

О ПРИМЕНЕНИИ МЕТОДА ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ ПО ПОЛИНОМАМ ЧЕБЫШЕВА СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ

© Т. Н. Цокова¹, Л. И. Котлова^{1,2}

¹Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
Россия, 625023 г. Тюмень, Одесская, 52.

²Тюменский индустриальный университет Министерства науки и образования РФ
Россия, 625000 г. Тюмень, Володарского, 38.

Телефон/факс: +7 (3452) 28 36 60.

Email: tcokova@mail.ru

Исследованы условия применения метода дифференцирования УФ-спектров поглощения полиномами Чебышева (ДПЧ) для определения концентрации веществ в лекарственных смесях в условиях перекрытия их полос поглощения на модельных смесях, содержащих ибупрофен (И) и парацетамол (П) в разных концентрациях. Для каждого спектра поглощения модельной смеси определяли значения комбинированных коэффициентов полинома $\sum Y_i P_i$ (ККП) (где Y_i – оптическая плотность УФ-спектра поглощения, P_i – многочлены Чебышева в точках максимального поглощения – 222 нм (И) и 258 нм (П)). Значение оптимального ККП; в этих точках линейно зависит от концентрации только одного компонента. Были построены градуировочные графики, которые позволяют определять концентрацию всех компонентов лекарственных смесей, состав которых аналогичен представленной модельной смеси.

Были даны рекомендации для эффективного использования метода (ДПЧ) для определения концентрации компонентов лекарственных смесей по УФ-спектрам поглощения.

Ключевые слова: метод дифференцирования УФ-спектров поглощения полиномами Чебышева, градуировочные графики, ибупрофен, парацетамол.

Введение

Количественное определение состава смесей в фармацевтическом анализе является актуальной задачей для контроля качества производимых лекарственных препаратов. Существует огромное количество методов, посвященных этой проблеме. Большое внимание уделяется физико-химическим методам, в частности методу спектрофотометрии в УФ-и видимой областях. Спектр поглощения вещества является его специфической характеристикой и может быть использован для идентификации компонента смеси. На практике непосредственное определение вещества затрудняется тем, что в смесях полосы поглощения перекрываются. При перекрытии их спектральных линий используются разные методы – метод Фирордта [1–3], метод разделения смеси на компоненты [4], метод дифференцирования УФ-спектров без разделения на компоненты [5–8]. При использовании этих методов приходится решать дополнительные задачи. Метод Фирордта требует соблюдение аддитивности оптических плотностей всех компонентов смеси в спектре поглощения. В работе [9] авторы показали решения проблемы неаддитивности светопоглощения при использовании метода Фирордта.

Производная спектрофотометрия относится к одному из вариантов дифференциальной спектрофотометрии. В производной спектрофотометрии измеряют разность светопоглощения при двух длинах

волн, разделенных небольшим интервалом. Метод позволяет идентифицировать скрытые максимумы в спектре раствора смесей, без предварительного разделения ее на компоненты. Полосы поглощения компонентов проявляются на кривых уже второй производной и могут быть использованы для определения компонентов в их смеси. Построив градуировочные графики, определяют концентрацию компонентов, даже когда не выполняется условие аддитивности поглощения света. Метод получил одобрение у исследователей, и производные спектральные кривые можно получить на современных спектрофотометрах, имеющих дополнительное программное обеспечение (СФ-2000).

Разновидность метода дифференцирования спектров поглощения – дифференцирование с помощью полиномов Чебышева (ДПЧ) в условиях перекрытия их спектральных линий описана в работе [10]. Метод требует трудоемких математических расчетов и поэтому не получил широкого применения у исследователей. Для реализации метода нами была разработана методика определения концентраций компонентов лекарственных смесей методом ДПЧ [11–13]. Применяя этот метод, были определены компоненты лекарственных препаратов: «Папазол», «Саридон», «Цитрамон-П». Полученные различия в массах веществ не превышают $\pm 15\%$, что является допустимой погрешностью содержания дозированных лекарственных форм [14]. Для расчетов полиномов была написана компьютерная программа [15].

Цель данной работы – обозначить обязательные условия применения метода (ДПЧ) для определения концентрации любого компонента в смеси без разделения его химическими способами. Игнорирование этих условий приведет к ошибкам в определении концентрации и поставит под сомнения весь метод.

Материалы и методы

Объектами исследования служили фармацевтические субстанции парацетамола (N-(4-гидрокси-phenyl) acetamide) и ибупрофена ((RS)-2-(4-(2-methylpropyl) phenyl) propanoic acid) фармакопейного уровня чистоты, модельные смеси этих лекарственных веществ.

В качестве растворителя был выбран раствор гидроксида натрия (0,1 моль/л NaOH). Модельные смеси лекарственных препаратов, содержащие ибупрофен (И) и парацетамол (П) в разных пропорциях, растворы, содержащие только И и только П готовили следующим образом.

Модельная смесь таблеток была составлена из навесок П (около 0.01 г), а И (около 0.01 г). В мерной колбе вместимостью 100 мл с прибавлением 0.1 моль/л гидроксид натрия (NaOH) смесь растворялась до метки – (раствор А). Для выполнения условия УФ-спектрального анализа о том, что допустимые значения оптической плотности в спектрах поглощения следует выбирать в интервале 0.2–0.7, использовали дополнительное разведение выбранным растворителем. Концентрации веществ в смесях были одинаковыми и составляли по 0.001250%, 0.000625%, 0.000313%, 0.000208% каждого.

Моно-растворы И и П содержали по 0.001% каждого вещества. Растворителем служил 0.1 моль/л гидроксид натрия.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре (СФ-2000), в диапазоне от 200 нм до 360 нм с шагом 1 нм. Спектры поглощения для каждого образца снимали с повтором три раза.

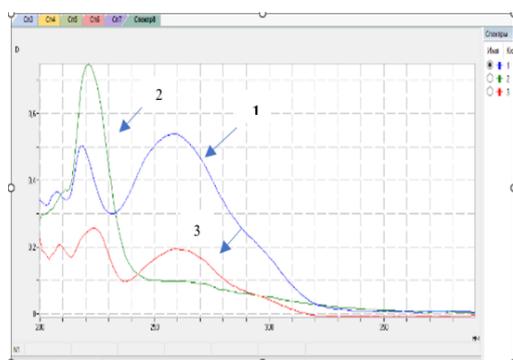


Рис. 1. 0,001% моно-растворы в 0.1М растворителе NaOH: 1) Парацетамол – max 217 нм, 258 нм; 2) Ибупрофен – max 222 нм; 3) Модельная смесь – max 225 нм, 260 нм. (СФ-2000, шаг сканирования 1 нм).

Результаты и их обсуждения

Первое требования метода ДПЧ – определить длины волн максимального поглощения в УФ-спектре,

по которым можно идентифицировать вещество. На рис. 1 показаны спектры моно-растворов И и П и их смеси, из которого следует, что при совместном присутствии их в спектре произойдет наложение полос поглощения, и анализ будет невозможен. В частности, проблема возникает при непосредственном определении ибупрофена, на полосу поглощения 222 нм накладывается максимум 217 нм парацетамола. Из вида полос поглощения следует, что для анализа спектров следует уменьшить область исследования от 210 до 300 нм.

Следующим этапом необходимо было снять УФ-спектры поглощения, и найти значения оптимальных комбинированных коэффициентов полинома в точках максимума для модельных смесей лекарственного препарата. На рис. 2 показаны спектры поглощения модельных смесей с равными концентрациями 0.00125%, 0.000624%, 0.0003125%, 0.0002083% ибупрофена и парацетамола в них.

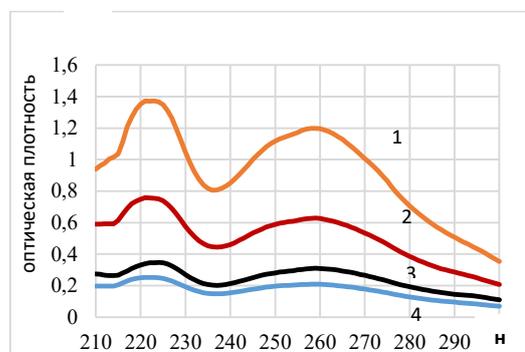


Рис. 2. УФ-спектры поглощения модельных смесей, содержащих И и П с равными концентрациями – 1) 0.00125%, 2) 0.000624%, 3) 0.0003125%, 4) 0.0002083%. 0.1% растворитель NaOH. (СФ-2000, шаг сканирования 1 нм).

Для каждого спектра определяли значения комбинированных коэффициентов полинома $\sum Y_i P_i$ (ККП) (где Y_i – оптическая плотность спектра поглощения в точках, P_i – многочлены Чебышева в точках 222 нм (И) и 258 нм (П)). Используя найденные значения ККП_{смеси}, были построены градуировочные графики – зависимость ККП 9-го порядка от концентрации вещества в смеси.

Для ибупрофена (222 нм):

$$\text{ККП}_i = -8.492193087 \cdot 10^{10} - 2.920291792518250 \cdot 10^{15} \cdot c. \quad (1)$$

Коэффициент корреляции- (-0.99792). Ошибка определения концентрации по градуировочному графику соответствует значению $1.95 \cdot 10^{-5}\%$.

Для парацетамола (258 нм):

$$\text{ККП}_i = 2.1733005587 \cdot 10^{10} + 1.258227472097370 \cdot 10^{15} \cdot c. \quad (2)$$

Коэффициент корреляции – (0.999709). Ошибка определения концентрации по графику составит $1 \cdot 10^{-5}\%$.

Оптимальным комбинированным коэффициентом полинома для всех растворов были полиномы 9-го порядка. Оптимальность определяли по наименьшей ошибке, которую определяли по формуле –

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (Y_i - Y^*(x_i))^2}, \text{ где } Y_i \text{ и } Y^*(x_i) - \text{значения}$$

оптической плотности спектра поглощения и аппроксимирующего (оптимального) полинома.

В качестве примера представлено уравнение полинома 9-го порядка с ошибкой 0.12203 – спектра поглощения смеси с концентрациями 0.00063% И и П, полученное с помощью компьютерной программы [10] –

$$P(x) = -1.269002 \cdot 10^{-1} + 3.394078 \cdot 10^{-2} \cdot x - 3.32768 \cdot 10^{-3} \cdot x^2 + 1.609905 \cdot 10^{-4} \cdot x^3 - 4.391664 \cdot 10^{-6} \cdot x^4 + 7.118254 \cdot 10^{-8} \cdot x^5 - 6.821197 \cdot 10^{-10} \cdot x^6 + 3.577285 \cdot 10^{-12} \cdot x^7 - 7.92718 \cdot 10^{-15} \cdot x^8,$$

где $x = 1, 2, 3, \dots, 91$.

Для уменьшения ошибки расчетов коэффициенты полинома нельзя округлять, а использовать полное значение, выдаваемое компьютерной программой.

В уравнениях (1) и (2) обозначение i – это порядок значения оптимального полинома, C – концентрация вещества в этой смеси выраженная в %. Коэффициент корреляции более 0.99 в обоих уравнениях, что свидетельствует о функциональной корреляционной зависимости.

Используемые для построения градуировочных графиков концентрации компонентов модельных смесей (И:П=1:1), а также найденные значения ККП для каждого компонента (найжены с помощью компьютерной программы), представлены в табл.

Градуировочные графики, построенные на основании данной модели (концентрации компонентов в смеси находятся в пропорции 1:1) исследуемой смеси, позволяют найти И и П в лекарственных смесях с очень высокой точностью, если будут определены значения оптимальных полиномов спектров поглощения на длинах волн, соответствующих максимуму поглощения.

Однако оказалось, что если использовать уравнения (1) или (2) для определения И или П в смеси,

в которой соотношение этих двух компонентов будет не И:П = 1:1, а например И:П = 2:1 (как в таблетках НЕКСТ), результаты будут неверными. Данный вывод следует из того, что для построения ГГ использовали значения ККП_{смеси}, которые были получены для оптимального полинома аппроксимирующего данный спектр поглощения (концентрации И:П = 1:1). Вид УФ-спектра поглощения для модели с концентрациями И:П = 2:1 будет отличаться от предыдущей модели (рис. 3).

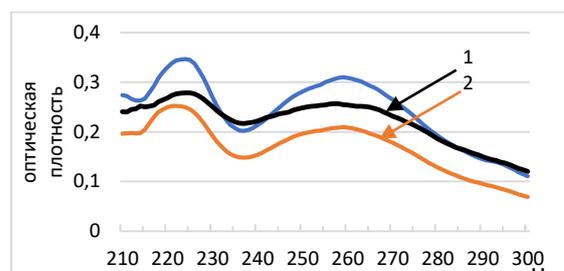


Рис. 3. УФ-спектры поглощения модельных смесей И и П с разными концентрациями. 1 – И:П=1:1 (0.0003 %); 2 – И:П=2:1 (0.0004:0.0002 %); 3 – И:П=1:1 (0.0002 %). 0.1% растворитель NaOH.

(СФ-2000, шаг сканирования 1 нм).

Представим расчет концентрации компонентов модельной смеси с содержанием И и П, как 2:1 (соответственно), используя градуировочные графики, построенные для модели (И:П=1:1).

На длине волны 222 нм (максимальное поглощение И)–

$KKP_{\text{смесь}} = -7.46 \cdot 10^{11}$. По уравнению (1) определяем концентрацию И –

$$C_{\text{И}} = (2.26 \pm 0.2) \cdot 10^{-4} \text{ \%}$$

Истинная концентрация И в этой смеси $(4.0 \pm 0.1) \cdot 10^{-4} \text{ \%}$.

На длине волны 258 нм (максимальное поглощение П)

$KKP_{\text{смесь}} = 3.40 \cdot 10^{11}$. По уравнению (2) определяем концентрацию П –

$$C_{\text{П}} = (2.53 \pm 0.1) \cdot 10^{-4} \text{ \%}$$

Истинная концентрация П в этой смеси $(2.0 \pm 0.1) \cdot 10^{-4} \text{ \%}$.

Таблица

Зависимость ККП от концентрации вещества в смеси

Концентрация вещества в смеси (С%)	Ошибка оптимального полинома	Значение ККП на 222 нм (Ибупрофен)	Значение ККП на 258 нм (Парацетамол)
0.00125	0.02545	$-3.69 \cdot 10^{12}$	$1.59 \cdot 10^{12}$
0.00063	0.12203	$-2.04 \cdot 10^{12}$	$8.29 \cdot 10^{11}$
0.00031	0.00742	$-9.28 \cdot 10^{11}$	$4.09 \cdot 10^{11}$
0.00021	0.004057	$-6.79 \cdot 10^{11}$	$2.76 \cdot 10^{11}$

Несоответствие заявленной и вычисленной концентраций компонентов смеси следует из того, что уравнения (1) и (2) строились по модели, в которой концентрации компонентов были в равных пропорциях, а в модели таблеток НЕКСТ пропорция другая (И:П=2:1).

Произведенные расчеты еще раз убедили нас в том, что погрешность расчетов будет зависеть от созданной модели лекарственной смеси, которая должна учитывать процентное соотношение концентраций всех компонентов смеси. Если невозможно точно смоделировать лекарственную смесь, в которой компоненты будут находиться в той же пропорции, что и исследуемый лекарственный препарат, метод ДПЧ дает большую погрешность.

Заключение

Проведенные исследования с целью определения концентрации компонентов лекарственных смесей методом ДПЧ показали:

1) В методе ДПЧ градуировочные графики – зависимость KK_{Pi} в точках максимального поглощения от концентрации компонента смеси – можно использовать для определения концентрации вещества в смеси и получать точные значения.

2) В модельных смесях для построения градуировочного графика необходимо соблюдать пропорциональность вклада каждого компонента смеси и строить идентичную модель исследуемой смеси.

3) Для таблеток, содержащих одинаковые компоненты, но в разной пропорции, необходимо строить модель для каждой лекарственной смеси. На практике из-за отсутствия какого-либо компонента для создания модельной смеси этот метод не пригоден.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кинев М. Ю., Мельникова О. А., Петров А. Ю., Забаяркина Д. В. Разработка методики количественного определения триазавирина в водных растворах с использованием метода спектрофотометрии // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №13(3). С. 132–136.
2. Mukkawi R., Shantier S. & Gadkariem E. A. Спектрофотометрический метод для одновременного анализа диклофенака натрия и лидокаина гидрохлорида в объемных и лекарственных формах // Журнал фармацевтической химии. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02503-z>
3. Лизунова Г. М., Ямбулатова Е. В. Обзор методов количественного определения алкалоидсодержащих лекарственных препаратов // Молодой ученый. 2013. №5. С. 187–192.
4. Новикова М. Ю., Писарев Д. И., Новиков О. О., Фадеева Д. А., Попов Н. Н. Разработка методики определения компонентов новых комбинированных анальгетиков // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. №10(129). 18/3. С. 69–79.
5. Шорманов В. К., Андреева Ю. В., Герасимов Д. А. Применение производной спектрофотометрии для определения флутамида в таблетках // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Медицина. Фармация. 2014. №24(28). С. 231–234.
6. Волокитина Д. С., Лазарян Д. С., Волокитин С. В. Применение производной спектрофотометрии для определения нового биологически активного соединения производного хиназолина в таблетках // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №9. С. 215–218.
7. Замараева А. И., Цокова Т. Н., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Использование производной спектрофотометрии для качественного анализа 5-нитроимидазолов в мягких лекарственных формах // Наукасфера. 2022. №6(1). Мед. науки. С. 60–66.
8. Федерякина А. С., Родионова Р. А. Применение производной спектрофотометрии для количественного определения действующих веществ лекарственного средства «Параскофен» // Вестник фармации. 2009. Т. 44(2). С. 31–42.
9. Власова И. В., Вершинин В. И., Цюпко Т. Г. Методология спектрофотометрического анализа смесей органических соединений. Проблема неаддитивности светопоглощения // Журнал аналитической химии. 2011. Т. 66(1). С. 25–33.
10. Вергейчик Е. Н. Разработка методов производной и дифференциальной спектрофотометрии для анализа лекарственных средств: автореф. дис. ... д-р. фарм. наук: 15.00.02 / 1-й Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. М., 1988. 33 с.
11. Цокова Т. Н., Котлова Л. И., Осипова А. В. Метод производной УФ-спектрофотометрии определения концентрации лекарственного препарата в смесях // Междунар. ж-л прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №11. Ч. 5. С. 694–698.
12. Цокова Т. Н., Котлова Л. И. Валидация методики количественного анализа компонентов смеси лекарственных препаратов методом производных УФ-спектров поглощения с применением полиномов Чебышева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2021. №3(33). С. 10–16.
13. Цокова Т. Н., Котлова Л. И. Количественное определение концентрации лекарственных веществ в таблетках цитрамона методом дифференцирования спектров поглощения полиномами Чебышева // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия. 2022. №15(2). С. 206–213. DOI: 10.17516/1998-2836-0285.
14. ОФС 1.4.2.0009.15. Однородность массы дозированных лекарственных форм.
15. Автоматизированный способ разделения полос поглощения при спектрофотометрическом анализе лекарственных смесей (Свидетельство №2020660335). Правообладатель: ФГБОУ ВО Тюм. ГМУ Министерства здравоохранения РФ / Дата поступления 27.05.2020, дата регистрации 02.09.2020.

Поступила в редакцию 31.01 2023 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2023.1.18

**ON THE APPLICATION OF THE METHOD OF DIFFERENTIATION
BY CHEBYSHEV POLYNOMIALS OF UV ABSORPTION SPECTRA
IN DETERMINING THE CONCENTRATION OF COMPONENTS
OF MEDICINAL MIXTURES.**

© T. N. Tsokova^{1*}, L. I. Kotlova^{1,2}

¹Tyumen State Medical University
52 Odesskaya Street, 625023 Tyumen, Russia.

²Tyumen Industrial University
38 Volodarsky Street, 625000 Tyumen, Russia.

Phone: +7 (3452) 28 36 60.

*Email: tcokova@mail.ru

The possibility of using the method of differentiation of UV absorption spectra by Chebyshev polynomials (DPCh) to determine the concentration of substances in medicinal mixtures under conditions of overlapping of their absorption bands is studied. Two-component model mixtures of drugs containing ibuprofen (I) and paracetamol (P) in different ratios, as well as their monosolutions, were used. A solution of sodium hydroxide (0.1 mol/l NaOH) was used as a solvent. For each absorption spectrum of the model mixture, the values of the combined coefficients of the polynomial $\sum Y_i P_i$ (KKPi) were determined (where Y_i is the optical density of the UV absorption spectrum, P_i are Chebyshev polynomials at the points of maximum absorption – 222 nm (I) and 258 nm (P)). The value of the optimal KKPi at these points is linear depends on the concentration of only one component. Calibration graphs were constructed – the dependence of the optimal KKPi on the concentration of the substance in the mixture for each component. Graphs allow you to determine the concentration of all components of medicinal mixtures, the composition of which is similar to the presented model mixture. Recommendations were given for the effective use of the method of differentiation of UV absorption spectra by Chebyshev polynomials to determine the concentration of substances in drug mixtures, namely: always create an accurate and complete model of the drug with all its components; observe the proportional contribution of each component in the model drug mixture; use a computer program to calculate the KKPi.

Keywords: method of differentiation of UV absorption spectra by Chebyshev polynomials (DPCh), calibration graphs, ibuprofen, paracetamol.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

1. Kinev M. Yu., Mel'nikova O. A., Petrov A. Yu., Zaboyarkina D. V. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2014. No. 13(3). Pp. 132–136.
2. Mukkawi R., Shantier S. & Gadkariem E. A. Zhurnal farmatsevticheskoi khimii. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02503-z>
3. Lizunova G. M., Yambulatova E. V. Molodoi uchenyi. 2013. No. 5. Pp. 187–192.
4. Novikova M. Yu., Pisarev D. I., Novikov O. O., Fadeeva D. A., Popov N. N. Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2012. No. 10(129). 18/3. Pp. 69–79.
5. Shormanov V. K., Andreeva Yu. V., Gerasimov D. A. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gos. un-ta. Meditsina. Farmatsiya. 2014. No. 24(28). Pp. 231–234.
6. Volokitina D. S., Lazaryan D. S., Volokitin S. V. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2017. Vol. 19. No. 9. Pp. 215–218.
7. Zamaraeva A. I., Tsokova T. N., Kobeleva T. A., Sichko A. I. Naukasfera. 2022. No. 6(1). Med. nauki. Pp. 60–66.
8. Federyakina A. S., Rodionova R. A. Vestnik farmatsii. 2009. Vol. 44(2). Pp. 31–42.
9. Vlasova I. V., Vershinin V. I., Tsyupko T. G. Zhurnal analiticheskoi khimii. 2011. Vol. 66(1). Pp. 25–33.
10. Vergeichik E. N. Razrabotka metodov proizvodnoi i differentsial'noi spektrofotometrii dlya analiza lekarstvennykh sredstv: avtoref. dis. ... d-r. farm. nauk: 15.00.02 / 1-i Mosk. med. in-t im. I. M. Sechenova. Moscow, 1988.
11. Tsokova T. N., Kotlova L. I., Osipova A. V. Mezhdunar. zh-l prikladnykh i fund. issledovani. 2015. No. 11. Pt. 5. Pp. 694–698.
12. Tsokova T. N., Kotlova L. I. Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv. 2021. No. 3(33). Pp. 10–16.
13. Tsokova T. N., Kotlova L. I. Zhurn. Sib. feder. un-ta. Khimiya. 2022. No. 15(2). Pp. 206–213. DOI: 10.17516/1998-2836-0285.
14. OFS 1.4.2.0009.15. Odnorodnost' massy dozirovannykh lekarstvennykh form.
15. Avtomatizirovannyi sposob razdeleniya polos pogloshcheniya pri spektrofotometricheskom analize lekarstvennykh smesei (Svidetel'stvo No. 2020660335). Pravoobladatel': FGBOU VO Tyum. GMU Ministerstva zdравookhraneniya RF / Data postupleniya 27.05.2020, data registratsii 02.09.2020.

Received 31.01.2023.