



А.Ю. Мордінсон¹, М.О. Хмельова², О.А. Євтіфєєва¹

Оптимізація та валідація хімічних методів ідентифікації інгредієнтів мазі Бороментол аптечного виготовлення

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: випробування на ідентифікацію, ментол, кислота борна, валідація методик якісного аналізу.

Ключевые слова: испытание на идентификацию, ментол, кислота борная, валидация методик качественного анализа.

Key words: identification test, menthol, acid boric, validation of methods of qualitative analysis.

З метою ідентифікації інгредієнтів у складі мазі екстемпорального виготовлення проведено оптимізацію та валідацію аналітичних методик на основі хімічних реакцій. Встановлено мінімальну граничну концентрацію ментолу та борної кислоти, що дає аналітичний ефект реакцій та оптимальне співвідношення реагентів. Доведено, що опрацьовані методики можуть бути застосовані при здійсненні контролю якості мазі Бороментол аптечного виготовлення.

С целью осуществления идентификации ингредиентов в составе мази экстемпорального изготовления проведено оптимизацию и валидацию аналитических методик на основе химических реакций. Установлено минимальную предельную концентрацию ментола и борной кислоты, которая дает аналитический эффект реакций и оптимальное соотношение реагентов. Доказано, что исследованные методики могут быть использованы при проведении контроля качества мази Бороментол аптечного изготовления.

With purpose of the realization of identification of the ingredients in the composition of extemporaneous ointment, the optimization and validation of analytical methods that based on chemical reactions were carried out. The minimum value of concentration of menthol and acid boric that shows analytical effect and the optimal quantity proportion of reagents were established. It is well-proven that the analyzed methods can be used during carrying out of quality control of the extemporaneous ointment Boromenthol.

Контроль якості виготовлених аптечних лікарських засобів має повною мірою забезпечувати їх якість відповідно до сучасних вимог. Сьогодні виготовлення та якість екстемпоральних лікарських засобів регламентуються вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ), стаття 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» [1,2]. Також особливого значення набуває вимога щодо використання тільки валідованих аналітичних методик при проведенні аналізу. Однією з важливих частин хімічного контролю є проведення ідентифікації, що дозволяє визначити правильність обраних інгредієнтів за прописом при виготовленні.

Використання в медицині мазі Бороментол залишається актуальним в аптечному виготовленні. Бороментол застосовують як антисептичний, болезаспокійливий і відволікаючий засіб при запаленні та пересиханні слизової оболонки носу; при свербінні та невралгії [3,4].

Дослідження методик ідентифікації мазі Бороментол аптечного виготовлення проводили згідно з діючими вимогами ДФУ, з визначенням достовірності аналітичного ефекту реакції на всьому аналітичному діапазоні застосування методики від номінальної концентрації за прописом і специфічності, з використанням реагентів і реагентів, що зазначені у ДФУ. Процедуру валідації методик ідентифікації проводили згідно з стандартизованим підходом, що детально описаний О.А. Євтіфєєвою [5].

Мета роботи

Проведення оптимізації та валідації відповідно до вимог ДФУ аналітичних методик ідентифікації мазі Бороментол аптечного виготовлення; визначення мінімальних

граничних концентрацій ментолу та борної кислоти та вибір оптимальної аліквоти для аналізу екстемпоральної лікарської форми, що дозволяють здійснити реакції ідентифікації компонентів прийнятними хімічними методами.

Матеріали і методи дослідження

При дослідженні використовували ваги АВ 204/А METTLER TOLEDO, мазь Бороментол (виготовлення аптеки №63, м. Куп'янськ), реактиви, що відповідають вимогам ДФУ.

Для ідентифікації інгредієнтів в мазі зроблено їх витяжку і вже з фільтратом проведено хімічні реакції.

Приготування модельних мазей і розчинів ментолу: Точну наважку мазі m г (використовуючи рівномірний розкид концентрації ментолу від номінальної за прописом на всьому діапазоні застосування методики від 70% до 130% – 0,70; 0,85; 1,00; 1,15; 1,30 г) поміщають у конічну колбу (термостійку), додають 10 мл 95% спирту, збовтують та обережно нагрівають на водяному нагрівачі до розплавлення вазеліну. Суміш охолоджують, при цьому основа твердіє, а розчин фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл. Далі витяжку повторюють двічі по 5 мл і доводять об'єм розчину до мітки спиртом. Борну кислоту додають за прописом.

Методика визначення ментолу в препараті. 2 мл витяжки випарюють, до залишку додають 2–3 краплі розчину ваніліну в концентрованій сірчаній кислоті. З'являється малинове забарвлення [6].

Реактив №1: до 100 мл розчину 10 г/л ваніліну Р у 96% спирті Р обережно по краплях додають 2 мл кислоти сірчаної Р [1].

Реактив №2: 0,1 г ваніліну розчиняють в 10 мл концентрованої сірчаної кислоти. Розчин застосовують свіжовиготовленим [7,8].

Приготування модельних мазей і розчинів борної кислоти. Точну наважку мазі *m* г (використовуючи рівномірний розкид концентрації борної кислоти від номінальної за прописом на всьому діапазоні застосування методики від 80% до 120% – 0,80; 0,90; 1,00; 1,10; 1,20 г) поміщають у конічну колбу (термостійку), додають 2–3 мл води Р, збовтують, відокремлюючи від основи, обережно нагрівають на водяному нагрівачі до розплавлення вазеліну. Суміш охолоджують, при цьому основа твердіє, а розчин фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл. Далі витяжку повторюють двічі по 5 мл, промивають водою фільтр і доводять об’єм розчину до мітки водою. Ментол додають за прописом.

Методики визначення борної кислоти в препараті

1) 1 мл витяжки поміщають у фарфорову чашку та випарюють на водяному нагрівачі. До сухого залишку додають 1–2 мл 96% спирту та підпалюють. Під час горіння спостерігають полум’я з зеленим обрамленням.

2) До 1 мл витяжки додають 0,5 мл води, 2–3 краплі розчину пірокатехінового фіолетового та 1–2 краплі

аміачного буферного розчину (рН 10,0). З’являється червоне забарвлення [6].

Результати та їх обговорення

За вимогами вихідної методики ідентифікації ментолу в лікарській формі [6], для проведення реакції використовується реактив ваніліну, виготовлений за методикою ДФ СРСР XI видання. Однак у ДФУ реактив ваніліну має інший склад, тому для визначення впливу реактиву на ефект реакції попередньо оцінено методику, використовуючи обидва реактиви та різні аліквоти для аналізу ментолу. Визначення проводили з 1 та 2 мл витяжки ментолу. Отримані результати наведено в таблиці 1.

За результатами дослідження встановлено, що при використанні 1 та 2 мл розчинів ментолу з реактивом №1 аналітичний ефект реакції не спостерігається, методика характеризується розбіжністю результатів дослідження.

При використанні реактиву №2 отримані експериментальні дані дослідження показали позитивний аналітичний ефект реакції з аліквотою для аналізу розчину ментолу 2 мл (табл. 2).

За отриманими даними побудували криву ефективності (рис. 1).

Таблиця 1

Результати дослідження достовірності ефекту реакції з реактивом №1

1 мл витяжки ментолу	Вміст ментолу, мг	Кількість негативних результатів, n			Частота невиявлення, α			$\bar{\alpha}$	\bar{P}	R, %
		лаб. 1	лаб. 2	лаб. 3	α_1	α_2	α_3			
1 мл витяжки ментолу	0,15	19	20	20	0,95	1,00	1,00	0,98	0,02	1,67
	0,17	17	19	18	0,85	0,95	0,90	0,90	0,10	10,00
	0,20	10	12	14	0,50	0,60	0,70	0,60	0,40	40,00
	0,23	9	8	10	0,45	0,40	0,50	0,45	0,55	55,00
	0,26	6	7	8	0,30	0,35	0,40	0,35	0,65	65,00
2 мл витяжки ментолу	0,28	7	9	8	0,35	0,45	0,40	0,40	0,60	60,00
	0,34	9	8	6	0,45	0,40	0,30	0,38	0,61	61,70
	0,40	6	7	8	0,30	0,35	0,40	0,35	0,65	65,00
	0,46	7	9	8	0,35	0,45	0,40	0,40	0,60	60,00
	0,52	6	6	6	0,30	0,30	0,30	0,30	0,70	70,00
Холостий	20	20	20	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	

Таблиця 2

Результати дослідження достовірності ефекту реакції з реактивом №2

1 мл витяжки ментолу	Вміст ментолу, мг	Кількість негативних результатів, n			Частота невиявлення, α			$\bar{\alpha}$	\bar{P}	R, %
		лаб. 1	лаб. 2	лаб. 3	α_1	α_2	α_3			
1 мл витяжки ментолу	0,15	6	5	6	0,30	0,25	0,30	0,28	0,71	71,70
	0,17	6	5	5	0,30	0,25	0,25	0,27	0,73	73,33
	0,20	4	4	6	0,20	0,20	0,30	0,23	0,76	76,67
	0,23	3	4	5	0,15	0,20	0,25	0,20	0,80	80,00
	0,26	3	4	3	0,15	0,20	0,15	0,17	0,83	83,33
2 мл витяжки ментолу	0,28	4	4	5	0,20	0,20	0,25	0,22	0,78	78,33
	0,34	3	2	3	0,15	0,10	0,15	0,13	0,87	86,67
	0,40	1	1	1	0,05	0,05	0,05	0,05	0,95	95,00
	0,46	1	1	1	0,05	0,05	0,05	0,05	0,95	95,00
	0,52	1	0	1	0,05	0,00	0,05	0,03	0,97	96,67
Холостий	20	20	20	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	

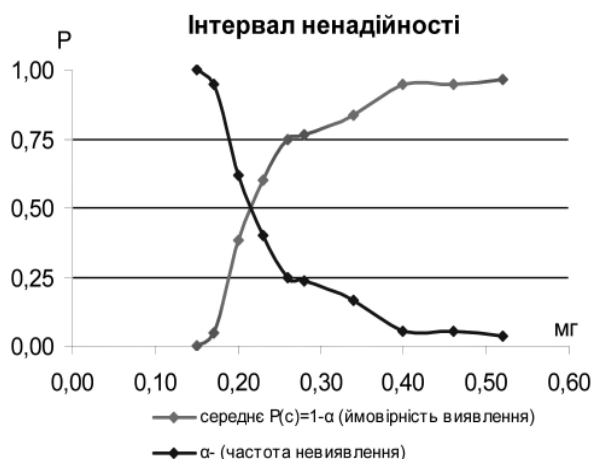


Рис. 1. «Крива ефективності» виявлення ментолу.

На рис. 1 показано, що інтервал ненадійності ефекту реакції знаходиться у межах значень концентрацій від 0,28 мг до 4,00 мг, тому запропонували використовувати аліквоту 2,00 мл витяжки ментолу, в якості реактиву ваніліну – розчин, виготовлений за методикою ДФ СРСР.

На наш погляд, для підтвердження специфічності борної кислоти в мазі достатньо провести 2 реакції: горіння полум'я з зеленим обрамленням і з пірокатехиновим фіолетовим у середовищі аміачного буферного розчину. Ці випробування є досить специфічними, нескладними за виконанням і можуть бути використані для ідентифікації борної кислоти у випробовуваній мазі в умовах аптеки.

Вивчення достовірності першої реакції проводили з аліквотою 1 мл витяжки після проведення витягу борної кислоти з основи. За умов наявності аналізованої речовини, ця реакція дає чіткий ефект і дозволяє з довірою 95% ймовірністю виявити борну кислоту в мазі (табл. 3).

Для проведення надійної ідентифікації за цією методикою в даній лікарській формі достатньо при концентрації $C_{0,97}$, що дорівнює 2,00 мг/мл, використовувати аліквоту 1 мл для аналізу.

За методикою другої реакції до аліквоти витяжки додають додатково 0,5 мл води для проведення реакції.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е видання. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.; – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 608с.
3. Справочник экстенпоральной рецептуры. Аллопатия и гомеопатия / Под ред. А. И. Тихонова. – К.: Морион, 1999. – 496 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – Ч. 1. – 736 с.

Відомості про авторів:

Мордінсон А.Ю., к. фарм. н., асистент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ.
Хмельова М.О., асистент каф. управління та економіки фармації, ДНМУ.

Свтіфєєва О.А., д. фарм. н., доцент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ.

Адреса для листування:

Мордінсон А.Ю. 61001, м. Харків, пл. Повстання, 17. Тел.: (057) 731 92 76. E-mail: alluniya@ukr.net

Таблица 3

Параметри статистичної оцінки результатів реакції

Вміст борної кислоти, мг	Діапазон концентрацій, %	Середні значення, %		
		\bar{a}	\bar{P}	R, %
1,60	80-120	0,22	0,78	78,30
1,80		0,10	0,90	90,00
2,00		0,03	0,97	96,70
2,20		0,03	0,97	96,70
2,40		0,02	0,98	98,30
Середнє значення, %		0,08	0,92	92,00

Враховуючи можливий вплив надлишку води на перебіг реакції, визначено чутливість реакції з 1 та 2 мл витяжки борної кислоти. Результати реакції з 1 мл аліквоти показали, що достовірний ефект реакції 86,7% не досягає 95,0%, що регламентує ДФУ. Використання 2 мл розчину для аналізу наведено в таблиці 4.

Таблица 4

Параметри статистичної оцінки результатів реакції з 2 мл розчину

Вміст борної кислоти, мг	Діапазон концентрацій, %	Середні значення, %		
		\bar{a}	\bar{P}	R, %
3,20	80-120	0,10	0,90	90,00
3,60		0,05	0,95	95,00
4,00		0,05	0,95	95,00
4,40		0,03	0,97	96,70
4,80		0,00	1,000	100,00
Середнє значення, %		0,05	0,95	95,40

Достовірність результатів 95,4% свідчить про придатність методики давати надійні результати.

Висновки

1. Для хімічних реакцій ідентифікації ментолу та борної кислоти в мазі Бороментол аптечного виготовлення встановлено оптимальне співвідношення реагентів реакцій ідентифікації та аліквот для аналізу.

2. Опрацьовані та валідовані методики ідентифікації за статистичними показниками характеризуються прийнятними значеннями довірчої ймовірності більш ніж 95%, що відповідає вимогам ДФУ та дозволяє рекомендувати їх для здійснення якісного аналізу при контролі якості мазі Бороментол аптечного виготовлення.

5. Свтіфєєва О.А. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстенпоральних лікарських препаратів / О.А. Свтіфєєва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – №1 (7). – С. 19–24.
6. Методы анализа лекарств / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко. – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
7. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
8. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

Надійшла в редакцію 15.03.2012 р.