

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Платонова Н.А., Рязанцев М.А., 2016
УДК 615.212.3.074
DOI:10/23888/НМЖ201646-11

**АНАЛИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ
ПАРАЦЕТАМОЛА И ЕГО СОСТАВ В ТАБЛЕТКАХ «ЦИТРАМОН-П»**

Н.А. ПЛАТОНОВА, М.А. РЯЗАНЦЕВ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Предлагаемые аналитические методики определения парацетамола по реакции образования азокрасителя и реакции нитрования позволяют определять парацетамол и его в составе таблеток «Цитрамон-П» в присутствии других ингредиентов, входящих в состав таблеток. Доказательство специфичности методик получено при анализе модельной смеси фармацевтических субстанций, входящих в состав таблеток «Цитрамон-П».

Ключевые слова: парацетамол, таблетки «Цитрамон-П», определение подлинности.

**ANALYTICAL ASPECTS FOR DETERMINING THE AUTHENTICITY
OF PARACETAMOL AND ITS PRESENCE IN «CITRAMON-P» TABLETS**

N.A. PLATONOVA, M.A. RYAZANTSEV

Ryazan State Medical University, Visocovoltynaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

The suggested analytical methods for determining Paracetamol using the reaction of azodye formation and nitration reaction make it possible to determine the authenticity of Paracetamol and its presence in «Citramon-P» tablets as well as the presence of other ingredients. The specificity of those techniques is proved during the analysis of model mixture of pharmaceutical substances present in «Citramon-P» tablets.

Keywords: Paracetamol, «Citramon-P» tablets, the determination of authenticity.

Проблема фальсификации лекарственных средств известна человечеству уже как минимум 2000 лет. Однако лишь в конце XX столетия фальсификация медикаментов превратилась в глобальную проблему и актуальна в настоящее время во всем мире. Вопросы экономической безопасности в фармации рассмотрены в ряде работ [1, 2]; фальсификация лекарст-

венных средств тоже относится к экономической безопасности, так как наносит вред здоровью людей, что увеличивает общие затраты бюджета страны в области здравоохранения (больничные листы, койко-места в стационарах, смертность населения, в том числе, трудоспособного).

Организация работы, направленной на предотвращение поступления фальсифици-

рованных и недоброкачественных лекарственных средств, и контроль за своевременным изъятием из обращения и уничтожением в случае их поступления, является одним из основных направлений совершенствования системы лекарственного обеспечения.

Парацетамол находит широкое применение в медицинской практике как противовоспалительное средство и входит в состав ряда комбинированных лекарственных средств, например, таких как таблетки «Цитрамон-П». Наряду с терапевтическим эффектом парацетамол при передозировках оказывает токсическое действие на организм. Он может служить причиной нарушений работы печени, кровеносной системы и почек.

В связи с этим контроль качества препаратов, содержащих парацетамол очень актуален. В литературе [3] предлагается методика количественного определения парацетамола в фармацевтической субстанции и биологических объектах спектрофотометрическим методом в видимой области.

Анализ литературы, посвященный определению подлинности фармацевтической субстанции парацетамола, показывает, что, исходя из химических свойств структуры, не все возможные реакции использовались для его идентификации.

Согласно фармакопейной статьи предприятия «Нижфарм» парацетамол в таблетках «Цитрамон-П» определяют в водном извлечении по реакции с раствором железа хлорида (III).

Предлагаемые нами методики определения подлинности парацетамола в таблетках «Цитрамон-П» позволяют его определять в присутствии других ингредиентов, входящих в состав таблеток не используя процесс извлечения и фильтрации.

Цель исследования

Разработка методики определения подлинности парацетамола и его в таблетках «Цитрамон-П» с целью выявления возможного фальсифицированного лекарственного средства «Цитрамон-П».

Материалы и методы

Объектами исследования являлись – фармацевтическая субстанция парацета-

мола [4] и таблетки «Цитрамон-П», производителя ОАО «Нижфарм». Для выполнения экспериментов использовали растворители и реактивы, имеющие квалификацию «химически чистый».

Кроме этого, в работе использовали фармацевтические субстанции, входящие в состав таблеток «Цитрамон-П»: ацетилсалициловую кислоту [5], кофеин [6], удовлетворяющие требованиям соответствующих фармакопейных статей.

Методики. I. К 0,02 г фармацевтической субстанции парацетамола или 0,06 г растертых таблеток «Цитрамон-П» добавляют 2 мл воды очищенной, 1 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 0,01 г кристаллического натрия нитрита, смесь в пробирке нагревают в течение 30 секунд до появления оранжевого – красного окрашивания.

II. В одну выпарительную чашку помещали несколько кристалликов фармацевтической субстанции парацетамола, а в другую выпарительную чашку несколько кристалликов растертых таблеток «Цитрамон-П», затем смачивали субстанции 2-4 каплями концентрированной азотной кислотой. Моментально появлялось оранжево-красное окрашивание.

Результаты и их обсуждения

Парацетамол N-(4-гидрофенил) ацетамид гидролизует по ацетамидной группе под действием кислот и щелочей с образованием первичной ароматической аминогруппы.

Для первичной ароматической аминогруппы характерна реакция образования соли диазония под действием натрия нитрита в кислой среде, а затем взаимодействие ее с β-нафтолом, в результате которого образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета.

Поскольку парацетамол содержит в структуре и фенольный гидроксил, то, мы предположили, что возможно получение азокрасителя без использования β-нафтола, так как парацетамол может вступать в реакцию диазотирования и азосочетания сам с собой (рис. 1). Для этого к исследуемой фармацевтической субстанции па-

рацетамола и порошка растертых таблеток «Цитромон-П» добавили кристаллический порошок натрия нитрита и разведенную хлористоводородную кислоту, смесь нагревали в течение 30 секунд до появления оранжево-красного окрашивания. Предел обнаружения фармацевтической субстанции парацетамола и его в составе таблеток «Цитромон-П» составляет 0,01 г/мл. Для определения предела обнаружения фармацевтической субстанции парацетамола в таблетках «Цитромон-П» исходили сразу из предела обнаружения фармацевтической субстанции парацетамола, рассчитав массу таблетки необходимой для анализа:

$$m_{\text{таблетки}} = 0,55 \text{ г} \cdot m_{\text{парацетамола в таблетках «Цитромон-П»}} = 0,18 \text{ г}$$

Следовательно, для подтверждения предела обнаружения парацетамола в таблетках необходимо было взять массу таблетки 0,06 г, что и было подтверждено экспериментально.

Нами также предполагалось, что парацетамол может нитроваться по бензольному кольцу под действием концентрированной азотной кислоты.

Азотная кислота является не только нитрующим агентом, но также и окислителем, наличие ацетаминогруппы защищает ароматическое кольцо от окисления.

Нитрование проходит быстро при комнатной температуре вследствие того, что ацетаминогруппа снижает реакционную способность ароматического кольца. Нитрование протекает в реакциях электрофильного замещения в ароматическом ряду в соответствии с орто – ориентацией, так как пара – положение в парацетамоле занято гидроксилем. В результате реакции могут образовываться N-(2-нитро-4-гидроксифенил)ацетамид(I) и N-(2,6-динитро-4-гидроксифенил)ацетамид(II) (рис. 2).

Литература

1. Кузнецов Д.А. Правовые аспекты фармацевтической экономической безопасности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2009. №4. С. 129-136.

Предлагаемые аналитические методики определения подлинности парацетамола и его в составе таблеток «Цитромон-П» оцениваются следующими валидационными характеристиками:

- специфичность;
- повторяемость;
- воспроизводимость;
- предел обнаружения;

Специфичность заключается в том, что предлагаемые аналитические реакции позволяют определять наличие парацетамола в пробе в присутствии других ингредиентов, входящих в состав таблеток «Цитромон-П». Доказательство специфичности методики получено при анализе модельной смеси субстанций, входящих в состав таблеток «Цитромон-П».

Подлинность парацетамола в модельной смеси и таблетках «Цитромон-П» устанавливали в сравнение со стандартным образцом парацетамола – фармацевтической субстанцией, отвечавшей требованиям нормативно-технической документации.

Повторяемость и воспроизводимость определялись в 3 порциях и 3 повторах.

Согласно требованиям валидации [7], методики проверки подлинности характеризуются только специфичностью, но для случаев недовложения фармацевтической субстанции при возможной фальсификации нами приведена и характеристика «предел обнаружения».

Выводы

Разработаны методики определения подлинности фармацевтической субстанции парацетамола и его в составе таблеток «Цитромон-П» аналитическими реакциями: образования азокрасителя и нитрования бензольного кольца, позволяющими определять парацетамол в составе таблеток «Цитромон-П», исключая процесс извлечения и фильтрации.

Конфликт интересов отсутствует.

2. Кузнецов Д.А. Техничко-технологические аспекты фармацевтической экономической безопасности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №3. С. 142-147.

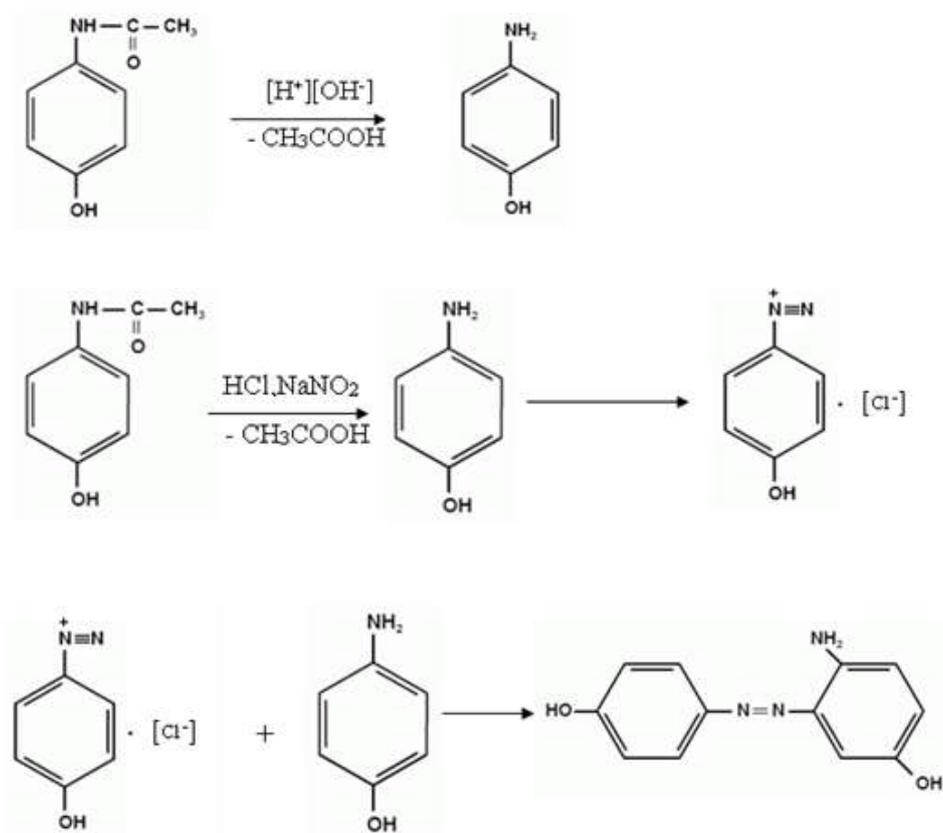


Рис. 1. Схема реакции образования азокрасителя

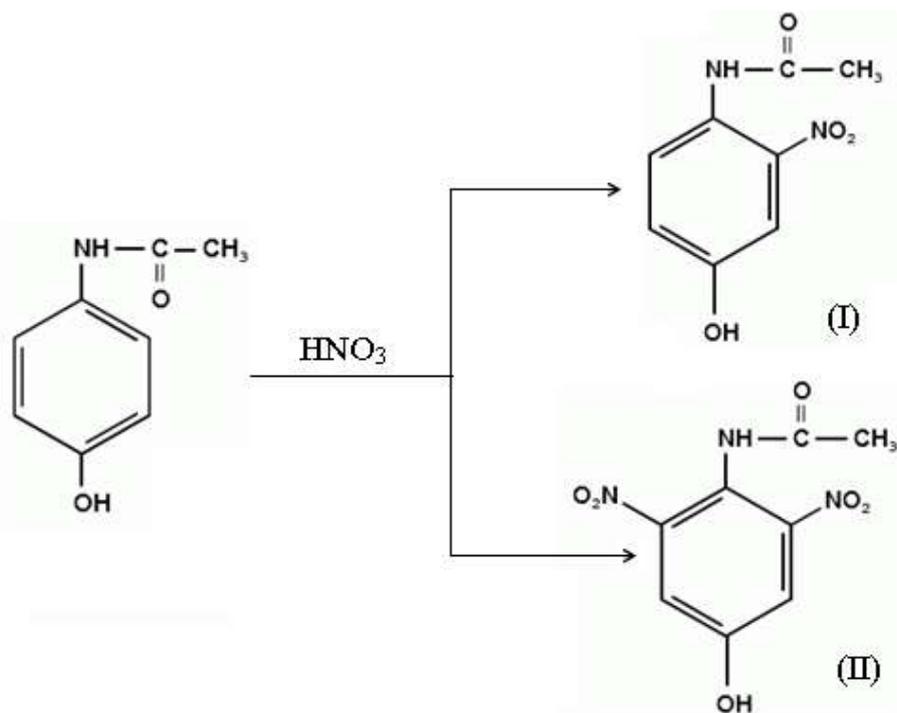


Рис. 2. Схема реакции нитрования

3. Чекулаева Г.Ю., Громова З.Ф. Метод количественного определения некоторых производных пара-аминофенола в фармацевтическом и химико-токсикологическом исследованиях // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. №2. С. 128-132, doi:10.17816/PAVLOVJ20142128-132

4. ФС 42-0268-07 «Парацетамол». Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. Изд. 12-е. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. 704 с.

5. ОФС 42-0220-07 «Ацетилсалициловая кислота». Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. Изд. 12-е. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. 704 с.

6. ФС 42-0249-07 «Кофеин». Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. Изд. 12-е. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. 704 с.

7. Электронный фонд правовой и нормативно – технической документации. ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Available at: [http://static-0/rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/027/483/original/1.1.12._\(ОФС.1.1.0012.15\).doc.1442229428](http://static-0/rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/027/483/original/1.1.12._(ОФС.1.1.0012.15).doc.1442229428)

References

1. Kuznecov DA. Pravovye aspekty farmaceuticheskoj jekonomicheskoj bezopasnosti [Legal aspects of pharmaceutical economic safety]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2009; 4: 129-136. (in Russian)

2. Kuznecov DA. Tehniko-tehnologicheskie aspekty farmaceuticheskoj jekonomicheskoj bezopasnosti [Technique-technological aspects of pharmaceutical economic safety]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2012; 3:

142-147. (in Russian)

8. Chekulaeva GJu, Gromova ZF. Metod kolichestvennogo opredelenija nekotoryh proizvodnyh para-aminofenola v farmaceuticheskom i himiko-toksikologicheskom issledovanijah [The method of quantitative evaluation of some para-aminophenol derivatives in pharmaceutical and chemico-toxicological investigations]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2014; 2:128-132, 10.17816/PAVLOVJ20142128-132. (in Russian)

3. FS 42-0268-07 «Paracetamol». Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ch. 1. Izd. 12-e [FA 42-0268-07 «Paracetamol». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. Ed. 12]. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; 2008. 704 p. (in Russian)

4. OFS 42-0220-07 «Acetil salicilovaja kislota». Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ch. 1. Izd. 12-e [GFA 42-0220-07 «Acetylsalicylic acid». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. Ed. 12]. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; 2008. 704 p. (in Russian)

5. FS 42-0249-07 «Kofein». Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ch. 1. Izd. 12-e [FA 42-0249-07 «Caffeine». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. Ed. 12]. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; 2008. 704 p. (in Russian)

6. Elektronnyj fond pravovoj i normativno-tehnicheskoj dokumentacii. OFS 1.1.0012.15 «Validacija analiticheskikh metodik» [Electronic Fund of legal and normative – technical documentation. GFA 1.1.0012.15 «Validation of analytical procedures»]. Available at: [http://static-0/rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/027/483/original/1.1.12._\(OFS.1.1.0012.15\).doc.1442229428](http://static-0/rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/027/483/original/1.1.12._(OFS.1.1.0012.15).doc.1442229428). (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Платонова Н.А. – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: farmhim2014@mail.ru

Рязанцев М.А. – интерн ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.