

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕКСИДОЛА В СУППОЗИТОРИЯХ

Ю.А. Полковникова*, канд. фарм. наук
Воронежский государственный университет;
394006 Воронеж, Университетская площадь, д. 1

*E-mail: juli-polk@mail.ru

Проведена валидация методики количественного определения мексидола в суппозиториях по показателям: специфичность, правильность, прецизионность и линейность.

Ключевые слова: мексидол, УФ-спектрофотометрия, суппозитории, валидация.

Одним из важнейших направлений в лечении сосудистой патологии мозга, наряду с улучшением мозгового кровообращения, является применение лекарственных средств, обладающих свойствами антиоксидантов и антигипоксантов. Особого внимания заслуживает синтетический антиоксидант «Мексидол», нашедший широкое применение в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, при черепно-мозговой травме, когнитивных расстройствах атеросклеротического генеза и других заболеваниях нервной системы [5]. Мексидол улучшает метаболические процессы и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, снижает агрегацию тромбоцитов [1].

На основании результатов физико-химических, биофармацевтических, технологических исследований разработана ректальная лекарственная форма мексидола [4]. Согласно рекомендациям ИСН [8, 9] и ведущих фармакопей [6, 10], методика количественного определения мексидола в суппозиториях должна быть валидирована по основным характеристикам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность [1, 7].

Цель настоящей работы — проведение валидационных исследований спектрофотометрической методики количественного определения мексидола в суппозиториях.

Экспериментальная часть

Для количественного определения содержания мексидола в суппозиториях нами предложено спектрофотометрическое определение при длине волны 297 ± 2 нм.

Методика количественного определения: точную навеску суппозитория массой 1,5 г помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли приблизительно 20 мл 0,01 М кислоты хлористоводородной и нагревали на водяной бане до растворения суппозитория. После растворения раствор охлаждали, доводили тем же растворителем до метки и фильтровали через бумажный фильтр. 1 мл полученного фильтрата переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки 0,01 М кислотой хлористоводородной. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 297 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора РСО мексидола.

В качестве раствора сравнения использовали 0,01 М кислоту хлористоводородную.

Содержание мексидола в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 200},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора РСО этилметилгидроксипиридина сукцината; a_1 — навеска суппозитория, г; a_0 — навеска РСО этилметилгидроксипиридина сукцината, г; b — средняя масса суппозитория, г.

Приготовление раствора РСО этилметилгидроксипиридина сукцината. Около 0,125 г (точная навеска) этилметилгидроксипиридина сукцината помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 0,01 М кислоту хлористоводородную до метки, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр. 1 мл полученного фильтрата переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки 0,01 М кислотой хлористоводородной. Раствор использовали свежеприготовленным.

Результаты количественного определения мексидола в разработанной лекарственной форме представлены в табл. 1.

Валидацию методики количественного определения мексидола в суппозиториях осуществляли в соответствии с рекомендациями Руководства FDA по валидации аналитических методик [7].

При определении специфичности методики, как для подтверждения подлинности, так и для количественного определения мексидола в суппозиториях, исследовали влияние вспомогательных веществ на возможность проведения идентификации мексидола методом спектрофотометрии (см. рисунок).

График зависимости оптической плотности от длины волны испытуемого раствора мексидола (см. рисунок) имеет максимум поглощения при длине волны 297 нм, поэтому можно исключить влияние вспомогательных веществ на возможность проведения идентификации и количественного определения мексидола.

Линейность методики устанавливали путем анализа модельных смесей с содержанием мексидола в диапазоне 70–130% от номинального и последующего построения калибровочной кривой зависи-

мости оптической плотности от содержания мексидола с расчетом коэффициента корреляции r . Аналитическая методика определения мексидола характеризуется линейной зависимостью, которая аппроксимируется уравнением $y = 35,9552x - 0,001$. Коэффициент корреляции $r > 0,99$, что соответствует требованиям нормативной документации.

Прецизионность методики оценивали, определяя повторяемость методики путем анализа 6 образцов с последующим вычислением стандартного отклонения методики (табл. 2). Относительное стандартное отклонение не превышало 3%.

Правильность методики устанавливали путем анализа модельных смесей с содержанием мексидола в суппозиториях 70–130% от его номинального с последующим определением значения коэффициента R (открываемость). Критерий приемлемости – средний процент восстановления при использовании растворов заданных концентраций, скорректированный на 100%, и его средняя величина должна находиться в пределах $100 \pm 5\%$. Согласно результатам анализа (табл. 3), на всех 5 уровнях концентраций растворов мексидола получены сопоставимые результаты; относительное стандартное отклонение составляло 0,75%.

Таким образом, по результатам валидации методики определения мексидола в исследуемой лекарственной форме установ-

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЯХ

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, г	Метрологические характеристики
1, 5403	0,457	0,12203	$\bar{X} = 0,12192$ $S^2 = 0,000000070675$ $S = 0,000265847700761$ $S_x = 0,000132923850381$ $\varepsilon = 2,46\%$
1,5233	0,452	0,12204	
1, 5366	0,454	0,12152	
1,5010	0,446	0,12221	
1,5397	0,456	0,12181	



Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИКИ

Содержание препарата, г	$\bar{X} - X$	$(\bar{X} - X)^2$	Метрологические характеристики
0,12203	0,00297	0,0000088209	$\bar{X} = 0,12192$ $SD = 0,000265847700761$ $RSD = 2,46\%$
0,12204	0,00296	0,0000087616	
0,12152	0,00347	0,0000120409	
0,12221	0,00279	0,0000077841	
0,12181	0,00319	0,0000101761	

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ

№	Уровень	Навеска суппозитория, г	Взято мексидола, г	Найдено мексидола, г	R, %	Метрологические характеристики
1	1	1,06671	0,08748	0,08856	101,2	R = 99,9 % SD = 1,35699 RSD = 0,75%
2	1	1,06871	0,08765	0,08956	102,1	
3	1	1,07121	0,08756	0,08878	101,4	
4	2	1,30901	0,10736	0,10699	99,7	
5	2	1,29541	0,10624	0,10623	100,0	
6	2	1,28822	0,10565	0,10589	100,2	
7	3	1,54030	0,12631	0,12701	100,6	
8	3	1,52330	0,12500	0,12204	97,5	
9	3	1,50100	0,12311	0,12221	99,3	
10	4	1,75181	0,14367	0,14587	101,5	
11	4	1,77131	0,14528	0,14567	100,2	
12	4	1,76213	0,14452	0,14345	99,9	
13	5	1,98130	0,16249	0,15919	97,9	
14	5	2,00499	0,16444	0,16323	99,3	
15	5	1,99784	0,16385	0,16078	98,1	

Е.Е., Tropika T.N.. The clinical effectiveness of the national drug «Mexidol» in the treatment of cerebrovascular insufficiency. East medical journal, 2006; 2: 94-96 (in Russian).

2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств, подготовленное Федеральным союзом фармпроизводителей Германии (ВАН). Перевод Ж.И. Аладышевой и О.Р. Спицкого. Под ред. В.В. Береговых: Литерра, 2008; 70. (Validation of analytical methods for drug manufacturers. Typical guide enterprises on production of medicines, prepared by the Federal Union of German pharmaceutical manufacturers (VAN). Translation Zh.I. Aladysheva and O.R. Spitsky. Ed. V.V. Beregovih. Moscow. Literra, 2008; 70.) (in Russian).

3. Дзюба В.Ф. и др. Стандартизация детской лекарственной формы «Суппозитории с винпоцетином». Фармация, 2009; 7: 14–16. (Dzuba V.F. et al. Standardization of the formulation vinpocetine suppositories for children. Farmatsiya, 2009; 7: 14–16) (in Russian).

4. Полковникова Ю.А., Мельникова Е.Н., Селина Н.П. Исследование структурно-механических свойств суппозитория с мексидолом. Современные проблемы науки и образования, 2015; 1; URL: www.science-education.ru/121-18376 (дата

лено, что разработанная методика характеризуется специфичностью, корректной точностью и воспроизводимостью, линейной зависимостью (коэффициент корреляции $R^2=0,9998$).

Вывод

Проведена процедура валидации методики количественного определения мексидола в суппозиториях. Исследованы валидационные характеристики: специфичность, правильность, прецизионность и линейность. Результаты исследования доказывают, что методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для дальнейшего использования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ананенко В.А., Молчанова Е.Е., Тропика Т.Н. Клиническая эффективность отечественного препарата «Мексидол» в терапии цереброваскулярной недостаточности. Дальневосточный медицинский журнал, 2006; 2: 94-96 (Ananenko V.A., Molchanova

obrazheniya: 23.06.2015). (Polkovnikova Yu.A., Melnikova E.N., Selina N.P. Investigation of structural and mechanical properties of suppositories of mexidol. Modern problems of science and education, 2015; 1; URL: www.science-education.ru/121-18376 (дата обращения: 23.06.2015)) (in Russian).

5. Суслина З.А. и др. Применение мексидола при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. Лечение нервных болезней, 2002; 3: 28–33 (Z.A. Suslina et al. Mexidol in chronic forms of cerebrovascular diseases. Treatment of nervous diseases, 2002; 3: 28–33) (in Russian).

6. European Pharmacopoeia, 7th ed. European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France, 2010.

7. Guidance for Industry: Analytical procedures and method validation (draft). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2000.

8. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2A «Text on Validation of Analytical Procedures». ICH, Geneva, 1995.

9. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2B «Validation of Analytical Procedures: Methodology». ICH, Geneva, 1997.

10. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 33-NF28). United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA, 2009.

Поступила 2 июля 2015 г.

VALIDATION OF A PROCEDURE FOR DETERMINATION OF MEXIDOL IN THE SUPPOSITORIES

Yu.A. Polkovnikova, PhD

Voronezh State University; 1, Universitetskaya Square, Voronezh 394006

SUMMARY

A rectal mexidol formulation was designed based on the results of physicochemical, biopharmaceutical, and technological investigations. To quantify the content of mexidol in the suppositories, the author proposed its spectrophotometric determination in the UV region at a wavelength of 297 ± 2 nm. The assay procedure for mexidol was validated in accordance with the FDA guidelines for validation of analytical procedures. The assay procedure developed for mexidol is characterized by specificity, adequate accuracy (RSD = 0.75%), and precision in all concentration ranges (RSD = 2.46%), and a linear relationship (correlation coefficient (R) = 0.9998). Thus, the procedure may be properly reproduced and appropriate for further application.

Key words: mexidol, ultraviolet spectrophotometry, suppositories, validation.