

DOI: 10.17516/1998-2836-0285

УДК 615.014.47:543.422.3–76:51–37

## **Quantitative Determination of the Concentration of Medicinal Substances in Citramon Tablets by the Method of Differentiation of Absorption Spectra by Chebyshev Polynomials**

**Tatyana N. Tsokova\* and Lyudmila I. Kotlova**

*Tyumen State Medical University*

*Tyumen, Russian Federation*

Received 25.11.2021, received in revised form 16.02.2022, accepted 07.04.2022

**Abstract.** The effectiveness of using quantitative analysis of the components of Citramon – P tablets from different manufacturers by differentiating UV absorption spectra by Chebyshev polynomials has been studied. The criteria for its successful application have been established. A method of dilution of Citramon tablets has been developed, solvents have been selected for qualitative and quantitative analysis of samples. A linear relationship between the coefficients of optimal polynomials and the concentration for each component of the mixture at the points of maximum absorption is revealed. The equations of calibration graphs are found, the conditions of their use are discussed.

**Keywords:** citramone, acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine, UV absorption spectra, method of differentiation of absorption spectra, polynomial differentiation.

*Citation:* Tsokova, T.N. and Kotlova, L.I. Quantitative determination of the concentration of medicinal substances in Citramon tablets by the method of differentiation of absorption spectra by Chebyshev polynomials. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*, 2022, 15(2), 206–213. DOI: 10.17516/1998-2836-0285

# Количественное определение концентрации лекарственных веществ в таблетках цитрамона методом дифференцирования спектров поглощения полиномами Чебышева

Т. Н. Цокова, Л. И. Котлова

*Тюменский государственный медицинский университет  
Российская Федерация, Тюмень*

**Аннотация.** Изучена эффективность использования количественного анализа компонентов таблеток «Цитрамон – П» от разных производителей методом дифференцирования УФ-спектров поглощения полиномами Чебышева. Установлены критерии его успешного применения. Разработана методика разведения таблеток цитрамона, подобраны растворители для проведения качественного и количественного анализа образцов. Выявлена линейная зависимость между коэффициентами оптимальных полиномов и концентрацией для каждого компонента смеси в точках максимального поглощения. Найдены уравнения градуировочных графиков, обсуждены условия их использования.

**Ключевые слова:** цитрамон, кислота ацетилсалициловая, парацетамол, кофеин, УФ-спектры поглощения, метод дифференцирования спектров поглощения, полиномиальное дифференцирование.

Цитирование: Цокова, Т. Н. Количественное определение концентрации лекарственных веществ в таблетках цитрамона методом дифференцирования спектров поглощения полиномами Чебышева / Т. Н. Цокова, Л. И. Котлова // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2022, 15(2). С. 206–213. DOI: 10.17516/1998-2836-0285

## Введение

В фармацевтическом анализе всегда была актуальной задача определения количественного состава смесей. Использование спектрального анализа для этих целей затрудняется тем, что полосы поглощения лекарственных веществ в смеси перекрываются. Появляются работы, в которых авторы предлагают применять вычисление производных от спектров поглощения, что позволяет определять состав препаратов смеси по максимумам производных спектров поглощения [1–3]. Для количественного определения лекарственных препаратов в смесях используют метод Фирордта. Использование метода Фирордта для двух и реже для трехкомпонентных смесей требует соблюдения аддитивности светопоглощения, которое в смесях часто не выполняется из-за взаимодействия компонентов смеси друг с другом, рН-среды и других внешних факторов [4]. Иногда содержание одного вещества в смеси может на порядок превышать содержание другого. Метод Фирордта в этом случае приведет к большой погрешности.

Применение метода производных УФ-спектроскопии в количественном анализе не требует проверки аддитивности, а главное, возможно описать полосы поглощения лекарственного

препарата полиномами различных степеней [5]. Подбор оптимального полинома для спектра поглощения смеси соответствует дифференцированию полиномиальной функции. Если спектр поглощения – это полином  $m$ -го порядка, то из-за взаимодействия компонентов или других факторов степень полинома будет увеличенной. На каждом шаге дифференцирования степень полинома уменьшается, что позволяет устранять влияния неучтенных факторов на спектр поглощения и в результате получать оптимальный полином  $m$ -го порядка. Предложенный метод относится к методам численного дифференцирования. Метод позволяет быстро и точно получать производные от спектров поглощения (полином) любого порядка.

Целью работы было продемонстрировать эффективность использования дифференцирования спектров поглощения полиномиальным методом для определения концентрации лекарственных веществ в таблетках цитрамона от разных производителей, разработать методику разведения цитрамона, подобрать растворитель, выявить оптимальные концентрации градуировочных графиков.

Вычисление производных высокого порядка от спектров поглощения растворов таблеток можно осуществить с помощью компьютерной программы [6].

### Материалы и методы

*В работе использовали следующие материалы:*

1. «Цитрамон – П» – таблетки производства АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ», г. Казань (серия 550920, годен до 10.2024). Масса одной таблетки содержит кислоты ацетилсалициловой 240 мг, парацетамола 180 мг, кофеина 30 мг. – Т№ 1.

2. «Цитрамон – П» – таблетки производства АО «МЕДИСОРБ», г. Пермь (серия 39042020, годен до 05.2024). Масса одной таблетки содержит кислоты ацетилсалициловой 240 мг, парацетамола 180 мг, кофеина 30 мг. – Т№ 2.

3. «Цитрамон – П» – таблетки производства ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», г. Хабаровск (серия 440920, годен до 09.2024). Масса одной таблетки содержит кислоты ацетилсалициловой 240 мг, парацетамола 180 мг, кофеина 30 мг. – Т№ 3.

4. «Цитрамон – П» – таблетки производства АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», г. Новосибирск (серия 11120, годен до 12.2024). Масса одной таблетки содержит кислоты ацетилсалициловой 240,00 мг, парацетамола 180 мг, кофеина 27,50 мг. – Т№ 4.

5. Модельные смеси «Цитрамон – П» были приготовлены из соответствующих требованиям фармакопейной статьи фармацевтических субстанций – кислота ацетилсалициловая – (ФС 2.1.0006.15); парацетамол – (ФС 2.1.0154.18); кофеин – (ФС 2.1.0116.18).

6. В качестве растворителя использован 98 %-ный этанол и хлористоводородная кислота, х.ч. (Сигма Тек, Россия), (HNaI – 0,01 моль/л), (ГОСТ 3118–78).

*В работе использовали оборудование:*

Спектрофотометр СФ-2000–02 (ООО ОКБ «Спектр», серийный номер 090055, 09.2009).

*Методика приготовления растворов для спектрального анализа*

1) По 10 таблеток цитрамона от каждого производителя растирали и взвешивали на аналитических весах для определения средней массы одной таблетки: Т№ 1 (0,4990 г), Т№ 2 (0,5060 г), Т№ 3 (0,5200 г), Т№ 4 (0,5010 г).

2) Точные навески порошка из 10 растертых таблеток (около 0,4900 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяли в 50 мл растворителя (98 %-ный этанол и хлористоводородная кислота (HNaI-0,01 моль/л), разведенные в пропорции 1:10). Смесь перемешивали, доводили до метки, нагревали и фильтровали. Первые порции фильтрата отбрасывали. 1 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем до метки этим же растворителем (растворы А).

*Методика приготовления растворов для построения градуировочных графиков*

3) Точные навески кислоты ацетилсалициловой (около 0,24 г), парацетамола (около 0,18 г), кофеина (около 0,03 г), фармакопейной чистоты, растворенные в 98 %-ном этаноле и 0,01 моль/л хлористоводородной кислоты (в соотношении 1:10), растворялись и разбавлялись данным растворителем до концентраций, указанных в табл. 2.

4) Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре (СФ-2000) в диапазоне от 200 до 380 нм, с шагом 2 нм и для каждого раствора повторяли три раза.

5) Вычисление производных от спектров поглощения осуществляли с использованием компьютерной программы [6].

### Результаты и обсуждение

Средняя масса одной таблетки, масса навесок, используемых для исследования, а также пересчитанная масса лекарственного вещества в навеске представлены в табл. 1.

Для проведения спектрального анализа растворы А разбавляли еще в 150 раз растворителем (98%-ный этанол и хлористоводородная кислота (HNaI-0,01 моль/л), разведенные в пропорции 1:10). При снятии УФ-спектров поглощения в диапазоне от 200 до 380 нм оптические плотности растворов таблеток № 1, № 2, № 3 и № 4 не превышали 1, что является обязательным условием спектрального анализа.

Метод дифференцирования спектров поглощения полиномами Чебышева с целью определения концентрации компонентов в смеси описан в наших ранних работах [5] и проверен на модельной смеси таблеток цитрамона. Было показано, что максимальному поглощению соответствуют длины волн: для кислоты ацетилсалициловой  $222 \pm 2$  нм, для парацетамола  $240 \pm 2$  нм, для кофеина  $272 \pm 2$  нм. Данные вещества будут находиться в одной смеси, тогда спектральным анализом нельзя определить вклад каждого компонента в спектр поглощения, т.к. полосы по-

Таблица 1. Массы лекарственных препаратов, взятых для анализа

Table 1. Masses of drugs taken for analysis

| Таблетки «Цитрамон – П» от разных производителей | Средняя масса таблеток, г | Масса навески, взятая для разведения, г | Исходная масса вещества в навеске, г |         |             |
|--|---------------------------|---|--------------------------------------|---------|-------------|
|  |                           |   | аспирин                              | кофеин  | парацетамол |
| Таблетки № 1                                     | 0,4990                    | 0,5030                                  | 0,2417                               | 0,03023 | 0,1813      |
| Таблетки № 2                                     | 0,5060                    | 0,4670                                  | 0,2210                               | 0,02763 | 0,1658      |
| Таблетки № 3                                     | 0,5200                    | 0,4970                                  | 0,2294                               | 0,02867 | 0,1720      |
| Таблетки № 4                                     | 0,5010                    | 0,4960                                  | 0,2379                               | 0,02726 | 0,1784      |

глощения будут перекрыты. В этом случае можно использовать дифференцирование спектров поглощения полиномиальным методом.

Вычисление производных от спектров поглощения в области 210–310 нм полиномиальным методом каждого раствора таблеток показало, что оптимальной производной для всех спектров этого лекарственного препарата является производная 9-го порядка (полином 9-го порядка). Например, для образца Т№ 4 уравнение полинома 9-го порядка, соответствующее минимальной погрешности –

$$D^*(\lambda) = -0,084867 + (9,09E-03)\lambda^1 + (6,60E-04)\lambda^2 - (1,43E-04)\lambda^3 + (8,86E-06)\lambda^4 - (2,71E-07)\lambda^5 + (4,46E-09)\lambda^6 - (3,78E-11)\lambda^7 + (1,28E-13)\lambda^8, \text{ где } \lambda = 1, 2, 3, \dots, n.$$

Концентрации вещества в препаратах «Цитрамон – П» находили по градуировочным графикам. Результаты вычислений размещены в табл. 2. Для построения градуировочных гра-

Таблица 2. Градуировочные графики и уравнения регрессии для нахождения концентраций вещества в таблетках «Цитрамон-П»

Table 2. Calibration graphs and regression equations for finding concentrations of the substance in «Citramon-P» tablets

|                       |  |                 |   |
|-----------------------|--|-----------------|---|
| Аспирин<br>222 нм     |  |                 | Для кислоты ацетилсалициловой (222 нм) –<br>$Y^*_9 = -1716,25 + 5,9E^{+12} \cdot C$ ;<br>$Y^*_9 = -1716,25 - 5896411335626,25 \cdot C(\%)$<br>Стандартная погрешность $\Delta Y^*_9 = 2 \cdot 10^3$<br>Коэффициент корреляции = -0,99 |
| Калибровочные смеси   | $Y^*_9$ – значения полинома 9-го порядка | Концентрация, % |   |
| 1                     | -6,72E+09 (-6721911000)                  | 0,00114         |   |
| 2                     | -7,08E+09 (-7075696000)                  | 0,00120         |   |
| 3                     | -1,06E+10 (-10613540000)                 | 0,00180         |   |
| 4                     | -1,42E+10 (-14151390000)                 | 0,00240         |   |
| Парацетамол<br>240 нм |  |                 | Для парацетамола (242 нм) –<br>$Y^*_9 = 896,8186 + 1,98E^{+12} \cdot C$ ;<br>$Y^*_9 = 896,8186 + 1981862061718 \cdot C(\%)$<br>Стандартная погрешность $\Delta Y^*_9 = 4 \cdot 10^3$<br>Коэффициент корреляции = 0,99                 |
| Калибровочные смеси   | $Y^*_9$ – значения полинома 9-го порядка | Концентрация, % |   |
| 1                     | 1,69E+09 (1694494000)                    | 0,00086         |   |
| 2                     | 1,78E+09 (1783678000)                    | 0,00090         |   |
| 3                     | 2,68E+09 (2675510000)                    | 0,00135         |   |
| 4                     | 3,57E+09 (3567355000)                    | 0,00180         |   |
| Кофеин<br>272 нм      |  |                 | Для кофеина (272 нм) –<br>$Y^*_9 = 693,0353 + 1,09E^{+13} \cdot C$ .<br>$Y^*_9 = 693,0353 + 10891961134995,70 \cdot C(\%)$<br>Стандартная погрешность $\Delta Y^*_9 = 1,5 \cdot 10^2$<br>Коэффициент корреляции = 0,99                |
| Калибровочные смеси   | $Y^*_9$ – значения полинома 9-го порядка | Концентрация, % |   |
| 1                     | 1,55E+09 (1552105000)                    | 0,000143        |   |
| 2                     | 1,63E+09 (1633795000)                    | 0,000150        |   |
| 3                     | 2,45E+09 (2450692000)                    | 0,000230        |   |
| 4                     | 3,27E+09 (3267589000)                    | 0,000300        |   |

фигов использовали модели таблеток «Цитрамон – П», которые разбавляли растворителем в соответствующих концентрациях. В табл. 2 указаны полученные концентрации компонентов в калибровочной смеси после разведения.  $Y^*_9$  – значения коэффициентов оптимального полинома 9-го порядка смеси в точках 222, 242, 272 нм. Концентрация компонента калибровочной смеси указана в % концентрации. Значения коэффициентов полинома, получаемые по компьютерной программе, нельзя округлять, чтобы не увеличивать погрешность вычисления концентрации компонентов смеси. Для каждого из четырех калибровочных растворов определяли значения оптимальной производной в точках максимума поглощения каждого компонента смеси. Оптимальная производная 9-го порядка, (выбиралась по минимальной ошибке  $\sigma$ ) наблюдалась для всех калибровочных растворов. Это важное условие для приготовления растворов калибровочного графика.

Полученные уравнения линейной регрессии для каждого лекарственного вещества в таблетках цитрамона служат для определения концентрации их в данной смеси. Концентрации компонентов исследуемой смеси должны быть в диапазоне, которые были использованы для построения калибровочных графиков (табл. 2), это главное условие данного метода – оптимальные полиномы должны быть одного порядка. Если при разведении исследуемого раствора концентрация компонента в смеси будет отличаться от концентрации компонента в калибровочной смеси, степень оптимального полинома будет не 9-го порядка и расчеты концентрации – неточными. В табл. 3 показаны результаты расчетов концентрации лекарственного вещества в таблетках с помощью градуировочных графиков.  $Y^*_9$  – значения коэффициентов оптимального полинома 9-го порядка исследуемой смеси в точках, соответственно, для аспирина (222 нм), для парацетамола (242 нм), для кофеина (272 нм). Концентрация каждого компонента смеси указана в % концентрации.

Сравнение исходных масс лекарственных препаратов в навеске и рассчитанные массы с учетом разведения в таблетках от разных производителей приведены в табл. 4.

Анализируя полученные результаты (табл. 4), можно сделать вывод, что масса кислоты ацетилсалициловой, масса парацетамола, масса кофеина в таблетках № 1, № 2, № 3, № 4 от раз-

Таблица 3. Зависимость значений коэффициентов оптимального полинома 9-го порядка смеси от концентрации лекарственного вещества в них

Table 3. Dependence of the values of the coefficients of the optimal polynomial of the 9th order of the mixture on the concentration of the medicinal substance in them

| Таблетки «Цитрамон-П» от разных производителей | Аспирин                      |         | Парацетамол                  |          | Кофеин                       |          |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|----------|------------------------------|----------|
|  | $Y^*_9$                      | C, %    | $Y^*_9$                      | C, %     | $Y^*_9$                      | C, %     |
| Таблетки № 1                                   | -1,11E+10                    | 0,00189 | 2,91E+09                     | 0,001469 | 2,53E+09                     | 0,000233 |
| Таблетки № 2                                   | -9,33E+09                    | 0,00158 | 2,70E+09                     | 0,001365 | 2,25E+09                     | 0,000206 |
| Таблетки № 3                                   | -1,06E+10                    | 0,00179 | 2,81E+09                     | 0,001418 | 2,50E+09                     | 0,000230 |
| Таблетки № 4                                   | -1,12E+10                    | 0,00190 | 2,91E+09                     | 0,001467 | 2,56E+09                     | 0,000235 |
|  | Стандартная погрешность C, % | 0,00005 | Стандартная погрешность C, % | 0,000002 | Стандартная погрешность C, % | 0,000004 |

Таблица 4. Сравнение расчетных и исходных значений масс лекарственных веществ в таблетках разных производителей, содержащихся в приложениях, используемых для исследования

Table 4. Comparison of calculated and initial values of the masses of medicinal substances in tablets from different manufacturers contained in the attachments used for the study

| Таблетки «Цитрамон-П» от разных производителей | Исходная масса аспирина в навеске, мГ | Расчетанная масса аспирина в навеске, мГ | Исходная масса парацетамола в навеске, мГ | Расчетанная масса парацетамола в навеске, мГ | Исходная масса кофеина в навеске, мГ | Расчетанная масса кофеина в навеске, мГ |
|--|---------------------------------------|--|---|--|--------------------------------------|---|
| Таб.№ 1  | 242 ± 12                              | 246 ± 4                                  | 181 ± 12                                  | 191 ± 0,3                                    | 30 ± 1                               | 30 ± 0,5                                |
| Таб.№ 2  | 221 ± 11                              | 206 ± 4                                  | 166 ± 8                                   | 177 ± 0,3                                    | 28 ± 1                               | 27 ± 0,5                                |
| Таб.№ 3  | 229 ± 11                              | 233 ± 4                                  | 172 ± 9                                   | 184 ± 0,3                                    | 29 ± 1                               | 30 ± 0,5                                |
| Таб.№ 4  | 238 ± 12                              | 246 ± 4                                  | 178 ± 9                                   | 191 ± 0,3                                    | 27 ± 1                               | 31 ± 0,5                                |

ных производителей входят в интервалы (5 % погрешности) массы лекарственных веществ в навесках, взятых для исследования, с учетом навески [7].

### Заключение

1. Разработана методика разведения таблеток «Цитрамон – П», подобраны растворители, выявлены оптимальные концентрации градуировочных графиков.
2. Найдены уравнения градуировочных графиков для каждого компонента таблеток «Цитрамон-П».
3. Метод дифференцирования полиномами Чебышева спектров поглощения смеси лекарственных веществ позволяет определить концентрацию лекарственных препаратов в смеси с высокой точностью.
4. Дифференцирование спектра поглощения полиномиальным методом смеси лекарственного препарата позволяет найти уравнение спектра поглощения в виде полинома «m»-го порядка.
5. Проведенное исследование по количественному содержанию кислоты ацетилсалициловой, парацетамола, кофеина таблеток «Цитрамон – П» можно рекомендовать для анализа качества лекарственных препаратов, производимых разными фирмами.

### Список литературы / References

1. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Саушкина А.С., Клочков С.В. Количественное определение лекарственных веществ в смесях методом производной спектрофотометрии. *Современные методы анализа фармацевтических препаратов 1988*. Т. XXVI, 7–9. [Belikov, V.G., Vergejchik E.N., Saushkina A. S., Klochkov S. V. Quantitative determination of medicinal substances in mixtures by derivative spectrophotometry. *Modern methods of analysis of pharmaceutical preparations 1988*. Vol. XXVI, 7–9. (In Russ.)]
2. Федерякина А.С., Родионова Р.А. Применение производной спектрофотометрии для количественного определения действующих веществ лекарственного средства «Параскофен». *Вестник фармации 2009*. Т. 44(2), 31–42. [Federjakina A. S., Rodionova R. A. The use of derivative spectrophotometry for the quantitative determination of the active substances of the drug “Paraskofen”. *Bulletin of Pharmacy 2009*. Vol. 44(2), 31–42. (In Russ.)]

3. Шорманов В. К., Андреева Ю. В., Герасимов Д. А. Применение производной спектрофотометрии для определения флутамида в таблетках. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация* 2014. Т. 28(24), 231–234. [Shormanov V.K., Andreeva Ju.V., Gerasimov D.A. The use of derivative spectrophotometry for the determination of flutamide in tablets. *Scientific Bulletin of the Belgorod State University. The medicine. Pharmacy* 2014. Vol. 28(24), 231–234. (In Russ.)]

4. 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), 25–33. [Vlasova I. V., Vershinin V. I., Cjupko T. G. Methodology for Spectrophotometric Analysis of Mixtures of Organic Compounds. The problem of non-additivity of light absorption. *Journal of Analytical Chemistry* 2011. Vol. 66(1), 25–33. (In Russ.)]

5. Цокова Т. Н., Котлова Л. И., Прокофьева Н. Г., Захаров С. Д. Метод дифференцирования спектров поглощения для качественного анализа трехкомпонентной смеси лекарственного препарата. *Университетская медицина Урала* 2019. Т. 4, 56–58. [Tsokova T.N., Kotlova L.I., Prokofieva N.G., Zakharov S.D. A method for differentiating absorption spectra for the qualitative analysis of a three-component mixture of a medicinal product. *University medicine of the Urals* 2019. Vol. 4, 56–58. (In Russ.)]

6. Свидетельство № 2020660335. Цокова Т. Н., Котлова Л. И. Автоматизированный способ разделения полос поглощения при спектрофотометрическом анализе лекарственных смесей. Оpubл. 02.09.2020. [Certificate No. 2020660335. Tsokova T.N., Kotlova L.I. Automated method of separation of absorption bands in the spectrophotometric analysis of medicinal mixtures. Date of publication 02.09.2020). (In Russ.)]

7. Государственная фармакопея Российской Федерации. *Электронный ресурс-XIV* 2018. Т. 4. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Electronic resource-XIV* 2018. Vol. 4. Access mode: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (In Russ.)]