

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2008

И. В. Власова, А. В. Шилова, Ю. С. Фокина

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ФИРОРДТА. СООБЩЕНИЕ 1. АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ “АНАЛЬГИН-ХИНИН” И “ПАНАДОЛ ЭКСТРА”

Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, Омск, Россия

Разработана методика спектрофотометрического определения анальгина, кофеина, хинина гидрохлорида и парацетамола в двухкомпонентных лекарственных препаратах с использованием нового критерия выбора аналитических длин волн (АДВ). Расчет содержания ведут по нескольким наборам АДВ. На модельных растворах показано, как использование 3 наборов АДВ позволяет уменьшить погрешности определения компонентов в смеси как с малым, так и с большим содержанием. По разработанной методике проведен анализ лекарственных препаратов “Панадол-ЭКСТРА” и “Анальгин-хинин”.

Оптические методы широко используются в анализе лекарственных препаратов, так как большинство входящих в их состав веществ поглощают в УФ-области оптического диапазона, причем спектры их, как правило, перекрываются. В этом случае Государственная Фармакопея рекомендует применять метод Фирордта, при этом точность определения зависит от выбора аналитических длин волн (АДВ). Известен целый ряд критериев выбора АДВ. Первоначально предлагавшиеся критерии учитывали значения молярных (или удельных) коэффициентов поглощения компонентов [1 – 3], а в некоторых случаях — и ожидаемые концентрации компонентов [2]. Затем был предложен ряд критериев, включающих, помимо самих коэффициентов поглощения, случайные погрешности, возникающие при вычислении коэффициентов поглощения и измерении оптических плотностей смесей. В этом случае выбирают те АДВ, на которых вышеуказанные абсолютные погрешности измерения минимальны, что и обеспечивает минимальную погрешность результатов анализа [4 – 7]. Достоинства и ограничения разных критериев подробно рассмотрены в работах [4, 6, 7].

Однако во всех случаях останавливаются на единственном наборе АДВ, который и используют для дальнейших измерений. Если при этом погрешность определения компонентов превышает допустимую, увеличивают число АДВ, т.е. переходят к переопределенным системам уравнений [5]. В данной работе предлагается другой подход к повышению точности: увеличивать число наборов АДВ, выбирая их с помощью нового параметра, который учитывает коэффициенты поглощения веществ и относительные погрешности при измерении оптических плотностей.

Рассмотрим двухкомпонентную смесь веществ X и Y , для которой выполняются следующие условия:

спектры веществ перекрываются таким образом, что областей селективного поглощения нет, вещества не взаимодействуют между собой, для каждого из них выполняется закон Бугера–Ламберта–Бера, а для их смеси — закон аддитивности. Концентрации C_X и C_Y находят, измеряя оптическую плотность смеси на 2 длинах волн A_1, A_2 и решая систему уравнений:

$$A_1 = \alpha_1 C_X + \beta_1 C_Y$$

$$A_2 = \alpha_2 C_X + \beta_2 C_Y,$$

где $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ — коэффициенты поглощения веществ X и Y соответственно на 1-й и 2-й длинах волн, найденные в предварительных экспериментах.

Графическим решением системы является точка пересечения прямых, соответствующих данным уравнениям. Косинус угла между этими прямыми вычисляется следующим образом:

$$\cos \alpha = \frac{\alpha_1 \alpha_2 + \beta_1 \beta_2}{\sqrt{\alpha_1^2 + \beta_1^2} \cdot \sqrt{\alpha_2^2 + \beta_2^2}}. \quad (1)$$

Если бы удалось найти длины волн индивидуального поглощения каждого из компонентов, то угол между прямыми равнялся бы 90° , а $\cos \alpha = 0$. При наложении спектров угол становится меньше 90° , величина косинуса возрастает. Очевидно, что чем ближе к 0 величина $\cos \alpha$, тем меньше будут при прочих постоянных условиях погрешности определения концентраций. Значение $\cos \alpha$ может учитываться в качестве критерия выбора АДВ [3].

В отсутствие систематических погрешностей влияние случайных факторов на значения оптических плотностей учитывают статистически, проводя несколько параллельных измерений. Стандартное отклонение s , как известно, характеризует абсолютные по-

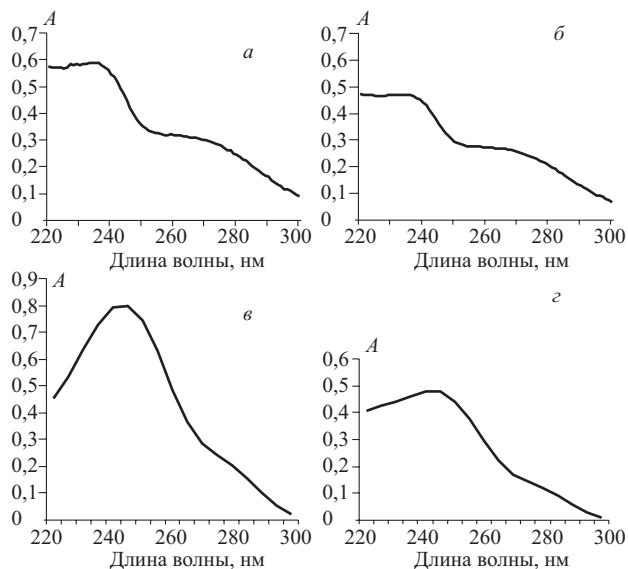


Рис. 1. УФ-спектры поглощения модельных смесей и растворов лекарственных препаратов при pH = 6,0 (фосфатная буферная смесь): *a* — смесь анальгин — хинин; *б* — “Анальгин — хинин”; *в* — смесь парацетамол — кофеин; *г* — “Панадол-ЭКСТРА”

грешности в измерении A , что так же, как и $\cos \alpha$, учитывается при выборе АДВ [4]. Мы же предлагаем учитывать не абсолютные, а более информативные относительные погрешности в измерении A , т.е. коэффициент вариации оптической плотности W . Чем меньше будут значения W , тем меньше погрешности в определении C_X и C_Y следует ожидать.

В данной работе выбор АДВ предложено вести с помощью нового критерия K , который рассчитывают по формуле:

$$K = \cos \alpha \sqrt{W_1^2 + W_2^2} \cdot \frac{W_1}{W_2}, \quad (2)$$

где W_1, W_2 — коэффициенты вариации при параллельных измерениях оптических плотностей на соответствующих длинах волн, причем всегда выбирается $W_1 > W_2$. Вместо коэффициентов вариации можно использовать относительное стандартное отклонение S_r . Значение $\cos \alpha$ вычисляют по формуле (1).

Если коэффициенты вариации W во всем спектральном диапазоне одинаковы, то выбор АДВ будет определяться только коэффициентами поглощения компонентов, т.е. значением первого сомножителя $\cos \alpha$, что согласуется с известными критериями выбора АДВ [1, 3]. Если же на разных участках спектра W будет разным, то это будет учтено вторым и третьим сомножителями. В общем случае: чем меньше значения первого и второго сомножителей и чем ближе отношение W_1/W_2 к 1, тем меньше значения принимает K , т.е. АДВ следует выбирать из тех наборов, которым соответствуют малые значения критерия K . Именно в этом случае обеспечиваются наименьшие погрешности одновременного определения компонентов, что было подтверждено предварительными исследованиями. С

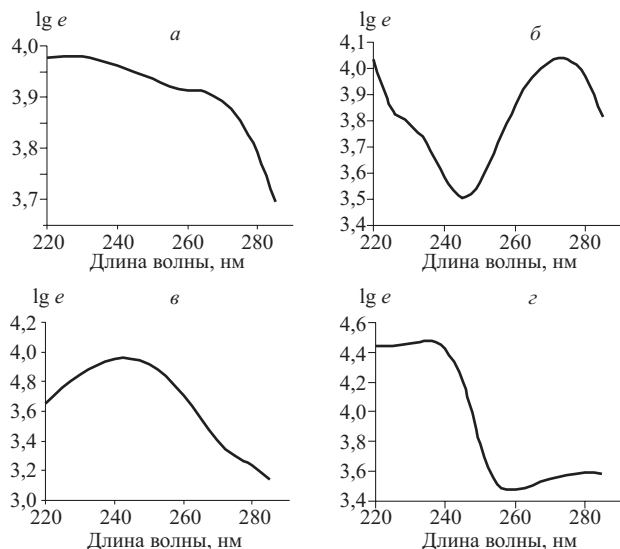


Рис. 2. УФ-спектры поглощения водных растворов (pH = 6) определяемых веществ: *a* — анальгин, *б* — кофеин, *в* — парацетамол, *г* — хинина гидрохлорид.

помощью предложенного критерия можно выбрать наборы АДВ, где оба компонента будут определяться примерно с одинаковой погрешностью. В случае, если концентрации компонентов сильно отличаются, например, в 10 и более раз, для каждого компонента, возможно, следует выбрать свои наборы АДВ, на которых обеспечивается требуемая погрешность анализа. Но в любом случае это будут наборы с малыми значениями критерия.

Предлагаемый подход к выбору АДВ позволяет быстро и эффективно подобрать оптимальные условия анализа смесей, независимо от соотношения компонентов. Традиционно считается, что при уменьшении содержания компонента в смеси погрешность его определения будет возрастать. Но, как показывают наши результаты, даже при 8-кратном избытке одного из компонентов, как в препарате “Панадол-ЭКСТРА”, второй определяется с не меньшей точностью. Однако подбор АДВ должен быть сделан на том же приборе, на котором будут выполняться анализы реальных проб.

Целью настоящего исследования стал анализ некоторых лекарственных препаратов, содержащих 2 активных компонента, с использованием нескольких наборов АДВ, выбранных по предложенному критерию.

Экспериментальная часть

Приборы. Спектры поглощения растворов записывали на спектрофотометре СФ-2000-01 в кварцевых кюветах толщиной 1 см в интервале длин волн 220 – 300 нм. Значения pH растворов определяли с помощью pH-метра “Анион-4100”, оснащенного стеклянным и хлорсеребряным электродами. Навески чистых веществ и таблеток взвешивали на аналитических весах марки ВЛР-200.

Компьютерная обработка данных. Расчеты по выбору АДВ выполняли на модельных растворах с по-

Таблица 1
Состав таблетированных лекарственных препаратов

№	Название препарата, производитель	Компоненты	Масса, г
1	“Анальгин – хинин”, АО Софарма (Болгария)	Анальгин Хинина гидрохлорид	0,200 0,050
2	“Панадол-ЭКСТРА” “ГлаксоСмитКляйн (Дангарван)Лтд” (Ирландия)	Парацетамол Кофеин	0,500 0,065

мощью разработанной специально для этой цели компьютерной программы “Optic-Tablet”. Программа создана в пакете Microsoft Excel. В ее основе лежит метод полного перебора решений системы 2 уравнений. При работе с модельными растворами в программу вводят следующие данные: длины волн, и для каждой длины волны — коэффициенты поглощения компонентов, средние значения оптической плотности раствора, коэффициенты вариации оптической плотности смеси W , а также значения концентраций компонентов. Результатами работы программы являются найденные для всех возможных наборов длин волн значения $\cos \alpha$, критерия K , концентрации компонентов X и Y (C_X и C_Y), и относительные погрешности определения концентрации каждого компонента, δC , %.

Материалы. В работе использованы химически чистые вещества анальгин (Ан), хинина гидрохлорид (ХГ), кофеин (Кф), парацетамол (Пр), дистиллированная вода, 0,1 М фосфатный буферный раствор с рН 6,0 и готовые лекарственные препараты “Панадол-ЭКСТРА” производства ирландской фирмы “ГлаксоСмит-

Таблица 2
Погрешности определения компонентов в модельной смеси Ан-ХГ на разных наборах длин волн, вычисленные по программе “Optic-Tablet” $C_{ХГ} = 3,2$ мкг/мл, $C_{Ан} = 12,8$ мкг/мл

λ 1, нм	λ 2, нм	$\cos \alpha$	Критерий	Найдено, мкг/мл		Относительная погрешность, %	
				ХГ	Ан	ХГ	Ан
235	255	0,64	5,83	3,21	12,70	0,31	-0,78
240	260	0,65	5,95	3,17	12,68	-0,94	-0,94
235	260	0,63	6,11	3,21	12,67	0,31	-1,02
275	295	0,93	6,22	3,15	12,92	-1,56	0,94
245	255	0,78	6,50	3,19	12,70	-0,31	-0,78
235	265	0,64	6,50	3,18	12,77	-0,63	-0,23
235	250	0,82	6,96	3,18	12,95	-0,63	1,18
240	280	0,78	7,22	3,04	13,06	-5,04	2,01
235	280	0,76	7,50	3,10	13,02	-3,25	1,74
225	275	0,75	8,03	3,00	13,00	-6,32	1,57
240	290	0,89	8,23	3,02	13,12	-5,72	2,49
225	280	0,78	8,91	2,96	13,11	-7,50	2,39
245	290	0,96	8,91	2,88	13,25	-9,96	3,50
270	290	0,95	10,73	3,63	12,54	13,43	-2,06
235	300	0,96	10,84	2,90	13,61	-9,27	6,32
265	290	0,93	10,85	3,53	12,63	10,37	-1,33
230	300	0,96	11,03	2,73	13,86	-14,68	8,25

Таблица 3
Аналитические длины волн для определения компонентов в модельных смесях и лекарственных препаратах

Модельная смесь	Препарат	АДВ, нм		
		Набор 1	Набор 2	Набор 3
Смесь 1	“Анальгин – хинин”	235 250	235 255	235 260
Смесь 2	“Панадол-ЭКСТРА”	245 265	250 265	255 265

Кляйн (Дангарван) Лтд” и “Анальгин-хинин” производства АО “СОФАРМА-Болгария”, данные по их составу приведены в табл. 1. Концентрационный диапазон растворов как чистых веществ, так и смесей, — от 1 до 30 мкг/мл определялся с тем учетом, чтобы оптические плотности A растворов находились в диапазоне от 0,2 до 0,8.

Приготовление образцов. Исходные водные растворы (№ 1) индивидуальных веществ готовили по точным навескам массой 0,1 – 0,05 г в мерной колбе объемом 250 мл. Рабочие растворы (№ 2) готовили ежедневно путем разбавления растворов № 1. Для этого аликвоту раствора № 1 (от 1,5 до 8,0 мл для разных веществ) переносили в мерную колбу на 200,0 мл (в случае приготовления двухкомпонентных модельных смесей аликвоты исходных растворов веществ смешивали в определенном соотношении), добавляли 25,0 мл 0,1 М фосфатного буферного раствора и доводили объем до метки дистиллированной водой. Все растворы, за исключением раствора анальгина, устойчивы в течение нескольких дней. Растворы анальгина и смеси на его основе готовили ежедневно и использовали в течение первых 30 мин.

В работе представлены данные по модельным смесям следующего состава:

1-я смесь: Ан — ХГ, $C_{Ан} = 12,8$ мкг/мл, $C_{ХГ} = 3,2$ мкг/мл;

2-я смесь: Пр — Кф, $C_{Пр} = 12,0$ мкг/мл, $C_{Кф} = 1,5$ мкг/мл

В случае готовых лекарственных препаратов использовали следующую методику пробоподготовки: взвешивали на аналитических весах 8 – 12 таблеток исследуемого препарата (содержимое 1 упаковки), растирали в керамической ступке до однородного состояния и точную навеску полученного порошка массой около 0,1 г растворяли в дистиллированной воде. Нерастворимый осадок отфильтровывали на бумажном фильтре, затем фильтрат переносили в мерную колбу на 250,0 мл и доводили водой до метки. Аликвоту полученного раствора (10,0 мл препарата “Анальгин-хинин” и 5,0 мл препарата “Панадол-ЭКСТРА”) помещали в мерную колбу на 200,0 мл, добавляли 25,0 мл буферной смеси и доводили до метки дистиллированной водой.

Измеряли оптическую плотность полученных растворов на предварительно выбранных АДВ, рассчитывали содержание каждого компонента с учетом разбавления, массы навески и средней массы таблетки. Определение проводили не менее чем по 3 навескам.

Правильность и сходимость определения компонентов в модельных смесях на разных наборах АДВ ($n = 3, P = 0,95$)

Набор длин волн*	Смесь 1				Смесь 2			
	Хинин		Анальгин		Кофеин		Парацетамол	
	$\delta C, \%$	S_r	$\delta C, \%$	S_r	$\delta C, \%$	S_r	$\delta C, \%$	S_r
1	-0,63	0,09	1,18	0,06	-3,95	0,04	-0,83	0,006
2	0,31	0,09	-0,78	0,05	-0,97	0,05	0,42	0,006
3	0,38	0,06	-1,02	0,05	1,83	0,05	0,58	0,007
Среднее по всем наборам	-0,02	0,02	-0,31	0,01	-1,03	0,03	0,06	0,001

* Здесь и в табл. 5 номера наборов соответствуют указанным в табл. 3.

Статистическую обработку результатов вели по общепринятым формулам для вероятности $P = 0,95$.

Результаты и их обсуждение

Выбор pH растворов исследуемых смесей был сделан на основании предварительных исследований по кислотно-основным и окислительно-восстановительным свойствам определяемых веществ. Установлено, что для количественного анализа данных лекарственных веществ наилучшей является среда, близкая к нейтральной (pH 6,0). Для поддержания данного значения pH был выбран фосфатный буферный раствор.

Как известно, в состав таблетированных лекарственных средств помимо активных компонентов входят наполнители — гидрокарбонат натрия, крахмал, оксид магния, тальк, глюкоза. Предварительно была проведена проверка мешающего влияния, и оказалось, что в выбранных условиях поглощение водных растворов данных веществ при концентрации 15 мкг/мл находится на уровне 0,003 – 0,01, т.е. не превышает фоновых значений оптической плотности, следовательно, данные наполнители, если они присутствуют в таблетках, не будут мешать количественному определению исследуемых веществ.

Модельные двухкомпонентные смеси, спектры которых, как и спектры исследованных препаратов, приведены на рис. 1, были приготовлены в тех же пропорциях, в которых эти вещества присутствуют в таблетках. Видно, что спектры смеси № 1 и препарата “Анальгин-хинин” идентичны. Что касается смеси № 2 и препарата “Панадол-ЭКСТРА”, то заметно несоответствие характера спектров в области 220 – 235 нм,

что может быть связано с присутствием в препарате наполнителей, поглощающих в данной области спектра. Поэтому для количественных определений поглощение на участке 220 – 235 нм не использовали.

На рис. 2 представлены УФ-спектры поглощения чистых веществ. Как видно, все они находятся в одной спектральной области. Рассчитанные значения молярных коэффициентов поглощения ϵ имеют величину от $65 \cdot 10^3 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ (хинин) до $9,5 \cdot 10^3 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ (анальгин). Воспроизводимость коэффициента ϵ , измеренного на одной длине волны при разных концентрациях (от 3 до 30 мкг/мл) не менее 5 раз, характеризовалась величиной $S_r \leq 0,01 - 0,03$.

Предварительно было установлено, что для всех веществ выполняется закон Бугера–Ламберта–Бера, а для их смесей — закон аддитивности: отклонения оптических плотностей не превышали утроенного стандартного отклонения при измерении оптических плотностей смесей. Следовательно, для анализа всех смесей можно применить метод Фирордта.

Оптическую плотность исследованных растворов снимали в интервале 220 – 300 нм с шагом 5 нм, т.е. на 17 длинах волн. С помощью программы “Optic-Tablet” были получены результаты определения компонентов на всех возможных наборах длин волн. В табл. 2 представлена часть результатов, полученных для модельной смеси Ан-ХГ и ранжированных в порядке увеличения значений критерия K и $\cos \alpha$. Видно, что меньшие погрешности определения обоих компонентов отмечаются на длинах волн с малыми значениями K (в табл. 2 выделены курсивом), при этом потенциально подходящими являются несколько наборов длин волн.

Количественный состав препаратов “Анальгин-хинин” и “Панадол-ЭКСТРА”

Набор длин волн	Найдено, г			
	“Анальгин-хинин”		“Панадол-ЭКСТРА”	
	Хинин	Анальгин	Кофеин	Парацетамол
1	0,046 ± 0,001	0,199 ± 0,002	0,063 ± 0,001	0,497 ± 0,011
2	0,043 ± 0,002	0,196 ± 0,003	0,065 ± 0,002	0,495 ± 0,012
3	0,047 ± 0,001	0,199 ± 0,002	0,067 ± 0,002	0,491 ± 0,011
Среднее по всем наборам	0,045 ± 0,002	0,198 ± 0,003	0,065 ± 0,001	0,494 ± 0,011
Указано на упаковке, г	0,050	0,200	0,065	0,500

В качестве аналитических оставляли те наборы, на которых при меньшей погрешности отмечалась лучшая сходимость. Аналогичные результаты получены для смеси Пр-Кф. В конечном итоге для каждой смеси были выбраны по 3 набора АДВ (табл. 3).

Анализ модельных смесей проводили на каждом наборе АДВ трижды. Данные правильности (относительная погрешность определения концентрации δC , %) и сходимости (относительное стандартное отклонение S_r) приведены в табл. 4. Дисперсии результатов анализа, полученных для каждой смеси, на всех наборах АДВ по критерию Фишера однородны, а средние значения 3 выборок статистически не различаются (по критерию Стьюдента). Следовательно, можно считать, что выборки, полученные на каждом наборе АДВ, относятся к одной и той же генеральной совокупности, что позволяет провести статистическую обработку средних значений результатов анализа. Естественно, погрешности в этом случае становятся меньше, вплоть до 0,2 – 0,5 %.

На выбранных АДВ затем был проведен анализ 2 лекарственных препаратов (табл. 5). Как видно, результаты, полученные на каждом из наборов, близки между собой. Это позволяет, как и в случае модельных смесей, провести статистическую обработку средних значений, полученных на каждом из 3 наборов АДВ. Использование нескольких наборов АДВ позволяет, не проводя дополнительных экспериментов, получить больше данных результатов анализа, что, безусловно, повышает их объективность и устойчивость.

Таким образом, на примере вышеперечисленных лекарственных препаратов, содержащих 2 активных

компонента, показана возможность точного определения каждого компонента, независимо от их соотношения. Вначале на модельных растворах с помощью нового критерия K выбирают несколько наборов АДВ, на которых одновременно достигается минимальная погрешность определения каждого компонента, затем на выбранных наборах проводят количественное определение компонентов исследуемой смеси и полученные результаты усредняют. Разработанная методика позволяет определять компоненты как с малым, так и с большим содержанием, с погрешностью 1 – 6 отн. %, и относительным стандартным отклонением 0,02 – 0,05. Предложенный подход может быть применен к анализу не только лекарственных двухкомпонентных смесей, но и любых других смесей поглощающих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Я. Берштейн, Ю. А. Каминский, *Спектрофотометрический анализ в органической химии*, Химия, Ленинград (1986), сс. 58 – 85.
2. М. Д. Кац, М. Я. Розкин, *Зав. лаб.*, **38**(6), 688 (1972).
3. А. Ф. Васильев, М. Б. Панкова, Ю. Маркош, *Зав. лаб.*, **39**(9), 1073 (1973).
4. И. Г. Перьков, А. В. Дрозд, Г. В. Арцебашев, *Журн. аналит. химии*, **42**(1), 68 (1987).
5. И. Г. Перьков, Г. В. Арцебашев, А. В. Дрозд и др., *Журн. аналит. химии*, **42**(11), 1951 (1987).
6. А. И. Гризодуб, М. Г. Левин, В. П. Георгиевский, *Журн. аналит. химии*, **42**(9), 1589 (1987).
7. А. И. Гризодуб, Н. Н. Асмолова, В. П. Георгиевский и др., *Журн. аналит. химии.*, **44**(10), 1824 (1989).

Поступила 22.08.06

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF ACTIVE DRUG COMPONENTS BY THE VIERORDT METHOD. PART 1: ANALYSIS OF ANALGIN-QUININE AND PANADOL-EXTRA PREPARATIONS

I. V. Vlasova, A. V. Shilova, and Yu. S. Fokina

Omsk State University, Omsk, Russia

A new method of the spectrophotometric determination of analgin, caffeine, quinine, and paracetamol in two-component medicinal preparations is developed, which makes use of a new criterion for the choice of analytical wavelength (AWLs). The calculation of the drug content is made using several sets of AWLs. The results of experiments with model solutions show that, using this technique, components with small and large concentrations can be determined with approximately the same error. The proposed method has been successfully used for the analysis of commercial preparations panadol-extra and analgin-quinine.