

УДК 615.07

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАМИНА Е В МИКРОЭМУЛЬСИОННЫХ КОМПОЗИЦИЯХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

С. В. Курсаков^{1,2}, Е. Г. Кузнецова^{1*}, О. М. Курылева¹, Л. А. Саломатина¹, В. И. Севастьянов¹

Резюме. В статье представлены результаты разработки и валидации методики количественного определения токоферола ацетата (витамина Е) в микроэмульсионных композициях, пригодной для контроля его содержания в образцах трансдермальных терапевтических систем, а также при проведении входного контроля масляных растворов токоферола ацетата, используемых в качестве сырья. Методика основана на извлечении витамина Е из микроэмульсии смесью ацетонитрил – этилацетат (80:20) и последующем анализе методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Основные валидационные характеристики методики соответствуют критериям приемлемости. Интервал концентраций витамина Е в микроэмульсии, в котором доказан приемлемый уровень правильности и внутрилабораторной прецизионности, составил 0,1–10,0 мг/г. Приведены результаты апробации методики на лабораторных образцах трансдермальных терапевтических систем на основе микроэмульсий.

Ключевые слова: витамин Е, микроэмульсия, обращенно-фазовая ВЭЖХ.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD OF VITAMINE E DETERMINATION IN MICROEMULSION COMPOSITIONS BY HIGH-EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY

S. V. Kursakov^{1,2}, E. G. Kuznetsova^{1*}, O. M. Kuryleva¹, L. A. Salomatina¹, V. I. Sevastianov¹

Abstract. The results of development and validation of the method of vitamin E determination in microemulsion compositions suitable for its controlling in transdermal delivery systems and also for the incoming control of tocopherol acetate oil solutions presents in the article. The method is based on the vitamin E extraction from the microemulsion by a mixture of acetonitrile – ethyl acetate (80:20) and subsequent analysis by reversed-phase HPLC. The main validation characteristics of the method meet the eligibility criterias. The analytical area of the methodology was from 0.1 to 10.0 mg/g vitamin E concentration. The results of method approbation on transdermal delivery system laboratory samples on microemulsions based are presented.

Keywords: vitamin E, microemulsion, reversed-phase HPLC.

1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, 123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская д. 1

2 – АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», 123557, Россия, г. Москва, Большой Тишинский пер., д. 43/20, стр. 2

1 – Academician V. I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Schukinskaya str., Moscow, 123182, Russia

2 – ANO «Institute of biomedical research and technology». 43/20, b.2, V. Tishinsky lane, Moscow, 123557, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: kuzeugenia@gmail.com
Тел.: 8 (499) 193 86 62

ВВЕДЕНИЕ

Микроэмульсии – многокомпонентные жидкие коллоидные системы, характеризующиеся термодинамической устойчивостью и образующиеся самопроизвольно при смешении двух жидкостей с ограниченной взаимной растворимостью в присутствии мицеллообразующих поверхностно-активных веществ [1]. Одной из приоритетных областей применения микроэмульсионных композиций является создание трансдермальных терапевтических систем (ТТС)

фармацевтических и косметических средств. Использование микроэмульсий позволяет повысить скорость диффузии лекарственных веществ через кожу по сравнению с водными растворами этих же лекарственных веществ [2].

Для чрескожной доставки жирорастворимых веществ обычно используют прямые эмульсии «масло в воде» или сложные эмульсии типа «вода – масло – вода»; для водорастворимых – обратные эмульсии «вода в масле» или сложные «масло – вода – масло».

Нами предложены микроэмульсионные композиции различных типов, содержащие витамин Е [2]. Витамин Е, кроме «эффекта разрыхления» кожи, улучшает циркуляцию крови, что повышает биодоступность используемых лекарственных и косметических средств.

Альфа-токоферола ацетат часто применяют в составе различных лекарственных форм и косметических средств в качестве антиоксиданта [3, 4]. Витамин Е входит в состав ТТС «Экселон» с действующим веществом ривастигмином для лечения болезни Альцгеймера, в состав ТТС «Ньюпро» с ротиготином для лечения идиопатической болезни Паркинсона. Также на рынке фармпрепаратов есть назальные капли, в состав которых входит альфа-токоферола ацетат, например, «Эв-касент» и «Пиносол».

Поскольку альфа-токоферола ацетат обладает собственной фармакологической активностью, его содержание в лекарственных формах подлежит нормированию.

В литературе отсутствует единый подход к способам пробоподготовки и определению жирорастворимых витаминов, в том числе витамина Е [5]. Ведущее положение при их определении занимают хроматографические методы анализа, которые постепенно вытесняют спектральные методы [6]. Высокоэффективная жидкостная хроматография с использованием различных детекторов в последние годы получила широкое признание в фармацевтическом анализе для количественного определения витамина Е. За рубежом метод ВЭЖХ применяют в качестве основного метода определения витамина Е в лекарственных формах [7]. В Государственную фармакопею РФ XIII издания включена ОФС.1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов», в которой определение витамина Е в препаратах и масляных растворах рекомендуется проводить методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с детектированием при 292 или 300 нм [8]. Определение жирорастворимых витаминов методом обращенно-фазовой ВЭЖХ перспективно и для решения аналитических задач в производственных условиях [6].

При разработке методов определения жирорастворимых витаминов основной проблемой является сложность их извлечения из исследуемых образцов, связанная с микрокапсулированием витаминов в гидрофильные матрицы [9]. Большинство известных способов определения витамина Е методом ВЭЖХ основано на омылении пробы щелочным раствором с последующей экстракцией аналита гексаном, изооктаном или другими неполярными растворителями [7, 8, 10]. При этом возникают вопросы о полноте извлечения, простоте, надежности и длительности примененных методов, поскольку витамин Е относится к лабильным соединениям [9].

В литературе описаны способы определения витамина Е в фармацевтических препаратах, исключаяющие стадию омыления и экстракции [9, 11, 12]. Отсутствуют

сведения об аналогичных методах определения витамина Е в микроэмульсионных композициях. Для определения витамина Е в микроэмульсиях используют метод анализа пищевых продуктов ГОСТ EN 12822-2014, регламентирующий применение нормально-фазовой и обращенно-фазовой ВЭЖХ после омыления пробы и экстракции аналита [10, 13].

Целью настоящего исследования являлись разработка и валидация методики количественного определения витамина Е в микроэмульсионных композициях, используемых для создания трансдермальных терапевтических систем и косметических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы

В работе использовали ацетонитрил (HPLC-Grade, Panreac, Германия), этилацетат (HPLC-Grade, Panreac, Германия), гексан (HPLC-Grade, Panreac, Германия), метанол (HPLC-Grade, Merck, Германия), дихлорметан (HPLC-Grade, Merck, Германия), ацетон (HPLC-Grade, Merck, Германия), 2-пропанол (HPLC-Grade, Merck, Германия), стандартный образец DL-α-токоферола ацетата (CAS № 7695-91-2, T3376, Sigma-Aldrich, США), масло абрикосовых ядер (CAS 72869-69-3, Desert Whale Jojoba Company Ltd., США); эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20 (CAS 29894-35-7, Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония); докюзатнатриевую соль (D4422-50G, Sigma, США).

Оборудование

Исследование проводили на хроматографической системе Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), снабженной вакуумным дегазатором G1322A, четырехканальным насосом G1311A, высокопроизводительным автосамплером G1367B, термостатом колонок G1316A, ультрафиолетовым детектором с изменяемой длиной волны G1314B.

Для пробоподготовки применяли весы электронные лабораторные AF-R220CE, точность 0,0001 г (Chinco Denshi Co., Япония), перемешивающее устройство Multi-Vortex V32 (Biosan, Латвия), ванну ультразвуковую ВУ-09-Я-ФП-03 (ООО «Ферропласт Медикал», Россия), дозаторы переменного объема «Лен-пипет» 0,5–10, 5–50, 20–200 и 100–1000 мкл (Thermo Fisher Scientific, Россия).

Объекты исследования

1. Микроэмульсионная композиция «вода в масле» следующего состава:
 - раствор витамина Е в растительном масле – 38,8%;
 - вода – 58,3%;
 - докюзатнатриевая соль – 1,0%;
 - эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20 – 1,9%.

2. Лабораторные образцы трансдермальных терапевтических систем бромокаина [14] и инсулина [15] на основе микроэмульсионной композиции «вода в масле» вышеприведенного состава.

Образцы ТТС бромокаина изготовлены АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», ТТС инсулина – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Приготовление стандартных растворов витамина E

Исходный стандартный раствор витамина E в растительном масле

Около 10 г (точная навеска) стандартного образца DL-α-токоферола ацетата помещали в мерную колбу из темного стекла вместимостью 100 мл, добавляли около 70 мл растительного масла, обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 10 мин при температуре 25 °С, доводили объем раствора маслом до метки и, осторожно взбалтывая, перемешивали.

Рабочий стандартный раствор витамина E в растительном масле

10 мл исходного стандартного раствора витамина E в растительном масле помещали в мерную колбу из темного стекла вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки растительным маслом и, осторожно взбалтывая, перемешивали.

Исходный стандартный раствор витамина E в смеси ацетонитрил – этилацетат (80:20)

Около 200 мг (точная навеска) стандартного образца DL-α-токоферола ацетата помещали в мерную колбу из темного стекла вместимостью 100 мл, добавляли смесь растворителей ацетонитрил – этилацетат (80:20), обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 10 мин при температуре 25 °С, доводили объем раствора той же смесью до метки и, осторожно взбалтывая, перемешивали.

Рабочий стандартный раствор витамина E в смеси ацетонитрил – этилацетат (80:20)

10 мл исходного стандартного раствора помещали в мерную колбу из темного стекла вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки смесью растворителей ацетонитрил – этилацетат (80:20) и, осторожно взбалтывая, перемешивали.

Содержание витамина E (C_0) в мкг/мл в рабочих стандартных растворах рассчитывали по формуле:

$$C_0 = \frac{a_0 \cdot f_0 \cdot P \cdot 10}{V_0},$$

где a_0 – навеска стандартного образца DL-α-токоферола ацетата, мг; f_0 – фактор разбавления исходного стандартного раствора, равный 0,1; P – процентное содержание основного вещества в стандартном образце DL-α-токоферола ацетата, %; V_0 – объем исходного стандартного раствора, равный 100 мл.

Методика пробоподготовки

Пробу микроэмульсионной композиции массой около 1 г, взвешенную с точностью до 0,1 мг, помещали в колбу Эрленмейера из темного стекла с притертой пробкой вместимостью 25 мл. В пробу вносили стандартный раствор витамина E в масле до достижения необходимой концентрации аналита и перемешивали на устройстве Multi-Vortex V32 в течение 2 мин. В колбу прибавляли 25 мл смеси ацетонитрил – этилацетат (80:20), перемешивали содержимое и обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 15 мин при температуре 25 °С. Отбирали из колбы 1 мл раствора, фильтровали через нейлоновый мембранный фильтр 0,45 мкм (Millipore) и помещали в вialу для ВЭЖХ.

Условия хроматографического анализа

Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме на колонке Mediterranean Sea18, 150×4 мм, 5 мкм (Текнокрома, Испания), с предколонкой размером 8×4 мм, заполненной тем же сорбентом. Подвижная фаза: смесь ацетонитрил – этилацетат (80:20), скорость потока – 1,0 мл/мин. Подвижную фазу предварительно фильтровали и дегазировали на устройстве для фильтрации под вакуумом. Температура термостата колонки – 40 °С. Термостатирование образцов отсутствовало.

Детектирование осуществляли при длине волны 284 нм, соответствующей максимуму поглощения DL-α-токоферола ацетата. Время хроматографирования – 12 мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

Регистрация и обработка хроматографических данных выполнены с помощью программного обеспечения Chem Station, вер. B.01.03 (Agilent Technologies, США).

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка метода

Целью данного этапа исследований являлось определение оптимальных условий подготовки образцов микроэмульсионной композиции, а также подбор параметров хроматографического определения вита-

мина Е в полученных пробах. Основными критериями при выборе условий пробоподготовки и хроматографирования служили длительность и простота выполнения, полнота извлечения витамина Е, хроматографическая чистота получаемых проб, качество основных валидационных характеристик.

Извлечение витамина Е из микроэмульсионной композиции проводили с использованием следующих растворителей: гексан, этилацетат, ацетонитрил, метанол, дихлорметан, ацетон, 2-пропанол, а также двойными и тройными смесями этих растворителей в различных пропорциях. Продолжительность обработки пробы варьировали от 5 мин до 4 ч. По результатам экспериментов оптимальным вариантом пробоподготовки признана обработка микроэмульсии смесью ацетонитрил – этилацетат (80:20) в ультразвуковой ванне в течение 15 мин при температуре 25 °С. Степень извлечения витамина Е составила 98,4%.

При выборе условий хроматографического анализа в качестве подвижной фазы были изучены ацетонитрил, метанол, 2-пропанол и их смеси в различных соотношениях. Температуру термостата колонки варьировали в диапазоне от 10 до 50 °С, скорость потока – от 0,5 до 2,0 мл/мин. Наилучшие параметры хроматографического разделения были получены при использовании подвижной фазы состава ацетонитрил – этилацетат (80:20), скорости потока 1,0 мл/мин и температуры термостата колонки 40 °С.

Проверка пригодности хроматографической системы

В соответствии с требованиями ОФС.1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов» [8] хроматографическая система считается пригодной для определения витаминов, если обладает следующими параметрами:

- разрешение между двумя соседними пиками – не менее 1,5;
- факторы асимметрии пиков близки к единице, в предельном случае – не менее 0,8 и не более 2.

Основные параметры хроматографической системы, рассчитанные из хроматограмм стандартного раствора витамина Е, представлены в таблице 1. Разрешение между двумя соседними пиками не рассчитывали, так как на хроматограмме стандартного раствора наблюдается один пик.

Полученные результаты доказывают пригодность хроматографической системы для количественного определения витамина Е.

Валидация методики

Валидацию методики проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012.15. «Валидация аналитических методик» [17] по следующим характеристикам: специфич-

ность, линейность, правильность, повторяемость, промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность, аналитическая область.

Таблица 1.

Основные параметры хроматографического анализа стандартного раствора витамина Е в смеси ацетонитрил – этилацетат (80:20) (С=200 мкг/мл, n=6, p<0,95)

Параметр	Значение
Фактор асимметрии пика DL-α-токоферола ацетата (A_s)	0,92
Время удерживания (t), мин	6,70
Коэффициент емкости колонки (k')	3,5
Ширина пика на половине высоты ($t_{w1/2}$), мин	0,17
Число теоретических тарелок, рассчитанное по ширине половины пика (N)	9150

Специфичность

Специфичность валидируемой методики оценивали путем анализа холостого образца микроэмульсионной композиции, образца микроэмульсии с содержанием витамина Е 2,5 мг/г и стандартного раствора витамина Е в смеси ацетонитрил – этилацетат с концентрацией 200 мкг/мл. Соответствующие хроматограммы приведены на рисунках 1–3.

На хроматограммах холостых образцов микроэмульсионной композиции не наблюдалось пиков со временем удерживания, соответствующим времени удерживания витамина Е. Таким образом, экспериментально подтверждено, что присутствие сопутствующих компонентов не влияет на результат анализа.

Линейность

Для оценки линейности анализировали образцы микроэмульсии, содержащие 0,1; 0,6; 1,3; 2,5; 6,3 и 10,0 мг/г витамина Е. Экспериментальные данные обрабатывали методом наименьших квадратов с использованием линейной модели. По полученным значениям был построен градуировочный график зависимости площади пика от концентрации витамина Е, приведенный на рисунке 4.

Полученные значения площади пиков в диапазоне от 0,1 до 10,0 мг/г линейно зависят от концентрации. Угловой коэффициент b и свободный член a имели значение 184,54 и –3,27 соответственно. Коэффициент корреляции равен 0,9996 (не менее 0,99), что удовлетворяет требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [17].

Правильность

Для оценки правильности методики проводили анализ образцов микроэмульсии, содержащих 0,5; 5,0 и 10,0 мг/г витамина Е.

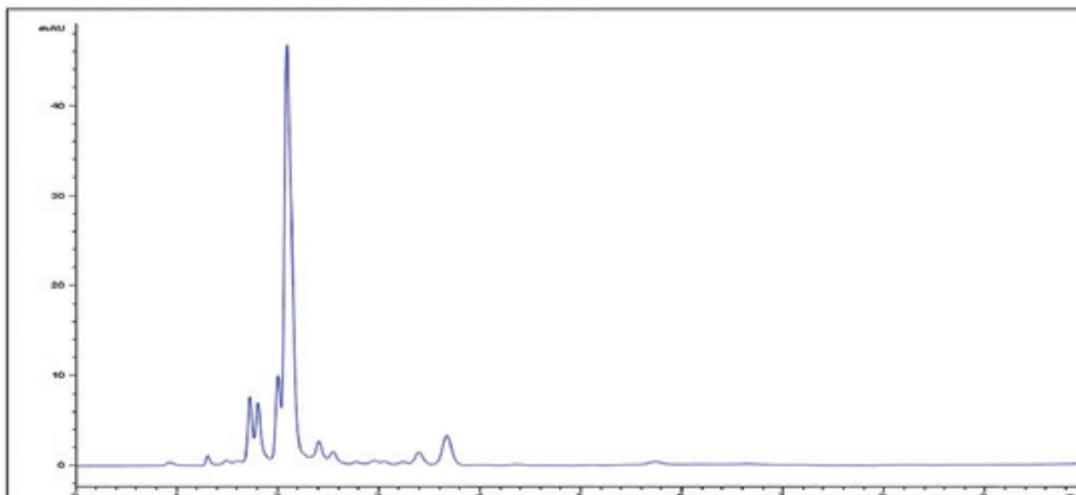


Рисунок 1. Хроматограмма холостого образца микроэмульсионной композиции

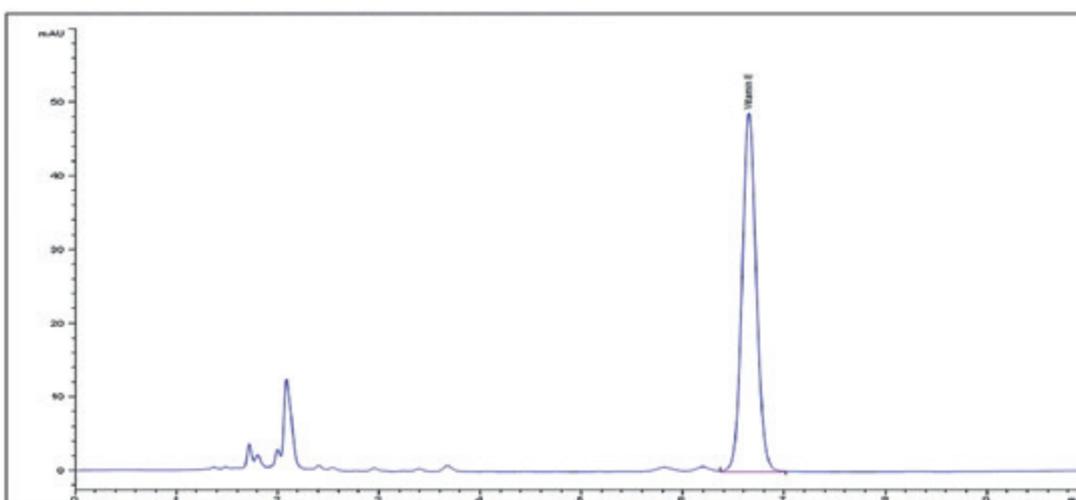


Рисунок 2. Хроматограмма образца микроэмульсионной композиции, содержащего 2,5 мг/г витамина Е

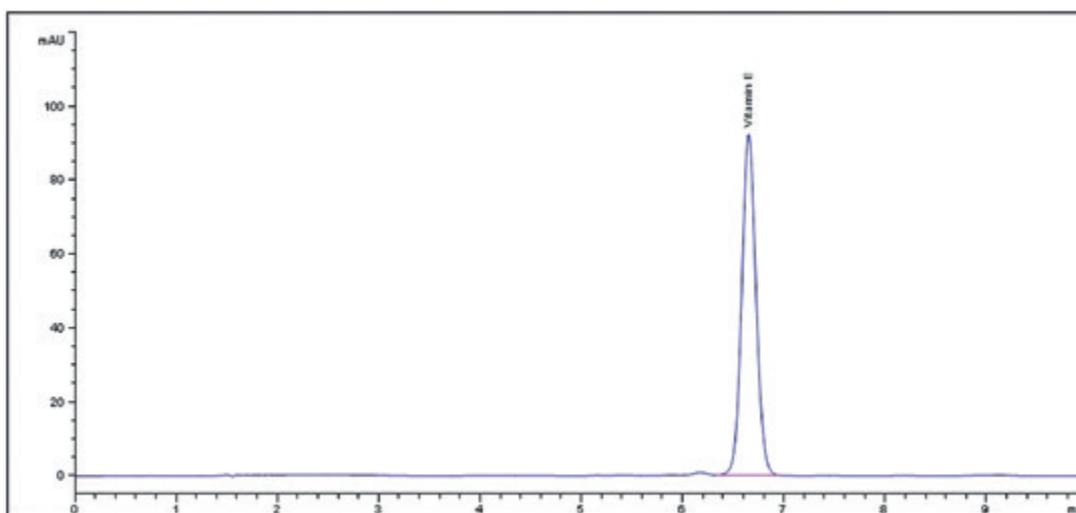


Рисунок 3. Хроматограмма стандартного раствора витамина Е в смеси ацетонитрил – этилацетат (80:20) с концентрацией 200 мкг/мл

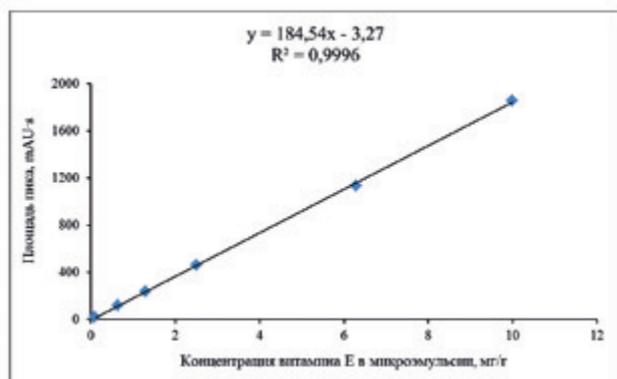


Рисунок 4. График зависимости площади пика витамина Е от концентрации

Для каждого образца проводили три определения, включающие все стадии методики. Согласно рекомендациям ICH [18] для оценки правильности использовали критерий обнаруживаемости определяемого вещества R, величина которого с учетом доверительного интервала должна находиться в пределах 98–102% [17]. Обнаруживаемость вычисляли по формуле:

$$R = \frac{\text{найденно аналита}}{\text{взято аналита}} \cdot 100\%$$

Результаты оценки правильности методики представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты оценки правильности методики количественного определения витамина Е в микроэмульсии (n=9, p<0,95)

Взято, мг/г	Найдено, мг/г	Обнаруживаемость R, %
0,500	0,507	101,40
0,500	0,504	100,80
0,500	0,505	101,00
5,00	4,95	99,00
5,00	4,96	99,20
5,00	4,93	98,60
10,00	10,08	100,80
10,00	10,06	100,60
10,00	10,09	100,90
Среднее значение, %		100,26
Стандартное отклонение SD, %		1,03
Относительное стандартное отклонение RSD, %		1,02
Доверительный интервал среднего значения, %		99,59–100,93

В исследованном диапазоне измерений обнаруживаемость находится в интервале от 98,60 до 101,40%, её средняя величина составляет 100,26±0,67%, что соответствует критерию правильности методики.

Повторяемость

Повторяемость методики оценивали по результатам, полученным в одинаковых регламентированных условиях в одной лаборатории (один и тот же исполнитель, одно и то же оборудование, один и тот же набор реактивов) в течение короткого промежутка времени. Результаты 6 параллельных испытаний образца микроэмульсии приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты оценки повторяемости методики количественного определения витамина Е в микроэмульсии (C=5,0 мг/г, n=6, p<0,95)

Результаты анализа, мг/г	Средний результат, мг/г	Стандартное отклонение SD, мг/г	Относительное стандартное отклонение RSD, %	Доверительный интервал среднего результата, мг/г
4,95	4,95	0,02	0,44	4,93-4,97
4,96				
4,93				
4,94				
4,92				
4,98				

Относительное стандартное отклонение отдельных результатов не превышает 2,0% и отвечает требованиям к методикам ВЭЖХ [17].

Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность

Внутрилабораторную прецизионность валидируемой методики изучали в условиях работы одной лаборатории. Анализ выполняли 2 исполнителя в разные дни на одном и том же оборудовании, результаты представлены в таблице 4.

Расчет F-критерия Фишера показал, что стандартные отклонения результатов анализов, полученных разными аналитиками, статистически эквивалентны. Средние результаты статистически достоверно не отличаются друг от друга (p<0,95). Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность методики соответствует требованиям, предъявляемым к этой валидационной характеристике [19].

Таблица 4.

Результаты оценки промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности методики количественного определения витамина Е в микроэмульсии (С=5,0 мг/г, n=6, p<0,95)

Исполнитель	Дата	Результаты анализа, мг/г	Средний результат, мг/г	Станд. отклонение SD, мг/г	Отн. станд. отклонение RSD, %
Исполнитель 1	22.01.18	4,95	4,96	0,02	0,44
	22.01.18	4,96			
	22.01.18	4,93			
	23.01.18	4,99			
	23.01.18	4,97			
	23.01.18	4,94			
Исполнитель 2	24.01.18	4,98	4,96	0,03	0,57
	24.01.18	4,92			
	24.01.18	4,95			
	25.01.18	4,93			
	25.01.18	4,97			
	25.01.18	4,99			

Аналитическая область

К величине аналитической области методик предъявляется следующее требование: методики количественного определения должны быть применимы в интервале от 80 до 120% от номинального значения определяемой аналитической характеристики [17]. Поскольку содержание витамина Е в микроэмульсионных композициях может изменяться в широких пределах в зависимости от назначения композиции, то аналитическую область методики устанавливали по диапазону экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели.

Интервал концентраций витамина Е в микроэмульсии, в котором доказан приемлемый уровень правильности и внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности, составил 0,1–10,0 мг/г.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о пригодности методики для количественного определения витамина Е в микроэмульсионных композициях.

Разработанная методика была апробирована на лабораторных образцах ТТС бромокаина и ТТС инсулина

Образец ТТС после удаления защитной пленки помещали в колбу Эрленмейера из темного стекла с притертой пробкой вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл смеси ацетонитрил – этилацетат (80:20), перемешива-

ли содержимое и обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 15 мин при температуре 25 °С. Отбирали из колбы 1 мл раствора, фильтровали через мембранный фильтр 0,45 мкм и помещали в вialу для ВЭЖХ. Проводили 5 параллельных испытаний ТТС каждого вида и рассчитывали количество витамина Е в каждом образце. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Результаты определения витамина Е в лабораторных образцах ТТС бромокаина и инсулина (n=5, p<0,95)

ТТС	Номинальное количество витамина Е, мг	Результаты анализа, мг	Средний результат, мг	Отклонение от номинального значения, %
ТТС бромокаина	56,0	56,36	56,30	0,54
		56,23		
		56,46		
		56,19		
		56,17		
ТТС инсулина	10,0	10,42	10,35	3,52
		10,37		
		10,21		
		10,44		
		10,32		

Отклонение результатов, полученных с использованием разработанной методики, от фактических значений не превышает 5%.

Полученные результаты подтверждают возможность применения предлагаемой методики для контроля содержания витамина Е в лекарственных препаратах на основе микроэмульсий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика количественного определения витамина Е в микроэмульсионных композициях методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Пригодность методики подтверждена соответствием основных валидационных характеристик – специфичности, линейности, правильности, промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности, аналитического диапазона – критериям приемлемости. Методика успешно апробирована на лабораторных образцах трансдермальных терапевтических систем бромокаина и инсулина, изготовленных на основе биосовместимых микроэмульсий.

Разработанная методика может быть включена в нормативную документацию в качестве способа определения витамина Е в микроэмульсиях и препаратах на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии / Под ред. Миттел К. – М.: Мир, 1980. 598 с.
2. Патент РФ 2481822, МПК А 61 К 9/113. Микроэмульсионные композиции для создания трансдермальных и трансмукозальных форм фармацевтических средств и косметических препаратов и способ их получения / Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г., Тихобаева А. А.; заявитель и патентообладатель Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий». – 2012.106092/15; заявл. 21.02.2012; опубл. 20.05.1013, Бюл. № 14. – 17 с.
3. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник. – Глава 5. Вспомогательные вещества. – ГЭОТАР-Медиа. 2010. 624 с. [Gavrilov A. S. Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Izgotovlenie lekarstvennykh preparatov: uchebnik. – Glava 5. Vspomogatel'nye veshchestva. – GEOTAR-Media. [Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicines: textbook. – Chapter 5. Excipients.] 2010. 624 s.]
4. Демецкая А. Роль вспомогательных веществ в лекарственных препаратах // Фармацевт и Практик. 23.12.2014. [Demetskaya A. Rol' vspomogatel'nykh veshchestv v lekarstvennykh preparatakh // Farmatsevt i Praktik. [The role of auxiliary substances in medicinal preparations // Pharmacist and Practitioner]. 23.12.2014.]
5. Пирогов А. В. Определение жирорастворимых витаминов в зерновых премиксах, блендах, таблетированных биологически активных добавках и медпрепаратах методом ВЭЖХ // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2008. Т. 74. № 3. С. 3–9. [Pirogov A. V. Opredelenie zhirorastvorimykh vitaminov v zernovykh premiksakh, blendakh, tabletirovannykh biologicheskii aktivnykh dobavkakh i medpreparatakh metodom VEZhKh // Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov. [Determination of fat-soluble vitamins in cereal premixes, blends, tableted biologically active additives and medications by HPLC method // Plant laboratory. Diagnostics of materials.] 2008. T. 74. № 3. S. 3–9.]
6. Тринева О. В. Методы анализа витамина Е (обзор) // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2013. № 1. С. 212–224. [Trineeva O. V. Metody analiza vitamina E (obzor) // Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. [Methods of analysis of vitamin E (review) // Vestnik VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.] 2013. № 1. S. 212–224.]
7. The United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 29-NF 24). USP Convention. Rockville, MD. 2006.
8. ОФС.1.2.3.0017.15. Методы количественного определения витаминов // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд.
9. Григорьев А. М. Новые экспресс-методики определения жирорастворимых витаминов в сиропе «Олиговит» и таблетках «Алфавит» методом ВЭЖХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2006. Т. 6. Вып. 1. С. 62–69. [Grigor'ev A. M. Novye ekspress-metodiki opredeleniya zhirorastvorimykh vitaminov v sirope «Oligovit» i tabletkakh «Alfavit» metodom VEZhKh // Sorbtionnyye i khromatograficheskie protsessy. [New express methods for the determination of fat-soluble vitamins in the «Oligovit» syrup and «Alphabet» tablets by the HPLC method // Sorption and chromatographic processes.] 2006. T. 6. Vyp. 1. S. 62–69.]
10. ГОСТ EN 12822-2014. Продукты пищевые. Определение содержания витамина Е (альфа-, бета-, гамма- и дельта-токоферолов) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
11. Gupta S. K., Ramya M. G., Akki R., Kathirvel S., Naik V. V. Development and validation of new RP-HPLC methods for stability study of fat soluble vitamins // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2013. V. 5. P. 71–75.
12. Козлов Э. И. Определение витаминов А, D, E в поливитаминных препаратах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии // Хим.-фарм. журнал. 2003. Т. 37. № 10. С. 50–53. [Kozlov E. I. Opredelenie vitaminov A, D, E v polivitaminnykh preparatakh s pomoshch'yu vysokoeffektivnoi zhidkostnoi khromatografii // Khim.-farm. zhurn. [Determination of vitamins A, D, E in multivitamin preparations using high-performance liquid chromatography // Khim.-farm. journal.] 2003. T. 37. № 10. S. 50–53.]
13. Бутина Э. А. Разработка технологии и оценка потребительских свойств витаминно-минеральных премиксов с использованием растительных фосфолипидов: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Краснодар. 2015. 133 с. [Butina E. A. Razrabotka tekhnologii i otsenka potrebitel'skikh svoystv vitaminno-mineral'nykh premixov s ispol'zovaniem rastitel'nykh fosfolipidov: avtoref. dis. ... kand. tekhn. nauk. – Krasnodar. [Development of technology and evaluation of consumer properties of vitamin-mineral premixes using plant phospholipids // Abstract. dis. Cand. tech. sciences. Krasnodar.] 2015. 133 s.]
14. Рыжикова В. А., Тихобаева А. А., Саломатина Л. А., Курсаков С. В., Кузнецова Е. Г., Курyleva О. М., Севастьянов В. И. Влияние активатора переноса на функциональные свойства матричных трансдермальных терапевтических систем бромокаина // Перспективные материалы. 2014. № 2. С. 26–32. [Ryzhikova V. A., Tikhobaeva A. A., Salomatina L. A., Kursakov S. V., Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Sevast'yanov V. I. Vliyaniye aktivatora perenosa na funktsional'nyye svoystva matrichnykh transdermal'nykh terapevticheskikh sistem bromokaina // Perspektivnyye materialy. [The influence of the transfer activator on the functional properties of matrix transdermal therapeutic systems of bromocaine // Perspective materials.] 2014. № 2. S. 26–32.]
15. Кузнецова Е. Г., Курyleva О. М., Саломатина Л. А., Скалецкая Г. Н., Скалецкий Н. Н., Севастьянов В. И. Специфическая эффективность микроэмульсионной матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. № 3. С. 40–45. [Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Salomatina L. A., Skaletskaya G. N., Skaletskii N. N., Sevast'yanov V. I. Spetsificheskaya effektivnost' mikroemul'sionnoi matrichnoi transdermal'noi terapevticheskoi sistemy insulina // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. [Specific effectiveness of the microemulsion matrix transdermal therapeutic system of insulin // Bulletin of Transplantation and Artificial Organs.] 2017. № 3. S. 40–45.]
16. ОФС.1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд.
17. ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд.
18. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Test and Methodology. Q2(R1). ICH: Geneva, 2005.
19. Эпштейн Н. А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ-методик в фармацевтическом анализе (обзор) // Хим.-фарм. журнал. 2004. Т. 38. № 4. С. 40–56. [Epshtein N. A. Otsenka prigodnosti (validatsiya) VEZhKh-metodik v farmatsevticheskom analize (obzor) // Khim.-farmats. zhurn. [Validity assessment (validation) of HPLC techniques in pharmaceutical analysis (review) // Him-Pharmac. journal]. 2004. T. 38. № 4. S. 40–56.]