



УДК 543.544.5.068.7

УЭЖХ-изучение межкомпонентного взаимодействия в системе «напроксен - фенирамина малеат»

Ельцова Н.О.¹, Будко Е.В.¹, Ямпольский Л.М.¹, Куликов А.Л.²¹ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск²ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Курск

Поступила в редакцию 19.07.2016 г.

Проведен анализ двухкомпонентной системы, состоящей из фармацевтических субстанций «напроксен - фенирамина малеат» методом УЭЖХ. Получены хроматограммы продуктов деструкции исходных веществ при воздействии стресс-факторов. Установлено наличие примесных продуктов перекисного разложения для фенирамина малеата и напроксена в исследуемой смеси при совместном измельчении. Сделан вывод об усилении деструктивных процессов напроксена в присутствии фенирамина малеата. Выявленные контоминанты могут присутствовать в готовых лекарственных формах, совместно содержащих указанные компоненты.

Ключевые слова: напроксен, фенирамина малеат, УЭЖХ, стресс-факторы, деструкция

UPLC study of inter-component interaction in the system «naproxen - pheniramine maleate»

Eltsova N.O.¹, Budko E.V.¹, Yampolsky L.M.¹, Kulikov A.L.²¹Kursk State Medical University, Kursk²JSC «Pharmstandard-Leksredstva», Kursk

The analysis was performed for the two-component system «naproxen - pheniramine maleate» using the method UPLC. It is concluded that strengthening the destructive processes in the presence of pheniramine maleate with naproxen based on the chromatogram initial substances at influence of stress factors and identified degradation products.

Keywords: naproxen, pheniramine maleate, UPLC, stress factors, destruction

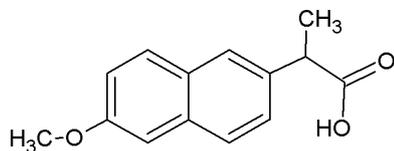
Введение

Актуальна возможность выявления межкомпонентного взаимодействия субстанций, входящих в состав одного препарата. Одним из наиболее эффективных методов, позволяющих решать поставленную задачу, является УЭЖХ [1]. Применяют различные варианты и методики исследования стабильности, нередко называя их методами «Stability-indicating methods» [2]. Для моделирования процессов декомпозиции используют различные стресс-условия: кислотный и щелочной гидролиз, окисление, фотолиз, термическое разложение [3].

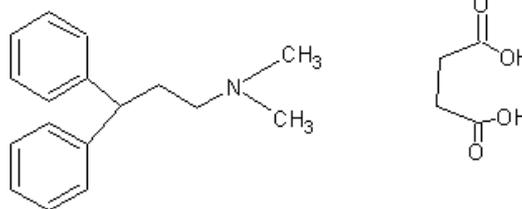
Лекарственные субстанции напроксен и фенирамина малеат широко применяются в составе комбинированных противовоспалительных жаропонижающих лекарственных препаратов. Структурные особенности этих субстанций позволяют рассчитывать на существенную избирательность метода УЭЖХ. В то же время на хро-

матограммах промышленных лекарственных препаратах выявляются дополнительные неидентифицируемые пики. Таким образом, анализ смеси «напроксен - фенирамина малеат» с применением метода УЭЖХ является актуальным.

Напроксен



Фенирамина малеат



Эксперимент

Исследование возможного межкомпонентного взаимодействия напроксена и фенирамина малеата производили с применением воздействия стресс-факторов с последующим хроматографическим разделением с использованием валидированной методики. В эксперименте использованы РСО препаратов напроксена и фенирамина малеата, соответствующие нормативной документации.

Воздействие стресс-факторов. Для получения продуктов деструкции, изучаемые соединения подвергли нагреванию в течении 30 минут на кипящей водяной бане в среде 0.1М HCl, 0.1М NaOH, 0.1М H₂O₂. Порошки облучали УФ-светом 290 нм в течении 12 часов или выдерживали при температуре 115°C в течении 12 часов. Продукты подвергали хроматографированию.

Подготовка растворов. Для выполнения анализа РСО или их смеси тщательно растирают в фарфоровой ступке, точную навеску помещают в мерную колбу, растворитель 20% ацетонитрил в 0.4% растворе ТЭА рН 2.0 ТФУК. Растворы напроксена и фенирамина малеата готовили с конечными концентрациями 0.275 мг/см³ и 0.10 мг/см³ соответственно.

Условия хроматографирования. Полученный раствор анализируют с использованием ультраэффективного жидкостного хроматографа WATERS Acquity H-Class с диодно-матричным детектором PDA ел с рабочим диапазоном длин волн 190÷800 нм, колонка 50×2.1 мм Acquity BEH C18 (1,7 мкм). В качестве буферной составляющей подвижной фазы применяли 0,4% раствор (C₂H₅)₃N (добавление CF₃COOH до рН 2.0), содержание ацетонитрила изменяли от 5 до 90 об. % в течение 5 мин. Расход подвижной фазы составил 0,5 мл/мин, объем пробы 2 мкл. Хроматографирование отдельного образца проводят не менее трех раз.

Методика расчета результатов УЭЖХ-анализа.

Площади хроматографических пиков определяемых компонентов рассчитывают и находят количество каждого компонента в анализируемых таблетках по формуле

$$X = \frac{S_k \cdot m_{ст} \cdot m_c}{S_{ст} \cdot m_n},$$

где S_к и - средние значения площадей пиков определяемых компонентов на хроматограммах испытуемого раствора в мкВ·с, S_{ст} - средние значения площадей пиков раствора РСО, в мкВ·с; m_{ст} - массы стандарта определяемого вещества в растворе РСО, г; m_с - средняя масса таблетки, г; m_н - масса навески растертых таблеток, взятой для приготовления испытуемого раствора, г.

Определение массовой доли компонентов в анализируемом образце проводили методом внутренней нормировки площадей.

Обсуждение результатов

Изучение продуктов деструкции напроксена при действии стресс-факторов. На хроматограммах напроксена, обработанного раствором 3% H_2O_2 при нагревании в течении 30 минут на кипящей водяной бане выявлены примесные продукты общим количеством около 1.9 % (рис. 1).

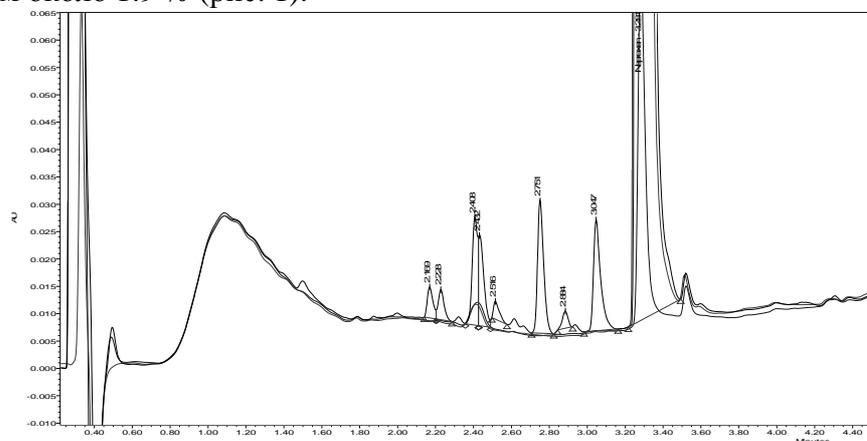


Рис. 1. Хроматограмма напроксена, напроксена после деструкции после деструкции под действием 3% H_2O_2 и растворителя

На хроматограммах напроксена после обработки раствором 0.1 М соляной кислоты при нагревании 30 минут на кипящей водяной бане выявлены примеси в количестве около 2.8 %. При нагревании с раствором 0.1 М NaOH, после воздействия УФ-излучения и нагревания при 115°C в течении 12 часов препарат достаточно стабилен.

Изучение продуктов деструкции фенирамина малеата при действии стресс-факторов. На хроматограммах фенирамина малеата, обработанного раствором 3% H_2O_2 при нагревании в течении 30 минут на кипящей водяной бане выявлены два примесных продукта с массовыми долями 2.97% и 13.1% (рис. 2).

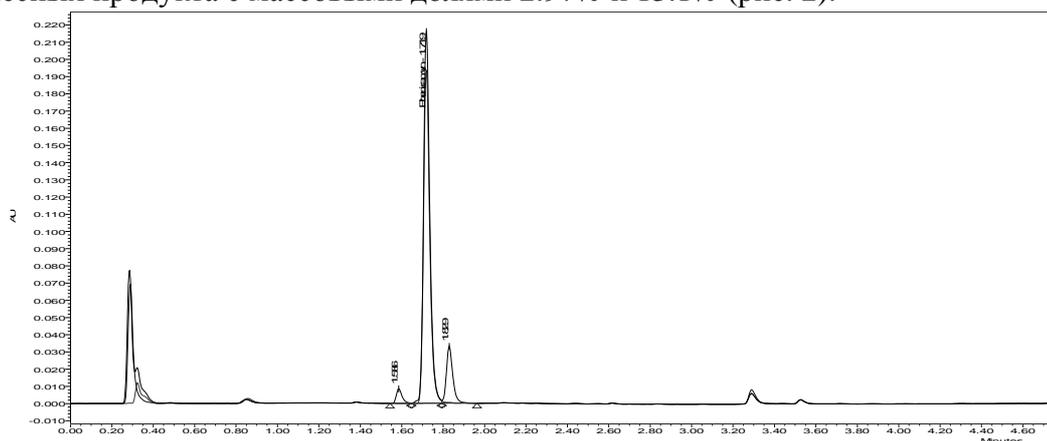


Рис. 2. Хроматограмма фенирамина малеата, фенирамина малеата после деструкции под действием 3% H_2O_2 и растворителя

После нагревания порошка субстанции фенирамина малеата при 115 °C в течении 12 часов были выявлены 6 продуктов с суммарной площадью 3.44%. При нагревании с раствором 0.1 М HCl, 0.1 М NaOH и после воздействия УФ-излучения препарат достаточно стабилен.

Изучение продуктов взаимодействия напроксена и фенирамина малеата. На хроматограммах смеси после ее нагревания (рис. 3) обнаружены примесные продукты в количестве 1.9 %. Один контоминантов со временем удерживания ≈ 3.06 мин соответствует продукту деструкции напроксена при воздействии на него перекиси водорода (рис. 1). Можно предположить, что в смеси с фенирамина малеатом снижается устойчивость напроксена к окислительному разложению.

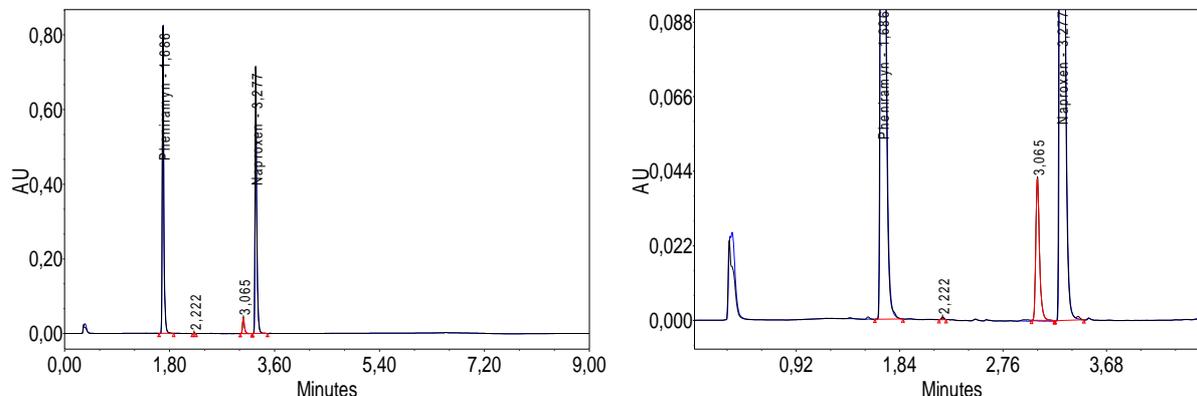


Рис. 3. Сопоставление хроматограмм раствора смеси напроксена и фенирамина малеата до и после (появляется пик с тууд 3,065 мин) нагревания при 100°C.

Наблюдалось также изменение хроматограммы на участке неустойчивых пиков (продукты разрушения малеиновой кислоты). Исходя из спектров поглощения продуктов разложения возможно образование карбоксилатов малеиновой кислоты, поляризация третичной аминогруппы фенирамина.

Таблица 1. Соответствие продуктов взаимодействия субстанций напроксена и фенирамина малеата продуктам деструкции этих компонентов при воздействии стресс-факторов и выдерживании при 100°C

Время удерживания продуктов деструкции, тууд (тууд отн) и массовая доля компонентов			
Смесь компонентов	Фенирамина малеат в условиях перекисного разложения	Напроксен, в условиях кислотного разложения	Напроксен, в условиях перекисного разложения
1.397 (0.83) –0.07%; 1.559 (0.92) –0.08%; 1.686 Фенирамин 1.932 (1.15) – 0.03% 2.222(1.32) – 0.08%; 2.949 (0.90) –0.06%; 2.960 (0.90) –0.06 % 3.065 (0.94) –6.25%; 3.277 Напроксен 3.427 (1.05) –0.06%;	1.586 (0.92) – 2.97%; 1.719 Фенирамин 1.829 (1.06) – 13.1 %.	2.517 (0.77) – 0.05%; 2.874 (0.88) – 2.30 %; 3.048 (0.93) – 0.43 %; 3.281 Напроксен 3.729 (1.14) – 0.03%.	2.169 (0.66) –0.1%; 2.228 (0.68) - 0.11%; 2.408 (0.73) - 0.32% 2.432 (0.74) – 0.29%; 2.516 (0.77) – 0.09%; 2.751 (0.84) – 0.48 % 2.884 (0.88) – 0.09%; 3.047 (0.93) – 0.47 %; 3.281 Напроксен

Сопоставление продуктов хроматограмм отдельных компонентов после воздействия стресс-факторов и их смесей (табл. 1) позволяет сделать вывод, что основной примесный продукт (6.25%, $t_{уд}=3.065$) является продуктом разложения напроксена. Исходя из образования незначительных количеств данного компонента при

воздействии условий кислотного и перекисного разложения фенирамина малеат оказывает синергетическое деструктивное действие.

Заключение

Метод хроматографического разделения позволяет обнаруживать наличие продуктов деструкции и выявлять причины их вызывающие. Исследование системы лекарственных субстанций «напроксен - фенирамина малеат» показало возможность межкомпонентного взаимодействия. Предварительное исследование устойчивости РСО в стрессовых условиях дало информацию о преимущественном разложении напроксена по кислотному и окислительно-восстановительному типу. В смеси с фенирамина малеатом наблюдается усиление деструктивных процессов.

Список литературы

1. Ельцова Н.О., Голубицкий Г.Б., Будко Е.В. // *Журнал аналитической химии*. 2014. Т. 69. № 10. С. 1011-1023.
2. Seshachalam U., Narasimha Rao D.V.L., Haribabu B., Chandrasekhar K.B. // *Chromatographia*. 2007. Vol. 65. No 5/6. pp. 355.
3. Bhanu R., Brajesh A.S., Pradeep D.G., Sanjay N. et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010. Vol. 53. No 4. pp. 895.

References

1. Eltsova N.O., Golubitskii G.B., Budko E.V., *J. of Analytical Chemistry*, 2014, Vol.69, No 1, pp. 1011-1023.
2. Seshachalam U., Narasimha Rao D.V.L., Haribabu B., Chandrasekhar K.B., *Chromatographia*, 2007, Vol. 65, No 5/6, pp. 355.
3. Bhanu R., Brajesh A.S., Pradeep D.G., Sanjay N. et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2010, Vol. 53, No 4, pp. 895.

Ельцова Наталья Олеговна - ассистент кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета, Курск, тел (4712)53-26-28

Будко Елена Вячеславовна – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета, Курск

Ямпольский Леонид Михайлович – к.х.н., доцент, доцент кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета, Курск

Куликов Александр Леонидович - ведущий химик лаборатории физико-химических методов анализа отдела новых технологий, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Курск

Eltsova Natalia O. - Assistant of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: eltsova-n@mail.ru

Budko Elena V. - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Ph.D., Professor, Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: budko.e@list.ru

Yampolskii Leonid M. - Ph.D. in chemistry, Associate Professor, Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: yampolsky.leonid@yandex.ru

Kulikov Alexander L. - leading chemist of the new technologies department, JSC «Pharmstandard-leksredstva», Kursk, e-mail: alex-3031@yandex.ru