

POVZETEK

Mefenoksalon je aktivna zdravilna učinkovina, ki se uporablja kot mišični relaksant in blag anksiolitik. Sodi v skupino oksazolidinonov. Oksazolidinoni, ki spadajo med β -blokatorje, delujejo zaviralno na centralno živčevje in odpravljajo tremor kot simptom specifičnih anksioznih motenj.

V okviru magistrske naloge sem za določanje nečistot v učinkovini mefenoksalon in farmacevtskem izdelku razvila in optimizirala občutljivo, selektivno in hitro HPLC gradientno metodo na osnovi že obstoječe TLC metode. Gradientno HPLC metodo sem razvila z namenom kvantitativne določitve tudi bolj nepolarnih nečistot v zdravilni učinkovini in farmacevtskem izdelku. Za separacijo sem uporabila nepolarno Kinetex C-18 kolono, ogreto na 35 °C in mobilno fazo A: Milli Q vodo ter mobilno fazo B: metanol. Spojine sem določala spektrofotometrično, absorbanco sem merila pri valovni dolžini 222 nm. Nečistote sem določala kvantitativno s pomočjo metode zunanjega standarda. Ena izmed kvantitativno določenih nečistot v aktivni učinkovini je presegala po ICH smernicah določeno mejo identifikacije, zato smo jo najprej izolirali s preparativno kromatografijo. S pomočjo LC-MS smo ji določili molsko maso 403 Da, z MS/MS predpostavili fragmentne ione. Z NMR spektrometrično analizo smo nečistoti določili strukturo.

HPLC analitsko metodo sem nato ovrednotila z validacijskimi parametri: test ustreznosti kromatografskega sistema (TUKS), ponovljivost metode, rigidnost metode, točnost metode, linearnost metode, selektivnost metode, ponovljivost meritev, stabilnost raztopin standardov, stabilnost raztopin vzorcev, določitev LOD, LOQ, potrditev LOQ, robustnost metode (spreminjanje pretoka MF, temperature kolone), določitev faktorja odzivnosti nečistot.

Analitska metoda se je izkazala za ponovljivo, točno, linearno in selektivno.

Odzivi mefenoksala in MEF-D so bili linearni v območju od LOQ (0,05 %) do 2,0 %, izračunano glede na koncentracijo vzorca. Odziv za guaifenesin se je izkazal za linearnega v območju od LOQ do 0,6 % glede na začetno koncentracijo vzorca. Raztopine standardov ter vzorcev so bile stabilne vsaj 48 h pri sobni temperaturi, zaščitene pred svetlobo, ter vsaj 48 h pri temperaturi 4 °C, zaščitene pred svetlobo. Metoda se je izkazala za robustno pri spremembi pretoka $\pm 0,2$ mL/min ter pri spremembi temperature kolone ± 2 °C. LOQ sem potrdila pri koncentraciji 0,00025 mg/mL za mefenoksalon, guaifenesin in MEF-D, kar ustreza 0,05 % glede na začetno koncentracijo mefenoksala v vzorcu. LOD sem določila pri koncentraciji 0,0001 mg/mL mefenoksala, guaifenesina in MEF-D, kar ustreza 0,02 % mefenoksala, guaifenesina, MEF-D glede na začetno koncentracijo mefenoksala v vzorcu.

Ključne besede: mefenoksalon, nečistote, tekočinska kromatografija visoke ločljivosti