

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.4:543.8

doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.367-377

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОТКЛИКА ПРИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ 4-АМИНОФЕНОЛА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Р.Ф. Бакеева, С.Ю. Гармонов, А.А. Каримуллина, В.Ф. Сопин
*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
г. Казань, 420015, Россия*

Аннотация

4-Аминофенол (АФ) может присутствовать как примесь в одном из основных анальгетиков-антипиретиков – парацетамоле. АФ токсичен, поэтому важно контролировать его содержание. Показана возможность использования методологии поверхности отклика и трехуровневых планов Бокса – Бенкена для создания оптимальной предмицеллярной матрицы при спектрофотометрическом определении содержания примесей АФ в лекарственных препаратах. Для этого использовали его спектрохимическую реакцию с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросаном (ДХДНБФО) и анализировали УФ-спектр продукта реакции в предмицеллярной матрице состава оксиэтилированный неонилфенол (неонил АФ 9-10) + диметилсульфоксид (ДМСО) (20%) + H₂O (80%) до и в начале мицеллообразования. Полученные с помощью пакета Statistica поверхности отклика имеют прогностическое значение и позволяют рассчитать состав оптимальной матрицы. Показано увеличение интенсивности полосы поглощения в предмицеллярной области и соблюдение линейной зависимости в диапазоне концентраций АФ $5 \cdot 10^{-7}$ – $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Разработанный и апробированный экспрессный и экологически безопасный спектрофотометрический метод позволяет определять содержание АФ в лекарственных формах на уровне 0.0027%, то есть более низком по сравнению с предельно допустимым в парацетамоле (не более 0.01%).

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, неонил АФ 9-10, спектрофотометрия, 4-аминофенол, 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросан, методология поверхности отклика, планы Бокса – Бенкена, лекарственные препараты

Введение

В химико-фармацевтическом синтезе анальгетика-антипиретика парацетамола широкое применение находит 4-аминофенол (АФ), который обладает высокой токсичностью и его содержание требует оперативного контроля как в синтетических смесях при проведении технологического процесса, так и в готовых лекарственных формах на основе парацетамола.

Спектрофотометрическое определение АФ основано на получении его окрашенных диазопроизводных, индофенольной реакции, продуктов взаимодействия с альдегидами и солями церия [1]. Использование этих аналитических приемов, однако, ограничено невысокими скоростями применяемых спектрохимических реакций, необходимостью проведения их при повышенных температурах и много-

стадийностью аналитических процедур. Кроме того, большинство реакций получения производных АФ характеризуется невысокой избирательностью и чувствительностью определений [2]. Все эти факторы ограничивают возможности спектрофотометрического определения АФ в фармацевтическом анализе.

Существенной особенностью в настоящее время при оценке качества фармацевтической продукции является внедрение концепции Quality by Design, где контроль состава готовых лекарственных препаратов играет немаловажную роль [3]. Применение методологии поверхности отклика, которая включает процедуру планирования эксперимента, дает обоснованный выбор наиболее благоприятных условий для анализа содержания, в том числе лекарственных веществ. Эффективным для определения оптимальных условий является также применение трехуровневых планов Бокса – Бенкена [4].

Для улучшения аналитических характеристик немаловажным является состав и структура матрицы. В частности, использование в качестве матрицы мицеллярной псевдофазы может сопровождаться концентрированием аналита за счет солубилизации и ускорением аналитической реакции за счет мицеллярного катализа, что может привести к снижению порога обнаружения и уменьшению времени анализа [5–8]. Ранее нами была показана успешность применения неанола АФ 9-10 в мицеллярной псевдофазе в бинарном растворителе диметилсульфоксид (ДМСО) – вода в оптимальных условиях, определенных с помощью методологии поверхности отклика, для улучшения аналитических характеристик определения дапсона и прокаина [8]. Расширение номенклатуры лекарственных средств будет способствовать выявлению универсальности предлагаемого подхода.

Целью настоящей работы является оценка возможностей применения методологии поверхности отклика и планов Бокса – Бенкена для создания оптимальной мицеллярной матрицы при спектрофотометрическом определении содержания примеси АФ в лекарственных препаратах.

1. Экспериментальная часть

5,7-Дихлор-4,6-динитробензофуросан (ДХДНБФО) синтезирован по известной методике [9] и предоставлен профессором Л.М. Юсуповой (Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань). В работе использовали АФ коммерческого производства (Panheas), а также парацетамол, ацетилсалициловую кислоту, аскорбиновую кислоту, цитрат натрия, фенол, натрия бензоат, магния стеарат, кальция гидрофосфат и другие вспомогательные вещества фармакопейной чистоты. Для создания мицеллярных матриц использовали оксиэтилированный нонилфенол (неонол АФ 9-10) (Fluka Chemie AG). Для определения АФ применяли матрицу неанола АФ 9-10 в водном растворе ДМСО (20%) до и в начале формирования мицелл. Критическая концентрация мицеллообразования в системе неонол АФ 9-10 + H₂O (80%) + ДМСО (20%) равна $2.51 \cdot 10^{-4}$ моль/л [8]. Остальные реактивы были квалификации х.ч.

Структуры исследуемых соединений приведены на рис. 1.

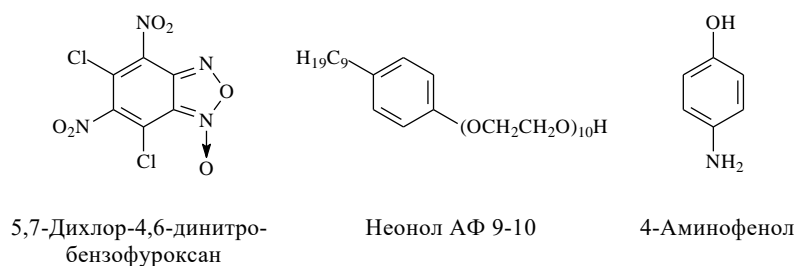


Рис. 1. Структуры исследуемых соединений

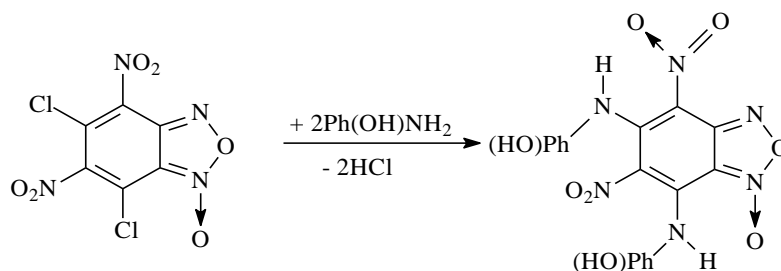
Тензиометрические измерения проводили по методу дю Нуи на цифровом тензиометре К9 (KRUSS GmbH, Германия), оснащенный платиновым кольцом в соответствии с ГОСТ 29232–91 (ИСО 4311–79). Определение pH проводили на pH-метре типа pH-150М («Гомельский завод измерительных приборов», Республика Беларусь). Спектрофотометрические измерения проводили на приборе Agilent 8453 (AGILENT, США) в спектральном диапазоне от 400 до 700 нм. При измерении оптической плотности растворов были использованы кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 0.1, 0.50, 1.00 см. Эксперименты проводили при 25 °С.

Статистическую обработку результатов как однофакторных, так и оптимального эксперимента проводили для пяти измерений при доверительной вероятности 0.95. Результаты представляли как $\bar{x} \pm \Delta x$, где \bar{x} – среднее значение и Δx – доверительный интервал. Для расчета эффектов и построения поверхностей отклика использовали пакет программ Statistica 10.

Методика определения АФ. Твердую лекарственную форму на основе парацетамола измельчают в порошок, берут навеску около 0.5 г (с точностью ± 0.0002 г), добавляют 15 см³ растворителя ДМСО, переносят в мерную колбу на 25 см³, после чего объем доводят до метки. В случае необходимости нерастворившуюся часть пробы отфильтровывают. Далее в мерную колбу вместимостью 25 см³ отбирают 3.75 см³ раствора неонола АФ 9-10 с концентрацией $1.000 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³, добавляют 5 см³ фосфатного буфера с pH 5.00 ($\pm 1\%$), 2.5 см³ раствора ДХДНБФО с концентрацией $3.4 \cdot 10^{-3}$ моль/л, перемешивают и выдерживают 20 мин. Добавляют 2.5 см³ раствора парацетамола, доводят до метки ДМСО таким образом, чтобы его состав поддерживался равным Н₂О : ДМСО = 80% : 20% ($\pm 2\%$) и перемешивают. Оптическую плотность подготовленной пробы измеряют через 5 мин не менее трех раз в тех же условиях, в которых была установлена градуировочная зависимость (при приготовлении рабочих растворов необходимо поддерживать соотношение ДХДНБФО и неонола АФ 9–10 в пределах 2.3 ($\pm 1\%$)).

2. Результаты и их обсуждение

Определение АФ проводили при 25 °С по полосе поглощения (ПП) продукта его реакции с ДХДНБФО с λ_{\max} 430 нм ($\varepsilon_{\lambda \max}$ 13320 л/моль·см), в то время как аналитический реагент имеет ПП при 400 нм:



Окраска, связанная с появлением продукта реакции, устанавливается практически мгновенно и сохраняется в течение 1 ч. Показано, что оптимальный интервал значений pH при проведении спектрохимической реакции составляет 4–6. В то же время увеличение pH до значений 7–11 препятствует протеканию реакции. Стехиометрия реакции АФ : ДХДНБФО составляет 2 : 1. Используемый в работе неонол АФ 9-10 формирует мицеллы при концентрации $2.51 \cdot 10^{-4}$ моль/л [8]. Представляет интерес изменение интенсивности ПП A_{430} с ростом концентрации неонола АФ 9-10 в предмицеллярной области по мере увеличения количества мицелл.

Для выявления оптимальной матрицы с целью определения АФ в системе неонол АФ 9-10 + ДМСО (20%) + H₂O (80%) проводился многофакторный эксперимент, где в качестве целевой функции, или отклика, берется A_{430} . Основными независимыми факторами при разработке методики определения АФ были выбраны: X_1 – концентрация аналитического реагента ДХДНБФО ($c_{\text{ДХДНБФО}}$, ммоль/л); X_2 – величина pH; X_3 – концентрация поверхностно-активного вещества неонол АФ 9-10 ($c_{\text{ПАВ}}$, ммоль/л). Планирование эксперимента предполагало варьирование каждого фактора на трех уровнях в соответствии с планами Бокса – Бенкена. Кодирование и декодирование уровней факторов проводились аналогично [8] и представлены в табл. 1.

Табл. 1

Декодированные значения факторов

Фактор		Уровень		
		-1	0	+1
X_1	$c_{\text{ДХДНБФО}}$, ммоль/л	0.05	0.20	0.35
X_2	pH	2.00	6.0	10.00
X_3	$c_{\text{ПАВ}}$, ммоль/л	0.01	0.10	0.19

В табл. 2 показан план Бокса – Бенкена и уровни факторов для описания поверхности отклика при разработке методики определения АФ.

Уравнение, связывающее зависимость интенсивности ПП при 430 нм (A_{430}) от факторов и их линейных и квадратичных взаимодействий, имеет вид

$$A_{430} = Y = 1.650 + 0.314X_1 - 0.363(X_1)^2 - 0.038X_2 - 0.300(X_2)^2 + 0.488X_3 - 0.656(X_3)^2 + 0.261X_1(X_2)^2 + 0.231X_1X_3 - 0.059X_2X_3,$$

где X_1 – концентрация аналитического реагента ДХДНБФО; X_2 – величина pH; X_3 – концентрация неонола АФ 9-10.

Адекватность модели подтверждается высоким коэффициентом корреляции: $R^2 = 0.99988$.

Табл. 2

Трехуровневые планы Бокса – Бенкена для расчета оптимальной матрицы при определении 4-аминофенола в предмицеллярной области системы неонол АФ 9-10+ ДМСО (20%) + H₂O (80%)

№ опыта	Реальные (декодированные) уровни факторов			Кодированные уровни факторов			Отклик, $y = A_{430}$
	$X_1 \cdot 10^{-3}$ моль/л	X_2	$X_3 \cdot 10^{-3}$ моль/л	X_1^*	X_2^*	X_3^*	Y_{CP}
1	0.35	10.00	0.10	+1	+1	0	1.505
2	0.35	2.00	0.10	+1	-1	0	1.620
3	0.05	10.00	0.10	-1	+1	0	0.410
4	0.05	2.00	0.10	-1	-1	0	0.412
5	0.35	6.00	0.19	+1	0	+1	1.671
6	0.35	6.00	0.01	+1	0	-1	0.221
7	0.05	6.00	0.19	-1	0	+1	0.581
8	0.05	6.00	0.01	-1	0	-1	0.053
9	0.20	10.00	0.19	0	+1	+1	1.086
10	0.20	10.00	0.01	0	+1	-1	0.228
11	0.20	2.00	0.19	0	-1	+1	1.279
12	0.20	2.00	0.01	0	-1	-1	0.185
13	0.20	6.00	0.10	0	0	0	1.630
14	0.20	6.00	0.10	0	0	0	1.668
15	0.20	6.00	0.10	0	0	0	1.651
	0.063	6.44	0.190	0.84	0.14	1	1.671* 1.656 ± 0.144

Концентрация АФ $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

* Расчетное значение.

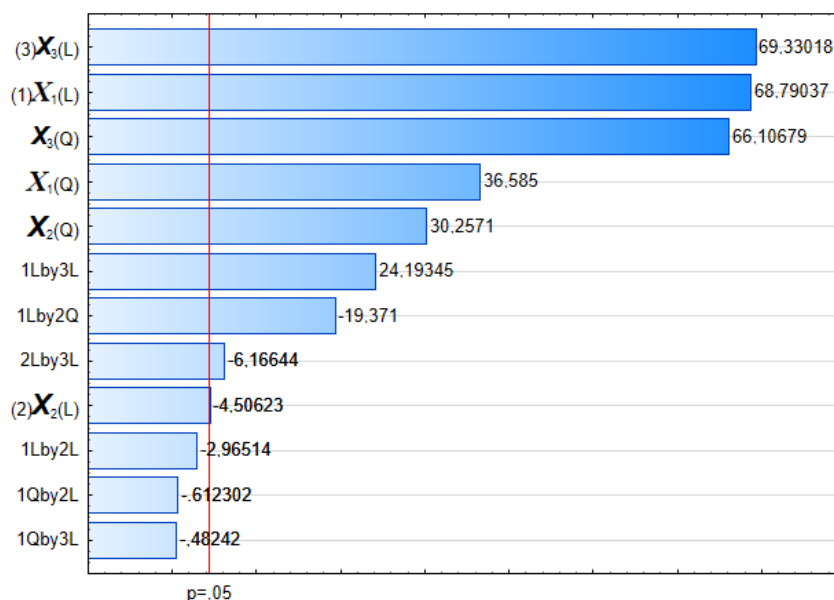


Рис. 2. Диаграмма Парето стандартизированных эффектов независимых факторов на интенсивность ПП A_{430} . Рассматривались значения с уровнем значимости менее 0.05. X_1 – концентрация аналитического реагента ДХДНБФО; X_2 – величина pH; X_3 – концентрация неонол АФ 9-10 (L – линейные, Q – квадратичные эффекты)

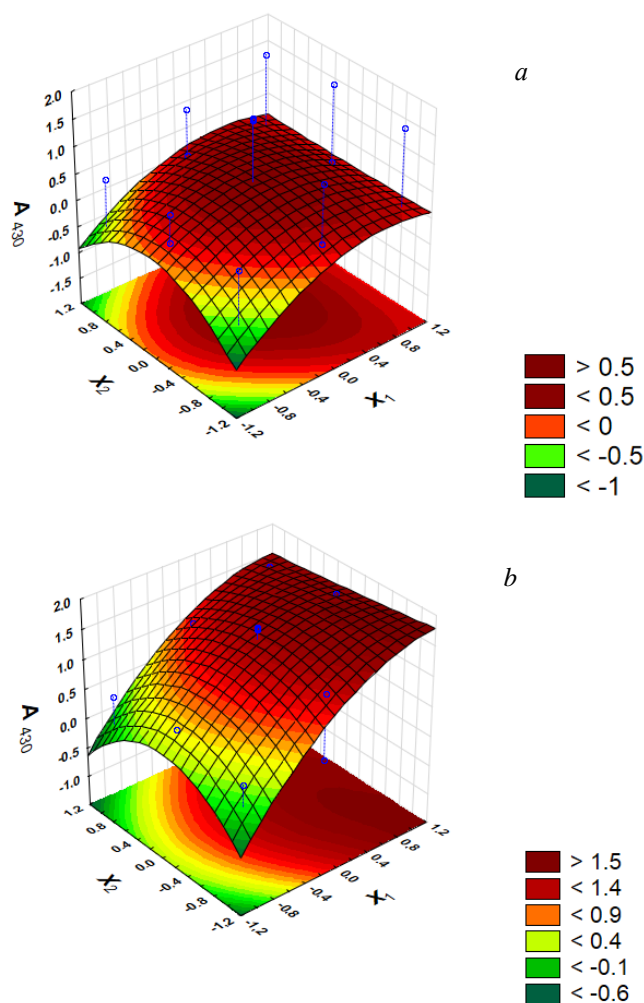


Рис. 3. 3D-графики зависимости интенсивности ПП A_{430} от концентрации аналитического реагента ДХДНБФО (X_1) и величины pH среды (X_2) при концентрации неонла АФ 9-10 (X_3) 0.010 ммоль/л (a); 0.190 ммоль/л (b) в системе неонл АФ 9-10 + ДМСО (20%) + H_2O (80%)

Наглядное представление о вкладе независимых факторов дает диаграмма Парето стандартизированных эффектов, представленная на рис. 2.

Анализ диаграммы Парето показывает наибольший вклад в интенсивность ПП A_{430} концентрации неонла АФ 9-10 и концентрации аналитического реагента ДХДНБФО. Влияние pH среды – на пределе значимости, причем оно отрицательное. Таким образом, увеличение pH матрицы ведет к снижению интенсивности ПП A_{430} , что может быть объяснено гидролизом реагента ДХДНБФО. Уточнение эффектов композиции матрицы может дать анализ поверхностей отклика, которые представляют собой 3D-графики зависимостей $A_{430} = f(X_1, X_2)$, $A_{430} = f(X_3, X_2)$ (рис. 3).

Таким образом, увеличение концентрации неонла АФ 9-10 приводит к резкому увеличению интенсивности ПП A_{430} . Это связано с началом формирования мицелл и солюбилизацией ДХДНБФО в них.

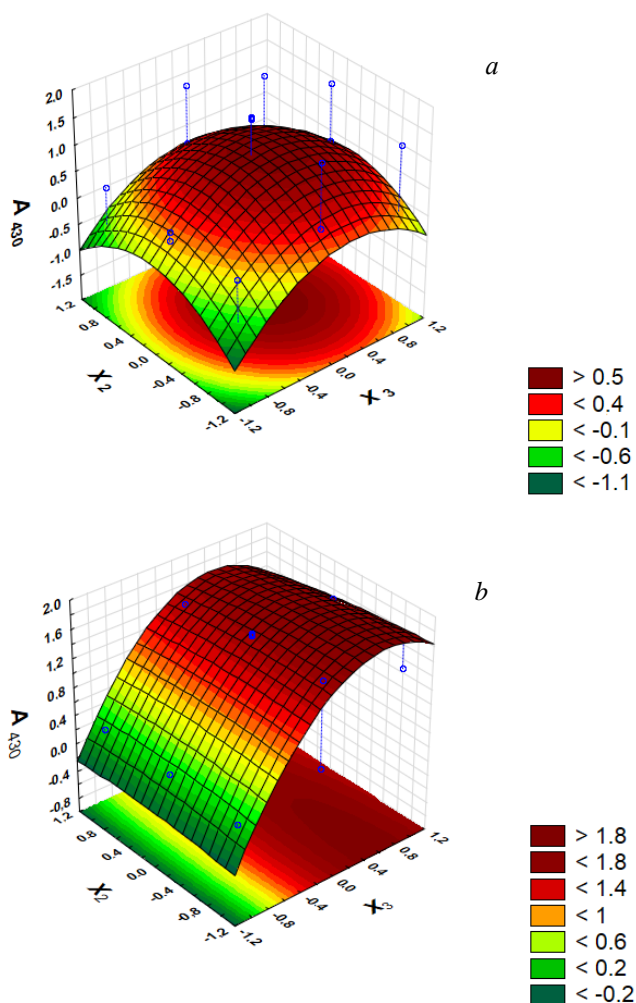


Рис. 4. 3D-графики зависимости интенсивности ПП A_{430} от величины pH среды (X_2) и концентрации неонла АФ 9-10 (X_3) при концентрации аналитического реагента ДХДНБФО (X_1) 0.050 ммоль/л (a); 0.350 ммоль/л (b) в системе неонл АФ 9-10 + DMSO (20%) + H₂O (80%)

Небольшая интенсивность ПП A_{340} (рис. 4, a) свидетельствует о неполном прохождении реакции во всех изученных композициях. Во всех экспериментах $c_{\text{ДХДНБФО}}$ составляла $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Ситуация, представленная на рис. 4, b, соответствует соотношению $c_{\text{АФ}} : c_{\text{ДХДНБФО}}$, равному 3.5 : 1, когда реакция протекает полностью.

Анализ профилей предсказанных значений и функции желательности показал, что координаты оптимума (максимума) в кодированных значениях факторов имеют следующие значения: фактор $X_1 - 0.84$; фактор $X_2 - 0.14$; фактор $X_3 - 1$. Декодированные значения составляют: $c_{\text{ДХДНБФО}} = 0.063$ ммоль/л, pH 6.44 и концентрация неонла АФ 9-10 равна 0.19 ммоль/л. При этом величина отклика в области максимума равна $y = 1.671$.

Табл. 3

Мешающее влияние компонентов на результаты определения 4-аминофенола ($n = 5$, $P = 0.95$)

Компонент (А)	c_A , моль/л	Соотношение $c_A : c_{AF}$	Введено АФ, мкг/мл	Найдено АФ, мкг/мл	s_r
Парацетамол	$0.5 \cdot 10^{-5}$	1 : 1	0.55	0.55 ± 0.02	0.03
	$1.00 \cdot 10^{-4}$	10 : 1	1.09	1.15 ± 0.06	0.05
	$2.50 \cdot 10^{-3}$	100 : 1	2.75	2.76 ± 0.16	0.05
Ацетилсалициловая кислота	$2.5 \cdot 10^{-3}$	100 : 1	1.08	1.05 ± 0.06	0.05
Аскорбиновая кислота	$5 \cdot 10^{-3}$	100 : 1	1.05	1.04 ± 0.08	0.06
Цитрат натрия	$5 \cdot 10^{-3}$	100 : 1	5.45	5.64 ± 0.24	0.03
Сахар	$5 \cdot 10^{-3}$	100 : 1	5.45	5.42 ± 0.36	0.05
Фенол	$2.5 \cdot 10^{-3}$	50 : 1	5.45	5.34 ± 0.21	0.03

Табл. 4

Результаты определения 4-аминофенола в лекарственных формах ($n = 5$, $P = 0.95$)

Лекарственная форма	Фирма-изготовитель	Содержание АФ, $\omega \cdot 10^3$, %	
		По разработанной методике	Методом ВЭЖХ [10]
Цитрамон П	АО «ПФК Обновление»	7.08 ± 0.20	7.03 ± 0.16
Панадол	АО «ГлаксоСмитКляйнХелскер»	4.71 ± 0.06	4.65 ± 0.08
Парацетамол	АО «Татхимфармпрепараты»	3.36 ± 0.12	3.28 ± 0.15

Для проверки модели провели эксперименты по определению значения A_{430} в оптимальных условиях и получили: $\varepsilon_{\lambda \max}$ составляет 19270 л/моль·см, что говорит об увеличении чувствительности спектрофотометрических определений АФ в результате проведенной оптимизации (значение $\varepsilon_{\lambda \max}$ ранее составляло 13320 л/моль·см).

В данных условиях зависимость оптической плотности от концентрации АФ в растворе линейна и описывается уравнением (l 1 см):

$$A = 0.0419 + 56.03c \text{ (мг/мл)} \quad (r = 0.998).$$

Линейность графика сохраняется в широком диапазоне определяемых концентраций АФ $5 \cdot 10^{-7} - 2 \cdot 10^{-4}$ моль/л и выше. Изучено влияние компонентов пробы (вспомогательных веществ – плацебо) на результаты аналитических определений (табл. 3) и установлено, что спектрофотометрическому определению АФ не мешает присутствие в широких пределах как основного компонента матрицы (парацетамола), так и других потенциальных компонентов и примесей.

Нижняя граница диапазона определяемых содержаний составляет 0.054 мкг/мл ($0.5 \cdot 10^{-6}$ моль/л). Разработанная методика спектрофотометрического определения АФ позволяет определять содержание примеси в лекарственных формах на уровне более низком (0.0027%), чем предельно допустимое его содержание в парацетамоле (не более 0.01%).

Методика апробирована на лекарственных формах различных производителей. В табл. 4 представлены результаты определения содержания АФ в готовых лекарственных формах на основе парацетамола, которые согласуются с результатами, полученными методом ВЭЖХ.

Заключение

Таким образом, использование методологии поверхности отклика при спектрофотометрическом определении АФ в лекарственных препаратах позволяет разработать чувствительную, селективную, экспрессную и экологичную методику с использованием модифицированного поверхностно-активным веществом (неонолом АФ 9-10) аналитического реагента 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана.

Литература

1. *Коренман И.М.* Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
2. *Полудек-Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
3. *Lawrence X. Yu* Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control // *Pharm. Res.* – 2008. – V. 25, No 4. – P. 781–791. – doi: 10.1007/s11095-008-9667-3.
4. *Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G.D., David J.M., Brandão G.C., da Silva E.G.P., Portugal L.A., dos Reis P.S., Souza A.S., dos Santos W.N.L.* Box–Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods // *Anal. Chim. Acta.* – 2007. – V. 597, No 2. – P. 179–186. – doi:10.1016/j.aca.2007.07.011.
5. *Штыков С.Н.* Поверхностно-активные вещества в анализе. Основные достижения и тенденции развития // *Журн. аналит. химии.* – 2000. – Т. 55, № 7. – С. 679–686.
6. *Чернова Р.К., Доронин С.Ю., Гусакова Н.Н., Гаврилова Ю.Ю.* Проблема избирательности и чувствительности спектрофотометрического определения компонентов лекарственных средств в водных, неводных и организованных средах / Проблемы аналитической химии. Т. 16: Фармацевтический анализ / Под ред. Г.К. Будникова, С.Ю. Гармонова. – М.: Аргамак-Медиа, 2013. – С. 187–229.
7. *Березин И.В., Мартинек К., Яцимирский А.К.* Физико-химические основы мицеллярного катализа // *Усп. химии.* – 1973. – Т. 42, № 10. – С. 1729–1756.
8. *Бакеева Р.Ф., Гармонов С.Ю., Вахитова О.Е., Сопин В.Ф.* Спектрофотометрическое определение аминокислотных лекарственных препаратов в мицеллярных матрицах при использовании планов Бокса – Бенкена // *Журн. аналит. химии.* – 2022. – Т. 77, № 6. – С. 540–549. – doi: 10.31857/S0044450222060032.
9. Пат. 2013132641 РФ. Способ синтеза 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана / Л.М. Юсупова, С.Ю. Гармонов, Е.Г. Горелова, Е.А. Васютина, А.М. Мухаметшина – № 2013132641/04; заявл. 16.07.2013; опубл. 27.01.2015, Бюл. № 3. – 16 с.
10. *Гармонов С.Ю., Салахов И.А., Нурисламова Г.Р., Исмаилова Р.Н., Сопин В.Ф.* Фармацевтический анализ 4-аминофенола в парацетамоле методом ВЭЖХ // *Вестн. Казан. технол. ун-та.* – 2010. – Т. 13, № 10. – С. 46–51.

Поступила в редакцию
25.07.2022

Бакеева Роза Фаридовна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: gurf71@mail.ru

Гармонов Сергей Юрьевич, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет

ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия

E-mail: *serggar@mail.ru*

Каримуллина Алина Аликовна, магистрант кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет

ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия

E-mail: *karimullina_30@mail.ru*

Сопин Владимир Федорович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет

ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия

E-mail: *vlad_sopin24@rambler.ru*

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI

(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2022, vol. 164, no. 3, pp. 367–377

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.367-377

**Using the Response Surface Method
for the Spectrophotometric Determination of 4-Aminophenol in Drugs**

R.F. Bakeeva^{*}, *S.Yu. Garmonov*^{**}, *A.A. Karimullina*^{***}, *V.F. Sopin*^{****}

Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

E-mail: ^{*}*gurf71@mail.ru*, ^{**}*serggar@mail.ru*, ^{***}*karimullina_30@mail.ru*,
^{****}*vlad_sopin24@rambler.ru*

Received July 25, 2022

Abstract

4-Aminophenol (APh) is a toxic chemical that may be present as an impurity in drugs based on paracetamol, one of the main antipyretic analgesics. Thus, its content must be controlled to curb potential negative effects. Here, we explored the use of the response surface method and the three-level Box–Behnken designs to obtain an optimal premicellar matrix for the spectrophotometric determination of the APh impurities in drugs. For this purpose, the spectrochemical reaction of APh with 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan (DCDNBF) was carried out, and the UV spectrum of the reaction product in the premicellar matrix composed of ethoxylated nonylphenol (neonol, APh 9-10) + dimethyl sulfoxide (DMSO) (20%) + H₂O (80%) before and after the formation of micelles was analyzed. The response surfaces constructed with the help of the Statistica 10 software package turned out to be of prognostic value and were used to calculate the composition of the optimal matrix. An increase in the intensity of the absorption band in the premicellar region and a linear dependence in the concentration range of $5 \cdot 10^{-7}$ – $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L APh were shown. The express and environmentally safe spectrophotometric method developed and tested in this study makes it possible to determine the APh content in dosage forms at the level of 0.0027%, which exceeds the maximum allowable one in paracetamol (no more than 0.01%).

Keywords: surfactants, neonol APh 9-10, spectrophotometry, 4-aminophenol, 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan, response surface method, Box–Behnken designs, drugs

Figure Captions

Fig. 1. Structures of the compounds studied.

Fig. 2. Pareto diagram of the standardized effects produced by independent factors on the intensity of the A_{430} absorption band. Effects with the significance level $p < 0.05$ were considered. X_1 – DCDNBF concentration, X_2 – pH, X_3 – APh 9-10 concentration (L – linear effects, Q – quadratic effects).

Fig. 3. 3D plots showing the dependence of the A_{430} absorption band on the concentration of the analytical reagent DCDNBF (X_1) and the medium pH (X_2) at the APh 9-10 concentrations of 0.010 mmol/L (a) and 0.190 mmol/L (b) in the micellar system APh 9-10 + DMSO (20%) + H₂O (80%).

Fig. 4. 3D plots showing the dependence of the A_{430} absorption band on the medium pH (X_2) and the APh 9-10 concentration (X_3) at the analytical reagent DCDNBF concentrations (X_1) of 0.050 mmol/L (a) and 0.350 mmol/L (b) in the micellar system APh 9-10 + DMSO (20%) + H₂O (80%).

References

1. Korenman I.M. *Fotometricheskii analiz. Metody opredeleniya organicheskikh soedinenii* [Photometric Analysis. Methods for the Determination of Organic Compounds]. Moscow, Khimiya, 1975. 360 p. (In Russian)
2. Pohloudek-Fabini R., Beyrich Th. *Organicheskii analiz* [Organic Analysis]. Leningrad, Khimiya, 1981. 624 p. (In Russian)
3. Lawrence X. Yu Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control. *Pharm. Res.*, 2008, vol. 25, no. 4, pp. 781–791. doi: 10.1007/s11095-008-9667-3.
4. Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G.D., David J.M., Brandão G.C., da Silva E.G.P., Portugal L.A., dos Reis P.S., Souza A.S., dos Santos W.N.L. Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. *Anal. Chim. Acta*, 2007, vol. 597, no. 2, pp. 179–186. doi: 10.1016/j.aca.2007.07.011.
5. Shtykov S.N. Surfactants in analysis: Progress and development trends. *J. Anal. Chem.*, 2000, vol. 55, no. 7, pp. 608–614. doi: 10.1007/BF02827992.
6. Chernova R.K., Doronin S.Yu., Guskova N.N., Gavrilova Yu.Yu. The problem of selectivity and sensitivity during the spectrophotometric determination of drug components in aqueous, non-aqueous, and organized media. In: Budnikov H.C., Garmonov S.Yu. (Eds.) *Problemy analiticheskoi khimii* [Problems of Analytical Chemistry]. Vol. 16: Pharmaceutical analysis. Moscow, Argamak-Media, 2013, pp. 187–229. (In Russian)
7. Berezin I.V., Martinek K., Yatsimirskii A.K. Physicochemical foundations of micellar catalysis. *Russ. Chem. Rev.*, 1973, vol. 42, no. 10, pp. 787–802. doi: 10.1070/RC1973v042n10ABEH002744.
8. Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu., Vakhitova O.E., Sopin V.F. Determination of amine-containing drugs in micellar matrices by spectrophotometry using Box–Behnken plans. *J. Anal. Chem.*, 2022, vol. 77, no. 6, pp. 688–697. doi: 10.1134/S106193482206003X.
9. Yusupova L.M., Garmonov S.Yu., Gorelova E.G., Vasyutina E.A., Mukhametshina A.M. A method for the synthesis of 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxane. Patent RF no. 2013132641, 2015. (In Russian)
10. Garmonov S.Yu., Salakhov I.A., Nurislamova G.R., Ismailova R.N., Sopin V.F. Pharmaceutical analysis of 4-aminophenol in paracetamol by high-performance liquid chromatography. *Vestn. Kazan. Tekhnol. Univ.*, 2010, vol. 13, no. 10, pp. 46–51. (In Russian)

Для цитирования: Bakeeva P.Ф., Гармонов С.Ю., Каримуллина А.А., Сопин В.Ф. Использование методологии поверхности отклика при спектрофотометрическом определении 4-аминофенола в лекарственных препаратах // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2022. – Т. 164, кн. 3. – С. 367–377. – doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.367-377.

For citation: Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu., Karimullina A.A., Sopin V.F. Using the response surface method for the spectrophotometric determination of 4-aminophenol in drugs. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2022, vol. 164, no. 3, pp. 367–377. doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.367-377. (In Russian)