

На правах рукописи

Илиев Константин Иванов

**АНАЛИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
АНЕСТЕТИКОВ НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ «ТИЗОЛЬ»**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор *Кобелева Татьяна Алексеевна*

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор *Ларионов Леонид Петрович*

Официальные оппоненты:

Ярыгина Татьяна Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, профессор кафедры.

Фомин Анатолий Николаевич – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа.

Защита диссертации состоится «29» мая 2018 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2. Тел/факс (342)233-55-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Фармацевтическая разработка новых обезболивающих лекарственных препаратов местного применения для лечения кожи, мягких тканей и слизистых оболочек приобретает особую актуальность. Это обусловлено возрастанием угрозы качеству жизни человека со стороны болевого синдрома, вносящего наибольший вклад в число лет прожитых с нарушением здоровья. В терапии болевого синдрома различной локализации значительный интерес представляют лекарственные формы, предназначенные для доставки лекарственных веществ в системный кровоток путем пассивной диффузии. Это позволяет свести к минимуму вариабельность терапевтического эффекта, уменьшить эффект пресистемного метаболизма в печени, применять лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, коротким периодом полувыведения, а также исключить возможность передозировки в начальном периоде терапии и связанную с этим частоту побочного действия препаратов. При указанном пути введения вся доза вещества находится вне организма, лишь контактируя с ним, следовательно, эту лекарственную форму можно рассматривать как одну из наиболее безопасных. Лекарственные формы для местного применения востребованы в педиатрической и геронтологической практике, при системной терапии у групп пациентов с недостаточной функцией желудочно-кишечного тракта.

Гель «Тизоль» представляет собой органическое металлокомплексное соединение $Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3 \cdot 40H_2O$. Он включен в Государственный реестр лекарственных средств и используется в виде самостоятельного лекарственного средства или в качестве основы фармацевтических композиций для местного и наружного применения, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностью. Его особенностью является способность образовывать сочетанные комбинации с фармацевтическими субстанциями за счет межмолекулярных взаимодействий, координационных связей, и, в том числе, водородных. Присутствие в молекуле Тизоля глицеросольватного фрагмента обуславливает хорошее дегидратирующее и местное анальгезирующее действие, а наличие акваоболочки придает увлажняющее, протекторное, противозудное действие, легкость нанесения на кожу и слизистые. Указанный состав обеспечивает Тизолью его гелевую структуру и высокую транскутанную и трансмукоидную проводимость.

Таким образом, представляется рациональным расширение перечня мягких лекарственных форм на тизоловой основе и внедрение их в медицинскую практику. Следовательно, актуальными является исследования по разработке способов установления доброкачественности изготовления мазей.

Степень разработанности темы. Проблеме разработки и стандартизации препаратов на основе глицерогидрогеля титана посвящены работы таких авторов, как О.Н. Чупахина, Т.Г. Хониной, А.И. Сичко, Л.П. Ларионова и др.

Цель работы и основные задачи исследования. Целью работы является разработка способов анализа лекарственных форм, сочетающих комбинации

глицерогидрогеля титана, местных анестетиков и натрия диклофенака, изучение их фармацевтической доступности и фармакологической активности.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Изучить совместимость геля «Тизоль» с фармацевтическими субстанциями: анестезином, артикаина гидрохлоридом, дикаина гидрохлоридом, лидокаина гидрохлоридом, новокаина гидрохлоридом, тримекаина гидрохлоридом и натрия диклофенаком.

2. Изучить спектры поглощения объектов исследования в ультрафиолетовой области, установить их оптические параметры. Изучить и предложить специфические реакции обнаружения фармацевтических субстанций и геля «Тизоль» при совместном присутствии в лекарственных формах.

3. Выбрать оптимальные условия, разработать методики качественного и количественного спектрофотометрического анализа лекарственных средств.

4. Определить оптимальные условия и разработать методики количественного титриметрического определения лекарственных средств.

5. Исследовать физические и физико-химические свойства мазей. Установить фармакологическую активность мази «Лидодиклозоль».

6. Разработать нормативную документацию на лекарственный препарат – мазь для местного и наружного применения «Лидодиклозоль».

Методология и методы исследования. Исследования осуществляли с использованием физических, физико-химических, химических и биологических методов. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили согласно требованиям ГФ РФ XIII издания, с применением персонального компьютера и пакета приложений MS Office. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Научная новизна.

Впервые изучены УФ-спектры поглощения анестетиков и натрия диклофенака в присутствии геля «Тизоль».

Разработаны и валидированы методики спектрофотометрического и объемного количественного определения анестезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака в лекарственных формах с гелем «Тизоль».

Проведены исследования по определению фармацевтической доступности группы местных анестетиков и натрия диклофенака из лекарственных форм на основе геля «Тизоль».

Определены фармакологические показатели мази «Лидодиклозоль». Проведена проверка мягкой лекарственной формы на острую и хроническую токсичность, анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность.

Теоретическая и практическая значимость.

Предложены научно-обоснованные методики стандартизации мягких лекарственных форм местных анестетиков на основе геля «Тизоль».

Исследования по изучению фармацевтической доступности и фармакологической активности позволили подтвердить рациональность применения глицерогидрогеля титана в качестве мажевой основы в мягких лекарственных формах.

Полученные экспериментальные данные включены в методические рекомендации «Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль», которые апробированы и внедрены в работу аптечных организаций Уральского федерального округа: АО АТД «Панацея» г. Тюмень (акт внедрения от 04.02.2016 г.) и ЕМУП Аптека № 418 г. Екатеринбург (акт внедрения от 02.03.2016 г.).

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 15.03.2016 г.) и ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (акт внедрения от 27.01.2016 г.) при освоении студентами дисциплины «Фармацевтическая химия».

Проведена апробация результатов научно-исследовательской работы в ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая им. Е.М. Нигинского» (акт внедрения от 14 апреля 2017 г.).

Разработан проект нормативной документации на лекарственный препарат – мазь для местного и наружного применения «Лидодиклозоль».

Связь задач исследования с планами научных работ. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации – 1027200835859, договором № 385-004 от 31.08.2010 с ООО «ОЛИМП» «Разработка количественного анализа содержания активных компонентов в составе нового препарата (Тизоль, натрия диклофенак, лидокаина гидрохлорид) с использованием инструментальных методик для включения в проект нормативного документа на новый препарат». Работа выполнена при финансовой поддержке фонда содействия инновациям по программе УМНИК, тема «Разработка, анализ и внедрение мягких лекарственных форм нового поколения», государственный контракт 3677ГУ1/2014 от 03.06.2014.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Разработка и валидация методик спектрофотометрического анализа анестезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака в составе мягких лекарственных форм.

2. Создание методик установления доброкачественности мазей «Анестезоль», «Анедиклозоль», «Артизоль», «Артидиклозоль», «Диказоль», «Дидиклозоль», «Лидозоль», «Лидодиклозоль», «Новозоль», «Новоанезоль», «Новодиклозоль», «Тримезоль», «Тридиклозоль» с использованием химических методов анализа по качественным и количественным показателям.

3. Разработка нормативной документации на лекарственный препарат для местного применения «Лидодиклозоль».

4. Обоснование возможности применения мягких лекарственных форм местных анестетиков и их комбинаций с натрия диклофенаком, изготовленных на основе геля «Тизоль» в медицинской практике.

Степень достоверности. Достоверность проведенных исследований подтверждена достаточным количеством экспериментальных данных, полученных с применением физических, физико-химических, химических, биологических методов и последующей статистической обработкой результатов работы.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных научных, научно-практических конференциях «Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе» (Киров, 2013), «Актуальные проблемы управления здоровьем населения» (Нижний Новгород, 2015); «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2014), «III літні наукові читання» (Киев, 2015), «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития» (Уфа, 2015), «Основные проблемы в современной медицине» (Волгоград, 2015), «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2016); Евразийском конгрессе с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург 2015); International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII» (Kharkiv, 2016); научно-практических конференциях с международным участием «Современная фармация: образование, наука, бизнес» (Тюмень, 2014); «Медицина: достижения нового века» (Гоа, Индия, 2015); «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 2014, 2015, 2016).

Публикации. По теме диссертации имеется 22 публикации, из них 3 статьи в изданиях Перечня ВАК, и монография «Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе».

Личный вклад автора. Автор осуществил поиск и анализ литературных данных, самостоятельно выполнил комплекс экспериментальных исследований, провел статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Экспериментальная работа осуществлялась автором лично, на базе ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Исследования по установлению фармакологических свойств были выполнены под руководством и при участии профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора Ларионова Леонида Петровича.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки). Результаты проведенного исследования соответствуют паспорту специальности, конкретно пунктам 2 – формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих

терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств, и 3 – разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 191 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов эксперимента (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3 – 5), заключения и приложения. Работа содержит 34 рисунков и 57 таблиц. Список литературы включает 142 источников, в том числе 118 отечественных и 24 иностранных авторов.

Благодарности. Автор выражает глубочайшую благодарность и признательность за научное руководство, идею настоящей работы, помощь при планировании и выполнении исследований д.фарм.н., профессору Татьяне Алексеевне Кобелевой и д.фарм.н., профессору Алику Ивановичу Сичко; д.м.н., профессору Леониду Петровичу Ларионову за организацию проведения фармакологических исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Литературный обзор

В первой главе приводится обзор отечественной и зарубежной литературы по аппликационным лекарственным формам, возможностям применения геля «Тизоль», истории развития и характеристика местных анестетиков, нестероидных противовоспалительных средств. Рассмотрены методы качественного и количественного анализа изучаемых объектов.

2. Объекты, материалы и методы исследования

Объектами исследования являются лекарственные средства: анестезин, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлориды, натрия диклофенак, гель «Тизоль», и их лекарственные формы (табл. 1).

Физические, физико-химические и химические параметры мазей изучали согласно ГФ РФ XIII издания и ФСП «Тизоль гель», определяя рН среды, относительную вязкость, наличие тяжелых металлов и показатель преломления. Потребительские характеристики лекарственной формы «Лидодиклозоль» оценивали по таким параметрам, как реологические свойства, транскутанная и осмотическая активность, а фармакологические свойства мази изучали на кроликах, здоровых половозрелых белых крысах и мышах, руководствуясь методическими рекомендациями МЗ РФ. Разработку методик качественного и количественного анализа объектов исследования осуществляли химическими и оптическими методами с применением фармакопейных реактивов, индикаторов и титрованных растворов.

3. Фармацевтическая доступность и фармакологические исследования лекарственных форм

На начальном этапе изучены физические, физико-химические и химические параметры лекарственных форм. При исследовании устанавливали значения рН среды непосредственно для мазей (табл. 1). Так как гель «Тизоль»

образует мутные растворы с водой и спиртом, то при определении относительной вязкости и показателей преломления двухкомпонентных систем в качестве растворителя использовали хлористоводородную кислоту разведенную 8,3 %. Трехкомпонентные мази растворяли в смеси раствор гидроксида натрия 10 % и аммиака раствор концентрированный 25 % в объемном соотношении 1:1.

Таблица 1 – Состав лекарственных форм

Название	Состав, г	Название	Состав, г
Двухкомпонентные мази		Трехкомпонентные мази	
		Анедиклозоль	Анестезина 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
Анестезоль	Анестезина 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Артидиклозоль	Артикаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
Артизоль	Артикаина гидрохлорида 0,2 Геля «Тизоль» до 10,0	Дидиклозоль	Дикаина гидрохлорида 0,05 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
Диказоль	Дикаина гидрохлорида 0,1 Геля «Тизоль» до 10,0	Лидодиклозоль	Лидокаина гидрохлорид 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
Лидозоль	Лидокаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Новоанезоль	Новокаина гидрохлорида 0,3 Анестезина 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0
Новозоль	Новокаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Новодиклозоль	Новокаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
Тримезоль	Тримекаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Тридиклозоль	Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0

Проведенное сравнение величин показателей концентрации ионов водорода водно-этанольных растворов искусственных смесей со значениями pH среды вытяжек из мазей, полученных в аналогичных условиях и концентрациях (табл. 2) показало, что кислотность вытяжек из лекарственных форм находится в пределах водородных показателей водно-спиртовых растворов искусственных смесей. Следовательно, фармакологически активные соединения легко высвобождаются из мазевой основы, а гель «Тизоль», малорастворимый в воде, не переходит в водно-этанольную вытяжку, практически не влияет на значения pH среды и не взаимодействует с другими ингредиентами прописи.

Испытания по обнаружению тяжелых металлов проводили по методике, описанной в ГФ РФ XIII издания. Цвет исследуемых образцов не превышает окраску раствора сравнения (2,0 мл эталона с 5 мкг/мл свинца-иона, 3,0 мл этилового спирта и воды 5,0 мл). Содержание тяжелых металлов в лекарственных формах не превышает 0,002 %.

Таблица 2 – Значения pH среды водно-этанольных растворов объектов исследования

№ п/п	Лекарственная форма	pH	
		искусственная смесь	извлечение из мази
1	Анестезоль	7,26 – 7,56	7,33
2	Анедиклозоль	7,62 – 7,94	7,71
3	Артизоль	4,52 – 4,71	4,55
4	Артидиклозоль	5,91 – 6,15	6,07
5	Диказоль	4,86 – 5,08	4,91
6	Дидиклозоль	6,16 – 6,42	6,23
7	Лидозоль	4,85 – 5,06	4,94
8	Лидодиклозоль	5,74 – 5,98	5,78
9	Новозоль	4,75 – 4,96	4,82
10	Новоанезоль	4,91 – 5,13	5,06
11	Новодиклозоль	6,13 – 6,38	6,19
12	Тримезоль	4,24 – 4,42	4,30
13	Тридиклозоль	5,78 – 6,02	5,87

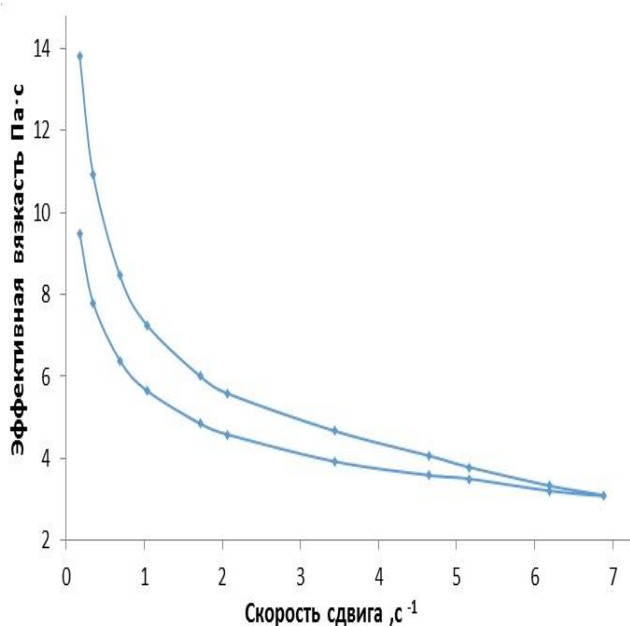


Рисунок 1 – Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига для мази «Лидодиклозоль»

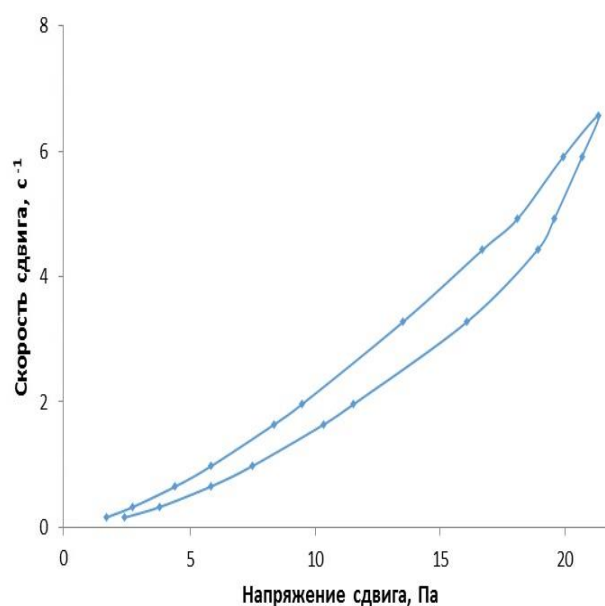


Рисунок 2 – Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для мази «Лидодиклозоль»

При исследовании реологических свойств мази «Лидодиклозоль» выявлено, что эффективная вязкость изучаемых образцов постепенно уменьшается с увеличением скорости сдвига, имея при этом не линейный характер (рис. 1), что характеризует лекарственную форму, как структурированную систему, не подчиняющуюся закону Ньютона. Наличие петли гистерезиса указывает на тиксотропные свойства лекарственной формы

(рис. 2), характеризует хорошую намазываемость и способность ее выдавливаться из туб.

Влияние природы основы на степень и скорость высвобождения лекарственных средств изучали по динамике высвобождения в диализную среду (физиологический раствор) лидокаина гидрохлорида и натрия диклофенака из мазей, приготовленных на абсорбционной основе (сплав ланолина и вазелина) и на основе аквакомплекса глицеросольвата титана (рис. 3). В течение 0,5 часов из мази «Лидодиклозоль» высвобождается 6,2 % натрия диклофенака и 21,0 % лидокаина гидрохлорида, а максимальная концентрация лекарственных средств в диализном растворе наблюдается через 4 часа. Скорость высвобождения лидокаина гидрохлорида в сравнении с натрием диклофенаком превосходит примерно в 2,5 раза. Установлено уменьшение высвобождения лекарственных средств из абсорбционной основы по сравнению с Тизолем. При этом в течение первого часа диализа концентрация натрия диклофенака в диализной среде составляет 11,8 %, лидокаина гидрохлорида — 7,2 %. Дальнейшее проведение диализа приводит к уменьшению концентрации лекарственных средств в диализате. Через 8 часов их высвобождение составляет около 3 %. Полученный профиль высвобождения лекарственных средств из мягкой лекарственной формы на основе геля «Тизоль» позволяет предположить, что высокая концентрация местного анестетика может обуславливать быстрый анальгетический эффект по сравнению с мазью, изготовленной на абсорбционной основе. Наличие «плато» высвобождения натрия диклофенака при исследовании титансодержащей лекарственной формы позволяет выдвинуть предположение о продолжительности ее фармакологического эффекта.

При изучении осмотической активности мази «Лидодиклозоль» определяли проницаемость воды очищенной в нее по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия (10 %) и образцом, приготовленным на абсорбционной основе (рис. 4). Установлено, что независимо от мазовой основы, максимальное поглощение воды достигается через три часа осуществления диализа. При этом мазь «Лидодиклозоль» обладает более высокой осмотической активностью, по сравнению с гипертоническим раствором и почти в 3 раза превосходит лекарственную форму, изготовленную на дифильной основе.

Для установления возможности высвобождения лекарственных веществ из мазовой основы *in vitro* изучена диффузионная способность натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в агаровую среду на модели железо(III) — салицилового индикатора. Проведено сравнение с диффузией из дифильной основы. Выявлено, что высвобождение салициловой кислоты осуществляется на протяжении 72 часов независимо от основы. Максимальный путь кислота проходит в течение первых трех часов, при этом скорость диффузии ее из геля «Тизоль» примерно в 1,3 раза больше, чем из дифильной основы. Определены скорости диффузии геля «Тизоль», с использованием в качестве индикаторов растворов салициловой кислоты и пероксида водорода. Установлено, что для

этой цели рационально использовать пероксид водорода. Изучена возможность высвобождения лекарственных средств из мази «Лидодиклозоль» по радиальному их движению в агаровый гель с применением в качестве индикатора 3 % раствора H_2O_2 . Диффузионную способность соединений оценивали через 2, 4, 6 часов. Обнаружение натрия диклофенака в экстракте осуществляли капельным способом по реакции с реактивом Манделина, а лидокаина гидрохлорида – с фосфорновольфрамовой кислотой. Проведенные исследования показали, что наличие гелевой структуры «Тизоля» обеспечивает более быстрое высвобождение лекарственных средств, по сравнению с дифильной основой. Опыты подтверждают высокую транскутанную активность титансодержащего глицерогеля, являющегося хорошим проводником лекарственных средств через кожные покровы. Следовательно, Тизоль рационально применять для изготовления мазей.

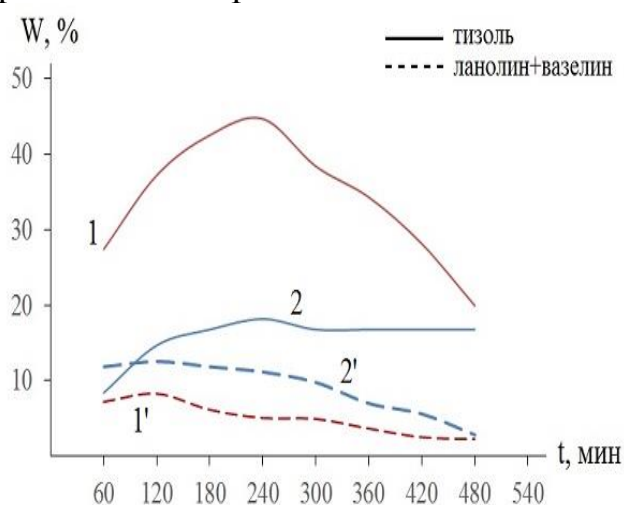


Рисунок 3 – Динамика высвобождения лекарственных средств из мазей:

- 1, 1' – лидокаина гидрохлорид;
2, 2' – натрия диклофенак

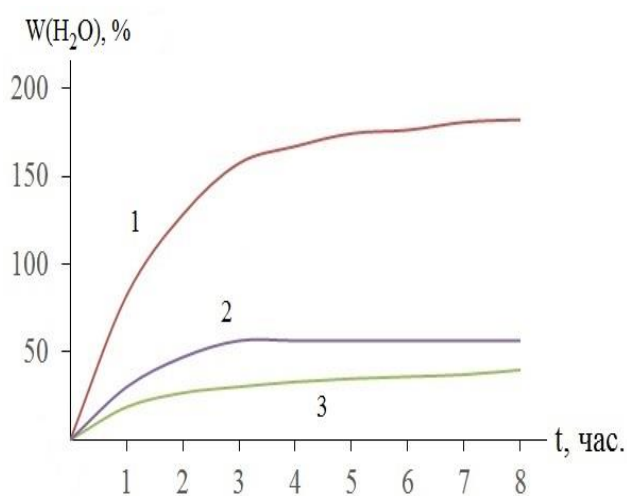


Рисунок 4 – График зависимости массовой доли поглощенной воды лекарственными формами от времени диализа:

- 1 – «Тизоль»;
2 – ланолин-вазелиновая основа;
3 – гипертонический раствор

Изучение стабильности проводили на примере лекарственной формы «Лидодиклозоль», упаковка – тубы для медицинских мазей по ГОСТ 17768-90, в образцах, заложенных на хранение при температурном режиме 8 – 12° С в защищенном от света месте. Критериями оценки стабильности мазей являлись внешний вид, pH среды, подлинность, определяемая качественными реакциями, количественное содержание лидокаина гидрохлорида и натрия диклофенака, устанавливаемое методом УФ-спектрофотометрии (глава 4). Измерение показателей проводили на этапе изготовления и в процессе хранения, через временные промежутки равные шести месяцам хранения: 6, 12, 18 и 24 месяцев. Результаты количественного анализа показывают, что содержание лидокаина гидрохлорида соответствует допустимым нормам отклонения в

течение всего наблюдаемого срока хранения, а концентрация натрия диклофенака уменьшается, достигая допустимого минимума через 18 месяцев. Исследования позволили установить, что срок годности мази «Лидодиклозоль» составляет 18 месяцев при хранении в температурном режиме 8 – 12° С в защищенном от света месте.

Проведены фармакологические исследования лекарственной формы «Лидодиклозоль». В качестве образца сравнения использовали мазь индометацина 10 %. На основании экспериментальных данных установлено, что гель «Тизоль» не образует токсичных продуктов с натрия диклофенаком и лидокаина гидрохлоридом, содержащимися в прописи. Доказано, что исследуемая мазь обладает противовоспалительной активностью. В результате ее применения наблюдается снижение интенсивности искусственно вызванного отека конечностей у крыс уже в первый час на 51 – 56 %. Путем проведения опытов на белых мышах, выявлен высокий анальгетический эффект лекарственной формы, изготовленной на основе геля «Тизоль». При ее использовании, уже через два часа наблюдения, местная анальгетическая активность увеличивалась на 9,2 – 9,3 %, а резорбтивная – 24,8 – 27,4 % по сравнению с контрольными образцами. Кроме того, доказано, что лекарственная форма обладает высокой резорбтивной жаропонижающей активностью. На основании этого можно утверждать, что мазь «Лидодиклозоль», является не токсичной, безопасной в применении с высоким уровнем противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего действия, поэтому ее можно рекомендовать для проведения клинических испытаний.

4. Спектрофотометрические исследования изучаемых лекарственных средств

Изучение спектральных характеристик ионизированной и молекулярной форм лекарственных средств в УФ-области в присутствии геля «Тизоль» проводили при различных значениях рН среды с целью доказательства отсутствия химического взаимодействия их с основой.

Учитывая оптические свойства Тизоля, при разработке методик количественного анализа лекарственных средств в мази спектрофотометрическим методом их необходимо отделять от основы или растворять ингредиенты прописи в подходящем растворителе, а плотность спиртовых растворов следует измерять по отношению к этанольной вытяжке из основы. Установлен предел обнаружения лекарственных средств при спектрофотометрическом анализе. Открываемый минимум соединений находится в пределах 0,015 – 0,498 мкг/мл. Это дает основание применять УФ-спектрофотометрию для количественного определения изучаемых объектов в мазях.

Для оценки качества изготовления двухкомпонентных прописей предложено использовать способы калибровочного графика и его уравнения, позволяющие определять содержание анестетиков в пределах допустимых норм

отклонений. Количественный анализ лекарственных средств при их совместном присутствии в трехкомпонентной мази, применив основной закон светопоглощения, невозможен, так как спектры поглощения двух соединений перекрываются. В аналитических целях нами использован метод К. Фирордта.

Для определения оптимальных длин волн при количественном определении исследуемых лекарственных средств в мазях спектрофотометрическим методом изучали кривые разностей молярных коэффициентов фармацевтических субстанций ($\epsilon(\text{преп}_1) - \epsilon(\text{преп}_2) = f(\lambda)$), а также зависимость их отношений ($\epsilon_{\text{преп}_1}/\epsilon_{\text{преп}_2}$) от длины волны.

Проведенные исследования позволили разработать методику количественного спектрофотометрического определения фармакологически активных веществ содержащихся в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль». Для оценки ее пригодности проведена валидация по критериям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность.

Специфичность устанавливали с помощью смесей «плацебо», в случае двухкомпонентных лекарственных форм готовили модельные мази без содержания фармацевтических субстанций. Анализ осуществляли согласно методик количественного определения. Установлено отсутствие поглощения в области спектра от 220 нм до 360 нм, либо наличие оптической плотности в пределах ошибки прибора. В случае трехкомпонентных мазей, готовили модельные системы двух видов: с содержанием только анестетика, или — натрия диклофенака. В результате анализа, установлено наличие аналитического сигнала, характерного для лекарственного средства, присутствующего в исследуемой модельной смеси, и отсутствие сигнала другого компонента. Кроме того, методом добавок установлено, что оптическая плотность в области спектра от 220 нм до 360 нм увеличивается пропорционально количеству добавленного стандарта.

Анализ линейности методики спектрофотометрического анализа осуществляли по корреляции оптической плотности и концентрации лекарственного средства, используя результаты не менее пяти параллельных опытов при различных значениях концентраций.

Оценку правильности методики количественного определения осуществляли путем рассмотрения результатов изучения линейности валидируемой методики. Как видно из данных таблицы 3, полученные значения свободного члена линейной зависимости «а», для каждого из анализируемых лекарственных средств, меньше его доверительного интервала, то есть статистически достоверно не отличается от нуля.

Внутрилабораторную прецизионность оценивали по результатам экспериментальных данных, полученных двумя аналитиками на идентичных образцах с использованием разных спектрофотометров (табл. 4), в условиях одной лаборатории с интервалом выполнения эксперимента 3 дня.

Таблица 3 – Корреляция определяемого массового содержания лекарственных средств и оптической плотности

Лекарственное средство	$y = bx + a$	r	$ a \leq t(P, f) * S_a$	$y = b'x$
Анестезин	$y = 0,108x + 0,014$	0,9979	$0,014 \leq 0,030$	$y = 0,112x$
Артикаина гидрохлорид	$y = 0,0395x + 0,008$	0,9999	$0,008 \leq 0,052$	$y = 0,0402x$
Дикаина гидрохлорид	$y = 0,0884x - 0,009$	0,9996	$0,009 \leq 0,040$	$y = 0,0872x$
Лидокаина гидрохлорид	$y = 1,32x + 0,001$	0,9993	$0,001 \leq 0,023$	$y = 1,323x$
Новокаина гидрохлорид	$y = 0,0608x + 0,002$	0,9998	$0,002 \leq 0,012$	$y = 0,061x$
Тримекаина гидрохлорид	$y = 1,19x + 0,017$	0,9974	$0,017 \leq 0,020$	$y = 1,236x$
Натрия диклофенак	$y = 0,0215x + 0,014$	0,9997	$0,014 \leq 0,029$	$y = 0,0222x$

Во всех случаях $F_{\text{выч}} < F_{\text{табл}}$, что позволяет сделать вывод о воспроизводимости результатов анализа в различных условиях. Аналитическая область методики составляет 80 – 120 % от ожидаемого содержания вещества.

Сходимость методики (табл. 5) оценивали по результатам, полученным в одинаковых регламентированных условиях одной лаборатории в пределах короткого промежутка времени.

Таблица 4 – Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа при определении внутрилабораторной прецизионности

Лекарственное средство	Спектрофотометр	
	СФ-26	СФ-2000
Анестезин	$\bar{w} = 99,78 \% S = 0,837$ $S_{\bar{w}} = 0,342$	$\bar{w} = 99,65 \% S = 0,635$ $S_{\bar{w}} = 0,259$
	$F_{\text{выч.}} = 1,74 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	
Артикаина гидрохлорид	$\bar{w} = 101,67 \% S = 0,361$ $S_{\bar{w}} = 0,148$	$\bar{w} = 99,92 \% S = 0,645$ $S_{\bar{w}} = 0,264$
	$F_{\text{выч.}} = 3,19 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	
Дикаина гидрохлорид	$\bar{w} = 99,07 \% S = 1,952$ $S_{\bar{w}} = 0,797$	$\bar{w} = 100,44 \% S = 1,030$ $S_{\bar{w}} = 0,420$
	$F_{\text{выч.}} = 3,59 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	

Лидокаина гидрохлорид	$\bar{w} = 100,10 \% S = 0,916$ $S_{\bar{w}} = 0,374$	$\bar{w} = 99,95 \% S = 0,432$ $S_{\bar{w}} = 0,177$
	$F_{\text{выч.}} = 4,49 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	
Новокаина гидрохлорид	$\bar{w} = 101,16 \% S = 0,310$ $S_{\bar{w}} = 0,126$	$\bar{w} = 101,00 \% S = 0,296$ $S_{\bar{w}} = 0,121$
	$F_{\text{выч.}} = 1,10 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	
Тримекаина гидрохлорид	$\bar{w} = 99,11 \% S = 0,222$ $S_{\bar{w}} = 0,091$	$\bar{w} = 99,59 \% S = 0,236$ $S_{\bar{w}} = 0,096$
	$F_{\text{выч.}} = 1,13 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	
Натрия диклофенак	$\bar{w} = 100,11 \% S = 1,243$ $S_{\bar{w}} = 0,508$	$\bar{w} = 101,73 \% S = 0,602$ $S_{\bar{w}} = 0,246$
	$F_{\text{выч.}} = 4,26 F(95,5,5) = 5,05$ $F_{\text{выч.}} < F(95,5,5)$	

Разработанная методика использована для количественного определения лекарственных средств в субстанции и лекарственных формах. Установлено, что содержание исследуемых веществ в субстанции составляет не менее 99,44%, а ошибка анализа лекарственных средств в мазях предлагаемым способом находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах согласно приказу МЗ РФ от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Методика включена в проект НД на мазь «Лидодиклозоль» в раздел количественное определение.

Таблица 5 – Метрологические характеристики методики спектрофотометрического определения лекарственных средств

Лекарственное средство	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}, \%$	S	$S_{\bar{w}}$	ϵ_{α}	$\pm A, \%$	$\Delta, \%$
Анестезин	99,78	0,837	0,342	2,15	2,15	$99,78 \pm 2,15$
Артикаина гидрохлорид	101,67	0,361	0,148	0,93	0,91	$101,67 \pm 0,93$
Дикаина гидрохлорида	99,07	1,952	0,797	5,02	5,06	$99,07 \pm 5,02$
Лидокаина гидрохлорид	100,10	0,916	0,374	2,35	2,35	$100,10 \pm 2,35$
Новокаина гидрохлорид	101,16	0,310	0,126	0,80	0,79	$101,16 \pm 0,79$
Тримекаина гидрохлорид	99,11	0,222	0,091	0,57	0,58	$99,11 \pm 0,57$
Натрия диклофенак	100,11	1,243	0,508	3,20	3,19	$100,11 \pm 3,20$

5. Химический анализ изучаемых соединений в лекарственных формах

Изучены реакции анестезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов, натрия диклофенака, с общеалкалоидными реактивами, образования азосоединений, шиффовых оснований, осаждения, окисления-восстановления и галогенирования. Установлены аналитические эффекты химических взаимодействий лекарственных средств с предлагаемыми фармакопейными реактивами. Открываемый минимум объектов исследования составляет 0,04 мкг/мл – 0,50 мг/мл, что позволяет осуществлять идентификацию их в лекарственных формах.

Таблица 6 – Специфические реакции идентификации компонентов мази «Диказоль»

Реактив	Эффект реакции
Идентификация дикаина гидрохлорида	
AgNO_3 и HNO_3	Белый осадок
Бромная вода	Белый осадок
Реактив Драгендорфа	Желто-оранжевый осадок
HNO_3 конц.	Желтое окрашивание
Фосфорновольфрамовая кислота	Белый аморфный осадок
Фосфорномолибденовая кислота	Желтый осадок
Идентификация титана в геле «Тизоль»	
H_2SO_4 и H_2O_2	Оранжевое окрашивание
Салициловая кислота и HCl	Желтое окрашивание
Идентификация глицерина в геле «Тизоль»	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, NaOH и CuSO_4	Сине-фиолетовое окрашивание

Разработаны специфичные методики обнаружения анестетиков и натрия диклофенака в мазях с использованием фармакопейных реактивов, позволяющие однозначно идентифицировать лекарственные средства в изучаемых прописях в присутствии других компонентов, в условиях аптечных организаций, как показано на примере мази «Диказоль» (табл. 6). Предложены способы обнаружения Тизоля в присутствии других ингредиентов прописей по наличию в его молекуле глицерина с раствором меди (II) сульфата в щелочной среде, титана (IV) по реакции с раствором пероксида водорода, кислоты салициловой.

Изучена возможность применения аргентометрического и алкалиметрического титрования артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина и тримекаина гидрохлоридов для количественного определения их в двухкомпонентных прописях с гелем «Тизоль». Установлено, что содержание лекарственных средств в мазях, найденное по предлагаемым методикам, и погрешность анализа в процентах, соответствуют допустимым отклонениям в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 26.10.2015 № 751н. Стандартизация выполняется достаточно быстро (10 – 12 мин.), с большой степенью точности ($\varepsilon = \pm 0,76 - 2,42 \%$), не требуют сложного оснащения.

Валидация методик проведена по показателям специфичность, линейность, правильность, сходимость в аналитической области 80 – 120 % от содержания анализируемых объектов, как показано на примере натрия диклофенака (табл. 7).

Таблица 7 – Валидация методики определения натрия диклофенака в лекарственных формах методом ацидиметрии

Показатель	Измерение результатов
Специфичность	Анестетики и гель «Тизоль» не мешают анализу
Линейность в пределах концентраций, %	80 – 120
Уравнение графика	$y = 0,0305x + 0,08$
Коэффициент корреляции	0,9971
Повторяемость результатов	ε не превышает $\pm 2,05 \%$
Правильность результатов	Абсолютная величина свободного члена уравнения графика не превышает его доверительный интервал $ a \leq t(P, f) * S_a$ $0,08 \leq 0,269$

Предложены способы фармацевтического анализа фармакологически активных соединений в лекарственных формах «Артидиклозоль», «Дидиклозоль», «Лидодиклозоль», «Новодиклозоль», «Тридиклозоль», «Анестезоль», «Анедиклозоль» и «Новоанезоль», позволяющие устанавливать качество их изготовления в пределах допустимых нормативных отклонений.

ВЫВОДЫ

1. Исследована совместимость геля «Тизоль» с лекарственными средствами местноанестезирующего действия: анестезином, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридами и натрия диклофенаком. Изучены физико-химические свойства мазей и установлено, что относительные вязкости лекарственных форм находятся в пределе 1,67 – 2,27, а показатели преломления – 1,369 – 1,387, показатель концентрации ионов водорода у мазей с анестетиками имеет значения от 4,22 до 4,66, трехкомпонентных с натрия диклофенаком – 4,93 – 5,37, поэтому их можно наносить на кожные покровы. Доказано, что лекарственные средства легко высвобождаются и не взаимодействуют с мазевой основой. Предложено идентифицировать исследуемые соединения по оптическим характеристикам катионной и молекулярной форм (молярный, удельный показатели поглощения, отношения коэффициентов светопоглощения при экстремумах и минимумах).

2. Изучена возможность применения реакций анестезина, артикаина гидрохлорида, дикаина гидрохлорида, лидокаина гидрохлорида, натрия диклофенака, новокаина гидрохлорида, тримекаина гидрохлорида с фармакопейными реактивами для идентификации лекарственных средств в

изучаемых прописях в условиях аптечных организаций. Открываемый минимум составляет 0,04 мкг/мл - 0,50 мг/мл. Предложены специфичные методики обнаружения анестетиков, натрия диклофенака и Тизоля в мазях с использованием фармакопейных реактивов.

3. Выявлено, что гель «Тизоль» не образует токсичных продуктов с натрия диклофенаком и лидокаина гидрохлоридом, содержащимися в «Лидодиклозоле». Мазь является безопасной в применении, обладая противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Установлены эксплуатационно-потребительские характеристики лекарственной формы «Лидодиклозоль»: реологические свойства, осмотическая активность, сроки годности. Значения эффективной динамической вязкости при скоростях сдвига от 0,01 до 7 с⁻¹ изменяются в диапазоне от 3,1 до 13,8 Па·с, это соответствует допустимым нормам для мягких лекарственных форм. Доказана хорошая намазываемость и способность мази выдавливаться из туб. Показано, что максимум высвобождения лекарственных средств из мази на основе геля «Тизоль» достигается через 4 часа. Пропись «Лидодиклозоль» обладает более высокой осмотической активностью, по сравнению с гипертоническим раствором и почти в 3 раза превосходит лекарственную форму, изготовленную на дифильной основе. Срок годности мази «Лидодиклозоль» составляет 18 месяцев в условиях хранения при температуре 8 – 12° С в защищенном от света месте.

4. Предел спектрофотометрического обнаружения лекарственных средств составляет 0,015 - 0,498 мкг/мл. Установлены оптимальные условия и разработаны методики анализа, позволяющие количественно определять исследуемые соединения с относительной ошибкой $\pm 0,44 - 3,34 \%$. Предложено применять способы расчета с использованием калибровочного графика и его уравнения для оценки качества изготовления двухкомпонентных прописей, содержащих анестетики и гель «Тизоль». Выбраны аналитические длины волн для количественного определения лекарственных средств в трехкомпонентных прописях с использованием приема К. Фирордта. Ошибка анализа находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах по нормативной документации, при затрате времени на его выполнение 15-20 мин.

5. Изучена возможность применения аргентометрического, алкаиметрического и нитритометрического титрования анестезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина и тримекаина гидрохлоридов для количественного определения их в двухкомпонентных прописях с гелем «Тизоль». Предлагаемые способы анализа выполняются с большой степенью точности (относительная ошибка составляет $\pm 0,76 - 2,42 \%$), не требуют сложного оснащения. Разработаны и предложены способы фармацевтического анализа анестетиков и натрия диклофенака при совместном присутствии в трехкомпонентных лекарственных формах, позволяющие устанавливать качество их изготовления в пределах допустимых нормативных отклонений.

6. Разработан проект НД на препарат «Лидодиклозоль».

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Илиев, К.И.** Химический анализ новой лекарственной формы «Анедиклозоль» / **К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко** // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – № 2-2. – С. 323–329.
2. **Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль** / **Н.Н. Бачева, К.И. Илиев, Т.А. Кобелева [и др.]** // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».** – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 721–725. **The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”.** – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 721–725.
3. **Илиев, К.И.** Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль» / **К.И. Илиев, Н.Н. Бачева, Л.П. Ларионов** // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2016. – Т. 17, № 2(86). – С. 127–131.
4. **Илиев, К.И.** Исследование новой мягкой лекарственной формы новокаина гидрохлорида на основе геля «Тизоль» / **К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко** // **Международная научная конференция «Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе», Россия, г. Киров, 26-27 ноября 2013.** – Киров. – 2013. – С. 80–83.
5. **Илиев, К.И.** Количественное определение новокаина гидрохлорида и натрия диклофенака в мази «Новодиклозоль» / **К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко** // **Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье».** – Екатеринбург. – 2014. – С. 406–413.
6. **Илиев, К.И.** Качественный анализ новой лекарственной формы «Новодиклозоль» / **К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко** // **Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Современная фармация: образование, наука, бизнес».** – Тюмень. – 2014. – С. 158–160.
7. **Толмачёва, К.Е.** Аргентометрическое определение тримекаина гидрохлорида в мази «Тримезоль» / **К.Е. Толмачёва, К.И. Илиев** // **Материалы 48-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации».** – Тюмень. – 2014. – С. 97–98.
8. **Бачева, Н.Н.** Установление доброкачественности мази «Анедиклозоль» с использованием оптического метода анализа / **Н.Н. Бачева, К.И. Илиев** // **Академический журнал Западной Сибири.** – 2015. – Т. 11, № 5 (60). – С. 96–98.
9. **Илиев, К.И.** Актуальность исследования и применения в медицинской практике трансдермальной лекарственной формы «Дидиклозоль» / **К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко** // **Материалы IV научно-практической конференции с международным участием «Медицина: достижения нового века» 27-28 февраля 2015 г., о. Гоа (Индия).** Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Т. 11, № 1 (56). – С. 74–75.

10. **Илиев, К.И.** Качественный химический анализ ингредиентов мази «Тридиклозоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції: «III літні наукові читання», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). – Киев: Центр наукових публікацій. – 2015. – С. 133–136.

11. **Илиев, К.И.** Количественный анализ анестетиков в лекарственной форме «Новоанезоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции (10 сентября 2015 г.) «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития», – Уфа. – 2015. – Вып. II. – С. 171–173.

12. **Илиев, К.И.** Обнаружение артикаина гидрохлорида в мягкой лекарственной форме «Артизоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (10 октября 2015г.). – Волгоград. – 2015. – Вып. II. – С. 244–247.

13. **Илиев, К.И.** Разработка способов обнаружения ингредиентов лекарственной формы «Лидозоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов II Международной научно-практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины». – Челябинск. – 2015. – С. 146–148.

14. Фармацевтические и фармакологические аспекты исследования новой мягкой лекарственной формы «Лидодиклозоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко [и др.] // V Международная научная конференция «Стратегии устойчивого развития мировой науки. Евразийское Научное Объединение. – 2015. – Т. 1, № 5 (5). – С. 59–62.

15. **Илиев, К.И.** Идентификация новокаина гидрохлорида и анестезина в мази на основе геля «Тизоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов по итогам международной конференции «Актуальные проблемы управления здоровьем населения». – Нижний Новгород. – 2015. – Вып. 8. – С. 192–194.

16. **Илиев, К.И.** Возможности использования спектрофотометрии для фармацевтического анализа новокаина гидрохлорида в мази «Новозоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Второй Евразийский конгресс «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием. Сборник статей. Под ред. профессора Кутепова С.М. – Екатеринбург: УГМУ. – 2015. – С. 249–253.

17. Золотарёва, Л.А. Количественное определение дикаина гидрохлорида классическими методами в мази с гелем «Тизоль» / Л.А. Золотарёва, **К.И. Илиев** // Материалы 49-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». – Тюмень. – 2015. – С. 83–84.

18. Bacheva, N.N. Application of chemical analysis methods in gel "Didiklozol" / N.N. Bacheva, **К.И. Илиев** // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (April 21, 2016). In 2 vol. Vol.1. - Kharkiv : Publishing Office NUPh. – 2016. – P. 153–154.

19. **Илиев, К.И.** Исследование возможности применения спектрофотометрии для стандартизации лидокаина гидрохлорида в мази «Лидозоль» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов по итогам Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины». – Омск. – 2016. – С. 186–190.

20. **Илиев, К.И.** Применение абсорбционной фотометрии в анализе лекарственной формы «Артидиклозол» / **К.И. Илиев**, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сб. науч. Статей по итогам Междун. науч.-практич. конф. «Модернизационный вектор развития науки в XXI веке: традиции, новации, преемственность». – Санкт-Петербург. – 2016. – С.186–192.

21. Бачева, Н.Н. Спектрофотометрические исследования новой лекарственной формы «Дидиклозол» / Н.Н. Бачева, **К.И. Илиев** // Материалы 50-й юбилейной Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». – Тюмень. – 2016. – С. 69–70.

22. Кобелева, Т.А. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: монография / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, **К.И. Илиев** // – Тамбов: Изд-во ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. – 88 с.

Илиев Константин Иванов (Россия)

Анализ мягких лекарственных форм анестетиков на основе геля «Тизоль»

Проведены химико-фармацевтические исследования лекарственных форм анестетиков на основе геля «Тизоль». Установлены физические константы, предложены способы идентификации, разработаны и валидированы методики количественного определения исследуемых соединений в лекарственных формах. Изучены фармакологические свойства, фармацевтическая доступность и определен срок годности мази «Лидодиклозоль», составлен проект НД.

Iliev Konstantin Ivanov (Russia)

Analysis of soft medicinal forms of anesthetics based on Tizol gel

Chemical-pharmaceutical research of medicinal forms of anesthetics based on Tizol gel has been conducted. Physical constants have been elucidated, methods of identification have been suggested, methods for quantitatively determining the test compounds in drug forms have been developed and validated. The pharmacological properties, pharmacological availability have been researched, the period of validity of the "Lidodiclozol" ointment was determined; the ND project has been developed.