

Возможность применения капиллярной газожидкостной хроматографии в фармацевтическом анализе при определении парабенов

А. Н. Иоутси*, М. А. Сумцов, Д. А. Артюшенко, Д. В. Быченков, А. Н. Блинов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. В практике фармацевтического анализа для определения парабенов применяется имеющий ряд серьезных недостатков метод классической газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с использованием насадочных колонок. **Цель работы:** разработать методику более эффективного определения парабенов в фармацевтических субстанциях и лекарственных средствах методом капиллярной ГЖХ. **Материалы и методы:** исследования проводились на газовых хроматографах Agilent 6890N и Agilent 7890B с пламенно-ионизационным детектором, оснащенных автосамплерами Agilent 7683B и Agilent G4513A соответственно. В работе использованы хроматографические колонки ZB-1 15 м × 0,32 мм × 0,25 мкм, DB-1 30 м × 0,32 мм × 3,0 мкм, CP-Sil 5-CB 30 м × 0,32 мм × 3,0 мкм. **Результаты:** разработана методика определения метилпарабена и пропилпарабена с использованием метода газожидкостной хроматографии с капиллярной колонкой. Определены параметры (эффективность хроматографической системы, воспроизводимость площадей пиков, асимметрия пиков) хроматографического определения парабенов методом капиллярной ГЖХ и методом ГЖХ с насадочной колонкой. Обозначены перспективы одновременного определения нескольких соединений с помощью предложенной методики: за 9 минут была разделена четырехкомпонентная смесь метил-, этил-, пропил- и бутилпарабена. Проведена частичная валидация методики на примере лекарственного средства «Лома Люкс Псориалис». Установлен диапазон линейности методики, предел количественного определения метилпарабена и пропилпарабена, подтверждены правильность и прецизионность (сходимость и внутрилабораторная воспроизводимость). **Выводы:** проведенные испытания позволили выбрать оптимальные хроматографические условия для быстрого и прецизионного определения метилпарабена и пропилпарабена в лекарственных средствах. Разработанную методику рекомендовано использовать для контроля содержания данных соединений в средствах медицинского применения. **Ключевые слова:** контроль качества; газожидкостная хроматография; парабены; капиллярные колонки; насадочные колонки; валидация

Для цитирования: Иоутси АН, Сумцов МА, Артюшенко ДА, Быченков ДВ, Блинов АН. Возможность применения капиллярной газожидкостной хроматографии в фармацевтическом анализе при определении парабенов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):123–130. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-123-130>

***Контактное лицо:** Иоутси Анна Николаевна; Youts@expmed.ru

Applicability of Capillary Gas-Liquid Chromatography for Determination of Parabens in Pharmaceutical Analysis

A. N. Ioutsy*, M. A. Sumtsov, D. A. Artyushenko, D. V. Bychenkov, A. N. Blinov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The traditional gas-liquid chromatography (GLC) method using packed columns is still used in pharmaceutical analysis for determination of parabens, despite the fact that this technique has a number of serious drawbacks. **The aim** of the study was to develop a more effective capillary GLC method for determination of parabens in active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. **Materials and methods:** the study was performed using Agilent 6890N and Agilent 7890B systems with flame-ionisation detectors. The systems were equipped with Agilent 7683B and Agilent G4513A autosamplers, respectively. The following columns were used in the study: ZB-1 15 m × 0.32 mm × 0.25 µm, DB-1 30 m × 0.32 mm × 3.0 µm, CP-Sil 5-CB 30 m × 0.32 mm × 3.0 µm. **Results:** the authors developed a method for methylparaben and propylparaben determination using capillary column GLC. The chromatographic parameters (chromatographic system performance, reproducibility of peak areas, peak asymmetry) were determined for both capillary and packed column GLC. The authors outlined the prospects for simultaneous determination of several compounds using the proposed method: a four-component mixture containing methyl-, ethyl-, propyl-, and butylparaben was separated in 9 minutes. The authors used Loma Lux Psoriasis to perform partial validation of the test method. They determined the linearity range and the limit of quantitation for methylparaben and propylparaben, and verified accuracy and intermediate precision of the test method. **Conclusions:** the results of the study allowed for selection of optimal chromatographic conditions for rapid and high-precision determination of methylparaben and propylparaben in medicinal products. The developed method is recommended for control of the content of these compounds in medicinal products.

Key words: quality control; gas-liquid chromatography; parabens; capillary columns; packed columns; validation

For citation: Ioutsi AN, Sumtsov MA, Artyushenko DA, Bychenkov DV, Blinov AN. Applicability of capillary gas-liquid chromatography for determination of parabens in pharmaceutical analysis. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):123–130. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-123-130>

*Corresponding author: Anna N. Ioutsi; Youtsi@expmed.ru

Фенолкарбоновые кислоты (ФКК) — это соединения, содержащие карбоксильную группу, связанную с бензольным кольцом [1, 2]. К данной группе соединений, в частности, относятся производные бензойной кислоты. Заметно возросший интерес к этим веществам связан с их высокой антиоксидантной, антимутагенной и антиканцерогенной активностью. ФКК в свободной форме и в виде простых или сложных эфиров присутствуют во многих лекарственных растениях, чае, фруктах. Вкусовые характеристики большинства напитков растительного происхождения во многом определяются наличием в их составе этих соединений. По содержанию отдельных ФКК-маркеров можно судить о подлинности алкогольной продукции, например вин. Некоторые ФКК и их эфиры находят широкое применение в качестве консервантов.

В фармацевтической области широко используются эфиры *para*-гидроксибензойной кислоты — парабены. Парабены входят в состав многих лекарственных средств в качестве вспомогательных веществ, а именно консервантов. Метилпарабен и пропилпарабен особенно часто применяются в составе капсул, глазных капель, гелей, кремов и мазей для наружного применения.

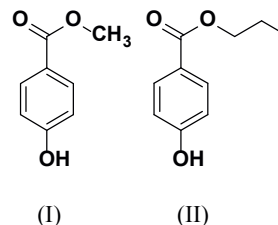
Вспомогательные вещества, содержащиеся в лекарственных средствах, могут оказывать нежелательное фармакологическое действие на организм человека, например вызвать крапивницу, связанную с непереносимостью определенного компонента. Обычно для оценки безопасности вспомогательных веществ в лекарственных формах в качестве критериев используют острую и прочие виды токсичности. Существует 5 классов токсичности вспомогательных веществ. Производные *para*-гидроксибензойной кислоты относятся к пятому классу (самая высокая токсичность). Таким образом, возникает необходимость в контроле содержания ФКК в лекарственных средствах. Стоит отметить, что в сочетании с другими консервантами острая токсичность парабенов не увеличивается, что позволяет использовать их для комбинированной защиты от микробиологической контаминации¹.

Содержание ФКК и их производных в различных объектах определяют в основном хроматографическими и электромиграционными методами, в том числе с помощью капиллярного электрофореза, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с диодно-матричным детектированием,

гидрофильной хроматографии, ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии [3–7], газовой хроматографии (ГХ) [8, 9]. Для повышения чувствительности определения метод ВЭЖХ зачастую сочетают с предварительными методами концентрирования, а ГХ — с дериватизацией ФКК в их летучие аналоги².

Классическая газовая хроматография с использованием насадочных хроматографических колонок постепенно выходит из применения, уступая место газожидкостной хроматографии с использованием капиллярных колонок. Несмотря на это, пока еще разрабатываются нормативные документы (НД), регламентирующие порядок контроля качества средств медицинского применения, предполагающие использование достаточно устаревшего метода определения парабенов в различных лекарственных формах.

Целью данной работы являлась разработка методики определения парабенов — метилпарабена (I) и пропилпарабена (II) — в лекарственных средствах методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с применением капиллярной колонки.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен (USP RS, USP, США), хлороформ (осч, «Мерк», Германия). Для приготовления растворов использовали весы аналитические XR204 («МЕТТЛЕР ТОЛЕДО», Германия), систему очистки воды Milli-Q Integral 5 (Millipore, France), шейкер IKA KS 501 digital (IKA®-Werke GmbH&Co, Germany). Для газохроматографического анализа использовали газовые хроматографы Agilent 6890N и Agilent 7890B с пламенно-ионизационным детектором, оснащенные автосамплерами Agilent 7683B и Agilent G4513A соответственно (Agilent Technologies, USA).

В качестве подвижной фазы использовали гелий (газ-носитель). В качестве неподвижных фаз использовали хроматографические капиллярные ко-

¹ Сумцов МА. Анализ и стандартизация производных парагидроксибензойной кислоты: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2007.

² Иютси АН. Разделение полярных соединений капиллярным электрофорезом и ВЭЖХ на материалах, послойно модифицированных поликатионами и полианионами: дис. ... канд. хим. наук. М.; 2016.

лонки ZB-1 (15 м × 0,32 мм × 0,25 мкм) (Phenomenex, США), DB-1 (30 м × 0,32 мм × 3,0 мкм), CP-Sil 5-CB (30 м × 0,32 мм × 3,0 мкм) (Agilent Technologies, США), где в качестве модификатора поверхности выступает диметилполисилоксан (100 %), насадочную колонку, представляющую собой аналог вышеуказанных колонок SE-30 (6 футов × 1/8 дюйма, 80–100 меш) («Алтек», США).

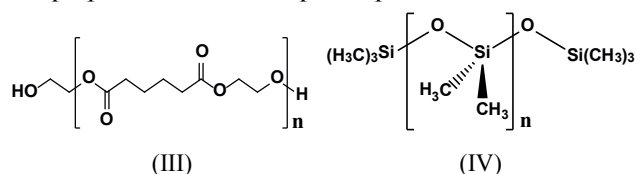
Методику испытывали на примере препарата «Лома Люкс Псориасис». В работе использовали растворы изучаемых парабенов в хлороформе с концентрацией 0,13–1,45 мг/мл. Данная концентрация соответствует диапазону 10–120 % от концентрации метил-*пара*-гидроксibenзоата, которая заявлена для препарата «Лома Люкс Псориасис». Приготовление стандартных растворов осуществляли путем растворения точного количества стандартных образцов парабенов в хлороформе. Для приготовления испытуемого раствора 4 мл препарата «Лома Люкс Псориасис» экстрагировали 5 мл хлороформа. Все растворы хранили при температуре 4 °С. Хлороформный экстракт использовали непосредственно для анализа.

Около 2,0 мл всех используемых растворов перед анализом помещали в вials для автосамплера и осуществляли ввод 1,0 мкл жидкой фазы в хроматографическую колонку. Анализ проводили при хроматографических условиях, близких к установленным НД фирмы-производителя. Регистрировали хроматограммы и проводили обработку результатов с помощью программного обеспечения Open Lab версии 2.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методика была разработана на примере лекарственного средства «Лома Люкс Псориасис» (США). Согласно НД фирмы-производителя этого препарата для определения парабенов используют насадочную колонку размером 100 см × 0,3 см с диаметром частиц 0,1–0,125 мкм. Сорбент, заполняющий колонку, представляет собой диатомитовый носитель хромосорб AW-HMCS (основа — кремнезем), модифицированный 3 % ПЭГА (полиэтиленгликоля адипинат) и 1 % ортофосфорной кислоты. При использовании полярных неподвижных фаз природа носителя лишь в незначительной степени влияет на величины удерживания, поскольку тяжелые молекулы полярного модификатора блокируют активные полярные центры на поверхности носителя (кремнезема). Подобное модифицирование увеличивает гидрофильность стационарной фазы [10], а изучаемые соединения ввиду своей природы могут иметь высокое сродство к такой неподвижной фазе. Выбранные температуры колонки (190 °С), инжектора и детектора (220 °С) определяются высокими температурами кипения определяемых парабенов, скорость потока газа-носителя установлена 40 мл/мин.

Несмотря на то, что длина колонки в методике, предложенной фирмой-производителем, всего 1 м, и размер зерна довольно небольшой, полярные соединения метилпарабен и пропилпарабен достаточно сильно удерживаются на этой колонке и не элюируются с поверхности сорбента в течение 1 ч. Полидиметилсилоксан в капиллярной колонке покрывает всю поверхность внутренней стенки капилляра, в то время как полярный адипинат полиэтиленгликоля (III) модифицирует поверхность носителя. В случае с капиллярной колонкой, модифицированной полидиметилсилоксаном (100 %) (IV), мы имеем дело с более гидрофобной стационарной фазой.



В случае капиллярной ГЖХ помимо физико-химических свойств колонки можно в большей степени варьировать величину пробы и скорость потока газа-носителя, что открывает большие возможности для определения полярных производных *пара*-гидроксibenзойной кислоты методом ГЖХ.

Основываясь на вышесказанном, мы предположили, что колонки, модифицированные полидиметилсилоксаном, позволят элюировать парабены быстрее и получить на хроматограммах пики с лучшими хроматографическими параметрами (асимметрия пика, эффективность, разрешение между пиками и т. д.). Кроме того, такие колонки доступны и применяются для использования в самых разных сферах. Что касается насадочных колонок, то наиболее распространенными являются силиконовые подвижные фазы. Для дальнейших экспериментов мы выбрали коммерчески доступные капиллярные колонки, модифицированные полидиметилсилоксаном (100 %), и насадочную колонку SE-30, представляющую собой силиконовый эластомер (каучук) — сорбент средней полярности. Неподвижные фазы отличались фирмой-производителем и геометрическими параметрами.

Определение парабенов на насадочной колонке SE-30.

На насадочной колонке SE-30, как мы и предполагали, парабены элюировались довольно быстро. Мы проводили элюирование при высоких температурах (210 °С для колонки, 220 °С — для детектора и инжектора), а скорость потока газа-носителя составила 10 мл/мин, при более высокой скорости потока газа-носителя пики парабенов на хроматограмме не разделились бы до базовой линии. Было проинжектировано 6 стандартных растворов парабенов. Содержание производных *пара*-гидроксibenзойной кислоты в них составляло примерно 100 % относительно номинала (рис. 1). Относи-

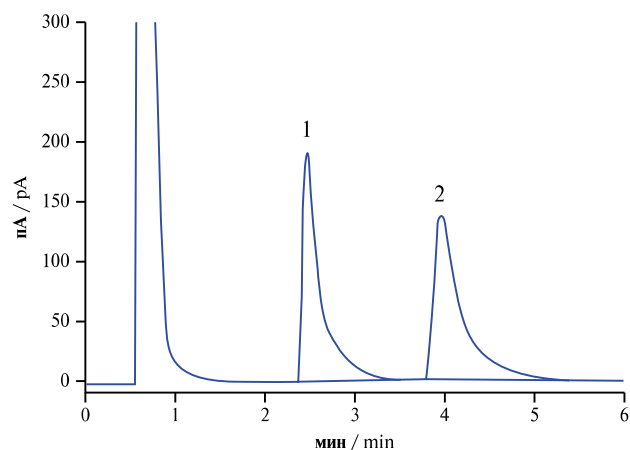


Рис. 1. Хроматограмма раствора смеси парабе́нов, полученная на насадочной колонке SE-30 (6 футов × 1/8 дюйма, 80–100 меш). 1 — метилпарабен, 2 — пропилпарабен. Условия эксперимента приведены в тексте

Fig. 1. Chromatogram of the solution containing a mixture of parabens, which was obtained using the packed column SE-30 (6 f × 1/8 in, 80–100 mesh). 1 — Methylparaben, 2 — Propylparaben. The test conditions are described in the text

тельное стандартное отклонение ($RSD\%$) площадей пиков составило 4,0 % для метилпарабена и 3,2 % для пропилпарабена. Коэффициенты асимметрии наблюдаемых на хроматограммах пиков составили 4,3 и 3,0 соответственно, что недопустимо высоко. Эффективность колонки в редких случаях превышала 1300 теоретических тарелок, что вполне соответствует порядку величин данного параметра для насадочных колонок. Проводить валидацию методики с таким низким уровнем хроматографических параметров мы сочли нецелесообразным.

Таким образом, даже использование более гидрофобной, чем указано в НД, колонки SE-30 не позволило добиться должной эффективности, что подтверждает нецелесообразность работы с исследуемыми объектами на насадочных колонках для газовой хроматографии.

Определение парабе́нов на капиллярных колонках.

Удерживание парабе́нов оценивали на достаточно короткой и узкой колонке ZB-1 с тонкой пленкой модификатора с использованием тестовой смеси метилпарабена и пропилпарабена в хлороформе с концентрацией 1,5 мг/мл для каждого соединения. Скорость потока газа-носителя гелия составила 30 см/с, температура колонки — 180 °С, температура инжектора и детектора — 220 °С. Поскольку капиллярные хроматографические колонки позволяют работать с более низкими концентрациями веществ и во избежание перегруза системы, мы использовали деление потока 40:1 (что недоступно в случае работы с насадочными колонками). Объем ввода — 1 мкл (соответствует указанию НД фирмы-производителя). Метилпарабен и пропилпарабен элюировались с поверхности колонки достаточно быстро (до 2,5 мин).

Разрешение между пиками составило 17,3, эффективность системы достигала 46 000 теоретических тарелок, асимметрия пиков — 0,95 и 0,89 для метилпарабена и пропилпарабена соответственно. Для решения поставленной задачи данные результаты были признаны нами удовлетворительными.

Во многих продуктах фармацевтической, косметической и пищевой промышленности используются смеси консервантов, состоящие из большего количества компонентов, нежели в проанализированном нами препарате «Лома Люкс Псориалис». Мы изучили возможность применения капиллярной ГЖХ для разделения многокомпонентной смеси. Для достижения поставленной цели была использована более длинная колонка с более толстой пленкой модификатора полидиметилсилоксана (100 %). Изменение геометрии колонки могло повлечь за собой увеличение времени удерживания парабе́нов до разумной величины, возрастание эффективности колонки и, как следствие, позволить получить хроматограммы с более высоким разрешением пиков большего количества соединений. Для работы мы использовали колонку DB-1 длиной 30 м с толщиной модифицирующего слоя 3,0 мкм, температуру колонки варьировали в диапазоне 180–220 °С, скорость потока газа-носителя гелия — в диапазоне 30–60 см/с. Такие достаточно высокие для капиллярной ГЖХ параметры мы использовали с учетом высокой температуры кипения определяемых аналитов.

Тестовую смесь из метил-, этил-, пропил- и бутилпарабена (концентрация каждого соединения составила 1,25 мг/мл) удалось разделить с разрешением до 18,1 за 9 минут (рис. 2), при этом асимметрия пиков составила 1,0, а эффективность системы — до 58 900 теоретических тарелок. Были подобраны следующие условия хроматографирования: температура колонки — 210 °С, температуры детектора и инжектора — 220 °С, скорость потока газа-носителя (гелий) — 60 см/с.

Таким образом, поставленная задача разработки удобной и эффективной методики определения парабе́нов методом газожидкостной хроматографии с применением капиллярных колонок достигнута. Кроме того, полученный метод можно рекомендовать для определения многокомпонентной смеси парабе́нов.

Валидация методики определения метилпарабена и пропилпарабена методом капиллярной газожидкостной хроматографии. Нами была проведена валидация разработанной методики применительно к препарату «Лома Люкс Псориалис» по параметрам «линейность», «предел количественного определения», «правильность», «прецизионность (сходимость и внутрилабораторная воспроизводимость)», а также оценена прецизионность предлагаемой хроматографической системы.

Линейность. Для установления зависимости между концентрацией парабенов в растворе и аналитическим сигналом пламенно-ионизационного детектора была приготовлена серия градуировочных растворов с содержанием 10, 20, 40, 60, 80, 100 и 120 % от заявленной концентрации парабенов. Коэффициенты корреляции полученных зависимостей (r для метилпарабена составил 0,9997, для пропилпарабена — 0,9991) свидетельствуют о том, что методика в пределах диапазона измерений способна давать результаты, которые прямо пропорциональны концентрации аналитов в пробе в диапазоне концентраций 0,13–1,45 мг/мл (рис. 3).

Предел количественного определения (ПКО). ПКО определяли расчетным методом из данных градуировочного графика по формуле $ПКО = 10 \times S/b$ (S — стандартное отклонение аналитического сигнала, b — коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине). Параметры линейной регрессии вычисляли согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания (Общая фармакопейная статья 1.1.0012.15), ПКО — в соответствии с Руководством по валидации³. ПКО для метилпарабена составил 96 мкг/мл, для пропилпарабена — 159 мкг/мл.

Прецизионность. Прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с ее использованием, относительно среднего результата (величина стандартного отклонения результата отдельного измерения, полученная для выборки большого объема). Данная валидационная характеристика подразделяется на сходимость (результаты, полученные одним химиком на одном оборудовании в течение короткого времени) и промежуточную (внутрилабораторную) прецизионность (результаты, полученные двумя химиками в разные дни на разном оборудовании).

Для оценки сходимости Химик 1 приготовил 6 испытуемых растворов препарата, каждый раствор хроматографировали трижды. Результаты и статистические параметры проведенных экспериментов представлены в таблице 1.

Внутрилабораторную прецизионность оценивали аналогичным способом с участием Химика 2. Мерой прецизионности выступало относительное стандартное отклонение (RSD , %) по 12 определениям (табл. 2). RSD количественного определения в обоих случаях составило менее 2,0 %. Таким образом, прецизионность методики является установленной.

Правильность. Для оценки правильности методики готовили модельные смеси парабенов, содержащие в своем составе 80, 90, 110 и 120 % парабенов

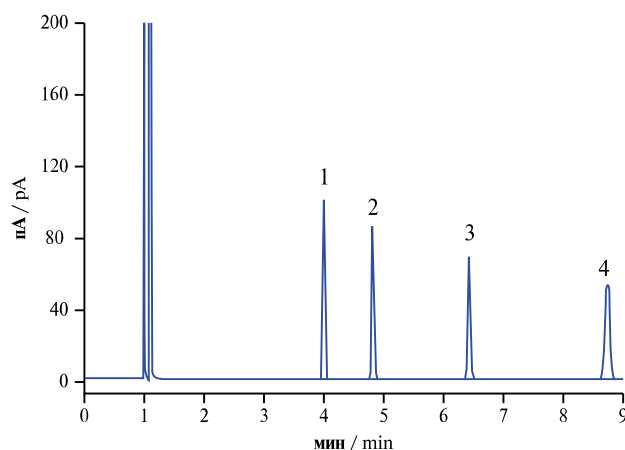


Рис. 2. Хроматограмма раствора смеси парабенов, полученная на капиллярной колонке DB-1 (30 м × 0,32 мм × 3,0 мкм). 1 — метилпарабен, 2 — этилпарабен, 3 — пропилпарабен, 4 — бутилпарабен. Условия эксперимента приведены в тексте

Fig. 2. Chromatogram of the solution containing a mixture of parabens, which was obtained using the capillary column DB-1 (30 m × 0,32 mm × 3,0 μm). 1 — Methylparaben, 2 — Ethylparaben, 3 — Propylparaben, 4 — Butylparaben. The test conditions are described in the text

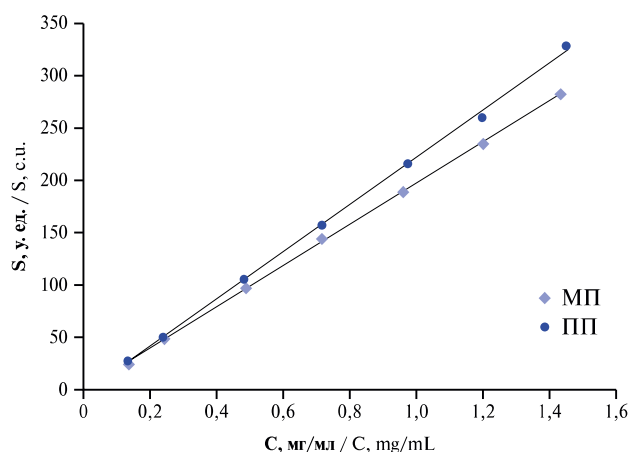


Рис. 3. Градуировочные кривые для метилпарабена (МП) и пропилпарабена (ПП)

Fig. 3. Calibration curves for methylparaben (МП) and propylparaben (ПП)

от заявленного содержания. Результаты продемонстрированы на примере метилпарабена (табл. 3). В случае пропилпарабена получены практически идентичные результаты (восстановление — 99,87 %, $RSD = 1,07$ %). Таким образом, предлагаемая методика определения парабенов методом капиллярной ГЖХ позволяет обнаружить изменение количественного содержания парабенов, при этом относительное стандартное отклонение менее 2,0 %, что позволяет сделать вывод о подтверждении правильности методики.

³ Юргель НВ, Младенцев АЛ, Бурдейн АВ, Гетьман МА, Малин АА, Косенко ВВ. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Методические рекомендации. Ч. 1. М.: Спорт и культура—2000; 2007.

Таблица 1. Оценка сходимости методики определения парабенов методом капиллярной газожидкостной хроматографии
Table 1. Evaluation of repeatability of the capillary GLC method of parabens determination

№ образца Sample No.	Содержание метилпарабена в образце, % Amount of methylparaben, %	Содержание пропилпарабена в образце, % Amount of propylparaben, %
1	90,54	100,94
2	91,18	100,26
3	90,55	100,79
4	91,26	101,09
5	91,54	100,69
6	91,47	100,83
X_{cp} Mean	90,90	101,0
Стандартное отклонение Standard deviation (<i>SD</i>)	0,44	0,28
<i>RSD</i> , %	0,48	0,28
Доверительный интервал Confidence interval (<i>CI</i>)	0,46	0,3

Таблица 2. Оценка внутрилабораторной прецизионности методики определения парабенов методом капиллярной газожидкостной хроматографии

Table 2. Evaluation of intermediate precision of the capillary GLC method of parabens determination

№ образца Sample No.	Содержание метилпарабена в образце, % — Химик 1 Amount of methylparaben, %, Operator 1	Содержание метилпарабена в образце, % — Химик 2 Amount of methylparaben, %, Operator 2	Содержание пропилпарабена в образце, % — Химик 1 Amount of propylparaben, %, Operator 1	Содержание пропилпарабена в образце, % — Химик 2 Amount of propylparaben, %, Operator 2
1	90,54	93,55	100,94	100,31
2	91,18	93,57	100,26	99,74
3	90,55	92,49	100,79	98,94
4	91,26	88,89	101,09	100,90
5	91,54	93,76	100,69	100,35
6	91,47	92,07	100,83	98,32
X_{cp} , % Mean, %	91,74		100,3	
Стандартное отклонение Standard deviation (<i>SD</i>)	1,45		0,86	
<i>RSD</i> , %	1,58		0,86	

Таким образом, проведена частичная валидация полученной методики по параметрам «линейность», «предел количественного определения», «правильность», «прецизионность (сходимость и внутрилабораторная воспроизводимость)». В случае использования нашей методики для конкретного лекарственного средства следует провести валидацию в полном объеме в соответствии с его детальным количественным составом.

Оценку пригодности хроматографической системы проводили на примере шестикратного инжестирования стандартного раствора. Содержание парабе-

нов в нем составляло примерно 100 % относительно номинала. *RSD* площади пиков на хроматограммах составили 1,26 и 1,28 % для метил- и пропилпарабена соответственно. Эффективность системы достигала 58 000 теоретических тарелок, фактор асимметрии пиков обоих парабенов составил 1,00.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на полученном опыте определения парабенов в лекарственных средствах методом газожидкостной хроматографии с использованием насадочных колонок, мы пришли к выводу о нера-

Таблица 3. Оценка правильности методики определения метилпарабена методом капиллярной газожидкостной хроматографии
Table 3. Evaluation of accuracy of the capillary GLC method of methylparaben determination

Процентное содержание метилпарабена от номинального значения, % Percentage content of methylparaben relative to the nominal value, %	Добавлено метилпарабена, мг, Methylparaben added, mg	Найдено метилпарабена, мг Methylparaben identified, mg	Среднее значение, мг Mean value, mg	Восстановление, % Recovery, %
80	19,1	19,18	19,10	100,4
	19,1	19,45		101,8
	19,1	18,67		97,7
90	21,5	21,22	21,37	99,3
	21,5	21,58		101,0
	21,5	21,30		99,7
110	26,5	26,42	26,41	100,1
	26,5	26,16		99,1
	26,5	26,64		100,9
120	28,7	28,86	28,83	100,1
	28,7	28,9		100,2
	28,7	28,74		99,7
Средняя величина восстановления, % Mean recovery, %				100,0
RSD, %				1,04

циональности использования такого подхода в экспертизе лекарственных средств. На основе оценки свойств используемых в фармацевтической промышленности парабенов, а также средств парабенов и применяемых на практике распространенных капиллярных колонок была предложена методика определения метилпарабена и пропилпарабена методом капиллярной газожидкостной хроматографии и выполнена ее валидация. Показана возможность расширения круга анализируемых парабенов с использованием разработанной методики. Данная методика может быть рекомендована к использованию фирмами-производителями при формировании нормативной документации при создании средств для медицинского применения.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pereira DM, Valentao P, Pereira JA, Andrade PB. Phenolics: from chemistry to biology. *Molecules*. 2009;14(6):2202-11. <https://doi.org/10.3390/molecules14062202>
- Castellano G, Tena J, Torrens F. Classification of phenolic compounds by chemical structural indicators and its relation to antioxidant properties of *Posidonia Oceanica* (L.) Delile. *MATCH Commun Math Comput Chem*. 2012;67(1):231-50.
- Porgali E, Buyuktuncel E. Determination of phenolic composition and antioxidant capacity of native red wines by high performance liquid chromatography and spectrophotometric methods. *Food Res Int*. 2012;45(1):145-54. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.10.025>
- Natividade MM, Corrêa LC, de Souza SVC, Pereira GE, de Oliveira Lima LC. Simultaneous analysis of 25 phenolic compounds in grape juice for HPLC: method validation and characterization of Sao Francisco Valley samples. *Microchem J*. 2013;110:665-74. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2013.08.010>
- Ostrowski W, Wojakowska A, Grajzer M, Stobiecki M. Mass spectrometric behavior of phenolic acids standards and their analysis in the plant samples with LC/ESI/MS system. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;967:21-7. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.07.005>
- Ginjom I, D'Arcy BR, Caffin N, Gidley M. Phenolic compound profiles in selected Queensland red wines at all stages of the wine-making process. *Food Chem*. 2011;125(3):823-34. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.062>
- Hung PV, Hatcher DW, Barker W. Phenolic acid composition of sprouted wheats by ultraperformance liquid chro-

- matography (UPLC) and their antioxidant activities. *Food Chem.* 2011;126(4):1896–901. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.015>
8. Farajzadeh MA, Nouri N, Khorram P. Derivatization and micro-extraction methods for determination of organic compounds by gas chromatography. *Trends Anal Chem.* 2014;55:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.11.006>
9. Wang C, Zuo Y. Ultrasound-assisted hydrolysis and gas chromatography-mass spectrometric determination of phenolic compounds in cranberry products. *Food Chem.* 2011;128(2):562–8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.066>
10. Король АН. *Неподвижные фазы в газожидкостной хроматографии*. М.: Химия; 1985. [Korol' AN. *Stationary phases for gas chromatography*. Moscow: Khimiya; 1985 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Иоутси Анна Николаевна, канд. хим. наук. *Anna N. Ioutsi*, Cand. Sci. (Chem.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7994-305X>
Сумцов Михаил Александрович, канд. фарм. наук. *Mikhail A. Sumtsov*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8483-8788>
Артюшенко Дарья Анатольевна. *Darya A. Artyushenko*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8949-5294>
Быченков Денис Владимирович, канд. хим. наук. *Denis V. Bychenkov*, Cand. Sci. (Chem.). **SCOPUS (AuthorID):** 36243022100
Блинов Антон Николаевич. *Anton N. Blinov*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1870-962X>

Статья поступила 18.12.2018
После доработки 13.02.2019
Принята к печати 24.05.2019

Article was received 18 December 2018
Revised 13 February 2019
Accepted for publication 24 May 2019