

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕКСИДОЛОМ

А. А. Ижагаев¹, М. А. Огай¹, Э. Ф. Степанова¹, М. В. Ларский¹, Н. Л. Нам²,
Ю. А. Морозов³, Е. В. Морозова³, Г. С. Баркаев⁴, А. С. Беленова⁵

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России,

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»

⁴ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 19.04.2022 г.

Аннотация. Разработка инновационных лекарственных форм – важное направление в современной медицине и фармации. Наиболее известными представителями антигипоксантов и антиоксидантов является отечественный этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), зарегистрированный в виде инъекционного раствора, таблетированной формы. Однако, существенными их недостатками является ускоренная элиминация, необходимость повторного периодического введения, порой связанного с нарушением целостности кожных покровов и болезненностью в случае с инъекцией. В связи с этим целесообразным и перспективным является создание пролонгированной ЛФ и выбор оптимального пути введения в организм, а также обоснование целесообразности его исследования и производства. Применение ЛФ с контролируемым высвобождением позволяет повысить эффективность проводимой терапии, удерживать постоянный уровень ЛВ в терапевтической концентрации в плазме крови, избежать передозировки и, тем самым, открывает возможность более комфортного использования. Нивелировать перечисленные недостатки частично можно используя терапевтические системы, к которым относятся трансдермальные гели. Технологические исследования геля должны быть подтверждены установлением норм качества. Поэтому разработка методики ВЭЖХ-анализа, который может быть использован для подтверждения подлинности и количественного определения мексидола и натрия бензоата в геле является необходимым. В данном исследовании подтверждено соответствие методики таким валидационным показателям, как специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), правильность. Определение подлинности и количественного содержания мексидола и натрия бензоата в мягкой лекарственной форме проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Режим элюирования – изократический, в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и водного раствора триэтиламина. В выбранных условиях определения отмечали надежное разделение пиков мексидола и консерванта – натрия бензоата при удовлетворительных параметрах эффективности и фактора асимметрии. Предлагаемая методика была валидирована по показателям: специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), правильность.

Ключевые слова: мексидол, гель, ВЭЖХ, подлинность, качественное, количественное определение, натрия бензоат, валидация, специфичность, линейность, прецизионность, уровень повторяемости, правильность.

Лекарственные формы (ЛФ) с контролируемым высвобождением позволяют повысить эффектив-

ность проводимой терапии, удерживать постоянный уровень ЛВ в терапевтической концентрации в плазме крови, избежать передозировки и, тем самым, открывают возможность использования принципиально новых групп действующих веществ [1,

© Ижагаев А. А., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Ларский М. В., Нам Н. Л., Морозов Ю. А., Морозова Е. В., Баркаев Г. С., Беленова А. С., 2022

Ижгаев А. А., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Ларский М. В., Нам Н. Л., Морозов Ю. А., Морозова Е. В., Баркаев Г. С., Беленова А. С.

2]. Подтверждением эффективности введения лекарственных средств (ЛС) посредством аппликационных структур служат теоретические модели транспорта ЛС через здоровую и поврежденную кожу, созданные отечественными и зарубежными учёными, а также результаты их фармакокинетических исследований [3, 4]. Трансдермальное введение лекарственных препаратов (ЛП) оказалось рациональным и перспективным методом при лечении системных заболеваний, позволяющим осуществлять непрерывное, контролируемое введение активного вещества во внутреннюю среду организма, что является особенно актуальным при хроническом течении заболевания [5, 6]. Так, мексидол – первый оригинальный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината, включенный в Приказ Министерства здравоохранения «О разрешении медицинского применения» № 432, от 31 декабря 1996 года. История создания препарата Мексидол начинается с получения нашим великим физико – химиком Семеновым Н.Н. совместно с Хиншелвудом в 1956 году Нобелевской премии по химии «За исследования в области механизма химических реакций». Понимание механизмов образования свободных радикалов послужило основой создания концепции борьбы с окислительным стрессом и основой разработки лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной и противоишемической активностью [7, 8]. Мексидол прерывает ишемический каскад, воздействуя на важнейшие его этапы: расстройство энергосинтеза, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Действие Мексидола на разные уровни патогенетического механизма позволяет обоснованно использовать его в комплексной терапии с другими лекарственными препаратами, усиливая их действие и снижая побочные проявления. Действуя на каждый из этих звеньев патогенетического механизма повреждения клетки, Мексидол обеспечивает жизнеспособность клеток различных тканей [9, 10, 11]. Мексидол зарегистрирован в виде инъекционного раствора, таблетированной формы. Существенным недостатком первого – является ускоренная элиминация, необходимость повторного периодического введения, порой связанного с нарушением целостности кожных покровов и болезненностью инъекции [12, 13, 14]. В связи с этим целесообразным и перспективным является создание пролонгированных ЛФ и выбор оптимального пути введения в организм.

Разработкой лекарственных форм мексидола активно занимаются и отечественные ученые

(Степанова Э.Ф., Лосенкова С.О.). Разработана трансдермальная лекарственная форма с мексидолом и экспериментально обоснована его терапевтическая эффективность. Авторами предложены оригинальные технологические схемы трансдермальных пластырей с мексидолом, подтверждена способность трансдермальной формы мексидола к чрескожному транспорту [15]. Работы выше названных авторов позволили – шире раскрыть возможности как мексидола, так и его новой мягкой лекарственной формы, что нашло продолжение в работах по созданию трансдермальных гелей с химическими и растительными составляющими (Макиева М.С.) [16].

Поэтому, разработка новой лекарственной формы мексидола (геля), на наш взгляд является перспективной. Неотъемлемой частью создания новой лекарственной формы является разработка способов контроля ее качества с целью стандартизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве анализируемого объекта использовали гель мексидола, полученный/произведенный по ранее разработанной технологии [17] с использованием фармацевтических субстанций (АФС) мексидола и натрия бензоата, а также вспомогательных веществ, отвечающих требованиям действующих НД.

В работе использовали стандартные образцы (СО) мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцинат) производства Simson Pharma Limited (Индия) с содержанием 99.6% и натрия бензоата осч, производства с содержанием 99.99%

Подтверждение подлинности и количественное определение мексидола и натрия бензоата в анализируемом лекарственном препарате проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа «Стайер», снабженного УФ-детектором UVV-104M (Аквилон, Россия). Для разделения применяли хроматографическую колонку Luna C18 размером 150 × 4.6 мм с зернением октадецилсиликагеля равным 5 мкм (Phenomenex, США). Объем вводимых проб составлял 20 мкл, обеспечивался петлевым дозатором. Детектирование осуществляли спектрофотометрически при длине волны 220 нм. Температура анализируемых образцов и хроматографической колонки составляла 20°C. Анализ происходил в изократическом режиме элюирования со скоростью 1.0 мл/мин. Подвижная фаза

представляла собой смесь ацетонитрила (осч, «Криохром», Россия) и водного раствора триэтиламина (соответствует требованиям USP, Panreac, Испания) с рН 7.8 ± 0.1 в объемных соотношениях 20:80. Время анализа – 10 минут.

Аналитические навески для приготовления испытуемого и стандартных растворов отвешивали на аналитических весах Сартогосм ЛВ 210-а (Сартогосм, Россия). Перед вводом в инжектор, растворы фильтровали через мембранные нейлоновые шприцевые фильтры с размером пор 0.45 мкм (Phenomenex, США).

Приготовление испытуемого раствора: точную навеску лекарственного препарата массой около 0.2 г помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли при перемешивании в 30 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем, фильтровали.

Приготовление стандартного раствора мексидола: 0.02 г (точная навеска) СО этилметилгидроксипиридина сукцината помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли при перемешивании в 70-80 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем, фильтровали.

Приготовление стандартного раствора натрия бензоата: 0.02 г (точная навеска) СО натрия бензоата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли при перемешивании в 70-80 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем. Переносили 2,0 мл в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки подвижной фазой, перемешивали, фильтровали.

Расчет содержания мексидола и натрия бензоата в лекарственном препарате, в процентах от заявленного, проводили по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times W \times P \times N \times G \times 100}{S_0 \times a \times W_0 \times 100 \times L} \quad (1)$$

где S и S_0 – площади пика мексидола (натрия бензоата) на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов, мВ х сек; a_0 – навеска СО мексидола (натрия бензоата), г; a – навеска лекарственного препарата, г; W и W_0 – объем мерных колб, взятых для растворения навесок лекарственного препарата и СО мексидола (натрия бензоата), мл; P – содержание мексидола (натрия бензоата) в стандартном образце, %; N – разведение (только для расчета содержания натрия бензоата); G – масса лекарственного препарата, г; L – заявленное содержание мексидола (натрия бензоата), г.

Валидационную оценку предлагаемой методики проводили в соответствии с ГФ XIV и рекомендациями ВИАЛЕК [18, 19, 20]. Для оценки линейности методики в отношении мексидола использовали исходный раствор СО этилметилгидроксипиридина сукцината с концентрацией 0.5 мг/мл, разведением которого получали растворы в диапазоне концентраций от 0,1 до 0,3 мг/мл. Для построения калибровочного графика в отношении натрия бензоата использован исходный раствор его СО с концентрацией 0.2 мг/мл, разведением которого получена серия растворов с концентрациями в диапазоне 0.001 – 0.008 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследований осуществлялся подбор оптимальных условий хроматографирования: соотношения органического и водного компонентов подвижной фазы и рН водной составляющей, при котором достигалось бы достоверное разделение компонентов и приемлемые хроматографические параметры пиков мексидола и консерванта ЛПП – натрия бензоата. В результате установлено, что компромиссным вариантом, позволяющим добиться разделения с достижением удовлетворительных факторов асимметрии пиков мексидола и натрия бензоата, является смесь ацетонитрила и водного раствора триэтиламина с рН 7.8 ± 0.1 . При этом продолжительность анализа не превышает 10 минут.

Специфичность методики подтверждена последовательным хроматографированием подвижной фазы, матрицы лекарственной формы, не содержащей мексидол и натрия бензоат, испытуемого раствора, а также стандартных растворов мексидола и натрия бензоата. Установлено, что хроматограммы подвижной фазы и матрицы лекарственной формы не содержали посторонних пиков, за исключением системных, что согласуется с их составами, не содержащими УФ-светопоглощающих компонентов. Хроматограммы испытуемого раствора лекарственного препарата, а также стандартных растворов мексидола и натрия бензоата представлены на рисунках 1-3.

Как следует из представленных рисунков, на хроматограмме испытуемого раствора наблюдаются два основных пика с временами удерживания, совпадающими с таковыми на хроматограммах стандартных растворов мексидола и натрия бензоата. Основные хроматографические характеристики пиков мексидола и натрия бензоата, установленные при анализе стандартных растворов, представлены в таблице 1.

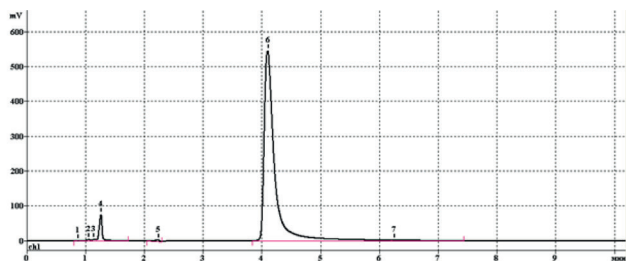


Рис. 1. Хроматограмма испытуемого раствора лекарственного препарата

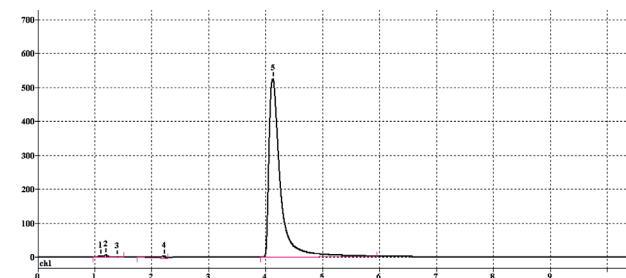


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора (0,2 мг/мл) мексидола

Полученные результаты свидетельствуют о соответствии фактора асимметрии и эффективности разделения общепринятым критериям. Совпадение времени удерживания и отсутствие посторонних пиков на хроматограммах стандартных растворов свидетельствуют об удовлетворительной специфичности методики и о ее возможности для использования при подтверждении подлинности испытуемого лекарственного препарата.

Результаты оценки линейности методики, полученные с использованием метода наименьших квадратов, представлены на рисунке 4 и в таблице 2.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной линейности методики количественного определения мексидола и натрия бензоата в исследуемом лекарственном препарате. Кроме того, поскольку

свободный член уравнений линейной зависимости статистически незначим, это свидетельствует об отсутствии влияния систематической ошибки на результаты определения и о соответствии методики валидационному критерию «правильность».

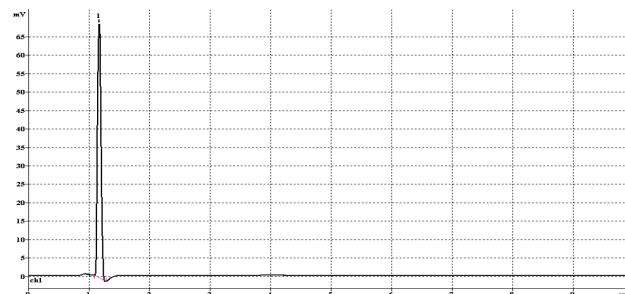


Рис. 3. Хроматограмма стандартного раствора (0,04 мг/мл) натрия бензоата

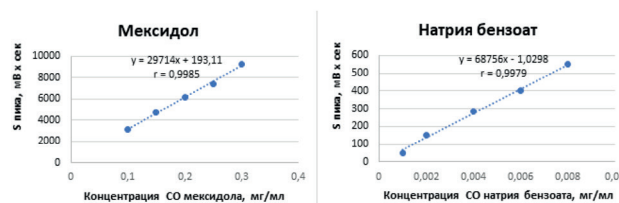


Рис. 4. Калибровочные графики линейной зависимости площадей пиков мексидола и натрия бензоата от концентрации их стандартных растворов

Прецизионность методики оценивали в варианте повторяемости (сходимости), путем оценки результатов 6 параллельных определений мексидола и натрия бензоата в одной серии лекарственного препарата. Для расчета использовали средние значения площади пиков, полученные в результате последовательных введений стандартных растворов мексидола и натрия бензоата в пятикратной повторности; относительное стандартное отклонение (RSD) площадей пиков при этом не превышало 1%. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 1

Хроматографические характеристики пиков

№ п/п	Наименование компонента	Время удерживания (t_R), мин	Фактор асимметрии (A_s)	Эффективность (N), теоретических тарелок
1	Натрия бензоат	1.05±0.02	0.98-1.15	4400±400
2	Мексидол	4.02±0.02	1.29-1.42	5400±400

Таблица 2

Оценка уравнения линейной регрессии

Параметр	Мексидол	Натрия бензоат
Уравнение линейной зависимости	$y = 29714.22x + 193.106$	$y = 68755.671x - 1.03$
Коэффициент корреляции	0.9985	0.9979
Стандартное отклонение коэффициента b	922.85	2563.24
Стандартное отклонение коэффициента a	195.77	12.61
Статистическая значимость коэффициента a	не подтверждается	не подтверждается

Таблица 3

Результаты оценки прецизионности (уровень повторяемости) методики количественного определения мексидола и натрия бензоата в лекарственном препарате

Навеска, г	Мексидол		Натрия бензоат		Метрологические характеристики
	Площадь пика, мВ х сек	Найдено, в % от заявленного	Площадь пика, мВ х сек	Найдено, в % от заявленного	
0.2013	6329.43	102.07	282.13	98.60	<u>Мексидол:</u> SD = 2.9791 RSD = 2.96% 100.65 ± 3.13% <u>Натрия бензоат:</u> SD = 3.4557 RSD = 3.60% 95.92 ± 3.63%
0.1968	6257.31	103.21	265.01	94.73	
0.2067	6265.15	98.39	280.11	95.33	
0.2089	6315.97	98.15	271.31	91.37	
0.1948	6271.62	104.51	280.14	101.17	
0.2104	6323.04	97.56	282.15	94.34	

Примечание: a_0 мексидола = 0.0200 г. $S_0 = 6136.34$ мВ х сек; a_0 натрия бензоата = 0.0200 г. $S_0 = 284.01$ мВ х сек; N = 0.02

Полученные результаты свидетельствуют о том, что найденное содержание мексидола и натрия бензоата составляют $100.65 \pm 3.13\%$ и $95.92 \pm 3.63\%$ от заявленного, соответственно. При этом границы доверительных интервалов не выходят за пределы 90-110%, относительное стандартное отклонение не превышает $\pm 3.60\%$. Это позволяет сделать вывод об удовлетворительной прецизионности предлагаемой методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая методика ВЭЖХ-анализа может быть использована для подтверждения подлинности и количественного определения мексидола и натрия бензоата в мягкой лекарственной форме – геле мексидола 10%. Подтверждено соответствие методики таким валидационным показателям, как специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), правильность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Давитаян Н.А. // Новые технологии. 2012. № 2. С. 247-254.
- Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Прудкевич Ю.А. // Вестник МИХТХ. 2012. Т. 7. № 5. С. 17-22.
- Лосенкова С.О., Погребняк А.В., Морозов Ю.А., Степанова Э.Ф. // Фармация и фармакология. 2014. № 6 (7). С. 105-113.
- Касенов К.Ж. // Клиническая медицина Казахстана. 2012. Т. 24. № 1 (24). С. 110-115.
- Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2009. №1. С.113-116.
- Джавахан М.А, Громакова А.И, Джавахян Д.Р. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 11. С. 41-44.
- Достижение отечественной фармацевтической индустрии (К 20-летию применения Мексидола в клинической практике) // Альманах клинической медицины. 2016. № 44 (3). С. 1-5.
- Федин А.И., Тютюмова Е.А., Бадалян К.Р. // Фарматека. 2017. № 9. С. 99-104.
- Воронина Т.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 112(12). С. 86–90.
- Воронина Т.А. // Русский медицинский журнал. 2016. № 7. С. 434-438.
- Шулькин А.В. // Фарматека. 2016. № s4-16. С. 65-71.
- Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С.33-36.
- Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. (1 файл). – М., 2022. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (дата обращения 12.04.22).
- Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. Москва. Видаль Рус. 2022. 1120 с.
- Степанова Э.Ф., Лосенкова С.О., Морозов Ю.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 4 (25). С. 37-43.
- Макиева М.С., Морозов Ю.А. // Фармация и фармакология. 2014. № 4 (5). С. 57-62.
- Ижагаев А.А., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Поздняков Д.И., Ковтун Е.В., Ижагаева С.Г., Нам Н.Л., Сливкин А.И., Беленова А.С. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. № 1. С. 98-107.
- ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» Государственная Фармакопея Российской Федерации: в 4 т.- XIV изд.- М., 2018.- [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

Ижгаев А. А., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Ларский М. В., Нам Н. Л., Морозов Ю. А., Морозова Е. В., Баркаев Г. С., Беленова А. С.

19. Музыкин М.А. Фармакопейные вычисления в среде Excel®: методич. Рекомендации. Москва. ВИАЛЕК. 2019. 40с.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России

Ижгаев А. А., аспирант 3 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Огай М. А., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Э. Ф., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Ларский М. В., и.о. заведующего кафедрой фармацевтической химии

E-mail: m.v.larsky@pmedpharm.ru

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Нам Н. Л., преподаватель преподаватель кафедры химии

E-mail: namnl@rambler.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова

Морозов Ю. А., Доцент кафедры фармации,

E-mail: moroz52@yandex.ru

Морозова Е. В. Доцент кафедры фармации

E-mail: maychelo@mail.ru

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Баркаев Г. С., к.ф.н., Заведующий кафедрой фармации,

E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Беленова А. С., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: alenca198322@mail.ru

20. Йоахим Эрмер, Джон Х. МакБ. Миллер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик. Москва. Группа компаний ВИАЛЕК. 2013. 512 с.

PMFI – branch of the “Volga” Ministry of health of Russia

Izhagaev A. A., post-graduate student 3 years of study Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Ogay M. A., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Larsky M. V., Acting Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry

E-mail: m.v.larsky@pmedpharm.ru

Russian national research UNIVERSITY named after N. I. Pirogov

Nam N. L., teacher of the Department of chemistry

E-mail: namnl@rambler.ru

North Ossetian State University named after K. L. Khetagurov

Morozov Y. A., PhD., Associate Professor Department of Pharmacy

E-mail: moroz52@yandex.ru

Morozova E. V., Associate Professor of the Department of Pharmacy

E-mail: maychelo@mail.ru

Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia

Barkaev G. S., Ph.D., Head of the Department of Pharmacy,

E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

Voronezh state University

Belenova A. S., Associate Professor of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: alenca198322@mail.ru

THE USE OF INSTRUMENTAL METHODS OF ANALYSIS FOR STANDARDIZATION OF A MILD DOSAGE FORM WITH MEXIDOL

A.A. Izhagaev¹, M. A. Ogay¹, E. F. Stepanova¹, M.V. Larsky¹, N.L. Nam², Yu.A. Morozov³,
E.V. Morozova³, G.S. Barkaev⁴, A.S. Belenova⁵

¹*PYATIGORSK Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution "VolgSMU" of the Ministry of Health of Russia,*

²*FGAOU HE "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

³*FGBOU VO "North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov"*

⁴*FGBOU VO "Dagestan State Medical University"*

⁵*FGBOU VO "Voronezh State University"*

Abstract. The development of innovative dosage forms is an important direction in modern medicine and pharmacy. The most well-known representatives of antihypoxants and antioxidants is the domestic ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol), registered in the form of an injectable solution, tablet form. However, their significant disadvantages are accelerated elimination, the need for repeated periodic administration, sometimes associated with a violation of the integrity of the skin and soreness in the case of injection. In this regard, it is expedient and promising to create a prolonged LF and choose the optimal route of administration into the body, as well as substantiate the feasibility of its research and production. The use of controlled-release LF makes it possible to increase the effectiveness of therapy, maintain a constant level of LV in therapeutic concentration in blood plasma, avoid overdose and, thereby, opens up the possibility of more comfortable use. These disadvantages can be partially leveled using therapeutic systems, which include transdermal gels. Technological studies of the gel must be confirmed by the establishment of quality standards. Therefore, the development of a HPLC analysis technique that can be used to confirm the authenticity and quantification of mexidol and sodium benzoate in the gel is necessary. In this study, the compliance of the methodology with such validation indicators as specificity, linearity, precision (repeatability level), correctness was confirmed. The authenticity and quantitative content of mexidol and sodium benzoate in a mild dosage form was determined by reverse-phase HPLC. The elution mode is isocratic, a mixture of acetonitrile and an aqueous solution of triethylamine was used as the mobile phase. Under the selected conditions of determination, reliable separation of peaks of mexidol and preservative sodium benzoate was noted with satisfactory parameters of efficiency and asymmetry factor. The proposed methodology was validated according to the following indicators: specificity, linearity, precision (repeatability level), correctness.

Keywords: mexidol, gel, HPLC, authenticity, qualitative, quantitative determination, sodium benzoate, validation, specificity, linearity, precision, repeatability level, correctness.

REFERENCES

1. Sampiev A.M., Nikiforova E.B., Davitavjan N.A., *Novye tehnologii*, 2012, No 2, pp. 247-254.
2. Beregovyh V.V., Pjatigorskaja N.V., Prudkevich Ju.A., *Vestnik MIHTH*. 2012, Vol. 7, No 5, pp. 17-22.
3. Losenkova S.O., Pogrebnyak A.V., Morozov Ju.A., Stepanova Je.F., *Farmacija i farmakologija*, 2014, No 6 (7), pp. 105-113.
4. Kasenov K.Zh., *Klinicheskaja medicina Kazahstana*, 2012, Vol. 24, No 1 (24), pp. 110-115.
5. Losenkova S.O., Stepanova Je.F., Novikov V.E., *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija, Biologija, Farmacija*, 2009, No 1, pp.113-116.
6. Dzhavahjan M.A., Gromakova A.I., Dzhavahjan D.R., *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy. Himii*, 2014, No 11, pp. 41-44.
7. *Dostizhenie otechestvennoj farmacevticheskoy industrii (K 20-letiju primenenija Meksidola v klinicheskoy praktike)*, Al'manah klinicheskoy mediciny, 2016, No 44 (3), pp. 1-5.
8. Fedin A.I., Tjutjumova E.A., Badaljan K.R., *Farmateka*, 2017, № 9, pp. 99-104.
9. Voronina T.A., *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2012, No 112(12), pp. 86–90.
10. Voronina T.A., *Russkij medicinskij zhurnal*, 2016, No 7, pp. 434-438.
11. Shhul'kin A.V., *Farmateka*, 2016, No s4-16,

Ижгаев А. А., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Ларский М. В., Нам Н. Л., Морозов Ю. А., Морозова Е. В., Баркаев Г. С., Беленова А. С.
pp. 65-71.

12. Smirnova I.N., Fedorova T.N., Tanashjan M.M., Suslina Z.A., Atmosfera. Nervnye bolezni, 2006, No 1, pp.33-36.

13. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Jelektronnyj resurs]. – Jelektron. dan. (1 fajl). – M., 2022. – Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (data obrashhenija 12.04.22).

14. Lekarstvennye preparaty v Rossii: Spravochnik Vidal'. Moskv. Vidal' Rus, 2022, 1120 p.

15. Stepanova Je.F., Losenkova S.O., Morozov Ju.A., Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv, 2018, No 4 (25), pp. 37-43.

16. Makieva M.S., Morozov Ju.A., Farmacija i farmakologija, 2014, No 4 (5), pp. 57-62.

17. Izhagaev A.A., Ogaj M.A., Stepanova Je.F., Pozdnjakov D.I., Kovtun E.V., Izhagaeva S.G.,

Nam N.L., Slivkin A.I., Belenova A.S., Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija, 2021, No 1, pp. 98-107.

18. OFS.1.1.0012.15 «Validacija analiticheskikh metodik» Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii: v 4 t.- XIV izd.- M., 2018.- [Jelektronnyj resurs].- Rezhim dostupa: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

19. Muzykin M.A. Farmakopejnye vychislenija v srede Excel®: metodich. Rekomendacii. Moskva. VIALEK. 2019. 40p.

20. Joahim Jermer, Dzhon H. MakB. Miller. Validacija metodik v farmacevticheskom analize. Primery nailuchshih praktik. Moskva. Gruppy kompanij VIALEK, 2013, 512 p.