

УДК 543.544

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ТАБЛЕТОК «ПЕНТАМАКС» МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Г.Б. Голубицкий*, В.М. Иванов

(кафедра аналитической химии)

Предложена методика количественного анализа нового многокомпонентного лекарственного препарата «Пентамакс» методом ВЭЖХ. Методом «введено-найдено» проанализированы модельные смеси, содержащие все действующие и все вспомогательные вещества таблеток, показано отсутствие систематической погрешности определения. Проанализированы опытно-экспериментальные образцы таблеток. Полученные результаты соответствуют требованиям нормативно-технической документации и технологическим нагрузкам.

Таблетки «Пентамакс» – новый оригинальный пятикомпонентный лекарственный препарат противопро- простудного, жаропонижающего и спазмолитического действия, разработанный и подготовленный к производству на ОАО «Фармстандарт-Лексред-

ства» (г. Курск). В состав препарата входят следующие компоненты: парацетамол (I), ибупрофен (II), кофеин (III), дротаверина гидрохлорид (IV), фенобарбитал (V), а также ряд вспомогательных веществ и наполнителей (рис. 1).

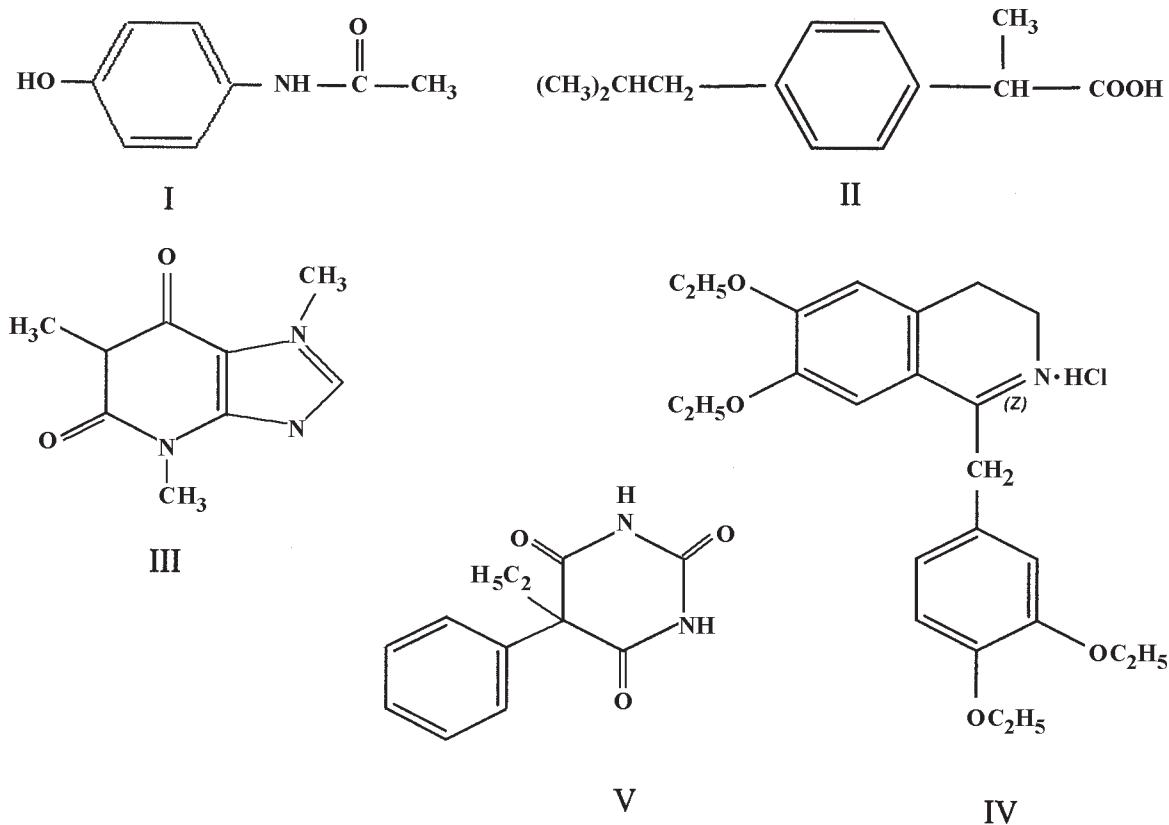


Рис. 1. Вещества, входящие в состав препарата «Пентамакс»

Параллельно с отработкой технологии приготовления препарата разрабатывали методики его количественного анализа. Полученные результаты отражены в настоящей статье.

Экспериментальная часть

Реагенты. Для приготовления подвижных фаз (ПФ), а также для растворения стандартных и испытуемых препаратов использовали ацетонитрил для градиентной хроматографии (“Сигма”, США) и сверхчистую воду с удельным сопротивлением 18,2 МОм/см, полученную на установке “Direct Q” (“Millipore”, США). В качестве стандартов определяемых лекарственных веществ использовали фармацевтические субстанции, проверенные отделом контроля качества предприятия и соответствующие всем требованиям нормативной документации. Все остальные использованные реактивы имели квалификацию не ниже “ч.д.а”.

Аппаратура. Хроматографический анализ проводили на хроматографе “Waters Alliance 2695” с диодно-матричным детектором “Waters 2996”. Величина “мертвого” объема хроматографа (по паспорту) менее 0,650 мл. Использовали колонку размером 150×4,6 мм с защитной предколонкой размером 12,5×4,6 мм. Обе колонки были заполнены обращенно-фазовым сорбентом “Zorbax SB C8” с размером частиц 3,5 мкм (“Agilent Technologies”, США). Термостатирование проводили при 40°C. Для контроля pH элюентов использовали pH-метр-милливольтметр “pH-673M” со стеклянным индикаторным электродом и хлоридсеребряным электродом сравнения.

Приготовление растворов. Для выполнения анализа около 0,160 г (точная навеска) тщательно растертых анализируемых таблеток помещали в мерную

колбу емкостью 100 мл, добавляли 40 мл смеси CH₃CN–вода (1:4), перемешивали 3 мин, доводили до метки этой же смесью и снова перемешивали. Для приготовления раствора стандартных образцов (PCO) около 0,040 г парацетамола и около 0,080 г ибупрофена (точные навески) помещали в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляли 40 мл смеси CH₃CN–вода (1:4), перемешивали до растворения веществ, добавляли 5,0 мл раствора (А), доводили до метки этой же смесью растворителей и снова перемешивали. Для приготовления раствора А около 0,200 г кофеина, около 0,160 г дротаверина гидрохлорида и около 0,040 г фенобарбитала (точные навески) помещали в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляли 40 мл смеси, снова перемешивали до растворения веществ, доводили до метки этой же смесью растворителей и перемешивали. Модельные растворы для подтверждения достоверности получаемых результатов готовили аналогично раствору PCO, но с добавлением соответствующего количества плацебо – смеси всех компонентов препарата, за исключением определяемых веществ. Количество действующих веществ в модельных растворах было разным, охватывая интервал ±20% от заявленных значений.

Все растворы фильтровали через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм (предпочтительны фторопластовые фильтры, устойчивые в водно-ацетонитрильных растворах).

Проведение анализа, расчет результатов. Хроматографировали испытуемый раствор и раствор PCO. Состав ПФ изменяли в соответствии с программой, представленной в табл. 1.

Расход ПФ составил 1,0 мл/мин, объем инжектируемых 20,0 мкл, детектирование проводили при 210 нм. Рассчитывали площади пиков определяе-

Таблица 1

Программа изменения состава ПФ

Время, мин	Состав ПФ, об. %	
	CH ₃ CN : 0,025 М КН ₂ РО ₄ = 7 : 3	CH ₃ CN : 0,025 М КН ₂ РО ₄ = 1 : 4
0	20	80
4	30	70
16	100	0
17	100	0
18	20	80
21	20	80

Примечание. pH КН₂РО₄ 2,5.

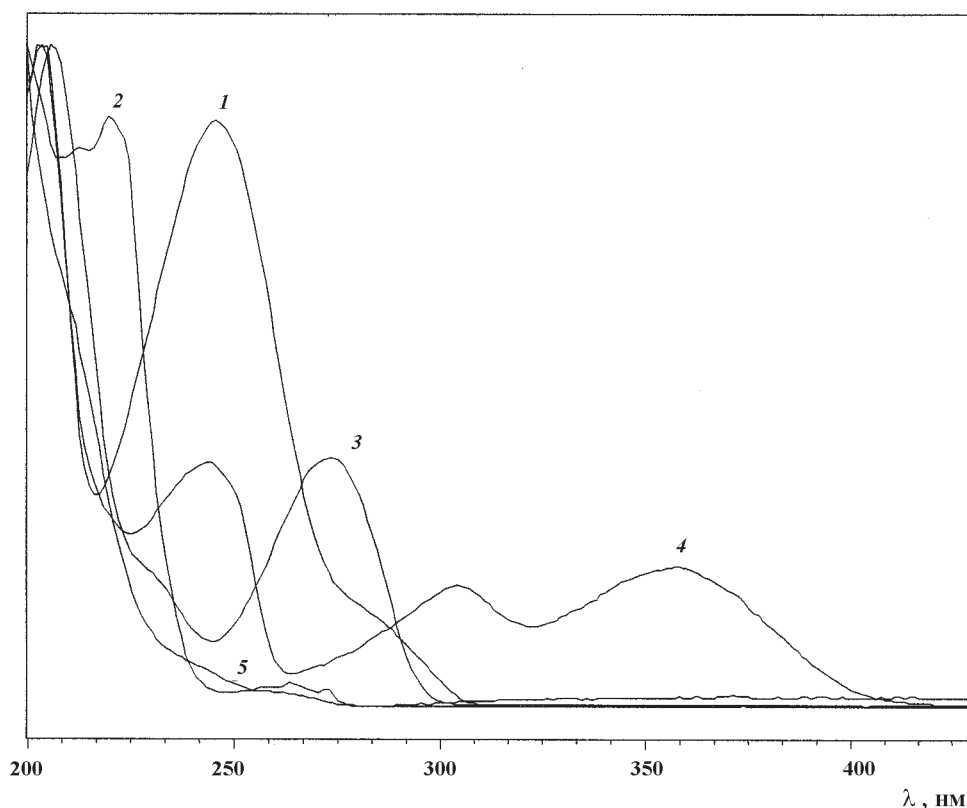


Рис. 2. Нормализованные спектры поглощения парацетамола (1), ибупрофена (2), кофеина (3), дротаверина (4) и фенобарбитала (5)

мых компонентов и находили количество каждого компонента в анализируемых таблетках по формуле:

$$X = (S_{\text{и}} \times m_{\text{ст}} \times m_{\text{с}}) / (S_{\text{ст}} \times m_{\text{и}}),$$

где $S_{\text{и}}$ и $S_{\text{ст}}$ – средние значения площадей пиков определяемых компонентов на хроматограммах испытуемого раствора и РСО соответственно; $m_{\text{ст}}$, $m_{\text{с}}$ и $m_{\text{и}}$ – масса стандарта определяемого вещества в растворе РСО, средняя масса таблетки и масса навески растертых таблеток, взятая для приготовления испытуемого раствора (г).

Результаты и их обсуждение

Оптимальные условия анализа. На рис. 2 представлены спектры поглощения компонентов препарата, полученные в режиме on line с помощью диодно-матричного детектора. Длина волны детектирования (210 нм) установлена с учетом свойств фенобарбитала, имеющего достаточное для надежного определения поглощение только в коротковолновой области спектра.

Кислотность ПФ установили исходя из свойств одного из основных определяемых компонентов – ибупрофена. Для обеспечения его оптимального удерживания и симметричного пика ибупрофен-кислоту переводили в молекулярную форму снижением рН ПФ до 2,5. Для обеспечения необходимого разделения “критической” пары пиков* (парацетамола и кофеина) и оптимального времени удерживания последнего пика (пика ибупрофена) в предлагаемую градиентную программу внесли два этапа с разной скоростью изменения концентрации органического модификатора в ПФ. Первый этап (до выхода пика кофеина) более медленный, а второй (до выхода пика ибупрофена) более быстрый. Такие условия позволяют получить оптимальное разделение анализируемой смеси при рассматриваемых условиях (рис. 3), но при использовании других хроматографических колонок в них могут вноситься коррективы.

Анализ модельных смесей. Было приготовлено 17 растворов, количество определяемых веществ в

*Схунмакерс П. Оптимизация селективности в хроматографии. М., 1989. С. 345.

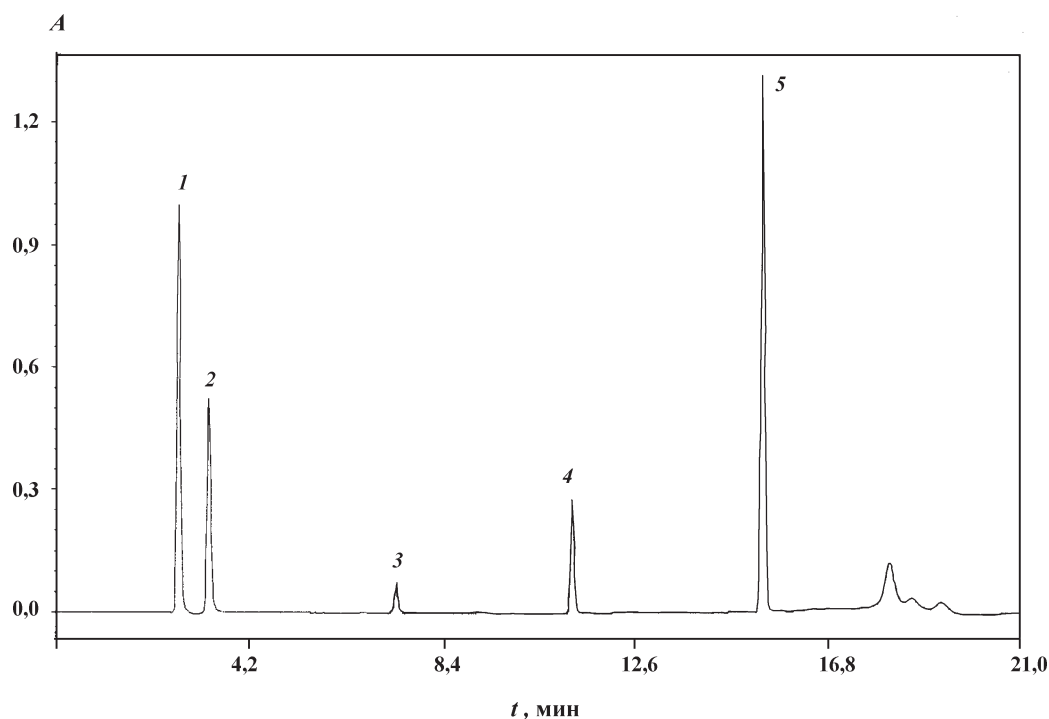


Рис. 3. Хроматограмма испытуемого раствора для анализа таблеток “Пентамакс”: 1 – парацетамол, 2 – кофеин, 3 – фенобарбитал, 4 – дроптаверин, 5 – ибупрофен

Т а б л и ц а 2

Метрологические характеристики методики анализа таблеток “Пентамакс”

Компоненты	Метрологические характеристики					
	$S_{\text{макс}}, \Gamma$	$S^2_{\text{макс}}$	$\epsilon_{\text{макс}}, \%$	$e_{r(\text{cp})}, \%$	$\Delta e_r, \%$	$e_{r \text{ макс}}, \%$
Парацетамол	0,00024	$5,98 \times 10^{-8}$	2,39	-0,051	0,169	-1,33
Кофеин	0,00006	$8,16 \times 10^{-8}$	2,99	-0,038	0,134	-1,33
Ибупрофен	0,00029	$7,17 \times 10^{-8}$	1,92	-0,043	0,126	-1,43
Фенобарбитал	0,00001	$1,59 \times 10^{-10}$	3,40	-0,089	0,108	1,06
Дроптаверина гидрохлорид	0,00007	$4,34 \times 10^{-9}$	3,55	0,024	0,162	1,34

которых составляло $\pm 20\%$ от значений, заявленных по рецептуре. Полученные растворы анализировали по методике, описанной в разделе “Проведение анализа, расчет результатов” и рассчитывали результаты по методу “введено-найдено” с помощью электронных таблиц *Excel*. Полученные результаты представлены в табл. 2. Сравнение величин средних относительных погрешностей определения компонентов $e_{r(\text{cp})}$ с соответствующими доверительными интервалами Δe_r показывает, что систематическая по-

грешность отсутствует ($e_{r(\text{cp})} < e_r$). Площади пиков определяемых веществ линейно зависят от их концентраций в указанном интервале (коэффициент корреляции $K_{\text{кор}} > 0,99$).

Анализ образцов таблеток. По предлагаемой методике в настоящей работе проанализированы опытные образцы препарата. Полученные результаты, представленные в табл. 3, соответствуют требованиям нормативно-технической документации и технологическим нагрузкам.

Т а б л и ц а 3

Результаты анализа трех опытных образцов таблеток «Пентамакс»

Компоненты	Содержание в одной таблетке, г ($n = 9; P = 0,95$)					
	норма по НД	$x_{\text{ср}}$	s	$s_{\text{ср}}$	$\Delta x_{\text{ср}}$	$\varepsilon\%$
Парацетамол	0,285–0,315	0,298	0,002	0,00067	0,00158	0,53
		0,306	0,005	0,00167	0,00395	1,29
		0,294	0,004	0,00133	0,00316	1,07
Кофеин	0,04625–0,05375	0,0492	0,0009	0,00030	0,00071	1,45
		0,0501	0,0007	0,00023	0,00055	1,10
		0,0498	0,0006	0,00020	0,00047	0,95
Ибупрофен	0,380–0,420	0,389	0,004	0,00133	0,00316	0,81
		0,404	0,005	0,00167	0,00395	0,98
		0,395	0,003	0,00100	0,00237	0,60
Фенобарбитал	0,009–0,011	0,0099	0,0004	0,00013	0,00032	3,19
		0,0105	0,0005	0,00017	0,00040	3,76
		0,0097	0,0003	0,00010	0,00024	2,44
Дротаверина гидрохлорид	0,0370–0,0430	0,0401	0,0007	0,00023	0,00055	1,38
		0,0388	0,0007	0,00023	0,00055	1,43
		0,0397	0,0008	0,00027	0,00063	1,59

Поступила в редакцию 20.09.07

THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF “PENTAMAX” TABLETS “ BY A HPCL METHOD

G.B. Golubitskii, V.M. Ivanov

(Division of Analytical Chemistry)

The technique of the quantitative analysis of a new multicomponent medicinal preparation “Pentamax” by a method HPLC is offered. In variant “ is entered - is found “ the modelling mixes are analysed containing all working and all auxiliary substances of tablets and the absence of a regular error of definition is shown. Skilled - experimental samples of tablets are analysed. The received results correspond to the requirements of the normative-engineering specifications and technological loadings.