

УДК 543.544

АНАЛИЗ СИРОПА «НООЦЕТАМ» МЕТОДОМ ГРАДИЕНТНОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Г.Б. Голубицкий*, В.М. Иванов

(кафедра аналитической химии; e-mail: sandro-i@yandex.ru)

Предложена оригинальная методика анализа нового многокомпонентного лекарственного препарата – сиропа «Нооцетам» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в режиме линейного градиента. При анализе модельных растворов, содержащих действующее вещество, консерванты и все вспомогательные компоненты, подтверждена достоверность получаемых результатов. Проведен анализ опытно-экспериментальных образцов сиропа, все результаты соответствуют требованиям нормативно-технической документации. Разработанная методика включена в фармакопейную статью предприятия на данный препарат.

Ключевые слова: сироп, нооцетам, высокоэффективная жидкостная хроматография, изократическая, градиентная.

Сироп «Нооцетам» – оригинальный многокомпонентный лекарственный препарат ноотропного действия, разработанный и подготовленный к производству на ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск). Действующее вещество сиропа – пирацетам (I), консерванты – нипагин (II) и нипазол (III), подсластитель – аспартам (IV). Структурные формулы компонентов приведены на рис. 1. Для отработки технологии препарата и контроля его качества при серийном выпуске специалистами предприятия была разработана методика анализа. Результаты проведенной работы нашли отражение в настоящей статье.

Экспериментальная часть

Реагенты. Для приготовления подвижных фаз (ПФ), а также для растворения стандартных и испытуемых препаратов использовали ацетонитрил для хроматографии «ос.ч. сорт 0» («Криохром», Россия) и сверхчистую воду с удельным сопротивлением 18,2 МОм/см, полученную на установке «Direct Q» («Millipore»). В качестве стандартов определяемых лекарственных веществ использовали фармацевтические субстанции, проверенные отделом контроля качества предприятия и соответствующие всем требова-

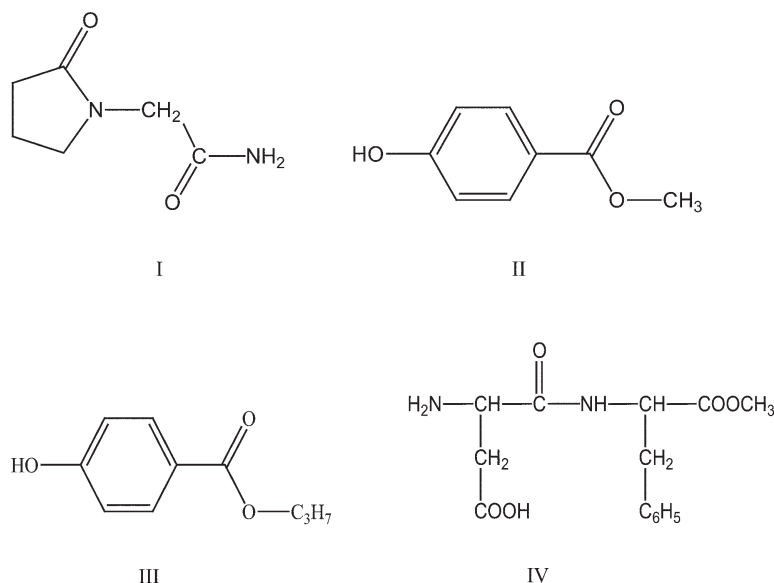


Рис. 1. Вещества, входящие в состав сиропа «Нооцетам»

* ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск.

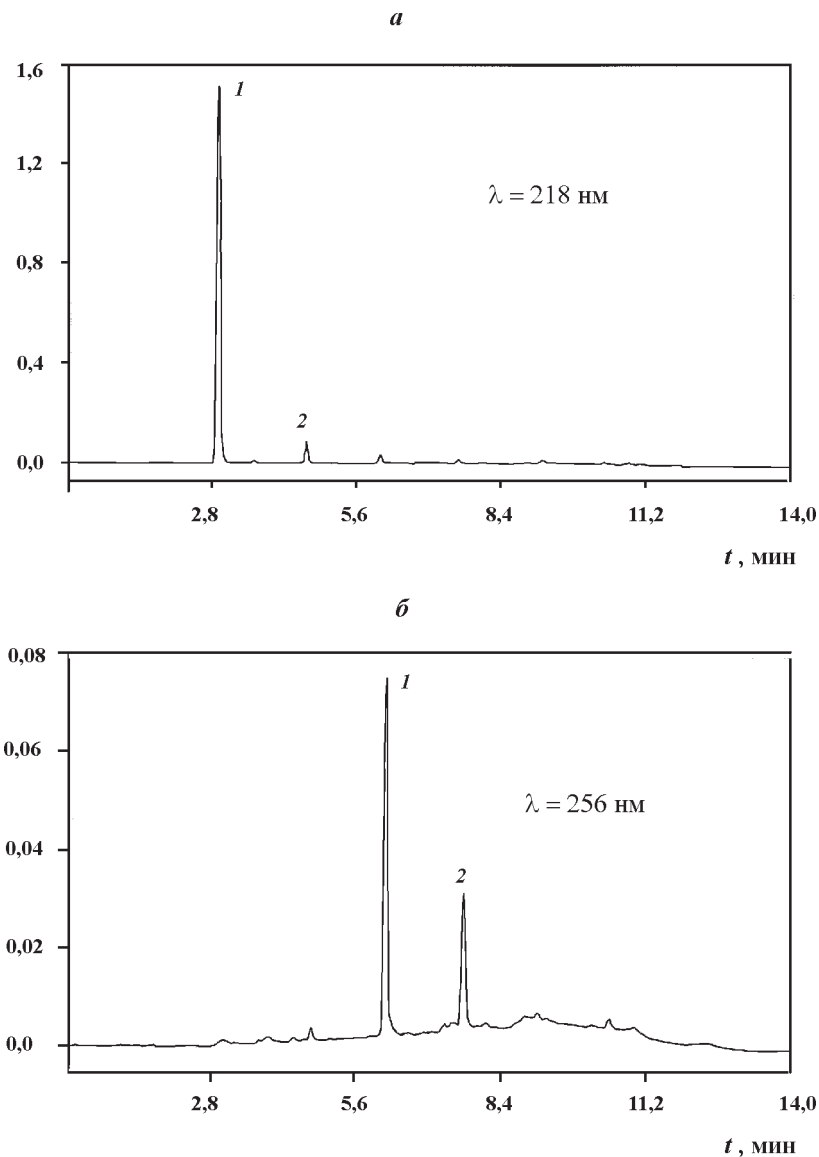


Рис. 2. Хроматограммы испытуемого раствора сиропа «Нооцетам» для определения: а – пирарцетама (1) и аспартама (2); б – нипагина (1) и нипазола (2)

ниям нормативной документации (НД). 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 менее 0,650 мл (по паспорту). Использовали колонку размером 3,9×150 мм с защитной предколонкой размером 3,9×20 мм (обе колонки заполнены сорбентом «Nova-Pak C18» с размером частиц 4,0 мкм («Waters»)).

Приготовление растворов. Для выполнения анализа 1,0 мл сиропа помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки смесью CH_3CN (3 об. %) с 0,025 М раствором KH_2PO_4 и перемешивали. Параллельно готовили раствор

стандартного образца сравнения (РСО), содержащий около 0,2 г пирарцетама, 0,0007 г нипагина, 0,0003 г нипазола и 0,005 г аспартама. 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 РСО в режиме линейного градиента. Состав ПФ изменяли по программе, представленной в табл. 1. Объем инжестируемых проб и расход ПФ составили 5,0 мкл и 1,0 мл/мин соответственно. Определяемые вещества детектировали при длинах волн 218 нм (пирарцетам, аспартам) и 256 нм (нипагин, нипазол). Рассчитывали площади пиков определяемых компонентов

Т а б л и ц а 1

Программа изменения состава ПФ

Время, мин	CH ₃ CN : 0,025 М КН ₂ РО ₄ = 3 : 97	CH ₃ CN : 0,025 М КН ₂ РО ₄ = 70 : 30
0	100	0
10	0	100
11	0	100
12	100	0
15	100	0

и находили количество каждого компонента в 5 мл анализируемого сиропа по формуле:

$$X = 5S_{и} \times m_{ст}/S_{ст},$$

где $S_{и}$ и $S_{ст}$ – средние значения площадей пиков определяемых компонентов на хроматограммах растворов испытуемого и РСО соответственно; $m_{ст}$ – масса стандарта определяемого вещества в растворе РСО (г).

Результаты и их обсуждение

Рабочая длина волны. Спектры поглощения определяемых веществ, полученные в режиме *on line* с помощью диодно-матричного детектора хроматографа, представлены на рис. 2. Нипагин и нипазол де-

тектировали при 256 нм (максимум поглощения), а пирacetам и аспартам, поглощение которых при 256 нм мало, при 218 нм.

Состав ПФ и продолжительность градиента выбирали исходя из свойств пирacetама (слабое удерживание в обращенно-фазовой системе) и нипазола (относительно сильное удерживание)*. Изменение содержания CH₃CN в смеси с 0,025 М раствором КН₂РО₄ от 3 до 70 об.% в течение 10 мин позволило получить оптимальное значение времени удерживания и удовлетворительное разделение пиков (рис. 3).

Метрологические характеристики. Для подтверждения достоверности получаемых результатов определения компонентов были проанализированы 17 модельных смесей, содержащих определяемые и все вспомогательные вещества сиропа. Определяемые вещества вводили в диапазоне от 80 до 120% от нормируемого количества. Установлено, что результаты анализа не имеют систематической погрешности, поскольку средние относительные погрешности определения $e_{r, ср}$ компонентов меньше соответствующих доверительных интервалов Δe_r . Метрологические характеристики предлагаемой методики представлены в табл. 2.

Анализ сиропа. По предлагаемой методике проанализированы 3 образца сиропа «Нооцетам». Таблетки соответствуют требованиям НД по содержанию всех определяемых веществ. Полученные результаты и метрологические характеристики анализа представлены в табл. 3.

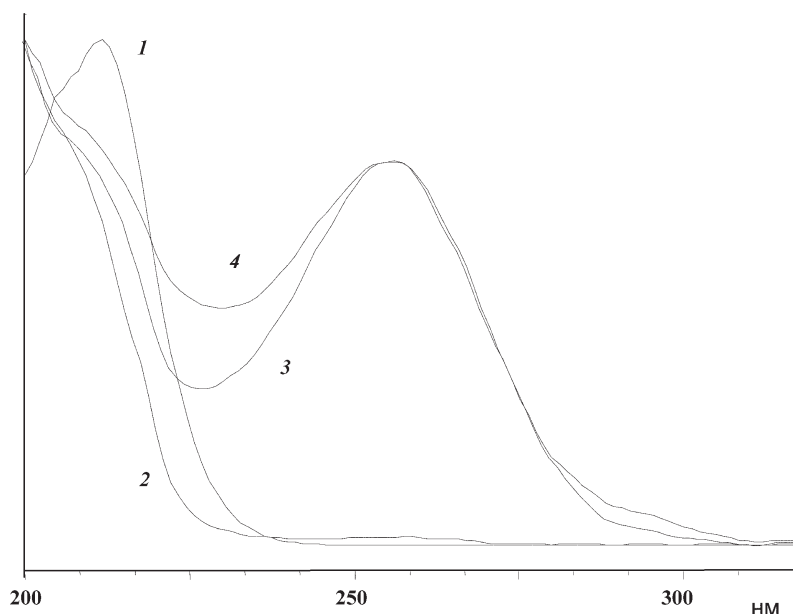


Рис. 3. Нормализованные спектры поглощения компонентов сиропа «Нооцетам»: 1 – пирacetам; 2 – аспартам; 3 – нипагин, 4 – нипазол

*Схунмакерс П. Оптимизация селективности в хроматографии. М., 1989. С. 321.

Т а б л и ц а 2

Метрологические характеристики методики определения пирacetамa, аспартама, нипагина и нипазола в сиропе «Нооцетам»

Компоненты	$S_{\text{макс}}$, г	$S^2_{\text{макс}}$	$\epsilon_{\text{макс}}$, %	$e_{r \text{ ср}}$, %	Δe_r , %	$e_{r \text{ макс}}$, %
Пирacetам	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,95 \times 10^{-6}$	3,27	-0,070	0,172	1,34
Аспартам	$4,4 \times 10^{-5}$	$1,92 \times 10^{-9}$	3,18	-0,017	0,230	-1,84
Нипагин	$8,2 \times 10^{-6}$	$6,65 \times 10^{-11}$	4,55	0,023	0,215	-1,83
Нипазол	$5,6 \times 10^{-6}$	$3,16 \times 10^{-11}$	6,79	-0,113	0,249	-1,74

Т а б л и ц а 3

Результаты анализа сиропа «Нооцетам» (опытная партия 0803)

Компоненты	Содержание в 5,0 мл, г ($n = 9; P = 0,95$)					
	норма по НД	$X_{\text{ср}}$	S	$S X_{\text{ср}}$	$\Delta X_{\text{ср}}$	ϵ , %
Пирacetам	0,90 – 1,1	0,99300	0,00916	0,003053	0,00721	0,73
		0,99500	0,00897	0,002990	0,00706	0,71
		0,99100	0,00281	0,000937	0,00221	0,22
Аспартам	0,0225– 0,0275	0,02168	0,00022	0,000073	0,00017	0,80
		0,02080	0,00021	0,000070	0,00017	0,79
		0,02046	0,00007	0,000023	0,00006	0,27
Нипагин	0,0028–0,0042	0,00360	0,00002	0,000007	0,00002	0,44
		0,00353	0,00003	0,000010	0,00002	0,67
		0,00365	0,00001	0,000003	0,00001	0,22
Нипазол	0,0012–0,0018	0,00150	0,00002	0,000007	0,00002	1,05
		0,00160	0,00002	0,000007	0,00002	0,98
		0,00145	0,00001	0,000003	0,00001	0,54

THE ANALYSIS OF A SYRUP “NOOCETAM” BY A METHOD GRADIENT HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY

G.B. Golubitsky, V.M. Ivanov

(Division of Analytical Chemistry)

The original technique of the analysis of a new multicomponent medicinal preparation - syrup “Noocetam” by a method HPLC a mode of a linear gradient is offered. At the analysis of modelling solutions containing working compound, preservation and all auxiliary components of a preparation, the reliability of received results is confirmed. The analysis of skilled - experimental samples of a syrup is carried out, all results correspond to the requirements of the normative-engineering specifications. The developed technique is included in pharmacopeia clause of the enterprise on the given preparation.

Key words: *sirup, noocetam, high performance liquid chromatography, isocratic, gradient.*

Сведения об авторах: *Иванов Вадим Михайлович* – профессор кафедры аналитической химии химического факультета МГУ, докт. хим. наук (mvoavi@mail.ru); *Голубицкий Григорий Борисович* – зав. лаб. ОАО “Фармстандарт-Лексредства” (г. Курск), канд. хим. наук.