

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

**М.Ю. НОВИКОВА**  
**Д.И. ПИСАРЕВ**  
**О.О. НОВИКОВ**  
**Д.А. ФАДЕЕВА**  
**Н.Н. ПОПОВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: mnovikova@bsu.edu.ru*

Разработана методика идентификации и количественного определения в смеси таких соединений, как ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, дротаверина гидрохлорид и кофеин. Предлагаемая методика позволяет определять каждый из компонентов смеси.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные средства, ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, дротаверина гидрохлорид, кофеин, УФ-спектрофотометрия.

Комбинированные нестероидные противовоспалительные препараты (в сочетании с другими лекарственными средствами) широко применяются в медицинской практике при головной боли, невралгиях, артралгиях, мигрени, простудных заболеваниях и других патологических процессах, сопровождающихся болевым синдромом. В настоящее время продолжают разрабатывать новые, близкие по действию комбинированные препараты, которые широко рекламируются фармацевтическими фирмами и пользуются большим спросом у населения [1, 2].

В этой же связи, целесообразно создание не содержащего фенобарбитал комбинированного лекарственного средства с включением в его состав эффективного нестероидного противовоспалительного компонента, а также спазмолитика – дротаверина гидрохлорида.

Для достижения поставленной цели необходимо разработать методики идентификации компонентов вновь разрабатываемых составов таблетированных лекарственных форм при совместном присутствии с помощью УФ-спектрофотометрии как одного из наиболее широко применяемых методов.

Для идентификации исследуемых веществ в смеси методом УФ-спектроскопии определяли максимумы поглощения индивидуальных компонентов. Для этого готовили ряд разведений каждого компонента в разных концентрациях и фотометрировали на приборе СФ-56. В качестве растворителя выбран спирт этиловый 96%, так как является универсальным растворителем для всех компонентов смеси. В результате анализа выяснено, что парацетамол имеет максимум поглощения при  $\lambda_{\max} = 248$  нм (рис. 1), дротаверина гидрохлорид имеет два максимума поглощения при  $\lambda_{\max} = 281$  и 308 нм (рис. 2), кофеин в УФ-области спектра имеет один максимум поглощения при  $\lambda_{\max} = 273$  нм (рис. 3), ибупрофен в УФ-области спектра имеет три максимума поглощения при  $\lambda_{\max} = 259, 264$  и 272 нм в спирте этиловом 96% (рис. 4), кетопрофен в УФ-области спектра имеет один максимума поглощения при  $\lambda_{\max} = 257$  нм в спирте этиловом 96% (рис. 5).

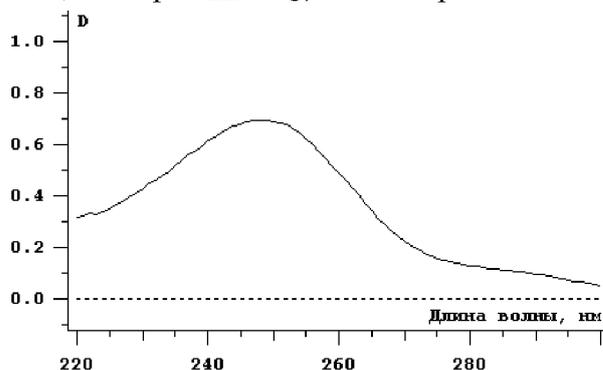


Рис. 1. Спектр поглощения парацетамола

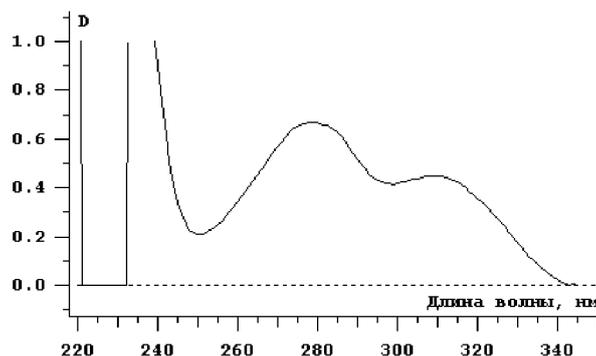


Рис. 2. Спектр поглощения дротаверина гидрохлорида

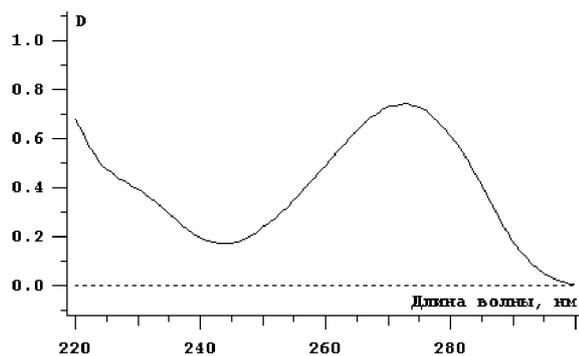


Рис. 3. Спектр поглощения кофеина

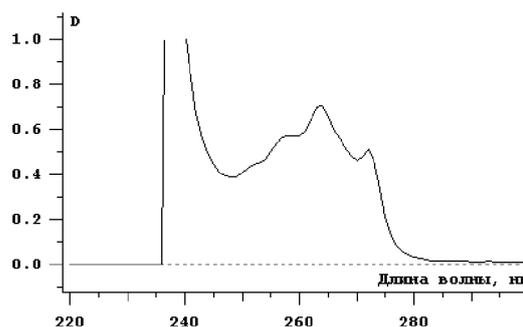


Рис. 4. Спектр поглощения ибупрофена

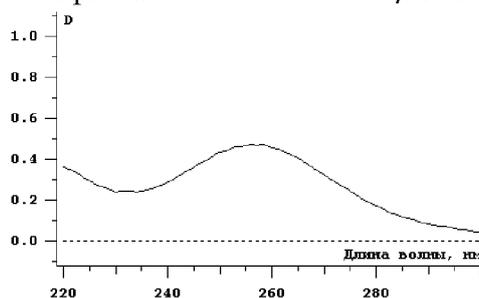


Рис. 5. Спектр поглощения кетопрофена

*УФ-спектроскопия парацетамола.* Построен калибровочный график (рис. 6) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

По результатам эксперимента вычисляли константу – удельный показатель поглощения по формуле:

$$E_{1cm}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot l} \quad (1)$$

Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения  $E_{1cm}^{1\%}$  спиртового раствора парацетамола, которое составило  $E_{1cm}^{1\%} = 952$ .

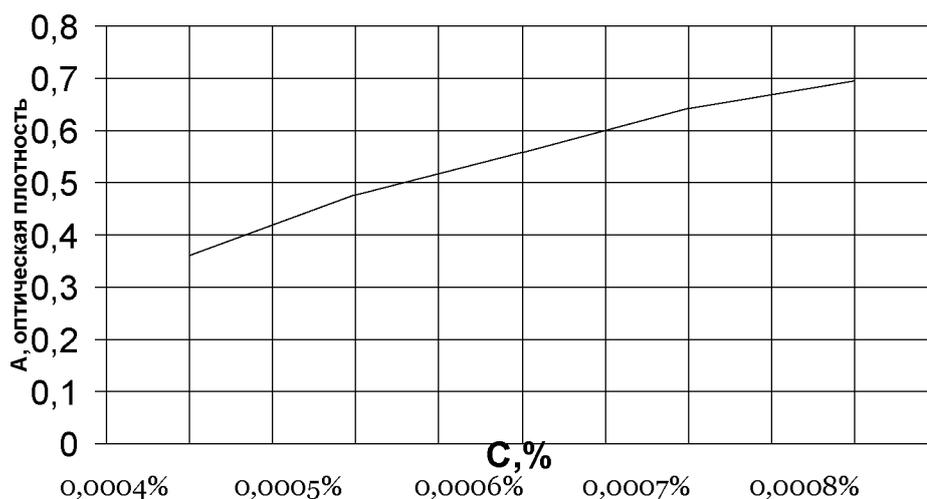


Рис. 6. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора парацетамола

*УФ-спектроскопия дротаверина гидрохлорида.* Построен калибровочный график (рис. 7) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

По результатам эксперимента устанавливали константу – удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора дротаверина гидрохлорида, которое составило  $E^{1\%}_{1\text{см}} = 223$ .

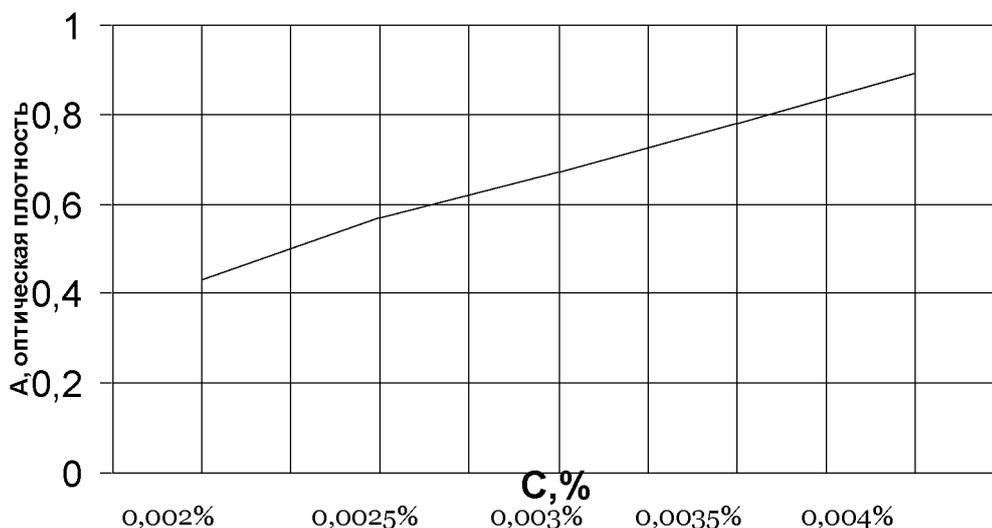


Рис. 7. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора дротаверина гидрохлорида

*УФ-спектроскопия кофеина.* Построен калибровочный график (рис. 8) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

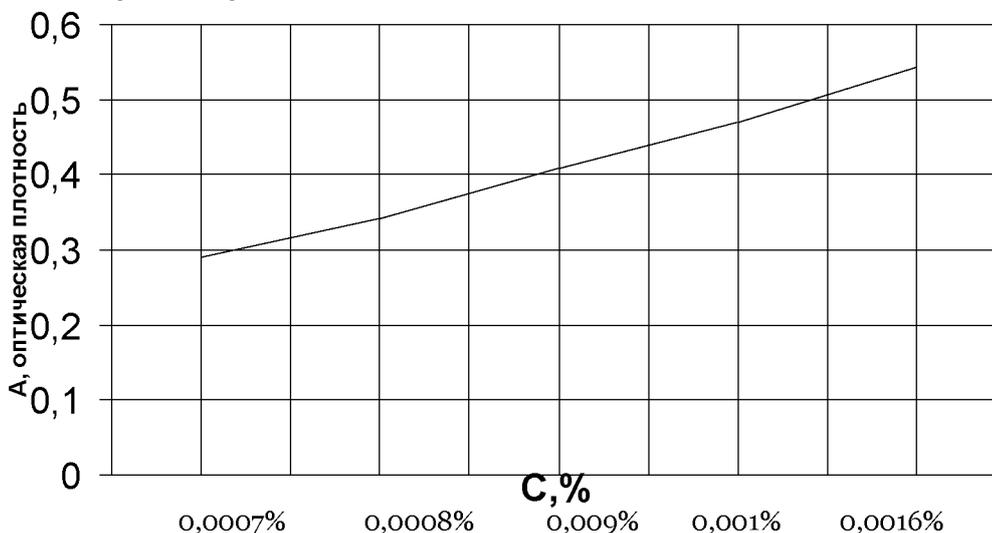


Рис. 8. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора кофеина

По результатам эксперимента вычисляли удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора кофеина, которое составило  $E^{1\%}_{1\text{см}} = 463,67$ .

*УФ-спектроскопия ибупрофена.* Построен калибровочный график (рис. 9) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

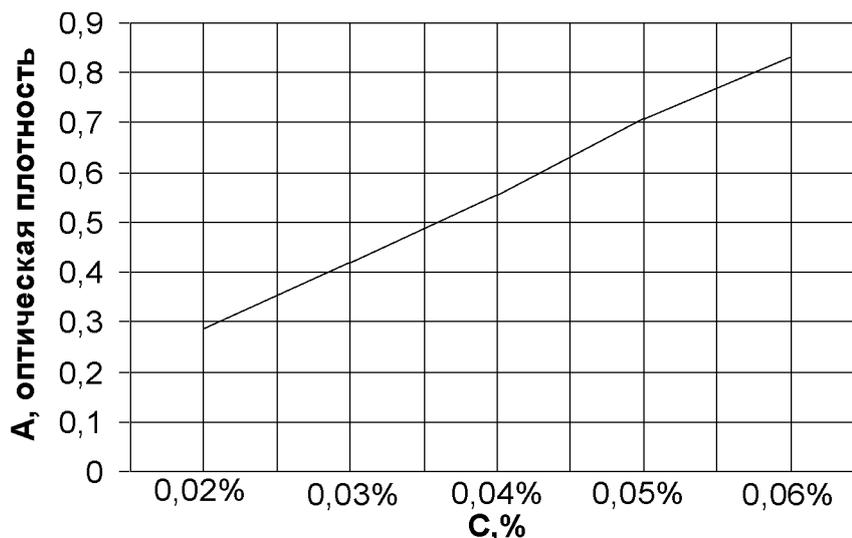


Рис. 9. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора ибупрофена

По результатам эксперимента вычисляли удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора ибупрофена, которое составило для максимума поглощения  $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ нм}$ ,  $E_{1\%}^{1\text{см}} = 14$ .

*УФ-спектроскопия кетопрофена.* Построен калибровочный график (рис. 10) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

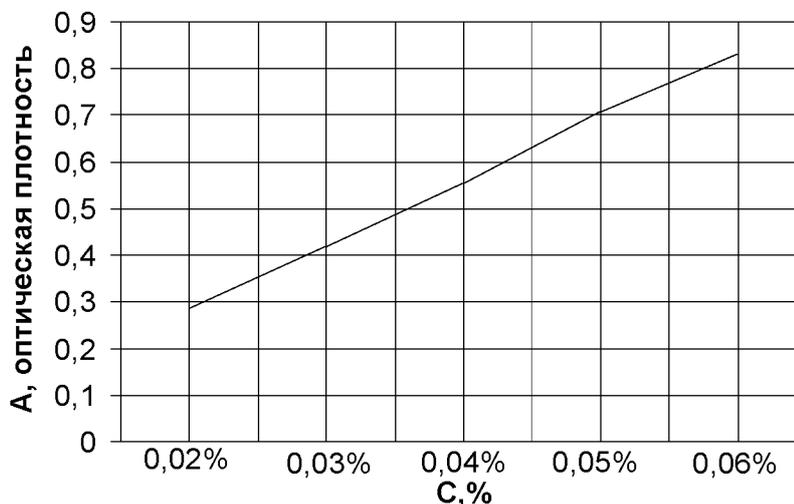


Рис. 10. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора кетопрофена

По результатам эксперимента вычисляли удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора ибупрофена, которое составило для максимума поглощения  $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ нм}$ ,  $E_{1\%}^{1\text{см}} = 20$ .

*Количественное определение компонентов исследуемых модельных смесей*

*Разделение компонентов смесей.* Первоначально нужно выбрать селективный растворитель. Для этого необходимо учитывать растворимость всех компонентов смеси и их свойства. Было установлено, что селективным растворителем для парацетамола, кетопрофена и ибупрофена является раствор гидроксида натрия, так как только они

растворяются в нем (за счет кислотных свойств). Для кофеина и дротаверина гидрохлорида селективным растворителем является хлористоводородная кислота, так как оба они являются основаниями.

Методика разделения компонентов состоит в следующем:

0,1 г состава модельной смеси заливали 0,1М раствором гидроксида натрия, растворяли и фильтровали через складчатый бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия – смесь № 1, содержащая парацетамол и ибупрофен (или кетопрофен).

Оставшийся осадок на фильтре обрабатывали 0,1Н раствором хлористоводородной кислоты и помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки – смесь № 2, содержащая кофеин и дротаверина гидрохлорид.

Далее определяли количественное содержание компонентов смесей.

Определение количественного содержания дротаверина гидрохлорида. 0,1 г состава растворяли в 0,1Н растворе кислоты хлористоводородной и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной, брали аликвоту 6,5 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 220-400 нм. Раствор сравнения – 0,1Н раствор кислоты хлористоводородной. Дротаверина гидрохлорид имеет характерный максимум поглощения при 351 нм. Оптическая плотность (А) исследуемого раствора при длине волны (λ) 250 нм равна 0,9709; при λ=303 нм равна 0,8004; при λ=351 нм равна 0,9071 (рис. 11).

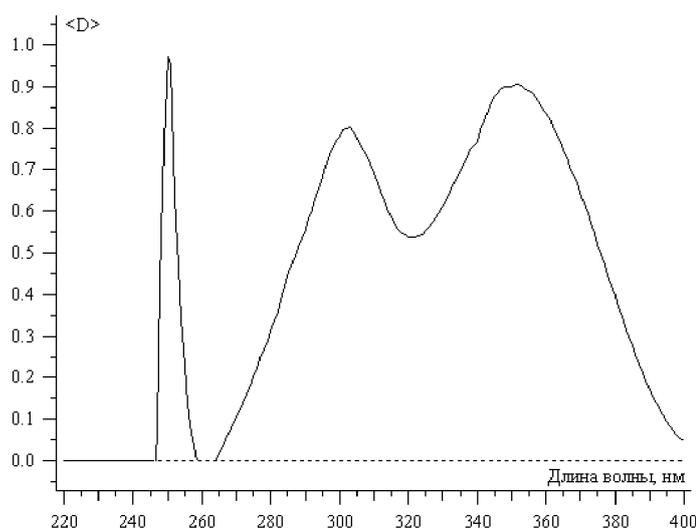


Рис. 11. УФ-спектр поглощения дротаверина гидрохлорида в 0,1Н растворе HCl

Количественное содержание дротаверина гидрохлорида определяли по формуле:

$$X = \frac{A_{иссл} \times m_{ст} \times W_{иссл} \times W_{1иссл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{иссл} \times V_{иссл} \times W_{ст} \times W_{1ст}}, \quad (1)$$

- где:  $A_{иссл}$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  
 $A_{ст}$  – оптическая плотность стандартного образца дротаверина;  
 $m_{ст}$  – масса стандартного образца дротаверина;  
 $m_{иссл}$  – масса исследуемого раствора;  
 $W_{иссл}$ ,  $W_{1иссл}$  – разведение исследуемого раствора;  
 $W_{ст}$ ,  $W_{1ст}$  – разведение стандартного образца дротаверина;  
 $V_{иссл}$  – объем аликвоты исследуемого раствора;  
 $V_{ст}$ ,  $V_{1ст}$  – объем аликвоты стандартного образца дротаверина.



Содержание дротаверина гидрохлорида в модельной смеси составляет 0,039 г (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты количественного определения дротаверина гидрохлорида**

$X(\%)$	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,039	-0,0004	0,0000002	$\bar{X} = 0,0386$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,0000078$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,00043$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,001$ $\varepsilon = 2,73\%$
0,0378	0,0008	0,0000064	
0,038	0,0006	0,000004	
0,039	-0,0004	0,0000002	
0,0383	0,0003	0,0000009	
0,039	-0,0004	0,0000002	
0,0391	-0,0005	0,0000003	
$\bar{X} = 0,0386$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,0000078$	

Определение количественного содержания парацетамола (на примере модельной смеси № 1). 0,1 г состава помещали в мерную колбу, добавляли 20 мл 0,1М раствора NaOH, взбалтывали и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу ёмкостью 100 мл. Остатки состава вымывали из колбы тем же растворителем и фильтровали через тот же фильтр в мерную колбу с фильтратом. Раствор доводили до метки 0,1М раствором NaOH (раствор А). 0,1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 2,5 мл свежеприготовленной соли диазония и доводили до метки 0,1М раствором NaOH.

Параллельно в тех же условиях готовили раствор стандартного образца парацетамола. Для этого 0,029 г стандартного образца парацетамола растворяли в 0,1М растворе NaOH в колбе ёмкостью 100 мл. Из колбы отбирали 0,1 мл раствора и переносили в мерную колбу ёмкостью 50 мл, добавляли 2,5 мл соли диазония и доводили до метки 0,1М раствором NaOH. Полученные растворы спектрофотометрировали относительно 0,1М раствора NaOH. Оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны ( $\lambda$ ) 436 нм равна 0,7417 (спектрофотометрия проводится в течение 10-15 минут, так как идет разрушение образовавшегося соединения) (рис. 12). Оптическая плотность стандартного раствора равна 0,7372, при длине волны 436 нм.

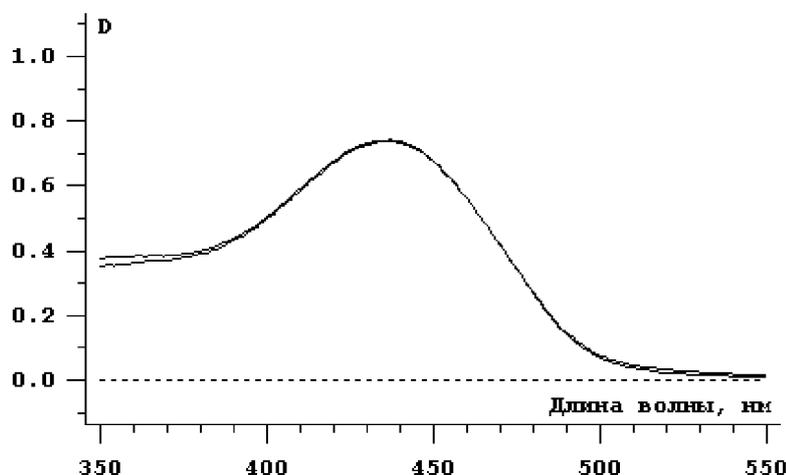


Рис. 12. Дифференциальный спектр парацетамола с солью диазония

Содержание парацетамола в исследуемой смеси рассчитывали по формуле:



$$X = \frac{A_{иссл} \times m_{ст} \times W_{иссл} \times W_{1иссл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{иссл} \times V_{иссл} \times W_{ст} \times W_{1ст}} \quad (2)$$

где:  $A_{иссл}$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  
 $A_{ст}$  – оптическая плотность стандартного образца парацетамола;  
 $m_{ст}$  – масса стандартного образца парацетамола;  
 $m_{иссл}$  – масса исследуемого раствора;  
 $W_{иссл}, W_{1иссл}$  – разведение исследуемого раствора;  
 $W_{ст}, W_{1ст}$  – разведение стандартного образца парацетамола;  
 $V_{иссл}$  – объем аликвоты исследуемого раствора;  
 $V_{ст}, V_{1ст}$  – объем аликвоты стандартного образца парацетамола.

Содержание парацетамола в исследуемой смеси составляет 0,2 г. Результаты определения приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты количественного определения парацетамола**

$X(\%)$	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,2	-0,001	0,000001	$\bar{X} = 0,199$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,00024$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,0024$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,0059$ $\varepsilon = 2,96\%$
0,198	0,001	0,000001	
0,21	-0,011	0,000121	
0,2	-0,001	0,000001	
0,19	0,009	0,000081	
0,2	-0,001	0,000001	
0,193	0,006	0,000036	
$\bar{X} = 0,199$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,00024$	

Определение количественного содержания кофеина. 0,1 г состава растворяли в 0,1Н растворе кислоты хлористоводородной и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной, брали аликвоту 3,5 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 220-400 нм. Раствор сравнения – стандартный раствор кофеина. Оптическая плотность исследуемого раствора, при длине волны ( $\lambda$ ) 271 нм равна 0,2590 (рис. 12).

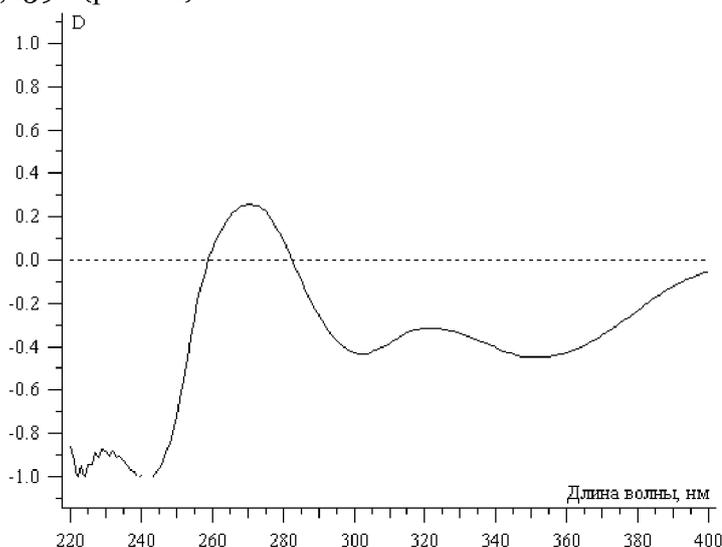


Рис. 12. УФ-спектр поглощения кофеина в 0,1Н растворе HCl

Содержание кофеина в исследуемой смеси определяем по формуле:



$$X = \frac{A_{\text{иссл}} \times m_{\text{ст}} \times W_{\text{иссл}} \times W_{1\text{иссл}} \times V_{\text{ст}} \times V_{1\text{ст}}}{A_{\text{ст}} \times m_{\text{иссл}} \times V_{\text{иссл}} \times W_{\text{ст}} \times W_{1\text{ст}}}, \quad (3)$$

где:  $A_{\text{иссл}}$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$A_{\text{ст}}$  – оптическая плотность стандартного образца кофеина;

$m_{\text{ст}}$  – масса стандартного образца кофеина;

$m_{\text{иссл}}$  – масса исследуемого раствора;

$W_{\text{иссл}}$ ,  $W_{1\text{иссл}}$  – разведение исследуемого раствора;

$W_{\text{ст}}$ ,  $W_{1\text{ст}}$  – разведение стандартного образца кофеина;

$V_{\text{иссл}}$  – объем аликвоты исследуемого раствора;

$V_{\text{ст}}$ ,  $V_{1\text{ст}}$  – объем аликвоты стандартного образца кофеина.

Содержание кофеина в исследуемой смеси составило 0,05 г (табл. 3).

Таблица 3

### Результаты количественного определения кофеина

$X(\%)$	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,05	-0,0007	0,0000005	$\bar{X} = 0,0493$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,000002$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,00069$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,0017$ $\varepsilon = 3,45\%$
0,048	0,0013	0,0000017	
0,051	-0,0017	0,0000029	
0,047	0,0023	0,0000053	
0,048	0,0013	0,0000017	
0,052	-0,0027	0,0000073	
0,049	0,0003	0,0000009	
$\bar{X} = 0,0493$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,000002$	

Определение количественного содержания ибупрофена. 0,1 г состава растворяли в 0,1М растворе гидроксида натрия и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия, брали аликвоту 0,3 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 250-350 нм. Раствор сравнения – стандартный раствор ибупрофена. Оптическая плотность исследуемого раствора, при длине волны ( $\lambda$ ) 262 нм, равна 0,2555 (рис. 13).

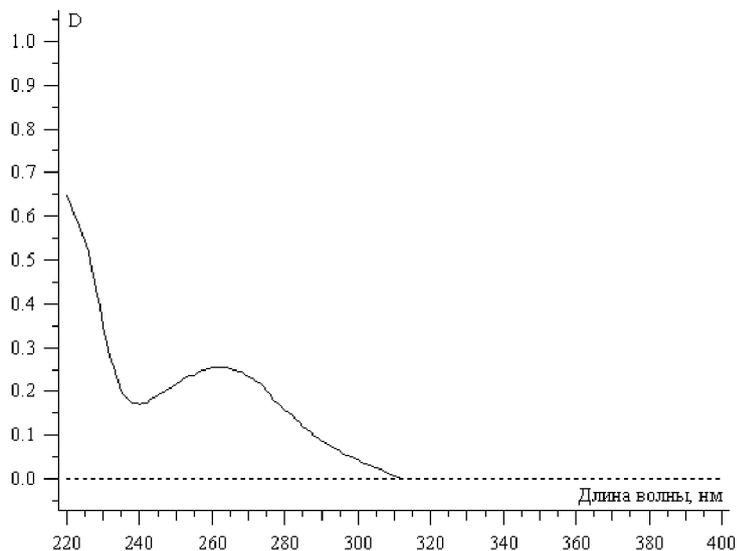


Рис. 13. УФ-спектр поглощения ибупрофена в 0,1М растворе NaOH

Содержание ибупрофена в исследуемой смеси определяем по формуле:

$$X = \frac{A_{иссл} \times m_{ст} \times W_{иссл} \times W_{1иссл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{иссл} \times V_{иссл} \times W_{ст} \times W_{1ст}}, \quad (4)$$

где:  $A_{иссл}$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  
 $A_{ст}$  – оптическая плотность стандартного образца ибупрофена;  
 $m_{ст}$  – масса стандартного образца ибупрофена;  
 $m_{иссл}$  – масса исследуемого раствора;  
 $W_{иссл}, W_{1иссл}$  – разведение исследуемого раствора;  
 $W_{ст}, W_{1ст}$  – разведение стандартного образца ибупрофена;  
 $V_{иссл}$  – объем аликвоты исследуемого раствора;  
 $V_{ст}, V_{1ст}$  – объем аликвоты стандартного образца ибупрофена.

Содержание ибупрофена в исследуемой смеси составляет 0,4 г (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты количественного определения ибупрофена**

$X(\%)$	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,4	0	0	$\bar{X} = 0,4$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,0008$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,0044$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,011$ $\varepsilon = 2,75\%$
0,39	0,01	0,0001	
0,4	0	0	
0,41	-0,01	0,0001	
0,39	0,01	0,0001	
0,42	-0,02	0,0004	
0,39	0,01	0,0001	
$\bar{X} = 0,4$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,0008$	

**Определение количественного содержания кетопрофена.** 0,1 г состава растворяли в 0,1М растворе гидроксида натрия и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия, брали аликвоту 0,3 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 250-350 нм. Раствор сравнения – стандартный раствор кетопрофена. Оптическая плотность исследуемого раствора, при длине волны ( $\lambda$ ) 257 нм, равна 0,1895 (рис. 14).

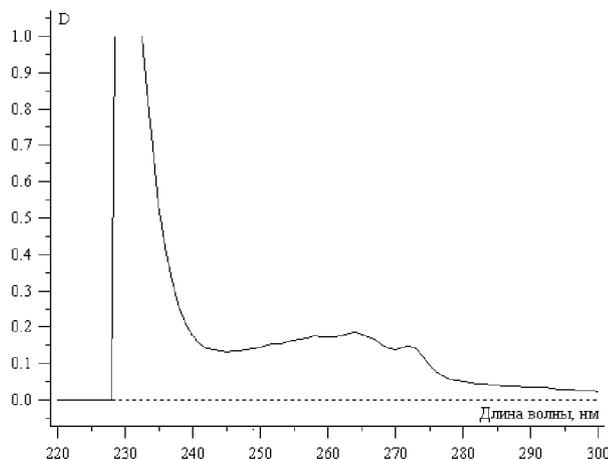


Рис. 14. УФ-спектр поглощения кетопрофена в 0,1М растворе NaOH

Содержание кетопрофена в исследуемой смеси определяем по формуле:



$$X = \frac{A_{\text{иссл}} \times m_{\text{ст}} \times W_{\text{иссл}} \times W_{1\text{иссл}} \times V_{\text{ст}} \times V_{1\text{ст}}}{A_{\text{ст}} \times m_{\text{иссл}} \times V_{\text{иссл}} \times W_{\text{ст}} \times W_{1\text{ст}}}, \quad (5)$$

где:  $A_{\text{иссл}}$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$A_{\text{ст}}$  – оптическая плотность стандартного образца кетопрофена;

$m_{\text{ст}}$  – масса стандартного образца кетопрофена;

$m_{\text{иссл}}$  – масса исследуемого раствора;

$W_{\text{иссл}}, W_{1\text{иссл}}$  – разведение исследуемого раствора;

$W_{\text{ст}}, W_{1\text{ст}}$  – разведение стандартного образца кетопрофена;

$V_{\text{иссл}}$  – объем аликвоты исследуемого раствора;

$V_{\text{ст}}, V_{1\text{ст}}$  – объем аликвоты стандартного образца кетопрофена.

Содержание кетопрофена в исследуемой смеси составляет 0,25 г (табл. 5).

Таблица 5

### Результаты количественного определения кетопрофена

$X(\%)$	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,25	0	0	$\bar{X} = 0,25$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,0001$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,0012$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,001$ $\varepsilon = 1,95\%$
0,24	0,01	0,0001	
0,26	-0,01	0,0001	
0,25	0	0	
0,26	-0,01	0,0001	
0,25	0	0	
0,24	0,01	0,0001	
$\bar{X} = 0,25$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,0001$	

Таким образом, разработанные УФ-спектрофотометрические методики пригодны для анализа определяемых соединений в смеси и могут быть использованы для анализа многокомпонентных лекарственных форм.

*Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., Государственный контракт № П1342 от 11 июня 2010 г., тема «Разработка отечественных многокомпонентных составов лекарственных форм анальгетиков».*

### Литература

1. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М., 1991.
2. Машковский, М.Д. Комбинированные анальгетики – жаропонижающие и противовоспалительные препараты / М.Д. Машковский // Хим.- фармац. журн. – 1995. – № 5. – С. 46-53.

## DEVELOPMENT OF NEW METHODS FOR DETERMINING THE COMPONENTS OF COMBINED ANALGESICS

**M.YU. NOVIKOVA**  
**D.I. PISAREV, O.O. NOVIKOV**  
**D.A. FADEEVA, N.N. POPOV**

*Belgorod National  
 Research University*

*e-mail: mnovikova@bsu.edu.ru*

A method for identification and quantification in a mixture of compounds such as ibuprofen, ketoprofen, paracetamol, drotaverine hydrochloride and caffeine was elaborated. The proposed method allows to determine each component of the mixture.

Key words: drug combinations, ibuprofen, ketoprofen, paracetamol, drotaverine hydrochloride, caffeine, UV-spectrophotometry