками [4, 5]; редокс реакції; гідроліз та наступна взаємодія із забарвленими реагентами; утворення іонних асоціатів. Для визначення залишків цефтріаксону у біологічних тканинах та фізіологічних рідинах найчастіше використовують високоефективну рідинну хроматографію з маспектрометричним детектуванням [6].

Цефалоспорини є електрохімічно активними, вони містять β -лактамний цикл, з'єднаний із шестичленним дигідротіазининовим циклом, що містить замісники, приєднані до C-3 (R_1), C-4 (COOR_2) і C-7 ($\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_3$), здатні відновлюватись чи окиснюватись. Тому в літературі описано кілька методик вольтамперометричного визначення цефалоспоринів, зокрема цефтріаксону [2]. У працях [7–12] методами диференційної імпульсної, адсорбційної диференційної імпульсної та інверсійної вольтамперометрії вивчено електрохімічну поведінку цефтріаксону на поверхні ртутного електрода.

З аналітичною метою використовують катодні піки метоксиминогрупи за $E_{\text{к}}^{\text{n}} = -0,88$ В та ненасиченого $-\text{C}=\text{C}-$ зв'язку за більш від'ємних потенціалів [7], а також піки електровідновлення азометинової групи $-\text{C}=\text{N}-$ та замісника $-\text{CH}_2-\text{R}$ за потенціалів $E_{\text{к}}^{\text{n}} = -0,504$ В; $E_{\text{к}}^{\text{n}} = -0,788$ В, відповідно [8]. Хоча більшість наведених методик ґрунтуються на відновленні функціональних груп цефалоспоринів на ртутному краплинному електроді, в кількох роботах автори доліждали окиснення цефалоспоринів на твердих електродах, використовуючи анодний пік амінотіазольної групи для їхнього кількісного визначення [13].

У процесі вивчення електрохімічної поведінки цефтріаксону у багатьох дослідженнях виникало чимало проблем, пов'язаних із великою схильністю цефтріаксону до адсорбції на поверхні електрода, що призводило до нестабільності сигналу в кислому середовищі [7].

Реакцію азосполучення ще не застосовували у вольтамперометрії цефтріаксону, однак успішно використовували для спектрофотометричного визначення антибіотиків цього ряду [4, 5]. Наше дослідження полягало у вивченні електрохімічної поведінки сполуки, утвореної внаслідок азосполучення цефтріаксону та його діазосолі.

2. Матеріали та методика експерименту

Усі водні розчини, які використовували в роботі, готували на дистильованій воді. Розчин цефтріаксону готували розчиненням точної наважки реактиву (USP Reference Standards, Швейцарія, вміст основної речовини не менше 99 %) у дистильованій воді. Розчини зберігали за кімнатної температури в захищеному від світла місці. Розчин натрій нітриту готували розчиненням точної наважки реактиву кваліфікації “ч.д.а.” у дистильованій воді.

Робочі розчини хлоридної кислоти готували розведенням концентрованої кислоти кваліфікації “х.ч.” у дистильованій воді. Розчини натрій гідроксиду готували розчиненням реактиву кваліфікації “х.ч.” у дистильованій воді.

Кислотність середовища контролювали, використовуючи рН-метр рН-150 М (РУП “Гомельський завод измерительных приборов”, Білорусь) з комбінованим скляним електродом. Значення рН створювали додаванням розчинів хлоридної кислоти чи натрій гідроксиду з концентрацією 1 М.

Вольтамперометричні дослідження проводили на осцилополярографі MTech OVA-410. Прилад та програмне забезпечення до нього розроблено на кафедрі аналітичної хімії ЛНУ ім. І. Франка [14]. У роботі використовували триелектродну комірку: індикаторний електрод – ртутний крапельний електрод (р.к.е.), електрод порівняння – насичений каломелевий (н.к.е.), допоміжний електрод – платиновий. Аналітичні дослідження проводили за швидкості накладання напруги поляризації 0,6–2,5 В/с; $E_{\text{поч}} = -0,4$ В і $E_{\text{кін}} = -1,4$ В, час затримки – 3,6 с. Вольтамперограми знімали за кімнатної температури ($\sim 20^\circ$ С). Розчинений кисень з досліджуваних розчинів усували барботуванням очищеного аргону впродовж 15 ± 1 хв.

3. Результати досліджень та їх обговорення

Умови діазотування ЦЕФТ та подальшого азосполучення для його спектрофотометричного визначення досліджено авторами праці [4, 5], оптимізовано (табл. 1) та адаптовано для полярографічного визначення.

Таблиця 1

Спектрофотометричні характеристики продукту азосполучення цефтріаксону та його діазосолю.

Table 1

Spectroscopic characteristics of the product of the azocoupling of ceftriaxone with its diazonium salt

λ_{max} , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	Умови реакції	
		Діазотування	Азосполучення
560	3,36	C(HCl)=0,1 М C(NaNO ₂)= $1 \cdot 10^{-3}$ М (≥ 5 -кратний надлишок до ЦЕФТ)	pH=11

Для вивчення можливості вольтамперометричного визначення цефтріаксону у вигляді азоіміносполуки, насамперед потрібно вивчити електрохімічну поведінку всіх реагентів, які використовували для одержання аналітичної форми (рис. 1).

Під час полярографування розчинів натрій нітриту в лужному середовищі (pH=11) на вольтамперограмах не простежуються катодні піки, що свідчить про електрохімічну неактивність цієї сполуки. Під час полярографування водного розчину цефтріаксону на вольтамперограмі (рис 1, а), pH = 11,0) простежуються два катодні піки за потенціалів $E_{\text{к}}^{\text{н}} = -0,661$ В (пік 2) та $E_{\text{к}}^{\text{н}} = -1,153$ (пік 3), перший з яких відповідає відновленню метилоксимової групи, а другий – відновленню –C=C– зв'язку дигідротіазинового кільця [9]. Електрохімічне відновлення антибіотика є необоротним процесом, оскільки на циклічних вольтамперограмах не простежуються відповідні анодні піки.

На рис. 1, б зображено вольтамперограми розчинів продукту азосполучення за наявності непрореагованого нітриту та аналогічного продукту після його усунення за допомогою сечовини, які є практично ідентичними, тому в подальших дослідженнях надлишок нітриту недоцільно усувати. На полярограмах продукту простежуються чотири катодні піки 1, 2, 3 та 4 за потенціалів $-0,643$ В; $-0,751$ В; $-0,982$ В та $-1,312$ В, відповідно. Катодний пік 1 сполуки, утвореної внаслідок азосполучення ЦЕФТ та його солі діазонію, ймовірно, відповідає відновленню азоіміногрупи до гідразоіміногрупи і може бути використаний в аналітичних цілях. Цей пік частково накладається з піком відновлення метилоксимової групи (пік 2). Пік 3 відповідає відновленню ненасиченого –C=C– зв'язку, а пік 4 – відновленню гідразоіміногрупи до відповідного аміну та гідразинопохідного ЦЕФТ.

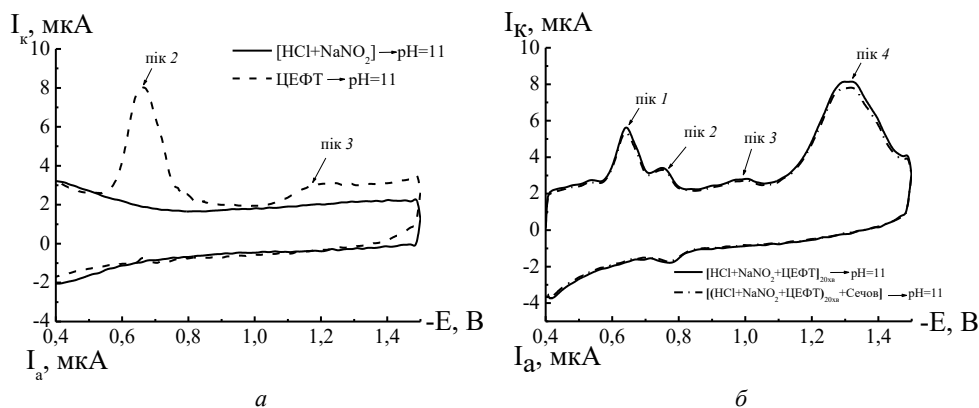


Рис. 1. Циклічні вольтамперограми розчинів натрій нітриту, цефтріаксону (а) та продукту азосполучення цефтріаксону та його діазосолі (б): $C_{HCl} = 0,1 \text{ M}$; $C_{NaNO_2} = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{CEFT} = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C_{NaCl} = 0,5 \text{ M}$; $pH = 11,0$; $V = 2,5 \text{ B/c}$

Fig. 1. Cyclic voltamperograms of solutions of sodium nitrite, ceftriaxone (a) and the product of the azocoupling of ceftriaxone with its diazonium salt (b): $C_{HCl} = 0,1 \text{ M}$; $C_{NaNO_2} = 5.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{cef} = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C_{NaCl} = 0.5 \text{ M}$; $pH = 11.0$; $V = 2.5 \text{ V/s}$

Досліджено оптимальне значення швидкості накладання напруги поляризації. Очевидно, що чим вищий аналітичний сигнал, тим чутливішою буде розроблена методика, тому методику вольтамперометричного визначення цефтріаксону доцільно розробляти за максимально можливої швидкості накладання напруги поляризації (для використаної в роботі полярографічної установки $V_{max} = 2,5 \text{ B/c}$) (рис. 2).

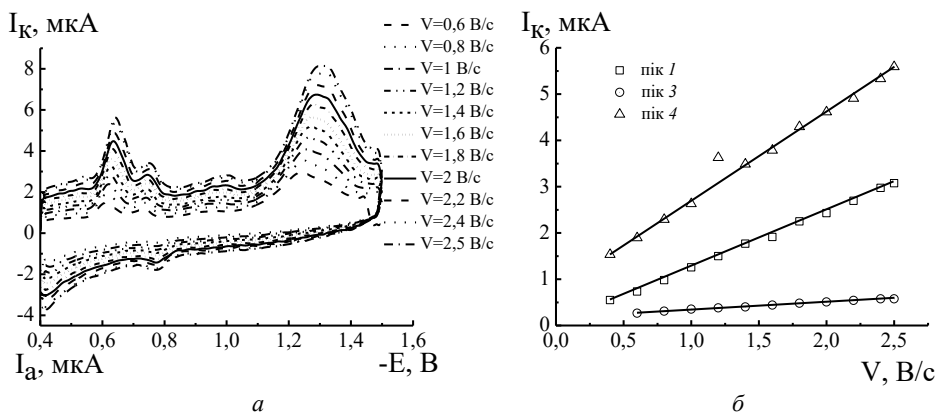


Рис. 2. Циклічні вольтамперограми розчину продукту азосполучення цефтріаксону та його діазосолі (а) та залежність висоти піка відновлення азогрупи продукту від різної швидкості накладання напруги поляризації (б):

$C_{HCl} = 0,1 \text{ M}$; $C_{NaNO_2} = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{CEFT} = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C_{NaCl} = 0,5 \text{ M}$; $pH = 11,0$

Fig. 2. Cyclic voltamperograms of solutions of product of the azocoupling of ceftriaxone with its diazonium salt (a) and dependence of the height of the azo-group recovery peak of product from the different rate of application of polarization voltage (b): $C_{HCl} = 0.1 \text{ M}$; $C_{NaNO_2} = 5.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{cef} = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C_{NaCl} = 0.5 \text{ M}$; $pH = 11.0$

Отже, ми пропонуємо методику вольтамперометричного визначення ЦЕФТ за катодним піком 1, який відповідає відновленню продукту азосполучення цефтріаксону та його діазосоли між собою за потенціалу $E_{K^{II}} = -0,643$ В за рН 11,0 та швидкості накладання напруги поляризації 2,5 В/с.

З наведених на рис. 1 вольтамперограм бачимо, що катодні піки 1, 3 та 4 відповідають необоротним електродним процесам, оскільки на наведених вольтамперограмах не простежуються відповідні анодні піки. Натомість відновлення, якому відповідає пік 2 (рис. 1, б) є квазіоборотним електрохімічним процесом.

Для того, щоб мати можливість урахувати заважаючий вплив потенційних супутніх компонентів, потрібно не лише володіти інформацією щодо вольтамперних характеристик піка, який відповідає за аналітичний сигнал, а й знати природу струму та механізм електродного процесу.

Для дослідження природи катодного струму ми використали критерій Семерано, згідно з яким значення кутового коефіцієнта логарифмічної залежності $\lg I_{K^{II}} - \lg V$ вказує, якою є лімітуюча стадія електрохімічного перетворення.

З відповідних графічних залежностей критерію Семерано, зображених на рис. 3, бачимо, що природа струму піків 1 та 4 є адсорбційною, що підтверджує літературні дані щодо відновлення цефтріаксону на ртутному крапельному електроді [7]. Для піка 3 характерна змішана, тобто квазидифузійна природа струму $d\lg I/d\lg V = 0,55$.

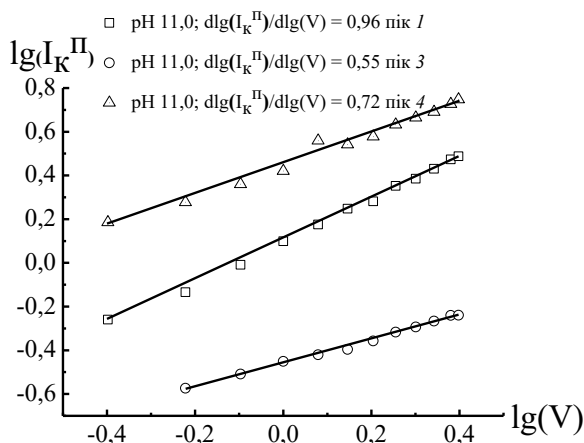


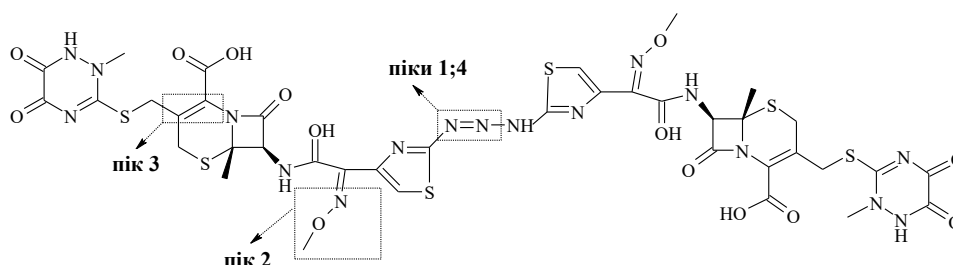
Рис. 3. Залежності критерію Семерано катодних піків на вольтамперо-грамах розчинів продукту азосполучення цефтріаксону та його діазосоли: $C_{HCl} = 0,1$ М; $C_{NaNO_2} = 5,0 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{CEFT} = 5,0 \cdot 10^{-5}$ М; $C_{NaCl} = 0,5$ М; рН = 11,0

Fig. 3. Dependences of the Semerano criterion of cathode peaks on voltamperograms of solutions of product of the azocoupling of ceftriaxone with its diazonium salt: $C_{HCl} = 0.1$ M; $C_{NaNO_2} = 5.0 \cdot 10^{-4}$ M;

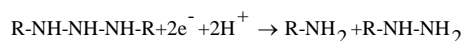
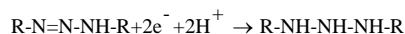
$C_{cef} = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M; $C_{NaCl} = 0.5$ M; рН = 11.0

Кількість електронів, які беруть участь у відновленні азогрупи, утвореної внаслідок взаємодії цефтріаксону та його діазосоли (n_a), розраховали з графічної залежності $\lg dI/I = f(E_K)$. Розрахована кількість електронів для катодних піків 1 та 4 дорівнює одиниці, у випадку піка 2 неможливо розрахувати через часткове накладання з піком 1, для піка 3 неможливо виміряти через нечіткість піка.

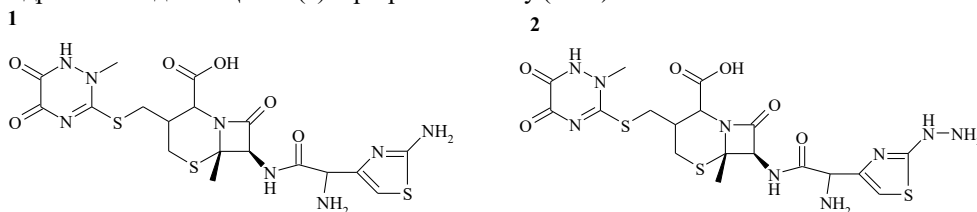
Підсумовуючи одержані результати, ми пропонуємо ймовірну формулу отриманої азоїміносполуки:



Схематично відновлення такої азоїміносполуки можна зобразити за допомогою рівнянь:



Першим етапом електрохімічного перетворення є відновлення азоїміногрупи (пік 1) отриманої азосполуки. Ми фіксуємо, що це перетворення відбувається з перенесенням одного електрона, однак з літературних даних відомо, що цей процес відбувається за участю двох електронів, тобто він відповідає відновленню азоїміноформи до гідразоїміноформи. Наступним етапом є відновлення метилоксимової групи, яке, згідно з літературними даними, відбувається у дві стадії (пік 2). На першій відбувається перенесення двох електронів і приєднання двох іонів гідрогену з утворенням відповідного іміну, який на другій стадії відновлюється до аміну [9], проте за умов експерименту можливим є гідроліз іміногрупи з виділенням аміаку, тому відповідний пік другої стадії не простежується. У ділянці більш від'ємних потенціалів простежується пік 3, який, згідно з літературою [9], відповідає відновленню $-C=C-$ зв'язку, процес відбувається із перенесенням двох електронів. Завершальним етапом електрохімічного перетворення азосполуки є відновлення гідразоїміноформи до відповідного аміну (1) та гідразинопохідного ЦЕФТ (2) із розривом зв'язку (пік 4):



Визначено, що висота піка відновлення азоїміногрупи аналітичної форми при $E_k^{n1} = -0,643$ В прямопропорційно залежить від концентрації цефтріаксону в розчині (рис. 4).

У табл. 3 наведено метрологічні характеристики вольтамперометричного визначення цефтріаксону з використанням реакції азосполучення. Межу виявлення розраховували за $3S$ критерієм [15]. Як бачимо з табл. 2, розроблена методика характеризується високою чутливістю визначення. Інтервал визначуваних концентрацій перебуває в межах одного концентраційного порядку.

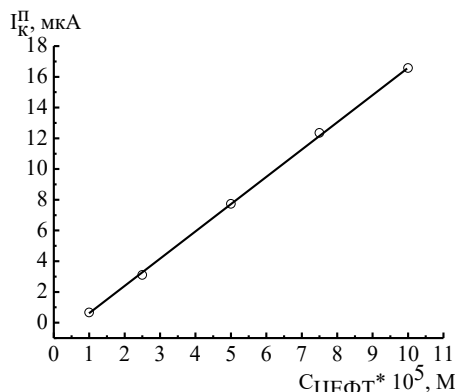


Рис. 4. Залежність висоти катодного піку азоїміногрупи від концентрації цефтріаксону:
 $C_{\text{HCl}} = 0,1 \text{ M}$; $C_{\text{NaNO}_2} = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $\text{pH} = 11,0$; $C_{\text{NaCl}} = 0,5 \text{ M}$; $V = 2,5 \text{ V/c}$

Fig. 4. Dependence of the height of the cathodic peak of the azoimino group on the concentration of ceftriaxone: $C_{\text{HCl}} = 0.1 \text{ M}$; $C_{\text{NaNO}_2} = 5.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $\text{pH} = 11.0$; $C_{\text{NaCl}} = 0.5 \text{ M}$; $C_{\text{NaCl}} = 0.5 \text{ M}$; $V = 2.5 \text{ V/c}$

Таблиця 2

Метрологічні характеристики вольтамперометричного визначення цефтріаксону:
 $C_{\text{HCl}} = 0,1 \text{ M}$; $C_{\text{NaNO}_2} = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $\text{pH} = 11$; $C_{\text{NaCl}} = 0,5 \text{ M}$; $V = 2,5 \text{ V/c}$; $E_k^{\text{II}} = -0,643 \text{ V}$

Table 2

Metrological characteristics of voltammetric determination of ceftriaxon: $C_{\text{HCl}} = 0.1 \text{ M}$;
 $C_{\text{NaNO}_2} = 5.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $\text{pH} = 11$; $C_{\text{NaCl}} = 0.5 \text{ M}$; $V = 2.5 \text{ V/s}$; $E_k^{\text{II}} = -0.643 \text{ V}$

Рівняння графіка	$I = -1,21 + 1,79 \times 10^5 C_{\text{ЦЕФТ}}$
Межа виявлення, М	$2,3 \times 10^{-6}$
Межа визначення, М	$6,9 \times 10^{-6}$
Інтервал визначуваних концентрацій, М	$(1,0-10) \times 10^{-5}$
Коефіцієнт кореляції R	0,9982

Методика вольтамперометричного визначення цефтріаксону

До мірної колби ємністю 25 мл послідовно вводять 1,0 мл 0,1 М розчину HCl , аліквотну частину досліджуваного розчину, що містить 5,5–55,5 мг цефтріаксону, додають 1,5 мл 0,01 М розчину NaNO_2 . Отриману суміш перемішують і витримують за кімнатної температури впродовж 25 хв, після чого додають 3,0 мл 4,0 М розчину NaCl та встановлюють $\text{pH} = 11,0$ за допомогою розчину NaOH . Доводять вміст колби до мітки дистильованою водою і розчин перемішують. Досліджуваний розчин уводять в електродлітичну комірку і барботують очищеним аргоном упродовж 15 ± 1 хв. Вимірювання сили струму піка відновлення утвореної азосполуки проводять за кімнатної температури ($\sim 20^\circ\text{C}$) на вольтамперометричній цифровій установці з триелектродною коміркою за швидкості розгортки потенціалу $V = 2,5 \text{ V/c}$ та $E_{\text{поч}} = -0,4 \text{ V}$ і $E_{\text{кін}} = -1,4 \text{ V}$. Вміст цефтріаксону розраховують за висотою піка при $E_k^{\text{II}} = -0,643 \text{ V}$ за попередньо отриманим градуйованим графіком або способом порівняння.

Приготування робочого розчину стандартного зразка (РСЗ)

100 мг стандарту ЦЕФТ (точна наважка) розчиняють у 50 мл дистильованої води в мірній колбі номінальним об'ємом 100 мл, доводять об'єм тим самим розчинником до мітки. Отриманий робочий РСЗ містить 1 мг/мл ЦЕФТ. Цей розчин розводять у 10 разів водою й отримують розчин із концентрацією 0,1 мг/мл цефтріаксону.

Приготування робочого розчину досліджуваного зразка (РДЗ) препарату у порошку

100 мг препарату ЦЕФТ (точна наважка) вводять у мірну колбу номінальним об'ємом 100 мл, додають 50 мл дистильованої води, добре перемішують та доводять об'єм тим же розчинником до мітки. Подальші приготування проводять аналогічно, як у випадку РСЗ.

На основі розробленої методики визначення ЦЕФТ встановлено його вміст у порошку для приготування розчину для ін'єкцій "Цефтриаксон" НСПС "Хебей Хуамін Фармасьютікал Компані Лімед № 98 Хуан Роад", який не містить у своєму складі допоміжних речовин.

Вміст цефтріаксону (m), у мг/г для порошоків розраховують за формулою:

$$m = \frac{I_x \cdot m_c}{I_c \cdot m_x},$$

де m_c – маса наважки ЦЕФТ для приготування робочого РСЗ, мг;
 m_x – маса досліджуваного препарату для приготування робочого РДЗ, г;
 I_c – значення струму катодного піка РСЗ;
 I_x – значення струму катодного піка розчину РДЗ препарату.

Результати визначення вмісту цефтріаксону у порошку "Цефтриаксон", наведені у табл. 3, потрапляють у межі допустимих вмістів, згідно з аналітично нормативною документацією фірми виробника (допустиме відхилення 5 % від номінального вмісту).

Таблиця 3

Результати визначення цефтріаксону у порошку, P = 0,95; n = 5

Table 3

Results of determination of ceftriaxon in powder, P = 0.95; n = 5

Регламентований вміст у порошку "Цефтриаксон", мг/г	Встановлений вміст $\bar{x} \pm \frac{S \cdot t_{\alpha}}{\sqrt{n}}$, мг/г
1 000±50	988,8±19,7

4. Висновки

У праці описано вольтамперометричну поведінку цефтріаксону на поверхні ртутного електрода. Розроблено методику вольтамперометричного визначення цефтріаксону із застосуванням реакції азосполучення, яка має достатньо високу чутливість та дає змогу визначати його у складі готових лікарських форм. Пропонована методика є простою у виконанні, чутливою, селективною, також додатковою її перевагою є доступність аналітичного обладнання.

1. Ceftriaxon [Electronic resource]. [Quot 2018, 24 October]. Access mode: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=21242>
2. El-Shaboury S. R., Saleh G. A., Mohamed F. A. Analysis of cephalosporin antibiotics. Review // J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. Vol. 45, No. 1. P.1–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.06.002>

3. *Bhaskar Reddy C. M., Subbareddy G. V.* Development and validation of UV–Spectrophotometric methods for estimation of ceftriaxone in bulk and tablet dosage form // *Int. J. Chem. Tech Res.* 2013. Vol. 5, No. 1. P. 472–477.
4. *Uri V. J., Jain T. C.* Colorimetric detection and spectrophotometric determination of the aminothiazolylalkoxyimino β -lactams // *J. Antibiot.* 1985. Vol. 39, No. 5. P. 669–675.
5. *Chandra Sekhar M., Manohara Y. N., Srinivasa Rao K., Appala Rajut S.* Validated spectrophotometric methods for the estimation of ceftriaxone in pharmaceutical preparations // *Asian J. Chem.* 2006. Vol. 18, No. 4. P. 2523–2527.
6. *Teixeira da Trindade M., Nunes Salgado H. R.* A critical review of analytical methods for determination of ceftriaxone sodium // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2018. Vol. 48, No. 2. P. 95–101. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1398063>
7. *Aleksić M. M., Lijeskić N., Pantić J.* Electrochemical behavior and differential pulse voltammetric determination of ceftazidime, cefuroxime-axetil and ceftriaxone // *Facta Universitatis.* 2013. Vol. 11, No. 1. P. 55–66.
8. *Şengin F. I., Ulas K., Fedai I.* Analytical investigations of cephalosporins – II. Polarographic behavior of ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime and ceftizoxime and assay of their formulations // *J. Pharmaceut. Biomed.* 1985. Vol. 3, No. 2. P. 191–199.
9. *Nikolic K., Aleksić M. M., Kapetanović V.* Voltammetric and theoretical studies of the electrochemical behavior of cephalosporins at a mercury electrode // *J. Serb. Chem. Soc.* 2015. Vol. 80, No. 8. P. 1035–1049. DOI: <https://doi.org/10.2298/JSC150129019N>
10. *El Maali N. A., Ali A. M. M., Khodari M.* Cathodic stripping voltammetric determination of the cephalosporin antibiotic ceftriaxone at the mercury electrode in aqueous and biological media // *J. Electroanal. Chem.* 1991. Vol. 321, No. 26. P. 485–492.
11. *Altinoz S., Temize A.* Differential pulse adsorptive stripping voltammetric determination of ceftriaxone at a static mercury dropping electrode // *J. Pharm. Sci.* 1990. Vol. 79, No. 4. P. 351–353.
12. *Reddy G. V. S., Reddy S. J.* Estimation of cephalosporin antibiotics by differential pulse polarography // *Talanta.* 1997. Vol. 44, No. 4. P. 627–631. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(96\)02081-4](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(96)02081-4)
13. *Ogorevc B., Gomišček S.* Electrochemical analysis of cephalosporin antibiotics // *J. Pharmaceut. Biomed.* 1991. Vol. 9, No. 3. P. 225–236. DOI: [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(91\)80151-X](https://doi.org/10.1016/0731-7085(91)80151-X)
14. *Patsay I., Rydchuk P., Tymoshuk O.* Potentiostat for polarography with high sweep rate // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2017 Vol. 58. Pt. 1. P. 219–224 (in Ukraine).
15. *Doerfel K.* Statistics in analytical chemistry // [translated from German I. S. Shaplygina edited V. V. Nalimova]. Moscow: Pease, 1969. 247 p. (in Russian).

VOLTAMMETRIC DETERMINATION OF CEFTRIAXON IN PHARMACEUTICALS

O. Kostiv*, P. Rydchuk, O. Korkuna

*¹Ivan Franko Lviv National University,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: oksanakostiv73@gmail.com*

The voltammetric methods of ceftriaxone determination is based on previous CEFT primary aromatic amino group diazotization under the action of the 5-fold excess of sodium nitrite toward CEFT at the 0.1 M HCl medium with the subsequent self azocoupling obtained diazonium salts in an alkaline medium at pH 11.0 in the presence of 0,5 M sodium chloride. Polarographic researches were performed using an oscillopolarograph MTech OVA-410. with an additional computerized equipment and a three-electrode thermostated cell with an indicator mercury dropping electrode, auxiliary platinum electrode and the reference saturated calomel electrode (linear potential range from -0.4 to -1.4 V by the defined conditions: potential sweep rate -2.5 mV/s, the delay imposition voltage -4.0 sec).

On voltammogram of electrochemical reduction of synthesized azoimino compound the four cathode peaks at such voltages: $E_{c^{p1}} = -0.643$ V; $E_{c^{p2}} = -0.751$ V; $E_{c^{p3}} = -0.982$ V; $E_{c^{p4}} = -1.312$ V are observed. Cathode peaks at potentials $E_{c^{p2}} = -0.751$ V and $E_{c^{p3}} = -0.982$ V are corresponding to reduction of methoxy oxime group and $-C=C-$ bond of ceftriaxon. Cathode peaks at the voltages $E_{c^p} = -0.643$ V and $E_{c^p} = -1.312$ V in turn, correspond to two-stage reduction of azoimino groups of formed azoimino compound.

It was established that the current nature of the cathode peaks for reduction is adsorptive because the values of slope ratios of the $\lg I_k^n - \lg V$ dependence (Semerano criterion) exceeds 0.5. It was shown that the electrochemical conversion of and azoimino groups of azo compound occurs via the hydrogen ions presence.

The high of the peak current at $E_{c^{p1}} = -0.643$ V was used to the CEFT determination. The range of determined ceftriaxone concentrations is $(1.0-10) \times 10^{-5}$ M; detection limit is 2.3×10^{-6} M.

The elaborated voltammetric methods CEFT determination have been approved during the analyses of singlecomponent preparation.

Keywords: ceftriaxone, diazotization, azocoupling, voltammetry.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2018

Прийнята до друку 23.01.2019