

*Кузовкова А. А., Ивашкевич Л. С., Филонов В. П.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ «ФЕНОКСИЭТАНОЛ» МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь,

** Научно-исследовательское управление закрытого акционерного общества
«БелАсептика», г. Минск, Республика Беларусь*

Феноксизтанол – органическое соединение $C_8H_{10}O_2$ – обладает бактерицидным действием. Его применяют в качестве самостоятельного антисептика, а также как консервант добавляют во многие косметические продукты (духи, моющие средства, декоративную косметику, средства для загара, по уходу за кожей и т. д.), вакцины и лекарственные препараты. Безопасность феноксизтанола в косметических средствах была подтверждена в 2007 г. американским агентством Cosmetic Ingredient Review. В соответствии с директивой ЕС о косметике концентрация феноксизтанола в продуктах не должна превышать 1% [1].

Чистота любой фармацевтической субстанции имеет значение, особенно при ее добавлении в лекарственные средства, поэтому актуальным вопросом является разработка методик контроля сопутствующих примесей в феноксизтаноле, что и стало целью наших исследований. В Государственной фармакопее Республики Беларусь нет статьи по феноксизтанолу [2], поэтому разработанная методика в перспективе может быть использована при ее подготовке.

Методика разрабатывалась на основе статьи «Phenoxyethanol» из Европейской Фармакопеи 8.0 [3] с использованием подходов, описанных в подразделе «Газовая хроматография» Государственной фармакопеи Республики Беларусь [2]. Методика основана на определении содержания сопутствующих примесей в фармацевтической субстанции «Феноксизтанол» в присутствии внутреннего стандарта (метиллаурата) методом газовой хроматографии с использованием пламенно-ионизационного детектора (ПИД). При использовании внутреннего стандарта следует удостовериться, что ни один из пиков, относящихся к анализируемому веществу или его примеси, не маскируется пиком внутреннего стандарта [2]. Метиллаурат, предложенный в качестве внутреннего стандарта в статье «Phenoxyethanol» в Европейской Фармакопее 8.0, удовлетворяет этому требованию [3].

Идентификацию веществ проводили по времени удерживания. В качестве внутреннего стандартного раствора использовали метиллаурат в концентрации 5% (м/о) (аналитический стандарт с содержанием 99,5% основного вещества (Sigma-Aldrich)). Тестовым раствором А была анализируемая фармацевтическая субстанция «Феноксизтанол» в концентрации 50% (м/о). В качестве тестового раствора Б применяли смесь, состоящую из анализируемой фармацевтической субстанции «Феноксизтанол» в концентрации 50% (м/о) и метиллаурата в концентрации 0,5% (м/о). Раствором сравнения выступала смесь, состоящая из анализируемой фармацевтической субстанции «Феноксизтанол» в концентрации 0,5% (м/о) и метиллаурата в концентрации 0,5% (м/о). Во всех растворах рас-

творителем выступал дихлорметан, стабилизированный с 20 ppm амилена (UV-IR-HPLC preparative-GPC, PAI-ACS (Pancreac)).

Хроматографирование всех растворов проводили на газовом хроматографе «Кристалл 2000 М» (Хроматэк, Россия) с ПИД на капиллярной колонке Zebron ZB-FFAP 50 м × 0,32 мм × 0,50 μм (Phenomenex) с ручным вводом проб. Для анализа хроматограмм использовали компьютерную программу NAS UniChrom (Беларусь). В ходе разработки методики были установлены условия хроматографирования (табл. 1).

Таблица 1

Условия хроматографирования

Параметр	Значение
Объем вводимой пробы	0,001 см ³ (1 мкл)
Газ-носитель	азот
Давление газа-носителя (азота) на входе в колонку	250 кПа
Температура термостата колонки: Температура первого изотермического участка	160°C
Длительность первого изотермического участка	17 мин
Скорость программирования температуры	15°C/мин
Температура первого изотермического участка	175°C
Длительность первого изотермического участка	15 мин
Скорость программирования температуры	15°C/мин
Температура первого изотермического участка	190°C
Длительность первого изотермического участка	10 мин
Скорость программирования температуры	15°C/мин
Температура первого изотермического участка	220°C
Длительность первого изотермического участка	5 мин
Скорость программирования температуры	15°C/мин
Деление потока газа-носителя в испарителе	1 : 5,3
Температура испарителя	250°C
Температура детектора	250°C
Расход водорода	24 см ³ /мин
Расход воздуха	250 см ³ /мин
Общее время анализа	46 мин
Время удерживания метиллаурата	4,1 мин
Исправленное время удерживания метиллаурата	2,8 мин
Время удерживания феноксиэтанола	12,9 мин
Исправленное время удерживания феноксиэтанола	11,6 мин

Также была разработана схема проведения анализа. При вышеуказанных условиях следует последовательно хроматографировать: 1) компенсационный раствор (дихлорметан) (одна повторность); 2) внутренний стандартный раствор (одна повторность); 3) тестовый раствор А (одна повторность); 4) раствор сравнения; 5) тестовый раствор Б – попеременно по 5 повторностей каждого раствора.

Согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь [2] результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы». Данный тест обычно проводят с использованием растворов сравнения. В статье «Phenoxyethanol» из Европейской Фармакопее 8.0 [3] для этих целей дополнительно используют тестовый

раствор А. Нами при разработке методики были определены следующие требования к газохроматографической системе, характеризующие ее пригодность:

- 1) в хроматограмме тестового раствора А нет пика с тем же самым временем удерживания, что и у внутреннего стандартного раствора;
- 2) стандартное отклонение, рассчитанное для отношений площади пика феноксиэтанола к площади пика метиллаурата, не должно превышать 2%;
- 3) разрешение (R_s) пиков метиллаурата и феноксиэтанола в хроматограмме раствора сравнения должно быть ≥ 5 ;
- 4) общее время анализа должно быть в 5 и более раз больше времени удерживания метиллаурата.

Используя данные из хроматограмм раствора сравнения и тестового раствора Б, можно оценить предельное содержание в фармацевтической субстанции «Феноксиэтанол» сопутствующих примесей, которых должно быть не более 1% [3]. Для этого использовали вычисления: 1) отношение (O_1) площади пика феноксиэтанола к площади пика метиллаурата из хроматограммы раствора сравнения (состав раствора описан выше); 2) отношение (O_2) сумм площадей всех пиков, кроме феноксиэтанола и метиллаурата, к площади пика метиллаурата из хроматограммы тестового раствора Б (состав раствора описан выше); 3) если O_2 меньше O_1 , то содержание сопутствующих примесей не превышает установленный предел в 1% [3].

Типичные хроматограммы раствора сравнения и тестового раствора Б представлены на рис. 1, 2.

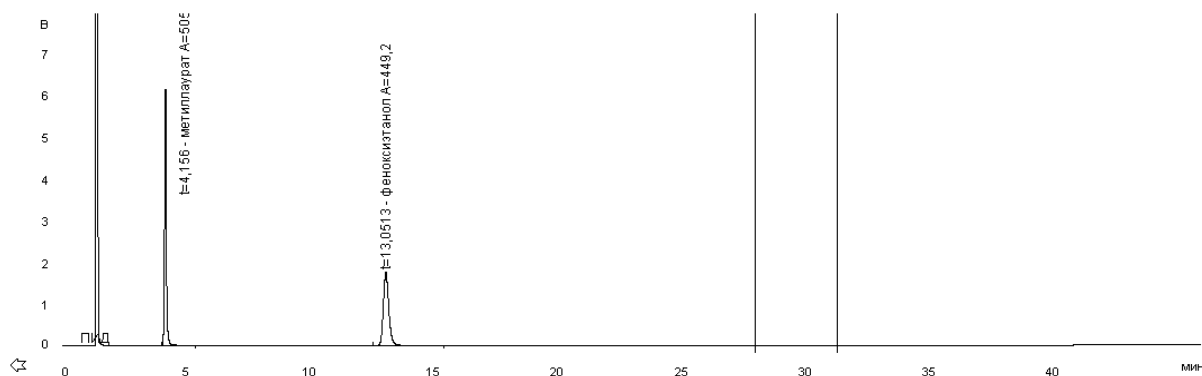


Рис. 1. Типичная хроматограмма раствора сравнения

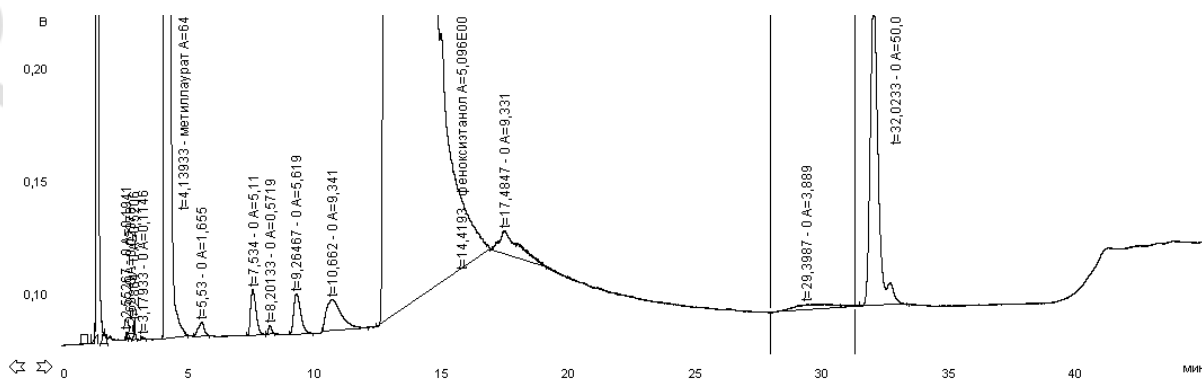


Рис. 2. Типичная хроматограмма тестового раствора Б (в увеличенном масштабе для идентификации пиков примесей)

Метрологическая характеристика разработанной методики представлена в табл. 2.

Таблица 2

Метрологическая характеристика методики определения содержания сопутствующих примесей в присутствии внутреннего стандарта (метиллаурата) в фармацевтической субстанции «Феноксизтанол» методом газовой хроматографии при ручном вводе проб

Анализируемый объект	Метрологические параметры, $p=0,95$, $n=5$				
	предел обнаружения примесей (установлено по метиллаурату), %	SD O ₁	RSD O ₁ , %	SD O ₂	RSD O ₂ , %
Фармацевтическая субстанция «Феноксизтанол»	0,000005	0,0176	1,98	0,0024	1,80

SD – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение.

Таким образом, нами разработана методика определения содержания сопутствующих примесей в фармацевтической субстанции «Феноксизтанол», которая соответствует фармакопейным требованиям и может при необходимости быть включена в статью Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Методика предназначена для фармацевтических предприятий, для научно-исследовательских и других заинтересованных организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Phenoxyethanol*. Прод. эксперт. Подробная информация о составе товаров [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://prodexp.info/ingredient/821#sthash.wQiBTrLo.dpuf>. Дата доступа: 30.08.2016.
2. *Газовая хроматография* // Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск, 2006. С. 101–104.
3. *Phenoxyethanol* // European pharmacopeia 8.0. 2014. P. 3005–3006.