

УДК 543.544

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Г.Б. Голубицкий*, В.М. Иванов

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

Разработана методика количественного анализа нового многокомпонентного лекарственного препарата “Пенталгин с пропифеназоном и дротаверином” методом ВЭЖХ. При анализе модельных смесей, содержащих все действующие и все вспомогательные вещества таблеток, подтверждена достоверность получаемых результатов. Проанализированы опытно-экспериментальные образцы таблеток, полученные результаты соответствуют требованиям нормативно-технической документации и технологическим загрузкам. Методика предложена для включения в фармакопейную статью предприятия на данный препарат.

Ключевые слова: лекарственные препараты, пенталгин, пропифеназон, дротаверин, ВЭЖХ.

Таблетки “Пенталгин с пропифеназоном и дротаверином” – оригинальный многокомпонентный лекарственный препарат, разработанный и подготовленный к выпуску на ОАО “Фармстандарт-Лексредства”. В состав препарата входят парацетамол (I), пропифеназон (II), кофеин (III), фенобарбитал (IV), дротаверина гидрохлорид (V) и ряд вспомогательных веществ и наполнителей. Структурные формулы компонентов приведены на рис. 1.

Разработка методики количественного определения пяти действующих компонентов – достаточно сложная, но необходимая задача для обеспечения качества, эффективности и безопасности препарата. Решение этой проблемы нашло отражение в настоящей публикации.

Экспериментальная часть

Реагенты. Для приготовления подвижных фаз (ПФ), а также для растворения стандартных и испытуемых препаратов использовали ацетонитрил для градиентной хроматографии (“Sigma”, США) 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 требованиям нормативно-технической 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”. “Мертвый” объем хроматографа (по паспорту) составлял менее 0,650 мл. Использовали колонку размером 150×4,6 мм с защитной предколонкой размером 12,5×4,6 мм. Обе колонки заполняли обращенно-фазовым сорбентом “Zorbax SB C8” с размером частиц 3,5 мкм (“Agilent Technologies”, США) и термостатировали их при 40°C.

Приготовление растворов. Для выполнения анализа около 0,160 г (точная навеска) тщательно растертых анализируемых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 40 мл смеси CH₃CN (10 об. %) – вода, перемешивали 3 мин, доводили до метки этой же смесью растворителей и снова перемешивали. Для приготовления раствора стандартных образцов (PCO) около 0,060 г парацетамола и около 0,050 г пропифеназона (точные навески) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 40 мл смеси CH₃CN (10 об.%) – вода, перемешивали до растворения веществ, добавляли 5,0 мл раствора (А), доводили до метки этой же смесью растворителей и перемешивали. Для приготовления раствора А в мерную колбу вместимостью 100 мл помещали около 0,200 г кофеина, около 0,160 г

* ОАО “Фармстандарт-Лексредства”, г. Курск.

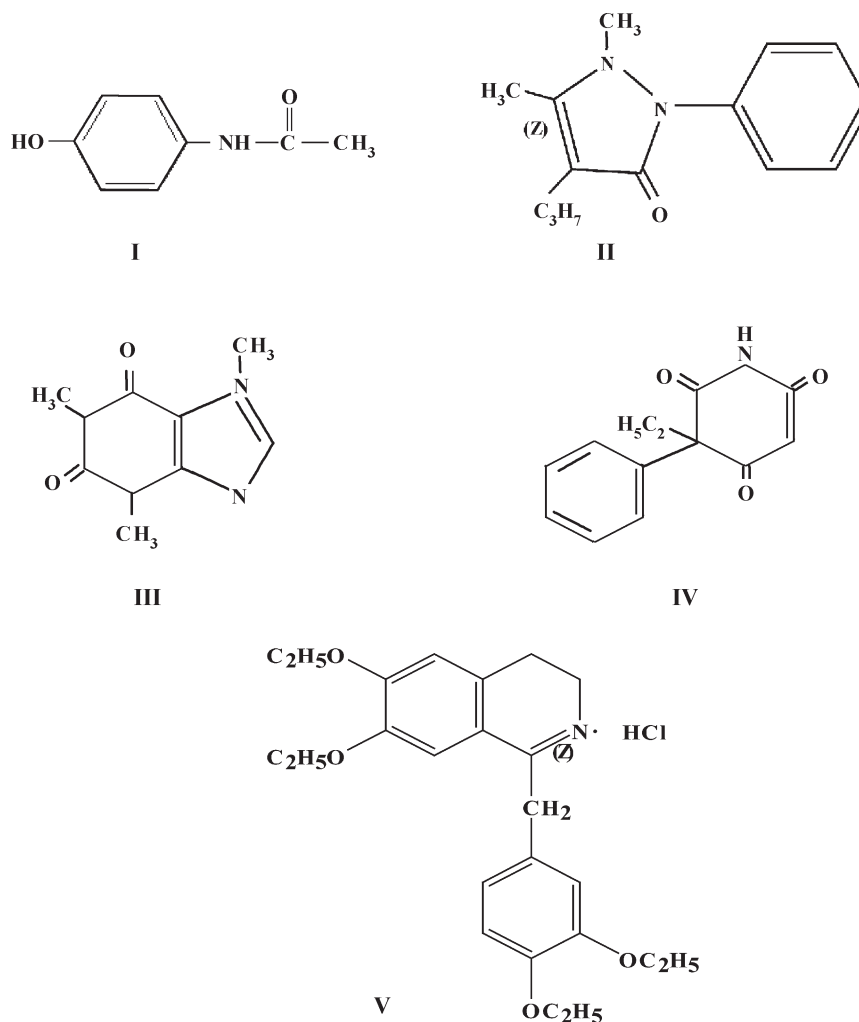


Рис. 1. Структурные формулы изученных компонентов

дротаверина и около 0,040 г фенобарбитала (точные навески), добавляли 40 мл смеси CH_3CN (10 об.%) – вода, перемешивали до растворения веществ, довели до метки этой же смесью растворителей и перемешивали. Модельные растворы для подтверждения достоверности получаемых результатов готовили аналогично раствору РСО, но с добавлением соответствующего количества плацебо – смеси всех компонентов препарата, за исключением определяемых веществ. Кроме того, содержание действующих веществ в модельных растворах различалось ($\pm 20\%$ 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 РСО. Состав ПФ изменяли в соответствии с программой, представленной в табл. 1.

Расход ПФ составил 1,0 мл/мин, объем инжектируемых проб 20,0 мкл, детектирование проводили при

Таблица 1

Состав подвижной фазы (об.%)

Время, мин	Состав подвижной фазы	
	$\text{CH}_3\text{CN} : 0,025 \text{ M}$ $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 7 : 3$	$0,025 \text{ M KH}_2\text{PO}_4$
0	20	80
4	30	70
10	100	0
11	100	0
12	20	80
15	20	80

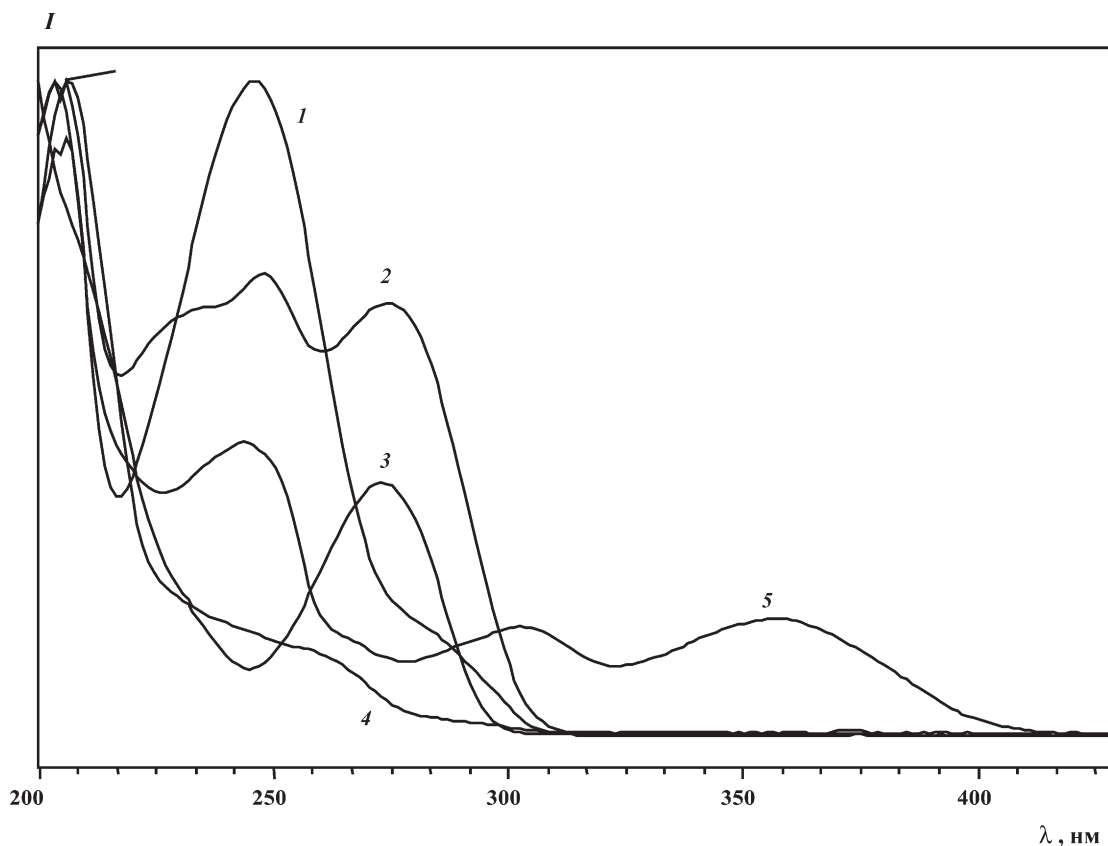


Рис. 2. Нормализованные спектры поглощения парацетамола (1), пропифеназона (2), кофеина (3), фенобарбитала (4) и дротаверина (5)

$\lambda = 210$ нм. Рассчитывали площади пиков определяемых компонентов и находили количество каждого компонента в анализируемых таблетках по формуле:

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

где $S_{\text{и}}$ и $S_{\text{ст}}$ – средние значения площадей пиков определяемых компонентов на хроматограммах растворов испытуемого 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 (г), взятых для приготовления испытуемого раствора.

Результаты и их обсуждение

Оптимальные условия анализа. Длину волны детектирования определяли исходя из спектров поглощения компонентов препарата, полученных в режиме на потоке с помощью диодно-матричного детектора (рис. 2). Условия детектирования определяет спектр фенобарбитала, имеющего достаточное для надежного детектирования поглощение только в коротковолновой области. По этой причине длина волны детектирования в данной методике составляет 210 нм.

Большое различие хроматографических свойств компонентов исследуемого препарата не позволило найти условия их изократического разделения в обращенно-фазовой системе. Оптимальные условия разделения смеси действующих веществ в градиентном режиме определяются в основном двумя факторами – разрешение “критической” пары пиков и время удерживания последнего выходящего пика*. В первом случае это пики парацетамола и кофеина, для разделения которых концентрация органического модификатора ПФ не должна превышать 30 об.%, во втором – пик дротаверина, для элюирования которого содержание CH_3CN должно быть не менее 60 об.%. Для обеспечения выполнения этих условий и сокращения времени анализа градиентная программа, предусмотренная методикой, включает два участка с разными наклонами: до выхода пика кофеина и более крутой до выхода пика дротаверина. Такие условия позволили установить время одной инъекции 15 мин, включая время уравнивания колонки (рис. 3).

Анализ модельных смесей. Всего было приготовлено 17 растворов, содержание определяемых ве-

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

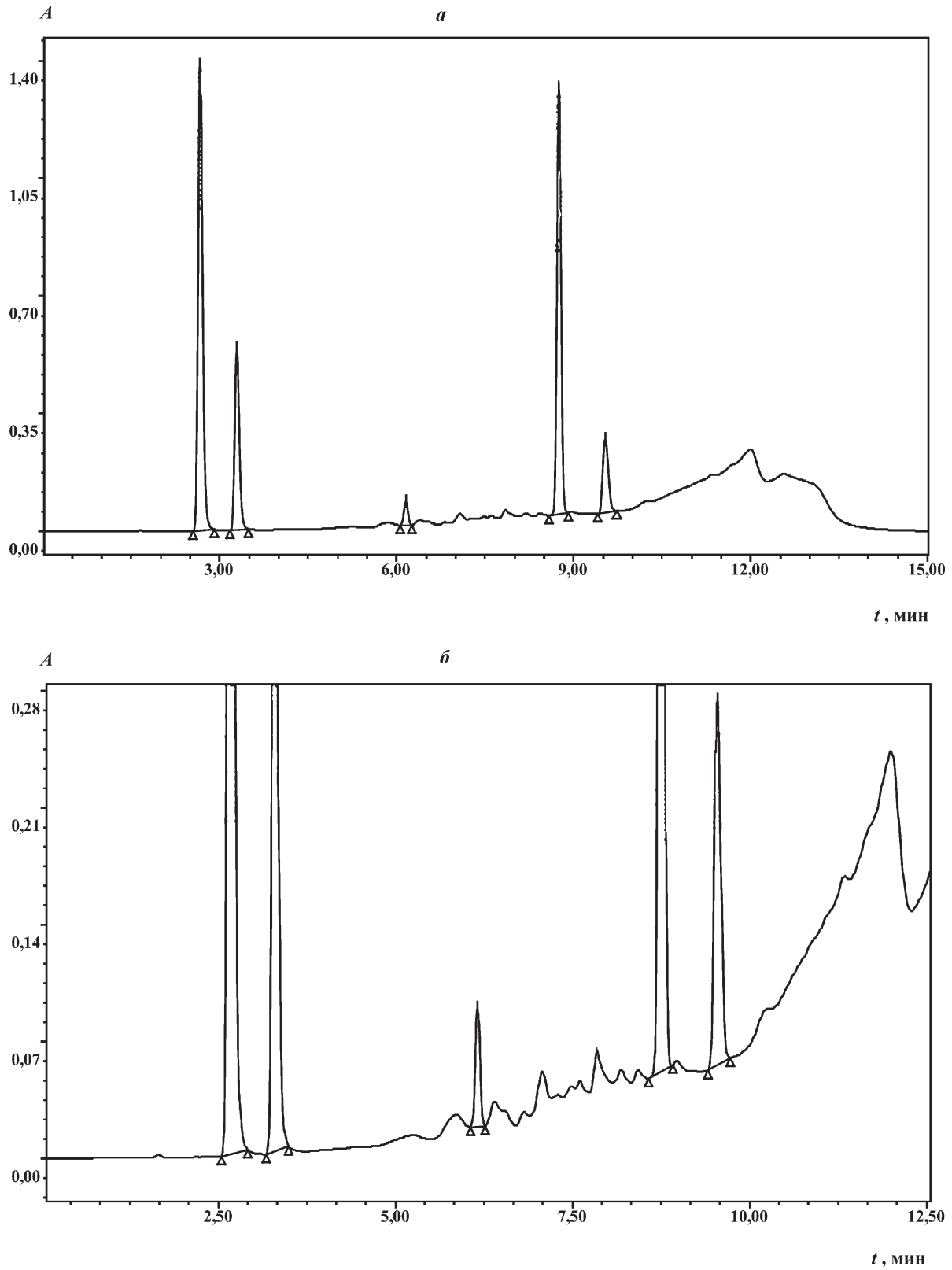


Рис. 3. Хроматограмма испытуемого раствора для анализа таблеток “Пенталгин с пропифеназоном и дротаверином” в двух масштабах (а, б)

Таблица 2

**Метрологические характеристики методики количественного анализа таблеток
“Пенталгин с пропифеназоном и дротаверином”**

Условия	Общий вид	Сорбция	Десорбция
$t = 0$	$a(x,0) = a_{\text{нач}}(x)$	$a(x,0) = 0$	$a(x,0) = a_{\text{нач}}(x)$
$x = 0$	$\frac{\partial a}{\partial x} = 0$		
$x = 1$			

Таблица 3

Результаты анализа трех опытных образцов таблеток “Пенталгин с пропифеназоном и дротаверином”

Компоненты	Содержание в одной таблетке, г ($n = 9; P = 0,95$)					
	Норма по НД	$x_{\text{ср}}$	s	$s_{\text{ср}}$	$\Delta x_{\text{ср}}$	$\epsilon, \%$
Парацетамол	0,285–0,315	0,294	0,002	0,00067	0,00158	0,54
		0,302	0,004	0,00133	0,00316	1,05
		0,296	0,003	0,00100	0,00237	0,80
Кофеин	0,04625–0,05375	0,0489	0,0007	0,00023	0,00055	1,13
		0,0504	0,0005	0,00017	0,00040	0,78
		0,0495	0,0009	0,00030	0,00071	1,44
Пропифеназон	0,237–0,262	0,255	0,003	0,00100	0,00237	0,93
		0,248	0,006	0,00200	0,00474	1,91
		0,244	0,002	0,00067	0,00158	0,65
Фенобарбитал	0,009–0,011	0,0097	0,0003	0,00010	0,00024	2,44
		0,0102	0,0003	0,00010	0,00024	2,32
		0,0098	0,0004	0,00013	0,00032	3,22
Дротаверина г/х	0,0370–0,0430	0,0403	0,0006	0,00020	0,00047	1,18
		0,0387	0,0005	0,00017	0,00040	1,02
		0,0396	0,0006	0,00020	0,00047	1,20

ществ в которых колебалось в интервале $\pm 20\%$ от значений, заявленных по рецептуре. Полученные растворы анализировали по вышеприведенной методике и рассчитывали результаты по методу “введено-найденно” с помощью электронных таблиц *Excel*. Полученные результаты представлены в табл. 2. Сравнение величин средних относительных погрешностей определения компонентов $e_{\text{ср}}$ с соответствующими доверительными интервалами Δe_r показывает, что сис-

тематическая погрешность отсутствует ($e_{\text{ср}} < \Delta e_r$). Площади пиков определяемых веществ линейно зависят от их концентраций в указанном интервале (коэффициент корреляции $K_{\text{корр}} > 0,99$).

Анализ образцов таблеток. По предлагаемой методике проанализированы опытные образцы препарата. Полученные результаты представлены в табл. 3. Результаты соответствуют требованиям НД и технологическим загрузкам.

THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF ANY FARMACEUTICAL BY A METHOD HPLC

G.B. Golubitsky, V.M. Ivanov

(Division of Analytical Chemistry)

The technique of the quantitative analysis of a new multicomponent medicinal preparation “Pentalgin with propiphenazon and drotaverin” by a method HPLC is developed. At the analysis of modelling mixes containing all working and all auxiliary substances of tablets, the reliability of received results is confirmed. Skilled - experimental samples of tablets are analysed the received results correspond(meet) to the requirements of the normative-engineering specifications and technological loadings. The technique is offered for inclusion in pharmacopoeia clause of the enterprise on the given preparation.

Key words: *medicinal preparations, pentalgin, propiphenazon, drotaverin, HPLC.*

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