

А. Н. Кузьменко¹, В. П. Панов², А. А. Иванов³, О. А. Шпигун³,
В. А. Попков¹, В. Ю. Решетняк¹, А. А. Евграфов¹

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАПРИЛАТ-ИОНОВ В ПРЕПАРАТЕ КРОВИ “РАСТВОР АЛЬБУМИНА 10 % ДЛЯ ИНФУЗИЙ” МЕТОДОМ ИОН-ЭКСКЛЮЗИОННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

¹ ММА им. И. М. Сеченова;

² Гематологический научный центр РАМН, Москва;

³ МГУ им. М. В. Ломоносова

Как было показано нами в предыдущих работах [1, 2], метод ион-эксклюзионной хроматографии (ИЭХ) является эффективным, точным и экспрессным при определении биологически активных органических карбоновых кислот. Объектами исследования были инфузионные растворы и гемоконсерванты. Среди изученных кислот: лимонная, уксусная, fumarовая, — входят в состав лекарственных препаратов, прежде всего, в форме солей. Фиксирована в виде токсичной примеси малеиновая кислота, наличие которой в инфузионных растворах недопустимо. Метод ИЭХ позволяет надежно определять малеиновую кислоту в малых количествах. Это актуально, в частности, для оценки безопасности инфузионного раствора “Мафу-сол”.

В настоящей работе была поставлена задача определения каприловой кислоты (C8), которую в виде каприлата натрия добавляют в препарат крови “Раствор альбумина 10 % для инфузий” в качестве стабилизатора. Каприловая кислота сильно удерживается на ионнообменных смолах, при ее продвижении по хроматографической колонке большую роль играет механизм гидрофобных взаимодействий. Вклад этого влияния, как отмечает ряд исследователей [3, 4], превышает для длинноцепочечных кислот, начиная с капроновой, вклад доннановской эксклюзии и ситового эффекта. Как известно, именно эти три фактора определяют удерживание карбоновых кислот в ИЭХ [5].

В доступной отечественной зарубежной литературе данные по определению каприловой кислоты отсутствуют. По-видимому, это связано с ее достаточно редким промышленным применением, а при постановке научных исследований обычно ограничиваются

капроновой кислотой при обсуждении удерживания длинноцепочечных кислот [6].

Целью нашего исследования была разработка хроматографической методики определения каприлата натрия в препарате крови “Раствор альбумина 10 % для инфузий”. Эта задача особенно важна из-за довольно высокой токсичности каприлата, вследствие которой превышение содержания этого вещества выше допустимых пределов нежелательно.

Экспериментальная часть

Работу выполняли на жидкостном хроматографе “Стайер” (Госреестр № 16547–97, лицензионный № 2977) с УФ-детектором. Детектирование проводили при длине волны 210 нм, что рекомендуется при определении алифатических кислот [7]. Для разделения ионов кислот использовали колонку размером 7 × 250 мм, заполненную смолой Aminex A-5 (Bio-Rad). Элюентом служил 20 мМ раствор серной кислоты. Скорость подачи элюента — 1,2 мл/мин. Объем вводимой пробы — 100 мкл.

Объектом исследования служили образцы препарата крови “Раствор альбумина 10 % для инфузий” следующего состава:

Альбумин — 100 г; натрий каприловокислый — 3,0 г; хлорид натрия — 9,0 г; вода — до 1 л.

Для приготовления стандартного раствора 0,3 г (точная навеска) натрия каприловокислого (ТУ6-09-3328-76 х.ч.) помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили деионизованной водой до метки. При этом получали раствор с концентрацией 3 г/л. При анализе “Раствор альбумина 10 % для инфузий” вводили непосредственно в дозирующую систему хроматографа. Разбавления раствора не требовалось.

Типичная хроматограмма, полученная при анализе образцов “Раствора альбумина 10 % для инфузий”, представлена на рисунке. Первый пик на хроматограмме обусловлен наличием хлорид-ионов, его появление соответствует времени прохождения “мертвого” объема. Присутствие хлорид-ионов не мешает качественному и количественному определению каприлат-ионов. Время удерживания каприлат-ионов составляет 45,3 мин.

Как видно из рисунка, пик каприлата в определенной степени растянут, что характерно для сильно удерживаемых кислот. Добиться симметрии пика и уменьшения времени удерживания можно при добавлении в

Таблица 1
Сходимость результатов определения каприлата натрия методом ИЭХ в образцах “Раствора альбумина 10 % для инфузий”

Найденная концентрация каприлата натрия, г/л	Метрологические характеристики
3,5	
3,0	$\bar{X} = 3,1$
3,0	$S^2 = 0,110$
3,0	$S = 0,332$
2,8	$S_r = 0,107$
3,0	
3,5	

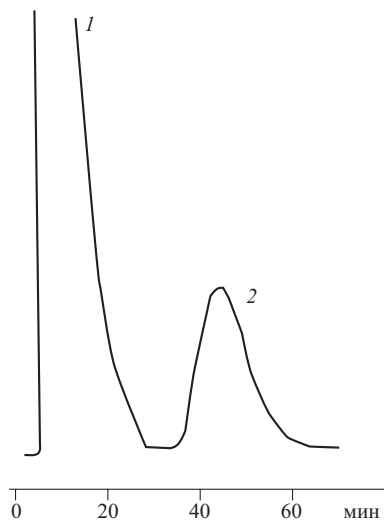
Таблица 2
Воспроизводимость результатов определения каприлата натрия методом ИЭХ в образцах “Раствора альбумина 10 % для инфузий”

Завод-изготовитель, номера серий	Найденная концентрация каприлата натрия, г/л	Метрологические характеристики
Иркутск, “Иммунобиологические препараты”, 13 11 2001	3,5	$\bar{X} = 3.1$ $S^2 = 0.062$
	3,4	
Нижний Новгород, “Имбио”, 11 02 2000	3,5	$S = 0.249$
	3,0	
Пермь, “Биомед”, 22 04 99	3,0	$S_r = 0.078$
	3,0	
Хабаровск, “Производство вакцин”, 36 10 2001	2,8	
	3,0	
Петрово-Дальнее, “Биомед”, 61 10 2002	3,3	
	3,3	

элюент органических модификаторов, таких как ацетонитрил, изопропанол и другие. Этот методический прием подчеркивается многими исследователями [8–10], которые, однако, не использовали его для определения каприловой кислоты. Отмечается, что добавление органических модификаторов уменьшает гидрофобность матрицы сорбента и за счет этого снижается степень гидрофобных взаимодействий. В нашей работе мы не ставили задачу выяснения степени влияния таких добавок, в будущем это может быть предметом отдельного исследования.

Для оценки сходимости результатов анализа образца “Раствора альбумина 10 % для инфузий” серии 1311 2001 (Иркутск) был подвергнут 7-кратному хроматографированию. Результаты анализов представлены в табл. 1. Для оценки воспроизводимости метода дважды хроматографировали образцы пяти различных серий разных заводов-изготовителей. Результаты измерений представлены в табл. 2.

Данная методика может быть рекомендована для контроля качества препаратов крови на основе альбумина при определении содержания в них каприлата натрия. Подобраны хроматографические условия для определения столь сильно удерживаемой кислоты, как



Типичная хроматограмма “Раствора альбумина 10 % для инфузий”, 1 — хлорид-ион; 2 — каприлат-ион;

каприловая. По сравнению с прежде изученными кислотами в составе инфузионных растворов и гемоконсервантов, предложен новый сорбент (прежде использовали Aminex Q 15 S) и другая схема детектирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Кузьменко, В. П. Панов, А. А. Иванов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(7), 44–47 (2002).
2. А. Н. Кузьменко, В. П. Панов, А. А. Иванов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(10), 51–52 (2002).
3. P. Hajos and L. Nagy, *J. Chromatogr.*, **B717**, 27–38 (1998).
4. K. Fischer, *Anal. Chem. Acta*, **465**, 157–173 (2002).
5. О. А. Шпигун, Ю. А. Золотов, *Ионная хроматография*, изд. Моск. унив-та, Москва (1990).
6. K. Tanaka, H. Chikara, W. Hu and K. Hasebe, *J. Chromatogr.*, **A850**, 187–196 (1999).
7. K. Fischer, H.-P. Bipp, D. Bieniek and A. Kettrup, *J. Chromatogr.*, **A706**, 361–373 (1995).
8. K. Tanaka and J. S. Fritz, *J. Chromatogr.*, **361**, 151–160 (1986).
9. Z.-L. Chen and M. A. Adams, *Anal. Chem. Acta*, **386**, 249–256 (1999).
10. L. Yang, L. Liu, B. A. Olsen, M. A. Nussbaum, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **22**(3), 487–493 (2000).

Поступила 27.06.03.