

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 543:615.2/.3

DOI 10.26456/vtsem2021.3.17

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА

К.С. Шачнева, Н.В. Баранова, М.А. Феофанова

Тверской государственной университет, Тверь

Подтверждено наличие п-ацетаминофена методами спектрофотометрическим и ИК-спектроскопии в лекарственных препаратах.

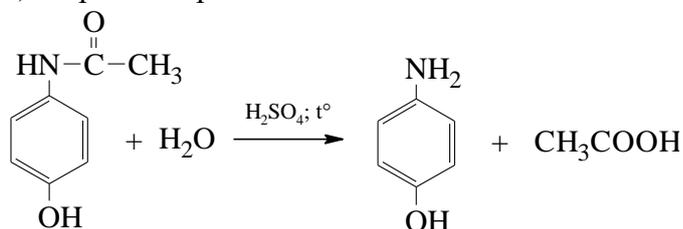
**Ключевые слова:** парацетамол, титрование, спектрофотометрия, ИК-спектроскопия.

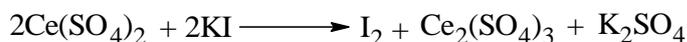
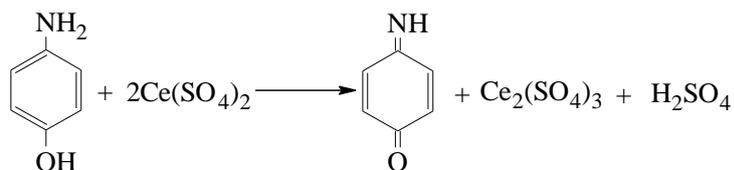
Контроль качества лекарственных препаратов – одна из главных проблем современного здравоохранения России. Несоответствие заявленной и фактической дозировки активного вещества в выпускаемых формах, а также фальсифицированные препараты могут повлечь за собой серьезные осложнения при лечении различных болезней [1].

В настоящей работе проведено исследование подлинности лекарственного нестероидного препарата парацетамол (п-ацетаминофен) следующих производителей: ОАО «Фармастандарт-Лексредства», АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление» и АО «Татхимфармпрепараты».

Субстанция п-ацетаминофена представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, хорошо растворимый в едких щелочах, в органических растворителях (этанол, ацетон, хлороформ), в диэтиловом эфире слегка растворим, в бензоле нерастворим, без запаха и горький на вкус. Парацетамол обладает жаропонижающим и болеутоляющим действием.

Количественный анализ выполняли обратным цериметрическим методом, основанный на предварительном кислотном гидролизе п-ацетаминофена и последующем окислении п-аминофенола избытком раствора  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ . Процесс протекает по схеме:





Точку эквивалентности устанавливали йодометрическим методом, добавляли 10%-ный раствор KI и титровали выделившийся йод 0.098 н. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (индикатор крахмал). Результаты приведены в табл. 1. Количество активного вещества в одной таблетке получено из расчета, что на 1 мл 0.098 н. раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  приходится 7,4 мг парацетамола [2].

Спектрофотометрия позволяет определить неизвестное вещество по максимуму поглощения соответствующему значению длины волны излучения, в зависимости от наличия хромофорных групп, которые проявляют способность к избирательному поглощению в УФ/вид-областях, а также от содержания ауксохромов [3].

Для спектрофотометрического определения готовили исследуемый раствор, 0.500 г навески препарата помещали в колбу на 100 мл и доводили дистиллированной водой до метки. 2 мл полученного раствора переносили в колбу на 100 мл и добавляли 10 мл 0.1 н раствора NaOH, доводили дистиллированной водой до метки. В качестве раствора сравнения использовали 0.01 н. раствор NaOH. Удельный коэффициент поглощения равен 715. Спектры снимали в УФ области в диапазоне длин волн от 220 до 280 нм [4]. В ходе спектрофотометрического анализа в УФ области было выяснено (рис.1), что максимальное поглощение парацетамола происходит при длине волны равной 257 нм [5].

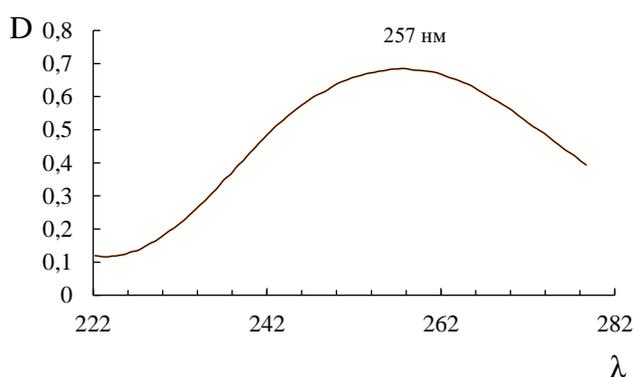


Рис. 1. УФ-спектр п-ацетаминифена (парацетамола)

Результаты количественного анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты количественного определения парацетамола

Методы исследования	Объекты исследования					
	Парацетамол «Фармастандарт-Лексредства»		Парацетамол «Производственная фармацевтическая компания Обновление»		Парацетамол «Татхимфарм-препараты»	
	$m_{\text{теор}}$ , Г	$m_{\text{пр}}$ , Г	$m_{\text{теор}}$ , Г	$m_{\text{пр}}$ , Г	$m_{\text{теор}}$ , Г	$m_{\text{пр}}$ , Г
Титриметрический	0.500	0.477 $\pm 0.028$	0.500	0.477 $\pm 0.011$	0.200	0.190 $\pm 0.011$
Спектро-фотометрический	0.500	0.474 $\pm 0.002$	0.500	0.473 $\pm 0.002$	0.200	0.188 $\pm 0.002$

ИК-спектроскопический анализ широко используется для количественного и качественного анализа лекарственных препаратов. По характеристическим полосам, группа атомов которых обладают одной и той же частотой поглощения можно судить о наличии той или иной функциональной группы в соединении.

ИК-спектроскопия позволяет отслеживать изменения в кристаллической структуре, то есть образование различных полиморфных форм. Это очень важно, так как полиморфные формы имеют разные физико-химические свойства (растворимость, размер и форму кристаллов, реакционную способность, гигроскопичность, термическую стабильность и т. д.), могут иметь разную биодоступность и влиять на стабильность лекарственной формы (например, твердость таблеток, сыпучесть порошковых смесей или гранул) [6].

ИК-спектроскопический анализ проводился на ИК-Фурье спектрометре фирмы Bruker и были получены ИК-спектры парацетамола в области 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

Путем сравнения полученных ИК-спектров с ИК-спектром стандартного образца (рис.2) был произведено соотнесение полос поглощения функциональных групп.

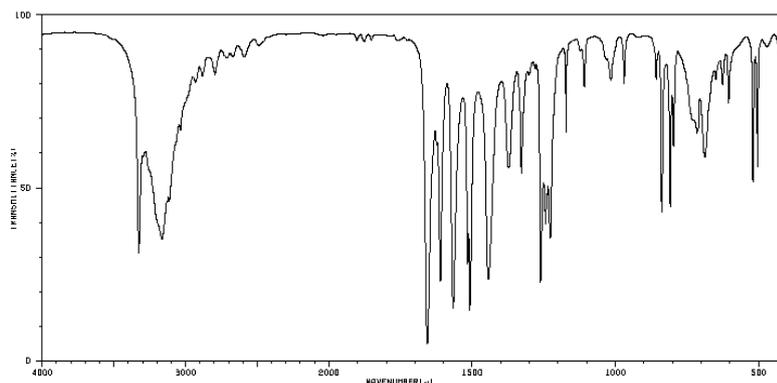


Рис. 2. ИК-спектр стандартного образца парацетамола [8]

Известно, что парацетамол существует в трех кристаллических модификациях: (I) – моноклинная, которая является самой стабильной формой при естественных условиях, (II) – ромбическая метастабильная, (III) – аморфная форма неустойчива и не имеет практического значения [7]. Форма I, молекулярный кристалл моноклинной модификации, является стабильной при естественных условиях. Однако она характеризуется низкой технологичностью, ей присуща сыпучесть, плохое смачивание и плохое растворение. Форма II, молекулярный кристалл ромбической модификации, легко подвергается пластической деформации, подходит для прямого прессования, хорошо растворяется. Форма I переходит в форму II при помощи кристаллизации при высоких давлениях, проводя сложные циклы «нагревание – охлаждение». В нормальных условиях ромбическая форма со временем переходит в моноклинную [8].

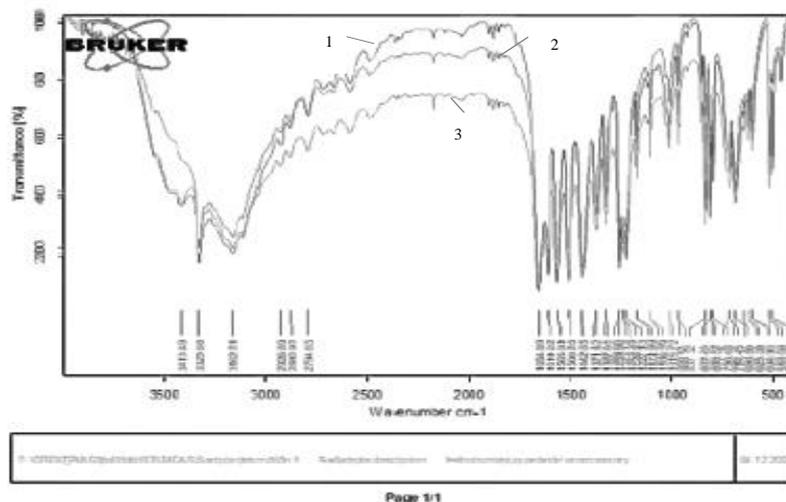


Рис. 3. ИК-спектры исследуемых образцов парацетамола. 1 – ИК-спектр парацетамола ОАО «Фармастандарт-Лексредства»; 2 – ИК-спектр парацетамола АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление»; 3 – ИК-спектр АО «Татхимфармпрепараты»

В полученных ИК-спектрах можно выделить характеристические полосы поглощения: валентные колебания  $\text{-CH}_3$  группы  $2926\text{ см}^{-1}$  и деформационные колебания  $1470\text{-}1430\text{ см}^{-1}$ ,  $1175\text{-}1165\text{ см}^{-1}$ ,  $1380\text{-}1370\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания  $\text{-C=O}$  группы  $1820\text{-}1650\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания  $\text{-NH}$  группы  $3500\text{-}3100\text{ см}^{-1}$  и деформационные колебания  $1580\text{-}1490\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания  $\text{Ar-NH-R}$  группы  $1350\text{-}1280\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания  $\text{-OH}$  группы  $3636\text{-}3150\text{ см}^{-1}$  и деформационные колебания  $1450\text{-}1200\text{ см}^{-1}$ ,  $<700\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания ароматического кольца  $3080\text{-}3030\text{ см}^{-1}$ ,  $1625\text{-}1575\text{ см}^{-1}$  и деформационные колебания  $1225\text{-}1175\text{ см}^{-1}$ ,  $1125\text{-}1090\text{ см}^{-1}$ ,  $860\text{-}800\text{ см}^{-1}$  [9].

Формы I и II связаны явлением полиморфизма поэтому фундаментальные черты спектров практически одинаковы. Тем не менее различие наблюдается в амидных валентных колебаниях. Из-за чего спектр формы II смещается в сторону высоких частот [10].

Сдвигов в области валентных и деформационных колебаний не наблюдалось. В результате механического воздействия (перетираия) моноклинная (I) форма не переходила в ромбическую (II).

На основании сравнительного анализа ИК-спектров подтвердили наличие моноклинной (I) формы п-ацетаминофена во всех образцах.

#### **Выводы:**

1. Определено количественное содержание парацетамола во всех образцах.

2. Получены УФ-спектры и ИК-спектры парацетамола различных производителей.

3. Экспериментально выявлено наличие п-ацетаминофена в лекарственных средствах.

4. Фальсифицированных препаратов среди исследуемых образцов (ОАО «Фармастандарт-Лексредства», АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление» и АО «Татхимфармпрепараты») не обнаружено.

#### **Список литературы**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1-3. М.; 2015.
2. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия. М: РАМН, 2004. 662 с.
3. Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Андрианова Я.В. Физические методы исследования Тверь: ТвГУ, 2020 292 с.
4. Сливкин А.И., Брежнева Т.А. Практикум по фармацевтической химии. Воронеж: ВГУ, 2006.– 121 с.
5. Жерносек А.К. Фармацевтическая химия. Практическое руководство. Часть I. Учебно-методическое пособие Витебск: ВГМУ, 2010. 198 с.
6. Jan Muselik. Aplikace blízké infračervené spektroskopie ve farmaceutické analýze/Chem. Listy. Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta,

- Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42. 2012. –P. 10-15.
7. Di Martino, P. Conflant, M. Drache, J.-P. Huvenne, A.-M. Guyot-Hermann. Preparation and physical characterization of forms H and HI of paracetamol // Journal of Thermal Analysis. 1997. V. 48. P. 447–458.
  8. Беляев А.П., Рубец В.П., Антипов В.В. и др. Устойчивость лекарственной формы парацетамола, сформированной на основе молекулярных кристаллов ромбической модификации // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. Т.22. №1. С.162 – 164.
  9. Саушкина А.С. Идентификация некоторых лекарственных препаратов сложного состава, содержащих парацетамол методом ИК-спектроскопии // Фармация и фармакология. 2017. Т.5. №1. С.12 – 22.
  10. Беляев А.П., Рубец В.П., Антипов В.В. Калориметрическое получение лекарственной формы парацетамола // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. Т.19. №2. С.62 – 64.

*Об авторах:*

ШАЧНЕВА Кристина Сергеевна – студентка 1 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, г. Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: [kristiana.shachneva.98@gmail.com](mailto:kristiana.shachneva.98@gmail.com)

БАРАНОВА Надежда Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, г. Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: [nbaranova78@mail.ru](mailto:nbaranova78@mail.ru)

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – кандидат химических наук, доцент, декан химико-технологического факультета Тверского государственного университета, г. Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: [m000371@mail.ru](mailto:m000371@mail.ru).

## PHYSICAL AND CHEMICAL INVESTIGATION OF THE AUTHENTICITY OF PARACETAMOL

**K.S. Shachneva, N.V. Baranova, M.A. Feofanova**

Tver State University, Tver

The presence of p-acetaminophen was confirmed by spectrophotometric and IR-spectroscopy methods in medicinal preparations.

**Keywords:** paracetamol, titration, spectrophotometry, IR-spectroscopy.