

## Разработка методики количественного определения медиборола в лекарственном препарате

Краснов Е.А., Шелехова В.А.

## Elaboration of quantitative method of Mediborol in its medical product

Krasnov Ye.A., Shelekhova V.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Краснов Е.А., Шелехова В.А.

Показана возможность количественного определения медиборола в масляных растворах спектрофотометрически с использованием методов Фирордта и наименьших квадратов. Разработанная методика позволяет существенно увеличить точность измерения по сравнению с прямой спектрофотометрией. Погрешность анализа для растворов медиборола не превышает 1,36% в персиковом и 0,83% — в оливковом маслах.

**Ключевые слова:** медиборол, 2%-й масляный раствор, метод Фирордта, метод наименьших квадратов.

Possibility of quantitative definition of mediborol in oil solutions is shown by the method of Firordta and least-squares method for spectrophotometric analysis. The developed technique appreciably allows us to increase the measurement accuracy as compared with the direct spectrophotometric analysis. The error of the analysis does not exceed 1,36% for solution of mediborol in peachy oil and 0,83% in olive oil.

**Key words:** Mediborol, 2% oil solution, the Firordta method, least-squares method.

УДК 543.062:615.273.074:547.56

### Введение

В последнее время появились работы, посвященные исследованию терапевтической активности пространственно-затрудненных фенолов [2, 6, 9]. К числу таких соединений относится 4-метил-2,6-диизоборнилфенол, или медиборол, который, согласно исследованиям [3], может применяться для лечения нарушений мозгового кровообращения.

Исследования, проведенные в НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск) под руководством проф. М.Б. Плотникова, показали высокую биодоступность масляных растворов медиборола, что вполне объяснимо, учитывая выраженный липофильный характер последнего. Поэтому актуальной проблемой является разработка спектрофотометрической методики количественного определения медиборола в масляных растворах.

Поглощения медиборола и компонентов масла в ультрафиолетовой области спектра существенным образом перекрываются, поэтому спектрофотометрический анализ таких лекарственных форм с ис-

пользованием метода прямой спектрофотометрии по максимуму поглощения основного вещества является неразрешимой задачей. В данной работе анализ проводится методом Фирордта [1, 4, 7, 8], который позволяет определить концентрацию исследуемых веществ без знания информации о полном качественном составе смеси и молярных коэффициентах экстинкции входящих в нее компонентов.

К числу наиболее распространенных способов определения концентрации основного вещества в смеси, основанных на уравнении Фирордта, относят методы, предполагающие линейный характер поглощения примеси, которые включают в себя методы базисной линии, Бейнса—Эби, Брайса—Швайна и Мортон—Штаба, отличающиеся различным способом подбора аналитических длин волн [1].

Цель данного исследования — разработка методики спектрофотометрического определения растворов медиборола в оливковом и персиковом маслах с использованием метода Фирордта в предположении о линейном характере поглощения примесных соединений, содержащихся в указанных маслах. В отличие

от перечисленных выше линейных методов в данной работе для аппроксимации оптической плотности этанольного экстракта растительного масла и подбора аналитических длин волн использован метод наименьших квадратов.

## Материал и методы

В работе использовали субстанцию медаборола, 2%-е масляные растворы медаборола, приготовленные на оливковом и персиковом маслах, спирт этиловый 96%-й.

Электронные спектры и оптическую плотность растворов регистрировали на спектрофотометре СФ-2000-02 (Россия) в кюветках с толщиной слоя 1 см, применяя в качестве контрольного раствора 96%-й этанол.

Методика приготовления исследуемого раствора: около 0,15 г 2%-го масляного раствора медаборола (точная навеска) помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 50 мл, прибавляли 5 мл 96%-го этанола и нагревали с обратным холодильником на водяной бане при температуре 80—85 °С в течение 15 мин при постоянном встряхивании. После охлаждения до комнатной температуры раствор профильтровывали в мерную колбу вместимостью 50 мл через бумажный фильтр «синяя лента», предварительно смоченный этанолом. Коническую колбу промывали 2 раза по 10 мл 96%-м этанолом, этанольные растворы также профильтровывали в мерную колбу и доводили до метки тем же растворителем.

Методика приготовления стандартного раствора: около 0,03 г медаборола (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяли при встряхивании в 30 мл 96%-го этанола. Затем содержимое колбы доводили до метки 96%-м этанолом (раствор А); 5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки 96%-м этанолом (раствор Б).

Содержание медаборола  $X\%$  в масляном растворе рассчитывали по формуле:

$$X\% = \frac{(A^{\lambda_2} - n A^{\lambda_1} - (1-n) A^{\lambda_3}) m_{st} \cdot 5 \cdot 50 \rho}{(A_{st}^{\lambda_2} - n A_{st}^{\lambda_1} - (1-n) A_{st}^{\lambda_3}) 50 \cdot 50 m} 100,$$

где  $A^{\lambda_1}, A^{\lambda_2}, A^{\lambda_3}$  — оптические плотности исследуемого раствора при длинах волн  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  соответственно;  $A_{st}^{\lambda_1}, A_{st}^{\lambda_2}, A_{st}^{\lambda_3}$  — оптические плотности стандартного раствора при длинах волн  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  соответственно;

146

$n$  — коэффициент, который находят по уравнению:

$$n = \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\lambda_3 - \lambda_1};$$

$m$  — масса навески масляного раствора медаборола, г;  $m_{st}$  — масса навески медаборола для приготовления стандартного раствора, г;  $\rho$  — плотность 2%-го масляного раствора медаборола, г/мл.

Формула для кривой наилучшей подгонки, которая соответствует линейной аппроксимации молярного коэффициента экстинкции примесей в маслах  $\varepsilon_{пр}^{\lambda}$ , имеет вид  $\varepsilon_{пр}^{\lambda} = a + b\lambda$ , где:

$$a = \frac{1}{N \sigma_{\lambda}^2} \sum_{i=1}^N \varepsilon_{пр, изм}^{\lambda_i} (\lambda_i - \bar{\lambda}); \quad b = \frac{1}{N \sigma_{\lambda}^2} \sum_{i=1}^N \varepsilon_{пр, изм}^{\lambda_i} (\bar{z} - \lambda_i \bar{\lambda});$$

$$S_{\lambda}^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\lambda_i - \bar{\lambda})^2; \quad \bar{\lambda} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_i; \quad \bar{z} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_i^2;$$

$\varepsilon_{пр, изм}^{\lambda_i}$  — измеренные  $N$  значений молярного коэффициента экстинкции примеси на длинах волн  $\lambda_i$ .

Численная модель метода Фирордта и метод наименьших квадратов были реализованы в среде LabVIEW 7.

## Результаты и обсуждение

На рис. 1 и 2 представлены ультрафиолетовые спектры этанольных экстрактов, полученных путем обработки растворов медаборола в оливковом и персиковом маслах 96%-м этанолом, из которых следует, что спектры экстрактов деформированы по сравнению со спектром медаборола и максимумы поглощения смещены в коротковолновую область. Измерения содержания медаборола в 2%-х масляных растворах, полученные на основе прямой спектрофотометрии с использованием максимума поглощения основного вещества при  $(282 \pm 2)$  нм, приводят к завышенным результатам концентрации медаборола:  $(2,515 \pm 0,117)$  и  $(3,065 \pm 0,198)\%$  для растворов медаборола в оливковом и персиковом маслах соответственно. Завышенное значение концентрации и искажение спектра объясняется тем, что кроме медаборола этанолом экстрагируются компоненты масла, которые существенным образом влияют на спектр поглощения медаборола.

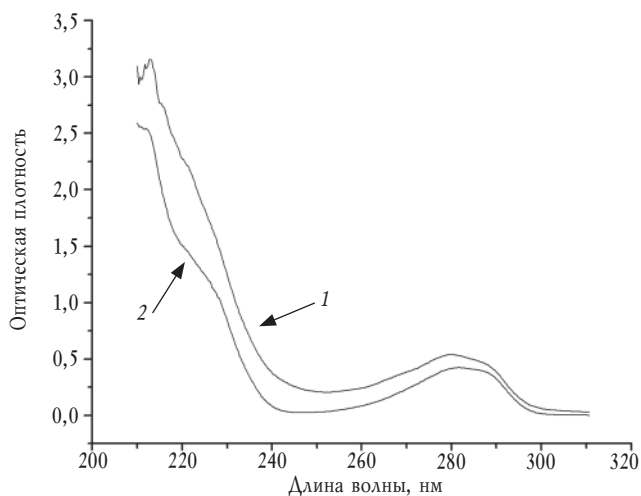


Рис. 1. Спектры поглощения этанольного экстракта из 2%-го медиборола раствора в оливковом масле (1), 0,006%-го этанольного раствора медиборола (2)

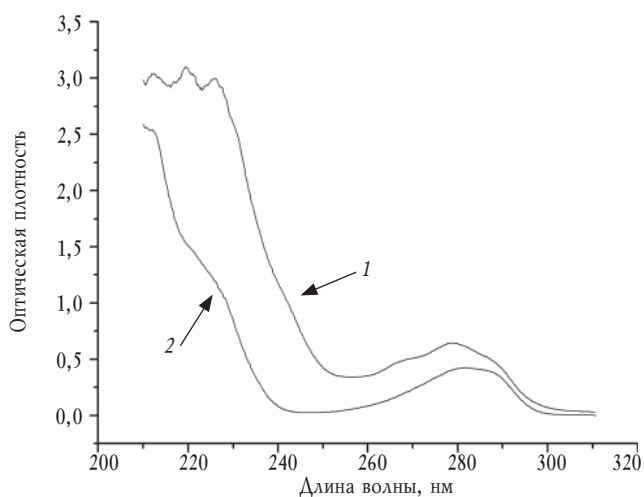


Рис. 2. Спектры поглощения этанольного экстракта из 2%-го раствора медиборола в персиковом масле (1), 0,006%-го этанольного раствора медиборола (2)

Таким образом, прямая спектрофотометрия с использованием максимума поглощения медиборола не позволяет точно определять его количественное содержание в масляных растворах. Исследование такой многокомпонентной смеси следует проводить методом Фирордта путем поиска линейной зависимости в спектрах поглощения этанольных экстрактов масел. Поиск линейной зависимости осуществлялся методом наилучшей подгонки [5].

На рис. 3 и 4 представлены спектры поглощения этанольных экстрактов оливкового и персикового масел в области длин волн от 260 до 300 нм.

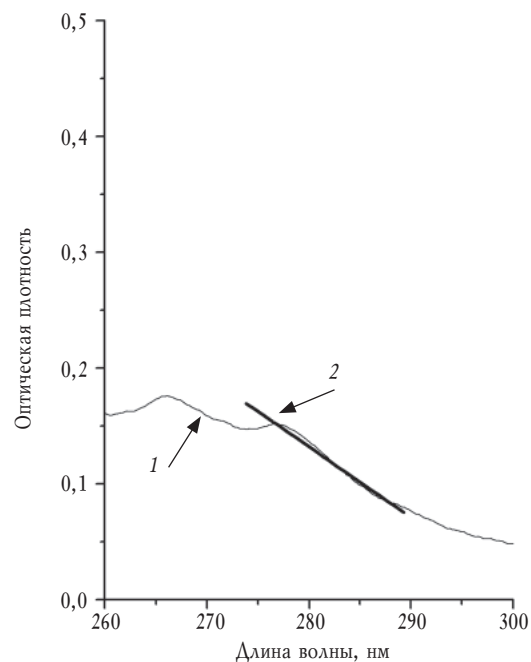


Рис. 3. Спектр поглощения этанольного экстракта оливкового масла (1), кривая наилучшей подгонки (2)

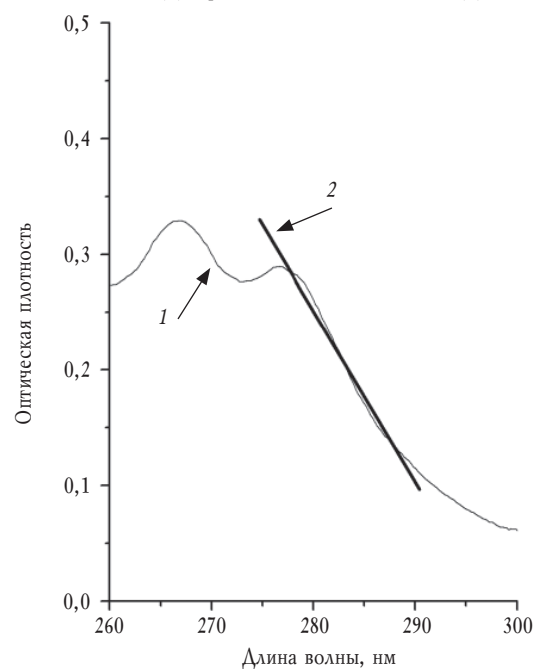


Рис. 4. Спектр поглощения этанольного экстракта персикового масла (1), кривая наилучшей подгонки (2)

Кривые наилучшей подгонки, которые соответствуют линейной зависимости, на этих рисунках изображены жирными линиями. Среднеквадратичная ошибка отклонения спектра поглощения от линейной зависимости

равна 0,0042 и 0,0118 для этанольных экстрактов масел оливкового и персикового соответственно. Установлено, что в области длин волн от 275 до 290 нм спектр поглощения имеет приблизительно линейный вид для этанольных экстрактов оливкового и персикового масел (рис. 3, 4).

Таким образом, в указанной области спектра можно использовать метод Фирордта. Аналитические длины волн ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) для данного метода в области от 275 до 290 нм можно подбирать так, чтобы расчетные концентрации совпадали с искомыми концентрациями медиборола в масляном растворе.

Измерения показали, что для растворов медиборола в оливковом масле аналитические длины волн равны  $\lambda_1 = 275$ ,  $\lambda_2 = 284$  и  $\lambda_3 = 288$  нм, а в случае персикового масла  $\lambda_1 = 276$ ,  $\lambda_2 = 283$  и  $\lambda_3 = 289$  нм.

В табл. 1 и 2 представлены результаты измерений содержания медиборола в растворах оливкового и персикового масел с использованием метода Фирордта. Как следует из табл. 1 и 2, применение метода Фирордта

существенным образом повышает точность измерения концентрации медиборола в масляных растворах. Так, ошибка измерения определения основного вещества не превышает 0,83% для раствора медиборола в оливковом и 1,36% — в персиковом маслах.

## Выводы

1. Установлено, что определение количественного содержания медиборола в растворах оливкового и персикового масел методом прямой спектрофотометрии приводит к искаженным результатам, связанным с дополнительным поглощением некоторых компонентов масел.

2. Установлено, что область длин волн от 275 до 290 нм спектра поглощения этанольных экстрактов медиборола, полученных из растворов оливкового и персикового масел, может быть использована в качестве аналитической в методе Фирордта ( $\lambda_1 = 275$ ,  $\lambda_2 = 284$ ,  $\lambda_3 = 288$  нм и  $\lambda_1 = 276$ ,  $\lambda_2 = 283$ ,  $\lambda_3 = 289$  нм для растворов медиборола в оливковом и персиковом маслах соответственно).

Таблица 1

Результаты количественного определения медиборола в растворе оливкового масла с использованием метода Фирордта

Масса навески, г	Оптическая плотность			Содержание медиборола в масляном растворе, %	Метрологическая характеристика
	при 275 нм ( $\lambda_1$ )	при 284 нм ( $\lambda_2$ )	при 288 нм ( $\lambda_3$ )		
0,1507	0,4661	0,5020	0,4423	1,997	$X = 1,992$
0,1481	0,4882	0,5251	0,4667	2,007	$S^2 = 0,0004426$
0,1493	0,5244	0,5499	0,4861	2,001	$S = 0,021038$
0,1500	0,5011	0,5321	0,4690	2,035	$S_x = 0,007013$
0,1509	0,4689	0,5014	0,4406	1,982	$P = 0,95$
0,1510	0,5113	0,5384	0,4740	2,014	$T(P,f) = 2,36$
0,1476	0,5470	0,5518	0,4756	1,968	$\Delta X = 0,017$
0,1486	0,5273	0,5447	0,4723	1,998	$X \pm \Delta X = 1,992 \pm 0,017$
0,1476	0,5259	0,5406	0,4686	1,972	$\varepsilon = 0,83\%$

Таблица 2

Результаты количественного определения медиборола в растворе персикового масла с использованием метода Фирордта

Масса навески, г	Оптическая плотность			Содержание медиборола в масляном растворе, %	Метрологическая характеристика
	при 276 нм ( $\lambda_1$ )	при 283 нм ( $\lambda_2$ )	при 289 нм ( $\lambda_3$ )		
0,1514	0,6727	0,6472	0,4890	2,002	$X = 2,000$
0,1517	0,7825	0,7178	0,5216	2,062	$S^2 = 0,001197$
0,1480	0,7198	0,6988	0,4911	2,020	$S = 0,03459$
0,1485	0,6507	0,6270	0,4757	1,947	$S_x = 0,01153$
0,1491	0,7169	0,6676	0,4901	2,000	$P = 0,95$
0,1510	0,6235	0,6025	0,4566	2,004	$T(P,f) = 2,36$
0,1466	0,5918	0,5736	0,4363	1,964	$\Delta X = 0,027$
0,1474	0,6060	0,5878	0,4483	1,986	$X \pm \Delta X = 2,000 \pm 0,027$
0,1528	0,6592	0,6328	0,4832	1,964	$\varepsilon = 1,36\%$

3. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения медиборола в растворах оливкового и персикового масел с использованием метода Фирордта и метода наилучшей подгонки, которые позволяют существенно увеличить точность измерений. Относительная погрешность определения медиборола в зависимости от характера используемого растительного масла в качестве растворителя составляет от 0,83 до 1,36%.

#### Литература

1. Берштейн И.Я., Каминский Ю.А. Спектрофотометрический анализ в органической химии. Ленинград: Химия, 1975. 232 с.
2. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Кон Г.А. Эффективность применения антиоксидантов группы пространственно-затрудненных фенолов при фотодегенерации сетчатки. // Бюл. сиб. медицины. 2010. № 5. С. 32—38.
3. Иванов И.С. Нейропротекторная и антитромбогенная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2009. 23 с.
4. Илларионова Е.А., Теплых А.Н. Применение модифицированного метода Фирордта в анализе таблеток «Ибуclin» // Сиб. мед. журн. 2008. № 8. С. 29—32.
5. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. Определения, теоремы, формулы. М.: Наука, 1974. 832 с.
6. Лебедев А.В. Фармакологическое исследование кардиотропного действия некоторых синтетических водорастворимых антиоксидантов из класса пространственно-затрудненных фенолов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Купавна, 1991. 23 с.
7. Проскурнин М.А., Волков М.Е. Применение метода Фирордта в термолинзовой спектрометрии для определения компонентов двухкомпонентных смесей // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2000. Т. 41, № 3. С. 182—185.
8. Саушкина А.С., Карпенко В.А. Совершенствование количественного анализа препарата «Олазол» // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39, № 11. С. 54—56.
9. Смольякова В.И., Плотников М.Б., Чернышёва Г.А. и др. Антиоксидантные эффекты тиофана при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 5. С. 98—101.

Поступила в редакцию 01.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

#### Сведения об авторах

Е.А. Краснов — д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии СибГМУ (г. Томск).

В.А. Шелехова — аспирант кафедры фармацевтической химии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

Краснов Ефим Авраамович, тел. 8 (382-2) 42-64-41, 8-913-119-9053; e-mail: krasnov.37@mail.ru.