

**федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Илиев Константин Иванов

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

14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
профессор Кобелева Т.А.

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Ларионов Л.П.

Тюмень - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1. Общая характеристика аппликационных лекарственных форм и геля «Тизоль»	13
1.2. Этапы создания и внедрения в медицинскую практику местных анестетиков	19
1.3. Применение НПВП в терапии болевого синдрома.....	23
1.4. Идентификация анестетиков и натрия диклофенака.....	26
1.5. Использование объемных и физико-химических методов в количественном анализе лекарственных средств.....	28
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1	30
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Объекты исследования	33
2.2. Приборы и оборудование	36
2.3. Реактивы.....	37
2.4. Методы исследования.....	39
ГЛАВА 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ..	44
3.1. Изучение физико-химических параметров мазей.....	44
3.1.1. Определение pH среды	44
3.1.2. Определение относительной вязкости и показателя преломления мазей.	46
3.1.3. Испытания на присутствие примесей тяжелых металлов	47
3.2. Эксплуатационно-потребительские характеристики	47
3.2.1. Реологические свойства.....	47
3.2.2. Транскутанная активность	51
3.2.2.1. Способ диализа по Кривчинскому	51
3.2.2.2. Способ диффузии в агаровый гель	55
3.2.3. Осмотическая активность.....	57
3.2.4. Изучение стабильности мягких лекарственных форм	59

3.3. Фармакологические исследования	60
3.3.1. Изучение общих токсических свойств.....	61
3.3.2. Противовоспалительная активность	64
3.3.3. Анальгетическая активность.....	65
3.3.4. Жаропонижающее действие.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3	67
ГЛАВА 4. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	70
4.1. Качественный анализ.....	70
4.1.1. Изучение спектров поглощения лекарственных средств в ультрафиолетовой области.....	70
4.1.1.1. Спектры поглощения лекарственных средств в кислой среде	71
4.1.1.2. Спектры поглощения лекарственных средств в щелочной среде	74
4.1.1.3. Спектры поглощения лекарственных средств в этаноле.....	77
4.1.2. Оптические характеристики лекарственных средств.....	81
4.1.3. Спектры поглощения Тизоля	85
4.2. Количественный анализ	85
4.2.1. Математическая оценка чувствительности анализа.....	85
4.2.2. Количественное определение соединений в субстанции	87
4.2.3. Определение анестетиков в двухкомпонентных прописях	92
4.2.4. Определение лекарственных средств в трехкомпонентных мазях	95
4.3. Валидация способа количественного определения анестетиков и натрия диклофенака спектрофотометрическим методом.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4	112
ГЛАВА 5. ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗУЧАЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ.....	114
5.1. Качественный анализ.....	114
5.1.1. Изучение реакций обнаружения лекарственных средств. Определение чувствительности	114
5.1.2. Идентификация анестетиков в мазях	117

5.1.3. Обнаружение лекарственных средств в трехкомпонентных прописях, содержащих натрия диклофенак	124
5.1.4. Идентификация геля «Тизоль» в мазях	125
5.2. Количественный анализ	126
5.2.1. Аргентометрическое титрование лекарственных средств.....	127
5.2.2. Алкалиметрическое титрование лекарственных средств	130
5.2.3. Анализ анестетиков гидрохлоридов и натрия диклофенака в трехкомпонентных прописях	133
5.2.3.1. Константа ионизации и кривая ацидиметрического титрования натрия диклофенака.....	133
5.2.3.2. Количественное определение лекарственных средств в искусственных смесях и мазях с использованием ацидиметрии и аргентометрии	139
5.2.3.3. Анализ изучаемых соединений в мазях с применением кислотно-основного титрования	143
5.2.4. Количественное определение анестезина в мази «Анестезоль»	147
5.2.5. Анализ компонентов в мази «Анедиклозоль»	149
5.2.6. Количественное определение анестетиков в лекарственной форме «Новоанезоль»	150
5.3. Валидация химических методов количественного анализа лекарственных средств.....	154
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5	158
ВЫВОДЫ	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163
ПРИЛОЖЕНИЯ	177

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ГФ - государственная фармакопея

ДМСО - диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамид

ИК - инфракрасный (ая)

НД - нормативная документация

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОАОР - обще алкалоидные осадительные реактивы

ПАВ - поверхностно активные вещества

ТТС - трансдермальные терапевтические системы

УФ - ультрафиолетовый (ая)

ФС - фармакопейная статья

ФСП - фармакопейная статья предприятия

ЦНС - центральная нервная система

ЦОГ - циклооксигеназа

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

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 препараты 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 $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 40\text{H}_2\text{O}$. 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 Тизоль 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 мазевой 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» МЗ РФ (акт внедрения от 15.03.2016 г.) и ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» МЗ РФ (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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Общая характеристика аппликационных лекарственных форм и геля «Тизоль»

Аппликационное применение лекарственных средств и изделий медицинского назначения известно с древнейших времен. Первоначально в форме аппликаций использовали повязки, примочки, тампоны, свежие органы растений и животных. В настоящее время фармацевтическая промышленность производит различные, лекарственные формы и терапевтические системы для лечения поражений и заболеваний кожи и травм с нарушениями целостности кожного покрова и без таковых, для введения препаратов в общий кровоток [42, 86].

К аппликационным препаратам обычно относят лекарственные формы и изделия медицинского назначения, наносимые на кожу или слизистые оболочки и фиксирующиеся на них, в той или иной степени. Особое место в их номенклатуре занимают пленки, губки, пластыри, клеи. Кроме того, за последние десятилетия появились новейшие препараты, представляющие собой трансдермальные терапевтические системы (ТТС), позволяющие регулировать скорость и количество вводимых через кожу в общий кровоток лекарственных веществ, то есть степень выраженности и длительность терапевтического эффекта препарата [17, 42].

По медицинскому назначению аппликационные лекарственные формы подразделяют на препараты, предназначенные для местного воздействия на поврежденные и неповрежденные ткани, а также, обеспечивающие доставку лекарственного средства в общий кровоток, к отдельным органам и тканям. Основными путями проникновения веществ через кожу являются трансэпидермальный (через эпидерму - между клетками и сквозь клетки рогового слоя), трансфолликулярный и трансглангулярный (через стенки фолликул и протоки сальных и потовых желез) [86]. Гидрофильные вещества активнее проникают через потовые железы в связи с тем, что площадь этих каналов очень мала. Основную роль играет трансэпидермальный путь с

постоянной диффузией, скорость которой пропорциональна концентрации активного вещества на поверхности кожи. При этом кератиновый слой выполняет функции «депо», из которого лекарственные вещества постепенно проникают в глубинные слои кожи, а затем доходят до дермы к капиллярной сети кровеносных сосудов, попадают в кровоток и транспортируются к органам, рецепторам, где и реализуют свое действие.

В значительной мере возможности проникновения лекарственных веществ через барьеры определяются конфигурацией, молекулярной массой молекулы лекарственных веществ, их физико-химическими свойствами, в том числе растворимостью в воде, гидрофильных и липофильных растворителях, соотношением этих показателей (гидрофильно-липофильным балансом, и др.). Вода и водорастворимые вещества (особенно в ионизированной форме) преодолевают кожный барьер с трудом. Главным препятствием для их всасывания (кроме эмульсионной пленки и кожных липидов) является поляризованный (электрофизиологический) слой, обусловленный различными значениями pH рогового слоя (кислое значение) и дермы (сдвиг в сторону щелочной реакции). Водорастворимые вещества способны всасываться через выводные протоки потовых желез в период торможения потоотделения путем втягивания. Жирорастворимые и липофильные вещества благодаря значительному содержанию в роговом слое эпидермиса липидов (до 3 %) проходят через кожный барьер значительно легче (сера, кислота салициловая). Хорошо всасываются естественные и синтезированные гормоны, жирорастворимые витамины, вещества, растворяющие жиры (эфир, хлороформ, спирты). Кожа является слабым барьером для всасывания этанольных растворов йода [96].

При создании трансдермальных терапевтических систем, прежде всего, тщательно изучают физико-химические свойства лекарственных веществ и [141], в случае необходимости, их корректируют, например, путем получения производных (солей, соединений включения, липосом и др.).

Вторым направлением, используемым для управления доставкой, является создание условий для повышения (или понижения) диффузии, в том числе изменения градиента концентрации лекарственных веществ на поверхности кожи и в соответствующих слоях кожи.

Третьим направлением считается использование различных веществ и приемов воздействий, изменяющих проникновение через кожу и гистогематические барьеры, а также специальных носителей типа микросфер, липосом, молекулярных губок и др. Такие материалы и приемы позволяют увеличить скорость трансдермальной подачи лекарственных веществ в десятки раз. К числу полярных ускорителей всасывания лекарственных соединений относятся ДМСО (диметилсульфоксид), ДМФО (диметилформамид), N-метилпирролидон, к неполярным - олеиновая кислота, анионные ПАВ (натрия лаурилсульфат) и др.

Простейшим ускорителем всасывания является вода, так как при гидратации кожи липидная бислойная структура ее «разрыхляется», ткань набухает, ослабляются связи между молекулами, что влечет за собой более мягкую миграцию лекарственных веществ.

Для успешного преодоления кожных барьеров лекарственное вещество должно растворяться и в липидах, и в воде. Чем выше растворимость его в этих средах, тем эффективнее всасывание через кожу. При этом диссоциированные соединения практически не всасываются. Молекулярная масса лекарственных веществ также оказывает существенное влияние на способность преодолевать кожные барьеры. Вещества с молекулярной массой до 800-1000 способны всасываться через кожу, а с увеличением ее свыше 3000, это свойство практически теряется.

Таким образом, существенное влияние на всасывание лекарственного средства через кожу оказывает носитель, в котором он распределен, его физико-химические свойства, степень сродства к воде и липидам, а также структура основы, тип и прочность связей лекарственного средства с ее компонентами.

Новым носителем, имеющим высокую транскутанную проводимость, превосходящую ДМСО в 3-4 раза (Гуляев В.Ю. Сборник отзывов клинических испытаний нового отечественного препарата Тизоль (Р.93.192.1). Екатеринбург, 1999. С. 5.), является гель Тизоль.

Тизоль - титана глицеросольвата аквакомплекс, с химической формулой $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 40\text{H}_2\text{O}$ (молярная масса 2054 г/моль), является комплексным органическим соединением. Представляет собой густую, непрозрачную, нетекучую массу белого цвета с сероватым оттенком, со слабым специфическим запахом. Оригинальный отечественный гель (патент РФ № 2224761, авторы: Емельянова А.С., Емельянова И.В., Лопатина Г.П., Филатова Е.А.; патентообладатель: общество с ограниченной ответственностью "ОЛИМП") для местного и наружного применения, (регистрационный номер Р N001667/01 - 010807), применяемый в качестве лекарственного препарата (код по АТХ M02AX10) и как основа для приготовления мягких лекарственных форм [110].

Титан относится к ультрамикроэлементам и в организме человека распределен не равномерно. Наибольшее содержание его установлено в головном мозге (особенно в зрительном и слуховом центрах), легких, печени и железах внутренней секреции (Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. 747 с.). Все аспекты биологической роли титана в метаболических процессах не установлены. Однако на текущий момент научными исследованиями доказана роль титана *in vivo*: участие в регенерации эпителиальных тканей, в регенерации костных тканей (в том числе при искусственной регенерации), стимуляции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, активности некоторых ферментов и гемопоэза [19, 28, 39, 58, 88]. Исследователями Уральской государственной медицинской академии д.м.н., профессором Ларионовым Л.П., и др. были установлены фармакодинамические и фармакокинетические свойства Тизоля. Он не метаболизируется в тканях организма, выделяется в неизменном виде с мочой, желчью, в небольших количествах через кожу и слизистые оболочки. Тизоль в

организме не кумулируется. Выводится из крови с желчью (48%), мочой (42%), потовыми железами (6,2%) через слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительного тракта (3,8%). Скорость элиминации препарата 20-24 часа. Накопление на пути экскреции и кумуляции препарата в тканях организма не установлено. Влияние функционального состояния органов выделительной и пищеварительной систем на скорость выведения препарата не выявлено. Действие возраста пациента (дети, люди пожилого возраста), пола при нанесении препарата на кожу и слизистые оболочки не обнаружено [45, 46].

Особенностью Тизоля является его способность образовывать сочетанные комбинации с лекарственными веществами за счет межмолекулярных взаимодействий путем использования координационных связей, в том числе водородных (Сб. научных статей под ред. Шилко В.И. Новые технологии в медицине. Тизоль. Екатеринбург, 2003. 152 с.). Гель в сочетании со многими фармацевтическими субстанциями оказывает широкое терапевтическое действие [142]. Он обладает противовоспалительным, противоотечным, умеренно анальгезирующим и антигипоксическим действием. Гель не разрушается под действием физических факторов и способен к длительному хранению (до 2-х лет), к самоподдержанию стерильности готовых форм (Щеколдин П.И. Возможности клинического применения препарата Тизоль. // Вестник Первой областной клинической больницы. 2011. № 1. С. 22–24). Присутствие в молекуле Тизоля глицеросольватного фрагмента обеспечивает хорошее дегидратирующее и местное анальгезирующее действие, а наличие акваоболочки придает увлажняющее, протекторное, противозудное действие, легкость нанесения на кожу и слизистые. Указанный состав обеспечивает Тизолу его гелевую структуру и высокую транскутанную и трансмукоидную проводимость, кроме того он не растекается по коже [27, 95]. Пенетрирующие свойства Тизоля позволяют использовать его в сочетании со многими фармакологическими средствами с образованием комплексных соединений. Это способствует повышению терапевтического эффекта лечения, сокращению сроков выздоровления, снижению частоты и выраженности побочных

эффектов, за счет возможности уменьшения концентрации вводимого лекарственного средства [89]. Тизоль зарекомендовал себя как препарат, применяемый при лекарственном ультрафонофорезе (Самойлов Д.С. Экспериментальное обоснование применения тизоль-ультрафонофореза для коррекции восстановительных процессов. Екатеринбург, 2009) и электрофорезе [7, 9, 85].

В настоящее время осуществляются исследования по изучению свойств геля «Тизоль», а также его комбинаций с различными лекарственными средствами [44, 47, 77]. Работы в этом направлении проводятся в Уральском, Тюменском, Волгоградском и др. государственных медицинских университетах [8, 30, 35, 41, 59]. В 2016 году ООО «ОЛИМП» совместно с ФГБОУ ВО Уральский ГМУ, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ, медицинским институтом ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» издало справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль». По результатам исследований свойств «Тизоля» написаны и защищены диссертации по различным направлениям медицинской науки: докторские (Абрамович Р.А. Основы разработки и технологии получения суппозиторий с использованием отечественных субстанций. Москва 2013, Зеленцова В.Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы. Екатеринбург 2003, Цап Н.А. Совершенствование экстренной помощи детям с травматическими повреждениями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Омск 2011, Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактика онкогенеза, Москва 2007) и кандидатские (Козин В.А. Фармакотерапевтическая эффективность геля «Тизоль» при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Улан-Удэ 2007, Третьяков В.В. Оптимизация лечения хронического абактериального простатита при доброкачественной гиперплазии простаты у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-экспериментальное исследование). Екатеринбург 2014, Ларионова К.Д. Патогенетическое обоснование местного

применения лекарственных композиций с высокой транскутанной активностью в лечении ожоговых ран. Нижний Новгород 2014, Барсукова К.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоля) в комплексном лечении больных с переломом нижней челюсти. Воронеж 2014). На основании результатов исследований разработаны методические рекомендации и пособия для врачей различной специализации [13, 26, 37, 40, 111]. Наиболее полно характеристики Тизоля представлены в сборнике научных статей «Новые технологии в медицине ТИЗОЛЬ» под ред. д.м.н. В.И. Шилко.

1.2. Этапы создания и внедрения в медицинскую практику местных анестетиков

Кокаин, доставленный в Европу из Нового Света в XIX веке, является первым алкалоидом, применяемым для местной анестезии [61]. Проводниковую анестезию путем опрыскивания регионарного нерва раствором кокаина впервые осуществили отечественные ученые В.К. Анреп (1884) и А.И. Лукашевич (1885). Первый впрыснул раствор кокаина в межреберные нервы больному при невралгии, другой произвел проводниковую анестезию на верхней и нижней конечностях [139]. Однако уже к началу XX века интерес врачебного сообщества начал ослабевать из-за выявления побочных эффектов: центральных и периферических [18, 134]. В связи с этим проводились изыскания по определению структуры алкалоида, и выделению физиологически активных компонентов молекулы в целях синтеза его синтетических производных. Результатом этого явился синтез анестезина, однако он из-за плохой растворимости в воде уступал кокаину, так как мог использоваться только для поверхностной анестезии [93].

В 1904 году в Германии А. Айнхорном осуществлен синтез 2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоата - новокаина [56, 93]. Применение данного лекарственного средства значительно улучшило результаты инфильтрационной и проводниковой анестезии [14, 43]. Новокаин был лучше кокаина в отношении

токсичности и отсутствии специфического влияния на ЦНС, но обладал коротким действием, системной токсичностью и аллергическими реакциями [2, 61]. Быстро накапливавшийся опыт показал, что под местным обезболиванием можно выполнять не только небольшие, но и средние по объему и сложности операции, включая почти все вмешательства на органах брюшной полости.

Следующим этапом развития средств для местной анестезии стал синтез в Швеции (1930) анестетиков с амидной связью, обладающих в отличие от сложных эфиров меньшей выраженностью аллергических реакций и большей химической стабильностью [61]. Первый полученный представитель семейства амидов - лидокаин [56]. В России в этот период был синтезирован тримекаин [43, 81]. В дальнейшем на основе амидной структуры был синтезирован артикаин (1969), он отличается по строению наличием кольца тиафена [93].

Местные анестетики - лекарственные средства, вызывающие потерю чувствительности, в первую очередь болевой. Они, воздействуя на нервные клетки, блокируют их функциональную активность только на определенное время, в дальнейшем же их функция восстанавливается [11, 21].

Анестезирующие лекарственные средства предупреждают генерацию и проведение нервных импульсов. Основная точка приложения - мембрана нервных клеток. При этом целостность клетки и ее метаболизм не изменяются. Механизм действия анестетиков связан в основном с блоком потенциал зависимых натриевых каналов. Это препятствует как возникновению потенциала действия, так и его проведению. Данная блокада является зависимой от концентрации. Поэтому, когда происходит понижение ее уровня ниже минимального, восстанавливается проводимость нервного импульса волокнами [31].

По химической природе местные анестетики разделяют на группы:

1. Анестетики группы эфиров (новокаина гидрохлорид, дикаина гидрохлорид).
2. Анестетики группы амидов (лидокаина гидрохлорид, тримекаина гидрохлорид, бупивакаина гидрохлорид).

С точки зрения практического применения анестетиков различают средства, применяемые для:

1. Поверхностной анестезии (дикаина гидрохлорид, анестезин).
2. Инфильтрационной и проводниковой анестезии (бупивакаина гидрохлорид).
3. Всех видов анестезии (лидокаина гидрохлорид, тримекаина гидрохлорид).

Наиболее широкое применение местные анестетики нашли в стоматологии, а также, при проведении хирургических вмешательств.

По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире у 60 - 90 % детей школьного возраста и почти у 100 % взрослых людей имеется зубной кариес, тяжелый пародонтит обнаруживается у 15-20 % людей среднего возраста (35-44 года). Это две основные причины, приводящие к выпадению зубов. Полная потеря естественных зубов широко распространена, особенно среди пожилых людей. В глобальных масштабах примерно у 30 % людей в возрасте 65-74 лет отсутствуют естественные зубы [33]. Эти показатели демонстрируют острую потребность населения планеты в стоматологической помощи, а, следовательно, и проведении обезболивания. На текущий день самым востребованным местноанестезирующим лекарственным средством, в стоматологии, является артикаина гидрохлорид и его комбинации с адреналином [5, 6, 57, 60, 82].

Местная анестезия является высокоэффективным методом защиты организма от хирургической травмы, оптимальным способом послеоперационного обезболивания, выгодна с экономических позиций. В настоящее время признано, что регионарная анестезия превосходит общую анестезию по следующим критериям: положительному воздействию на хирургический стресс-ответ, свертывающую систему, интенсивность послеоперационной боли, пластичность центральной нервной системы, кровопотерю, послеоперационную тошноту и рвоту, частоту осложнений анестезии в целом [63, 99]. Кроме того, отмечают, что регионарную анестезию

лучше других видов переносят пожилые пациенты с атеросклерозом, хронической недостаточностью мозгового кровообращения 2-3-й степени [2, 29, 43]. Местная инфильтрационная анестезия создает депо анестетика, который длительно блокирует боль после окончания операции. А ранняя двигательная активность пациентов сразу же после операции содействует быстрому всасыванию из раневой зоны и инактивации раневых стимуляторов боли [83]. При наличии противопоказаний к иным видам анестезии или невозможности их выполнения предпочтение также отдается местной анестезии. Наиболее распространенной разновидностью местного обезболивания является инфильтрационная анестезия, проводимая посредством введения жидких лекарственных форм местных анестетиков при помощи инъекций, и позволяющая добиться эффективной блокады проводимости нервного волокна. Существенным прорывом в этой области, позволившим повысить качество жизни явилось применение поверхностно действующих мягких лекарственных форм анестетиков [118, 126].

Местная анестезия проста в исполнении, применима в любых стационарах без привлечения анестезиолога, не требует дополнительных затрат [2]. При любом варианте регионарной анестезии в плазме создаются концентрации местных анестетиков, способные оказывать противовоспалительный, антибактериальный и, возможно, противоопухолевый эффект [64]. Применение местноанестезирующих лекарственных средств для комплексной терапии обезболивания в послеоперационном периоде позволяет снизить частоту возникновения побочных эффектов связанных с введением наркотических анальгетиков, уменьшает количество послеоперационных раневых осложнений, способствует ранней активизации пациентов и сокращению сроков пребывания в стационаре [3, 98]. Наиболее перспективным подходом для решения проблемы послеоперационного обезболивания сегодня представляется мульти модальная аналгезия. В связи с этим необходима разработка схем обезболивания, включающих оптимальные сочетания различных вариантов местных анальгетиков [2, 94] и их комбинаций с НПВП

[65]. Несмотря на обилие имеющихся на фармацевтическом рынке медикаментозных средств для местного лечения раневых и воспалительных процессов приходится констатировать, что желаемая степень терапевтического эффекта до сих пор не достигнута [1].

1.3. Применение НПВП в терапии болевого синдрома

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевые синдромы являются одной из ведущих причин (до 40 %) обращений к врачу. Боль, являясь характерным симптомом подавляющего большинства заболеваний, часто становится ведущим субъективным фактором, определяющим «качество жизни» [80, 116, 120]. В течение всей жизни боль различной локализации возникает у всех людей. Однако ведущими причинами, приводящими к увеличению количества лет прожитых с нарушением, является боль в спине, возникающая у 90 % населения [16, 122, 124, 125]. Боль в шейном отделе позвоночника занимает четвертое место (до 75 %) среди причин ухудшающих качество жизни [34]. В два первых десятка входят ревматические заболевания, такие как ревматоидный артрит и подагра. Все выше перечисленные причины относятся к группе скелетно-мышечных болей, и наряду с родственной категорией переломов костей и повреждения мягких тканей вносят один из наибольших вкладов в общее число лет прожитых с нарушением здоровья, тем самым представляют прямую и самую значимую угрозу качеству жизни населения планеты [23]. На сегодняшний день, самыми распространенными лекарственными средствами для снятия боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно и около четверти стационарных пациентов принимают НПВП [112]. Такая частота применения лекарственных средств, относящихся к данной группе, объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами. НПВП приносят облегчение при соответствующих симптомах, которые отмечаются при многих заболеваниях. Существуют различные классификации

нестероидных противовоспалительных препаратов: по силе противовоспалительного действия, по анальгезирующему действию, по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы. Однако самой распространенной на сегодняшний день является разделение препаратов на группы в зависимости от их химической структуры [56, 117, 123].

Несмотря на широкий спектр НПВП, а также создание селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, популярным средством остается натрия диклофенак, сочетая в себе эффективность, хорошую переносимость и многообразие лекарственных форм [24]. В настоящее время натрия диклофенак применяется в хирургии, травматологии и спортивной медицине (при поражении опорно-двигательного аппарата), повреждении мягких тканей (ушибах, растяжениях, для постоперационного обезболивания), неврологии (для лечения боли в спине, туннельных синдромов, мигрени), гинекологии при альгодисменорее и аднекситах. Учитывая большой опыт использования и результаты сравнительного анализа эффективности и переносимости различных НПВП, натрия диклофенак признают одним из препаратов выбора в терапии болевого синдрома.

Основным механизмом действия натрия диклофенака, обуславливающим анальгетический и противовоспалительный эффекты, является конкурентное ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [128, 129], в результате чего блокируются реакции арахидонового каскада и нарушается синтез простагландинов, тромбксана A_2 , простациклина, лейкотриенов и выброс лизосомальных ферментов, участвующих в развитии воспалительного процесса [121, 132, 138]. Ингибирование ЦОГ-2 в настоящий момент рассматривается как один из ведущих механизмов противовоспалительного действия, а подавление ЦОГ-1 зависимого синтеза связывают с развитием побочных эффектов. При этом ингибирование ЦОГ-1 у натрия диклофенака меньше по сравнению с другими противовоспалительными средствами (ибупрофен, напроксен, кетопрофен) в связи, с чем он реже вызывает поражение желудочно-кишечного тракта [100]. В то же время ингибирование ЦОГ-1 может объяснять

большую эффективность натрия диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2 ингибиторами в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и фермент ЦОГ-1. Такой равновесный эффект лекарственного средства позволяет ему проявлять высокую терапевтическую активность наряду с хорошей переносимостью терапии. Помимо вышеуказанного ингибирующего эффекта, выявлены и другие механизмы действия натрия диклофенака. В настоящее время в литературных источниках имеются данные об экспериментальных исследованиях, показавших возможность лекарственного средства в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. В определенной мере натрия диклофенак может влиять и на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10 [24]. Такое изменение соотношения этих продуктов благоприятствует замедлению секреции провоспалительных факторов. Помимо выраженной противовоспалительной активности, лекарственное средство обладает мощным анальгетическим потенциалом, который не связан с его влиянием на процесс воспаления. Он оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. Лекарственное средство оказывает как центральное, так и периферическое антиноцицептивное воздействие. Центральная анальгетическая активность натрия диклофенака опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует тот факт, что этот эффект блокируется налоксоном [127]. Авторы связывают действие натрия диклофенака на обмен триптофана. После введения лекарственного средства в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений [131]. Установлено, что препарат в дозе 50 мг 3 раза в сутки блокирует продукцию провоспалительного простагландина E₂ на 93,9 %, что является достаточно высоким показателем даже для селективных НПВП [135]. Относительно короткий период полувыведения препарата ($T_{1/2}$ в плазме и синовиальной жидкости - соответственно 2 и 3-6 часов) способствует уменьшению частоты

осложнений, а высокая концентрация обеспечивает стойкий противовоспалительный и обезболивающий эффект. При этом риск развития осложнений для натрия диклофенака сопоставим с селективными ингибиторами ЦОГ-2, в т. ч. с широко применяемым в настоящее время мелоксикамом [24].

1.4. Идентификация анестетиков и натрия диклофенака

Местноанестезирующие лекарственные средства, за исключением анестезина, проявляют основные свойства, благодаря наличию алифатического атома азота. Они сходны по свойствам с группой органических азотистых соединений естественного и искусственного происхождения - алкалоидами. За счет не поделенной пары электронов атома азота, анестетики способны образовывать соли и комплексные соединения. Для их качественного анализа применяется группа реактивов, называемая общеалкалоидные осадительные реактивы (ОАОР). К ней относятся раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера, Бушарда, Люголя), ртути йодида в калии йодиде (реактив Майера), раствор висмута йодида в калии йодиде (реактив Драгендорфа), растворы пикриновой кислоты, танина и др. [15, 54, 87, 90]. Большинство реакций с ОАОР не являются специфическими, и используются для обнаружения азотистых оснований. Однако с некоторыми реактивами образуются кристаллические осадки специфической формы или характерное окрашивание [12]. Ароматические амины легко вступают в реакцию с бромной водой в результате которой бром легко замещает водород бензольного кольца в пара- и орто-положениях, образуя осадки.

Ароматические амины в кислой среде легко образуют с нитритом натрия бесцветные или бледно-желтые соли диазония, реагирующие с фенолами с образованием азокрасителей. Окрашенные в вишнево-красный цвет азокрасители получают при сочетании солей диазония со щелочным раствором β -нафтола. Эту реакцию дают все соединения, содержащие незамещенную первичную ароматическую аминогруппу (анестезин, новокаина

гидрохлорид и др.). В случае, когда водород аминогруппы замещен алкильным радикалом необходимо провести предварительный гидролиз в кислой среде. Так обнаруживают, например, тримекаина гидрохлорид. Скорость сочетания зависит от строения диазосоединения, значения рН среды и температуры [133].

Азометиновые соединения, используемые при фотометрических определениях, характеризуются наличием в молекуле характерной $-\text{CH}=\text{N}-$ группы. Они образуются при конденсации первичных алифатических и ароматических аминов с альдегидами. В результате химического взаимодействия получают основания Шиффа, соли которых имеют яркую окраску. Соли азометиновых соединений чаще окрашены в желтый, оранжевый или красный цвет. Для идентификации ароматических аминов используют различные альдегиды. Так, например, образуется продукт желтого цвета при взаимодействии анестезина с ванилином [15, 54]. Часто используется реакция конденсации с лигнином, содержащимся в неочищенной или газетной бумаге. Лигнин - составная часть растительных тканей лиственных (20-25%) и хвойных (до 35 %) пород. Это полимер, состоящий в основном из остатков, замещенных фенолоспиртов, которые соединены углерод-углеродными и простыми эфирными связями. В лигнине, главным образом, содержится 3-метокси-4-гидрокси коричный (кониферилловый) спирт, а также 3,5-диметокси-4-гидрокси коричный (синаповый), 3,5-диметокси-4-гидрокси бензиловый (сиреневый) и 4-гидрокси коричный (кумаровый) спирты [119].

Натрия диклофенак, вследствие особенности химической структуры, взаимодействует с ванадатом аммония в среде концентрированной серной кислоты и реактивом Марки с образованием цветных продуктов [20].

Соединения, являющиеся солями хлористоводородной кислоты, дают характерную реакцию на хлориды [73].

Для идентификации лекарственных средств используются спектральные и хроматографические методы анализа. Особенно широко при установлении подлинности применяется фотометрия, в частности УФ- и ИК-спектроскопия. Практически каждая ФС государственных фармакопей Российской Федерации

ХІІ и ХІІІ изданий включает испытания с установлением спектральных характеристик: количество максимум и минимумов светопоглощения, значения длин волн при экстремумах [106, 107, 108].

1.5. Использование объемных и физико-химических методов в количественном анализе лекарственных средств

В фармацевтическом анализе широко используется метод кислотно-основного титрования, так как многие лекарственные средства способны принимать участие в протолитическом взаимодействии с титрованными растворами кислот и щелочей. В процессе титрования изменяется рН среды, но не наблюдается визуально каких-либо внешних признаков. Поэтому для фиксирования эквивалентного взаимодействия протолитов чаще используют индикаторы, соответствующие предъявляемым к ним требованиям (фенолфталеин, метиловый оранжевый, метиловый красный) или потенциометрию. Методом нейтрализации в водной среде, определяют аминокислоты способом формольного титрования [114]. Применяют алкалиметрическое титрование глутаминовой кислоты по одной карбоксильной группе без добавления формальдегида [97]. К преимуществам метода нейтрализации можно отнести относительно невысокую стоимость титрантов, простоту и быстроту выполнения анализа, универсальность. Недостатком кислотно-основного титрования считается не селективность метода. Многие лекарственные формы содержат несколько компонентов, что вызывает затруднение определения какого-то одного вещества. Кроме того, анализ осуществляется по фармакологически не активной части молекулы лекарственного средства.

Для анализа лекарственных веществ, являющихся по своей химической природе первичными или вторичными ароматическими аминами, применим метод нитритометрии, основанный на реакции образования диазосоединений [67]. На анализ затрачивается много времени, что является недостатком, обусловленным особенностью протекания реакции диазотирования или

нитрозирования. Преимущество метода - селективность, анализ по фармакологически активной части молекулы. Нитритометрическое титрование применяется для количественного определения новокаина гидрохлорида [103], левомицетина [102], сульфадиметоксина и других сульфаниламидов [20, 104].

Известно большое количество реакций образования труднорастворимых электролитов, но только некоторые из них могут быть применены для количественного анализа, так как к ним предъявляется ряд общеизвестных требований, обеспечивающих точность определения. Наибольшее значение имеют реакции, основанные на осаждении малорастворимых солей серебра. Аргентометрия применяется в фармацевтическом анализе лекарственных средств, содержащих галогенид-ионы [15].

Все титриметрические методы анализа отличает простота, быстрота, точность их выполнения, а также отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании [140].

В фармацевтическом анализе из физико-химических методов широко применяется спектрофотометрия [10, 20, 137]. Для чего измеряют величину оптической плотности растворов, пропорциональную концентрации в определенной области подчинения основному закону светопоглощения [10, 55, 78]. При расчете концентрации анализируемого объекта применяются способы: сравнения оптических плотностей стандартного и исследуемого растворов; по значению молярного коэффициента поглощения; с помощью калибровочного графика. Чувствительность метода определяется способностью анализируемого вещества к поглощению электромагнитных волн, при этом предельные концентрации исследуемых объектов меньше, чем при объемных методах анализа и зависят от значения молярного коэффициента поглощения фотометрируемого соединения. Возможно и одновременное определение нескольких компонентов с использованием математических методов, когда перекрываются их спектры поглощения. В этом случае, в зависимости от числа компонентов, анализ проводится при нескольких длинах волн [91]. На сегодняшний день в фармации сложились следующие основные прикладные

направления использования спектрофотометрии: разработка и совершенствование способов обработки спектров, количественное определение органических веществ, контроль качества и стандартизация лекарственных препаратов [38].

Метод спектрофотометрии нашел широкое применение в практической сфере для анализа органических веществ, комплексных соединений, ионов металлов. В фармации, он применяется для количественного определения лекарственных средств в различных лекарственных формах и субстанциях [36, 50, 53, 79, 115], исследования биологически активных соединений (дитерпеновых кислот, тритерпеновых сапонинов, производных антраценов, полисахаридов, флаваноидов) в растительном и животном сырье [66, 92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1

Анализ литературных источников показал, что гель «Тизоль» является универсальной мазевой основой с ярко выраженной противовоспалительной и ттранскутанной активностью, способен к самоподдержанию микробиологической чистоты. Гель соответствует требованиям, предъявляемым к основам: химически индифферентен, обеспечивает биологическую доступность лекарственных средств, легко наносится и смывается с кожи и белья, микробиологически стабилен, водородный показатель среды основы ($\text{pH}=4,0-5,5$) близок к значениям pH среды поверхности кожи человека ($4,0-6,0$), обладает оптимальными потребительскими характеристиками.

Наличие атома комплексообразователя титана (IV) в Тизоле, образующего связи с глицерином и водой, определяет гелевую структуру, обеспечивая хорошую проводимость лекарственных средств через кожу и слизистые.

Описанные свойства Тизоля используют врачи различных специальностей Уральского федерального округа, предлагая комбинировать гель с разнообразными лекарственными средствами (антибиотики,

противовоспалительные, противомикробные, анестетики и др.). Создание таких прописей с целью внедрения в медицинскую практику требует разработки технологии получения и способов качественного и количественного анализа ингредиентов лекарственных мазей. Перспективными являются исследования в области анализа местных анестетиков и их комбинаций с противовоспалительными препаратами в мазях на основе геля «Тизоль». Подобные исследования в доступной литературе нами не обнаружено.

Местные анестетики - это перспективные для применения в медицинской практике соединения. Они являются высокоэффективным средством защиты организма от хирургической травмы, и при этом не обладают недостатками наркотических анальгетиков и препаратов для общего наркоза. Данную группу препаратов применяют в виде растворов, аэрозолей, глазных капель, мазей и суппозиториев, при этом используются достаточно высокие концентрации лекарственных веществ, что может спровоцировать развитие побочных реакций, увеличивает стоимость курса терапии, и в целом снижает ее качество. Следовательно, необходимо внедрять в практику новые более эффективные и безопасные лекарственные формы.

Наибольшей угрозой качеству жизни человека во всем мире являются болевые синдромы различного генеза. Натрия диклофенак является лекарственным средством с уникальным, многогранным механизмом действия, что обуславливает его широкое применение в медицине. По совокупности показателей противовоспалительной и анальгетической активности, а также по частоте и выраженности побочных эффектов, это лекарственное средство является «золотым стандартом» НПВП. Поэтому представляет интерес комбинированное сочетание в лекарственной форме анестетика и натрия диклофенака.

Одним из перспективных направлений в создании обезболивающих средств является использование инновационной мазевой основы - глицерогидрогеля титана, обладающей собственным противовоспалительным и анальгетическим действием, позволяющей уменьшить концентрацию

лекарственных средств и минимизировать риск развития нежелательных побочных эффектов.

Создание новых лекарственных форм должно сопровождаться разработкой способов установления качества их изготовления. В настоящее время спектрофотометрия благодаря высокой чувствительности, точности определения, скорости выполнения и малой трудоемкости является перспективным методом фармацевтического анализа. В тоже время в условиях аптечных организаций остаются востребованными классические методы качественного и количественного определения лекарственных средств, не требующие наличия дорогостоящего оборудования, дефицитных реактивов и специальной подготовки персонала.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базах федеральных государственных бюджетных образовательных учреждений высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» и «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.1. Объекты исследования

В работе использованы фармацевтические субстанции соответствующие нормативной документации по всем показателям.

Анестезин (рис 2.1) - белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса [105]. Вызывает на языке чувство онемения. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в жирных маслах и разведенной хлористоводородной кислоте. Содержание не менее 99,5 %.

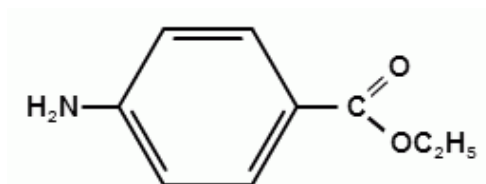


Рисунок 2.1 - Анестезин (этиловый эфир п-аминобензойной кислоты)

Артикаина гидрохлорид (рис. 2.2) - белый и белый с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок [101]. Легко растворим в воде, этиловом спирте 96,0 %, мало растворим в ацетоне. Содержание не менее 98,5 %.

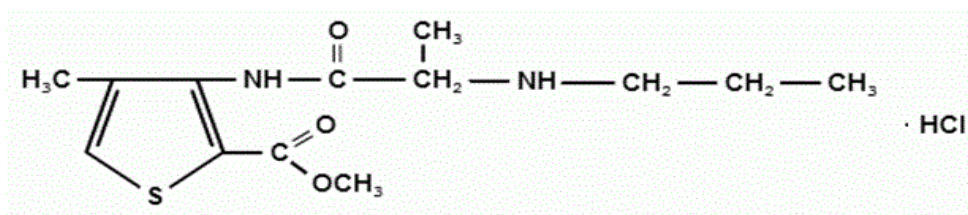


Рисунок 2.2 - Артикаина гидрохлорид (метил {4-метил-3-[(2RS)-2-(пропиламино)пропанамидо]тиофен-2-карбоксилата} гидрохлорид)

Дикаина гидрохлорид (рис. 2.3) - белый кристаллический порошок без запаха [109]. Легко растворим в воде и этиловом спирте, трудно растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире. Содержание не менее 99,5 %.

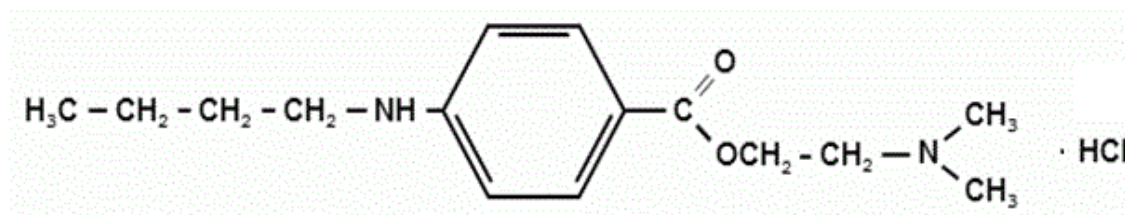


Рисунок 2.3 - Дикаина гидрохлорида (β-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид)

Лидокаина гидрохлорид (рис 2.4) - белый кристаллический порошок [62]. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этиловом спирте 96,0 %. Содержание не менее 99,0%.

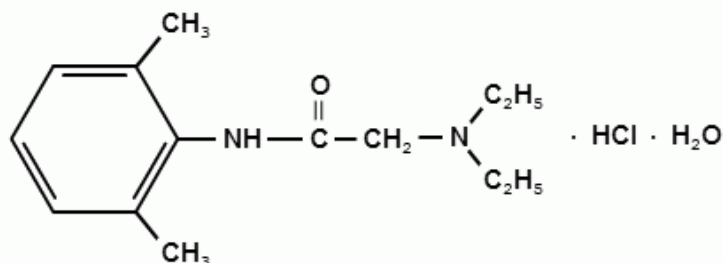


Рисунок 2.4 - Лидокаина гидрохлорид (N-(2,6-диметилфенил)-2-(диэтиламино)ацетамида гидрохлорид моногидрат)

Новокаина гидрохлорид (рис 2.5) - белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы [51]. Очень легко растворим в воде, растворим в этиловом спирте 96,0 %, мало растворим в хлороформе. Содержание не менее 99,5 %.

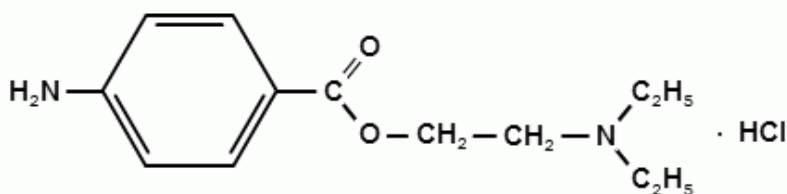


Рисунок 2.5 - Новокаина гидрохлорид ([2-(диэтиламино)этил]-4-аминобензоата гидрохлорид)

Тримекаина гидрохлорид (рис 2.6) - белый кристаллический порошок [76]. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этиловом спирте спирте 96,0 %. Содержание не менее 99,5 %.

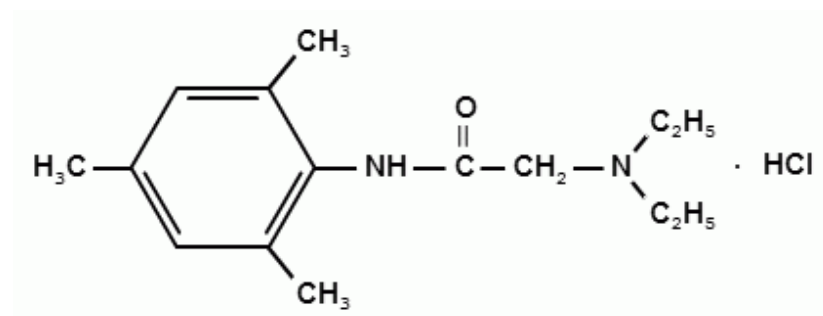


Рисунок 2.6 - Тримекаина гидрохлорид (N-(2,4,6-триметилфенил)-2-(диэтиламино)ацетамида гидрохлорид)

Натрия диклофенак (рис 2.7) - от белого до слабо желтого цвета кристаллический порошок [52]. Легко растворим в метаноле, растворим в этиловом спирте 96,0 %, умеренно растворим в воде, мало растворим в ацетоне. Содержание не менее 99,0 %.

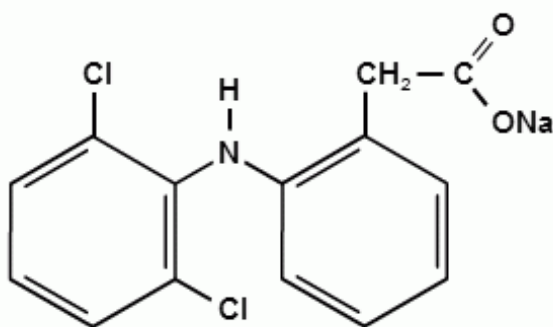


Рисунок 2.7 - Натрия диклофенак (натриевая соль [2-(2,6-дихлорфениламино)фенил]уксусной кислоты)

Тизоль ($\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : 40\text{H}_2\text{O}$) - густая, непрозрачная, не текучая масса белого цвета с сероватым оттенком, со слабым специфическим запахом [110]. Образует мутные растворы с водой (соотношение от 1:1 до 1:10),

этиловым спиртом (соотношение от 1:1 до 1:3), глицерином (соотношение от 1:1 до 1:100).

Таблица 2.1 - 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

2.2. Приборы и оборудование

1. Спектрофотометр СФ-2000.
2. Спектрофотометр СФ-26.
3. Весы аналитические GR-120 (A&D, Япония).
4. pH-метр pH-150МИ.
5. Ультратермостат УТ-15.
6. Печь муфельная ПМ-10.
7. Вискозиметр ротационный BROOKFIELD-LVDV 2+ Pro (Brookfield, США).
8. Рефрактометр ИРФ-454БМ.
9. Баня водяная с электроподогревом.

10. Вискозиметр капиллярный ВПЖ-2, $d = 0,73$ мм.
11. Магнитная мешалка ММЗМ.
12. Электротермометр медицинский ТПЭМ-1.
13. Пикнометр объемом 10 мл.
14. Колба мерная вместимостью 10, 20, 25, 50, 100, 1000 мл.
15. Колба для титрования объемом 25, 50 мл.
16. Цилиндр на 10, 50 мл.
17. Стакан лабораторный вместимостью 25, 50 мл.
18. Микробюретка на 5 мл.
19. Пипетка градуированная объемом 1, 2, 5, 10, 25 мл.
20. Чашка Петри стеклянная 100*20 мм.
21. Ступка и пестик фарфоровые.
22. Фильтр бумажный, сорт синяя лента.
23. Стекло часовое.
24. Пробирка.

2.3. Реактивы

1. β -нафтола щелочной раствор 2,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1282).
2. Азотная кислота концентрированная (ГФ XIII, т. 1, стр. 1083).
3. Азотная кислота разведенная 16,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1086).
4. Аммиака раствор концентрированный 25,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1097).
5. Аммония ванадата раствор 0,5% в серной кислоте концентрированной (ГФ XIII, т. 1, стр. 1100).
6. Бромная вода (ГФ XIII, т. 1, стр. 1121).
7. Ванилина раствор в хлористоводородной кислоте (ГФ XIII, т. 1, стр. 1130).
8. Вода очищенная (ГФ XIII, т. 3, стр. 300).
9. Водорода пероксид (ГФ XIII, т. 1, стр. 1133).
10. Водорода пероксида раствор разведенный (ГФ XIII, т. 1, стр. 1133).

11. Гексацианоферрат (III) калия (ГФ XIII, т. 1, стр. 1202).
12. Гидроксихинолин (ГФ XIII, т. 1, стр. 1140).
13. Диметиламинобензальдегида раствор 2,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1156).
14. Железа (III) хлорид (ГФ XIII, т. 1, стр. 1179).
15. Йода раствор (ГФ XIII, т. 1, стр. 1185).
16. Калия тетрайодомеркурата (II) раствор (ГФ XIII, т. 1, стр. 1200).
17. Калия бромат (ГФ XIII, т. 1, стр. 1419).
18. Калия бромиды раствор (ГФ XIII, т. 1, стр. 1192).
19. Калия дихромат (ГФ XIII, т. 1, стр. 1195).
20. Калия перманганат (ГФ XIII, т. 1, стр. 1198).
21. Люголя раствор (ГФ XIII, т. 1, стр. 1230).
22. Меди (II) сульфата раствор 10,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1236).
23. Натрия гидроксида раствор 10,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1264).
24. Реактив Драгендорфа (ГФ XIII, т. 1, стр. 1308).
25. Реактив Майера (ГФ XIII, т. 1, стр. 1308).
26. Салициловая кислота (ГФ XIII, т. 1, стр. 1316).
27. Свинца (II) ацетата раствор 10,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1318).
28. Серебра нитрата аммиачный раствор 2,5 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1320).
29. Серная кислота разведенная 9,8 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1322).
30. Спирт этиловый 95,0 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1335).
31. Фосфорновольфрамовая кислота (ГФ XIII, т. 1, стр. 1380).
32. Фосфорномолибденовая кислота (ГФ XIII, т. 1, стр. 1380).
33. Хлорамина раствор (ГФ XIII, т. 1, стр. 1388).
34. Хлористоводородная кислота разведенная 8,3 % (ГФ XIII, т. 1, стр. 1389).
35. Цинк (ГФ XIII, т. 1, стр. 1401).
36. Эфир (ГФ XIII, т. 1, стр. 1413)

Титрованные растворы:

1. 0,01; 0,02 моль/л раствор натрия гидроксида (ГФ XIII, т. 1, стр. 1435).

2. 0,01; 0,02; 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты (ГФ XIII, т. 1, стр. 1446, ГФ X, стр. 833).
3. 0,02 моль/л раствор серебра нитрата (ГФ X, стр. 842).
4. 0,1 моль/л раствора натрия нитрита (ГФ XIII, т. 1, стр. 1437).

Индикаторы:

1. Бромфеноловый синий (ГФ XIII, т. 1, стр. 1125).
2. Калия хромат (ГФ XIII, т. 1, стр. 1203).
3. Метиленовый синий (ГФ XIII, т. 1, стр. 1246).
4. Метиловый оранжевый (ГФ XIII, т. 1, стр. 1251).
5. Тропеолин ОО (ГФ XIII, т. 1, стр. 1363).
6. Фенолфталеин (ГФ XIII, т. 1, стр. 1375).

2.4. Методы исследования

Определение рН. Анализ проводили согласно ГФ XIII [69]. Измерение водородного показателя, характеризующего концентрацию ионов водорода в исследуемой мази проводили потенциометрически, измеряя электродвижущую силу электродной системы, с помощью прибора рН-150МИ и комбинированного электрода ЭСК-10603 со встроенным хлорсеребряным электродом сравнения.

Определение относительной вязкости и показателя преломления лекарственных форм. При установлении относительной вязкости и показателей преломления мазей руководствовались требованиями Государственной фармакопеи XIII Российской Федерации [70, 71]. В работе использовали вискозиметр марки ВПЖ-2 с диаметром капилляра 0,73 мм и рефрактометр ИРФ-454БМ. Относительную вязкость мазей рассчитывали по формулам, приведенным в ГФ XIII РФ.

Анализ содержания тяжелых металлов. Определение тяжелых металлов проводили по методике, описанной в ГФ XIII [74]. Исследование основано на образовании окрашенных сульфидов свинца, ртути, висмута, сурьмы, олова, серебра, меди и других металлов. В качестве реактива на

сульфиды использовали 2,0 % раствор сульфида натрия, эталона - стандартный раствор свинца-иона в концентрации 5,0 мкг/мл, полученные из нитрата свинца.

Метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Динамику высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм изучали методом диффузии через полупроницаемую мембрану, на аппарате Кривчинского [22, 32, 49]. В качестве мембраны использовали целлофановую пленку марки «Купрофан» с размером пор 100 мкм. Диализной средой была вода очищенная (30,0 мл), поддерживалась постоянная температура 37 °С. Отбирали по 5 мл диализата через 60, 120, 180 ... 480 мин., и переносили его в мерные колбы емкостью 25 мл, объем которых доводили этанолом до метки. Отобранные для анализа пробы восполняли аналогичными объемами диализной среды. Количество высвобожденных лекарственных средств определяли методом спектрофотометрии, при аналитических длинах волн.

Метод диффузии в агаровый гель. Агаровый гель, приготовленный согласно ГФ Х (стр. 866), разливали в одинаковые пробирки и чашки Петри, и оставляли для формирования при комнатной температуре на 24 часа. Навеску лекарственной формы вносили в верхнюю часть пробирок, в качестве индикаторов высвобождения использовались: железо(III)-салициловый, салициловый и пероксидный. Измерения степени диффузии в агар осуществляли через равные промежутки времени в течение 72 часов [49].

В чашках Петри (А), в качестве индикатора, агаровый гель содержал 3,0% пероксид водорода, а в других чашках (Б) находился чистый гель. Во всех чашках, цилиндром вырезали лунки, в которые вносили навеску исследуемой мягкой лекарственной формы. В стандартных образцах (А) наблюдали образование цветных зон комплексных соединений титана (IV) и пероксида водорода. Зоны, располагались в виде колец на расстоянии от центра лунок. Длину радиусов измеряли миллиметровой бумагой с периодичностью через 2, 4, 6 часов. По найденным значениям радиусов стандартных образцов (А), на чашках Петри с чистым гелем отмеряли от центра аналогичные расстояния (Б).

Скальпелем вырезали гель в виде параллелепипеда размером около 0,5 x 1,5 x 0,5 см и после экстракции, проводили реакции идентификации компонентов лекарственной формы.

Определение структурно-механических свойств. Анализ осуществляли с использованием ротационного «BROOKFIELD-LVDV 2+ Pro» (Brookfield, США). Анализируемый образец в количестве около 10 см³ помещали в резервуар. Проводили по три параллельных измерения, при температуре в лаборатории 25° С. Скорость вращения последовательно изменяли от 0,01 до 7,0 с⁻¹ (по 17 значениям скоростей). После достижения максимального касательного напряжения сдвига уменьшали скорость до минимума [32, 48, 49]. Полученные данные обрабатывали с применением пакета MS Office и строили графики зависимости эффективной вязкости от скорости сдвига и скорости сдвига от напряжения сдвига.

Определение осмотической активности. Осмотическую активность изучали с помощью прибора для диализа по Кривчинскому. Навеску мази наносили на внутреннюю часть целлофановой пленки, которую прикрепляли к диализной трубке и взвешивали. Затем трубку переносили в камеру для диализа и установку термостатировали при температуре 37° С. Взвешивание диализатора с исследуемой мазью и поглощенной водой, с точностью до 0,01 г, проводили через 1 час. Увеличение массы диализной трубки свидетельствовало о количестве поглощенной воды. Опыты проводили до установления постоянной массы исследуемой системы. Массовую долю поглощенной воды выражали в процентах к первоначальной массе.

Установление сроков годности. Изучение сроков годности проводили на примере трехкомпонентной системы «Лидодиклозоль». Готовили три серии мазей, которые хранились в защищенном от света месте при температуре 8 - 15°С. Стабильность образцов оценивали через 6, 12, 18, 24 месяца хранения, по показателям: внешний вид, pH мази, подлинность и количественное содержание лекарственных средств.

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области. Метод применяли для подтверждения подлинности, количественного определения и оценки высвобождения лекарственных средств из основы. Анализ проводили согласно ГФ XIII [72] с использованием отечественных спектрофотометров СФ-2000 и СФ-26, в кварцевых кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм.

Подлинность устанавливали, сравнивая спектры анализируемых веществ со спектрами стандартных образцов, и по оптическим характеристикам. В качестве растворителей использовали 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, 0,1 моль/л раствор гидроксида натрия, спирт этиловый, воду очищенную.

При выборе аналитических длин волн за основу принимали максимум светопоглощения лекарственных средств для двухкомпонентных прописей, а для трехкомпонентных систем - вблизи максимумов и минимумов на кривых зависимости разницы и отношения молярных коэффициентов светопоглощения двух исследуемых веществ от длины волны.

Объемные методы анализа. Объекты исследования, за исключением анестезина, являются солями органического основания и минеральной кислоты, а в случае натрия диклофенака - органической кислоты и основания. При количественном определении данных лекарственных средств применяли кислотно-основное титрование. Анестетики гидрохлориды титровали стандартным 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора фенолфталеина. Для натрия диклофенака использовали 0,02 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, индикаторы метиловый оранжевый и бромфеноловый синий, предварительно установив значение константы ионизации потенциометрически [4]. В качестве индикаторного применяли стеклянный мембранный электрод, а электрода сравнения – хлорсеребряный. Анализ лекарственных средств гидрохлоридов также проводили с применением метода аргентометрии [130, 136], используя в качестве титранта 0,02 моль/л раствор нитрата серебра, индикатора - хромат калия. Анестезин, содержащий первичную ароматическую аминогруппу, количественно определяли методом

нитритометрии по известной методике, изложенной в ГФ XIII [75], в качестве индикатора использовали тропеолин 00. Для анализа анестезина в присутствии новокаина гидрохлорида нитритометрическим способом применяли смесь индикаторов метиленового синего и тропеолина 00.

Биологические методы. Исследования проводились на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России под руководством и с участием д.м.н., профессора Ларионова Леонида Петровича. Фармакологические свойства лекарственной формы «Лидодиклозоль» изучали на моделях воспаления и термического ожога [25]. Исследования проводили согласно методическим рекомендациям Министерства здравоохранения, приведенным в монографии под редакцией А.Н. Миронова [84]. Всех животных содержали в стандартных условиях вивария на рационе в соответствии с Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003г. Лабораторные животные в виварии находились в условиях естественного освещения при свободном доступе к корму и воде. Исследования проводили в соответствии с утвержденным национальным стандартом РФ от 01 марта 2010 года - ГОСТ Р-53434-2009. Обращение с животными в процессе эксперимента соответствовало международным биоэтическим нормам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (European Convention, Strasbourg, 1986). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Методы математической статистики. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили согласно требованиям ГФ XIII [68], с применением ЭВМ и пакета приложений MS Office, с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата ($M \pm m$) и непарного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

3.1. Изучение физико-химических параметров мазей

Физико-химические параметры мазей изучали согласно Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ-ХП, т. 1) и фармакопейной статьи предприятия «Тизоль гель» (ФСП 42-3157-06). Определяли рН среды, относительную вязкость, наличие тяжелых металлов и показатель преломления.

3.1.1. Определение рН среды

Исследования проводили в химической лаборатории при температуре 21°C. Измеряли значения рН среды непосредственно мягких лекарственных форм, а также водных извлечений из мазей. Средние значения рН среды из пяти параллельных опытов представлены в таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1 - Физико-химические параметры мазей с анестетиками

№ п/п	Лекарственная форма	рН	n	t, c	ρ	$\eta_{\text{отн}}$
1	Анестезоль	4,66	1,385	55,1	1,099	1,96
2	Артизоль	4,24	1,387	63,1	1,112	2,27
3	Диказоль	4,38	1,381	53,3	1,101	1,90
4	Лидозоль	4,27	1,383	56,5	1,100	2,01
5	Новозоль	4,26	1,386	59,9	1,105	2,14
6	Тримезоль	4,22	1,383	58,1	1,083	2,04
7	Новоанезоль	4,29	1,387	57,4	1,103	2,05

Из таблиц 3.1 и 3.2 видно, что значения рН среды изучаемых мазей находится в пределе 4,22 - 5,37. Водородный показатель у лекарственных форм, содержащих натрия диклофенак, смещен в щелочную среду по сравнению с двухкомпонентными системами, содержащими только анестетики. Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что мази, изготовленные на основе геля «Тизоль», не требуют корректировки значения рН, так как их

водородный показатель соответствует кислотности поверхности кожи, величина которого находится в пределе 4,0 - 6,0.

Таблица 3.2 - Физико-химические параметры трехкомпонентных мазей с анестетиками и натрия диклофенаком

№ п/п	Лекарственная форма	pH	n	t, c	ρ	$\eta_{отн}$
1	Анедиклозоль	5,23	1,372	62,9	1,069	1,78
2	Артидиклозоль	5,06	1,371	61,6	1,065	1,73
3	Дидиклозоль	5,37	1,370	59,2	1,065	1,67
4	Лидодиклозоль	5,27	1,369	63,6	1,056	1,77
5	Новодиклозоль	5,34	1,370	63,1	1,062	1,77
6	Тридиклозоль	4,93	1,369	61,7	1,069	1,74

Нами определены показатели концентрации ионов водорода искусственных смесей, полученных растворением лекарственных средств, входящих в состав изучаемых прописей, в водно-этанольном растворе (1:1), заменяющем мазевую основу. Для достоверности проводили пять параллельных опытов по установлению значений pH среды растворов. Результаты исследований приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - 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

Проведено сравнение величин показателей концентрации ионов водорода водно-этанольных растворов искусственных смесей со значениями pH среды вытяжек из мазей, полученных в аналогичных условиях и концентрациях после многократного их перемешивания (табл. 3.3). Установлено, что кислотность вытяжек из мазей находится в пределах водородных показателей водно-спиртовых растворов искусственных смесей. Это свидетельствует о том, что лекарственные средства 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.

3.1.2. Определение относительной вязкости и показателя преломления мазей

Установление относительной вязкости и показателей преломления мазей проводили по Государственной фармакопее XIII Российской Федерации. Ввиду того, что для определения вязкости предлагаются капиллярные вискозиметры, готовили растворы лекарственных форм. По предварительным данным нами установлено, что гель «Тизоль» растворяется в разбавленных серной, азотной, хлористоводородной кислотах и легко растворим в растворах щелочей. Лекарственные средства, находящиеся в мази, растворяются в спирте этиловом 95 %, кислотах и в спирто-щелочной среде в соотношении от 1:1 до 1:10.

Исходный раствор получали растворением 10,0 г мази в 20 мл растворителя, который использовали для определения относительной вязкости ($\eta_{\text{отн}}$) и показателя преломления (n). Применяли вискозиметр марки ВПЖ-2 с диаметром капилляра 0,73 мм, диапазоном измерения вязкости от 6 до 30 мм²/с и рефрактометр ИРФ-454БМ.

Ввиду того, что изучаемые лекарственные средства имеют различную химическую структуру, для растворения мазей выбраны две системы растворителей. При исследовании двухкомпонентных систем использовали хлористоводородную кислоту разведенную 8,3 %. Трехкомпонентные мази

растворяли в смеси раствор гидроксида натрия 10 % - аммиака раствор концентрированный 25 % в объемном соотношении 1:1. Результаты определения относительной вязкости и показателей преломления приведены в таблицах 3.1 и 3.2.

3.1.3. Испытания на присутствие примесей тяжелых металлов

Тяжелые металлы определяли не из сульфатной золы, в виду того, что ионы титана (IV), находящиеся в геле «Тизоль», не образуют цветных осадков и комплексных соединений с сульфидом натрия, мазевая основа растворяется в растворах щелочей, а ингредиенты мази - в спирто-щелочных смесях с образованием прозрачных бесцветных растворов.

При проведении исследования 1,0 г мази растворяли в 7 мл 2 моль/л раствора гидроксида натрия и прибавляли 3 мл этанола для растворения ингредиентов прописи. Далее испытание осуществляли по методике, описанной в фармакопее. Цвет исследуемого образца не превышает окраску раствора сравнения (2 мл эталона с 5 мкг/мл свинца-иона, 3 мл этилового спирта и воды 5 мл). Содержание тяжелых металлов в лекарственной форме не превышает 0,002 %.

3.2. Эксплуатационно-потребительские характеристики

Качество лекарственных мазей оценивали по таким параметрам, как реологические свойства, транскутанная и осмотическая активность.

3.2.1. Реологические свойства

Важными эксплуатационно-потребительскими характеристиками мягких лекарственных форм являются реологические параметры. Они применяются для относительной оценки степени структурообразовательных процессов в дисперсной системе, характеризуют намазываемость и распределение мазей на поверхности, способность к наполнению туб при фасовке, выдавливаемость из них.

Реологические свойства исследуемых мазей, изготовленных на основе геля «Тизоль», изучали на примере мягкой лекарственной формы «Лидодиклозоль» по методикам, приведенным в главе 2.

Результаты исследования показали, что эффективная вязкость изучаемых образцов постепенно уменьшается с увеличением скорости сдвига, имея при этом не линейный характер (рис. 3.1, 3.2). Данная зависимость присуща для систем с пластическим типом течения и характеризует мазь «Лидодиклозоль» и контрольный гель, как структурированные дисперсные системы, не подчиняющиеся закону Ньютона и относящиеся к неньютоновским жидкостям. Следовательно, использование в качестве основы геля «Тизоль» при разработке мягких лекарственных форм наружного применения обеспечит более легкое и равномерное распределение изучаемых мазей на поверхности кожи.

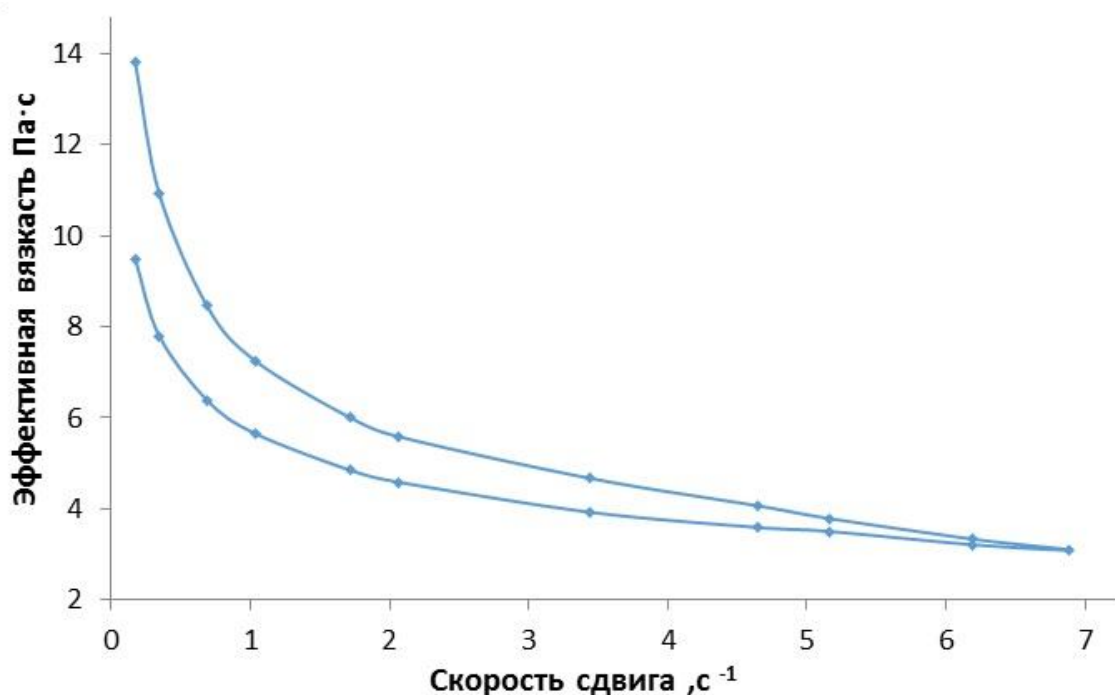


Рисунок 3.1 - Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига для мази «Лидодиклозоль»

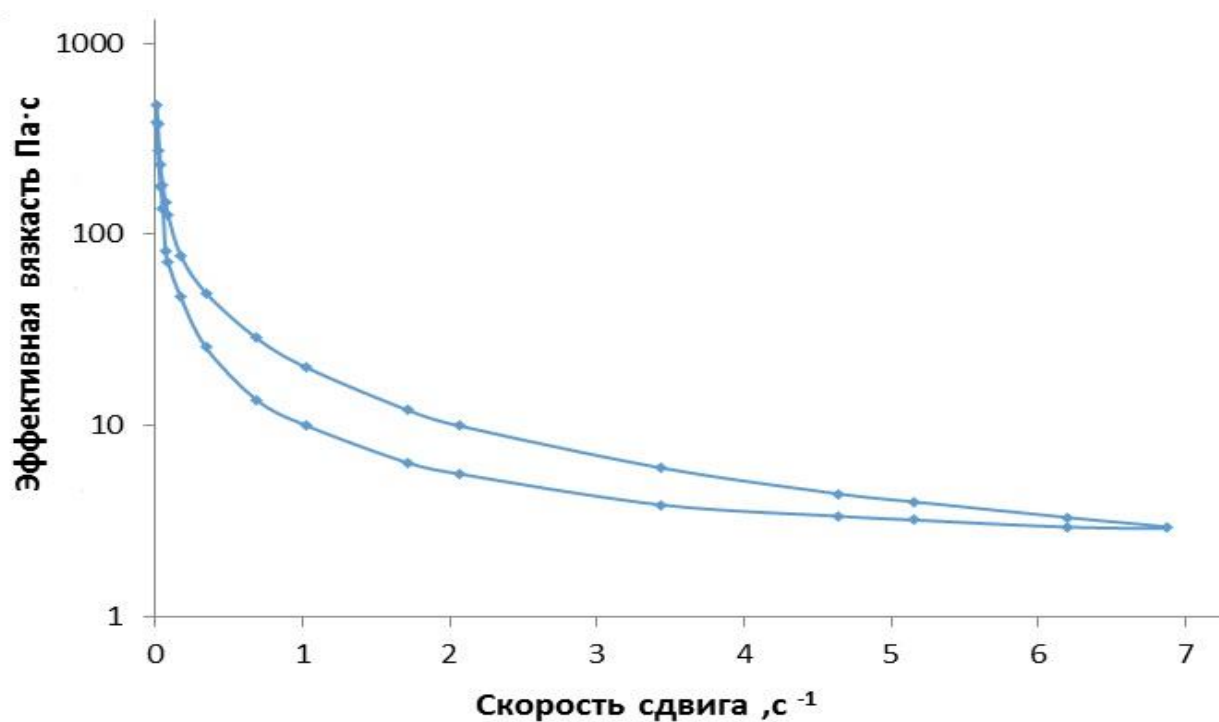


Рисунок 3.2 - Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига для геля «Тизоль»

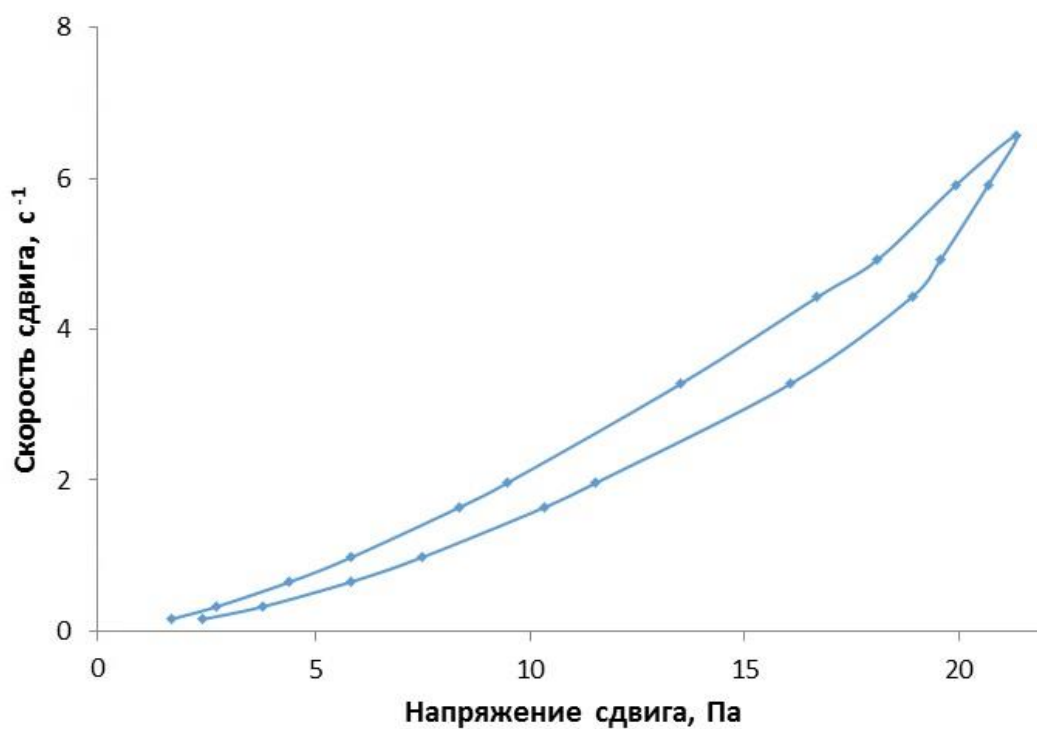


Рисунок 3.3 - Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для мази «Лидодиклозол»

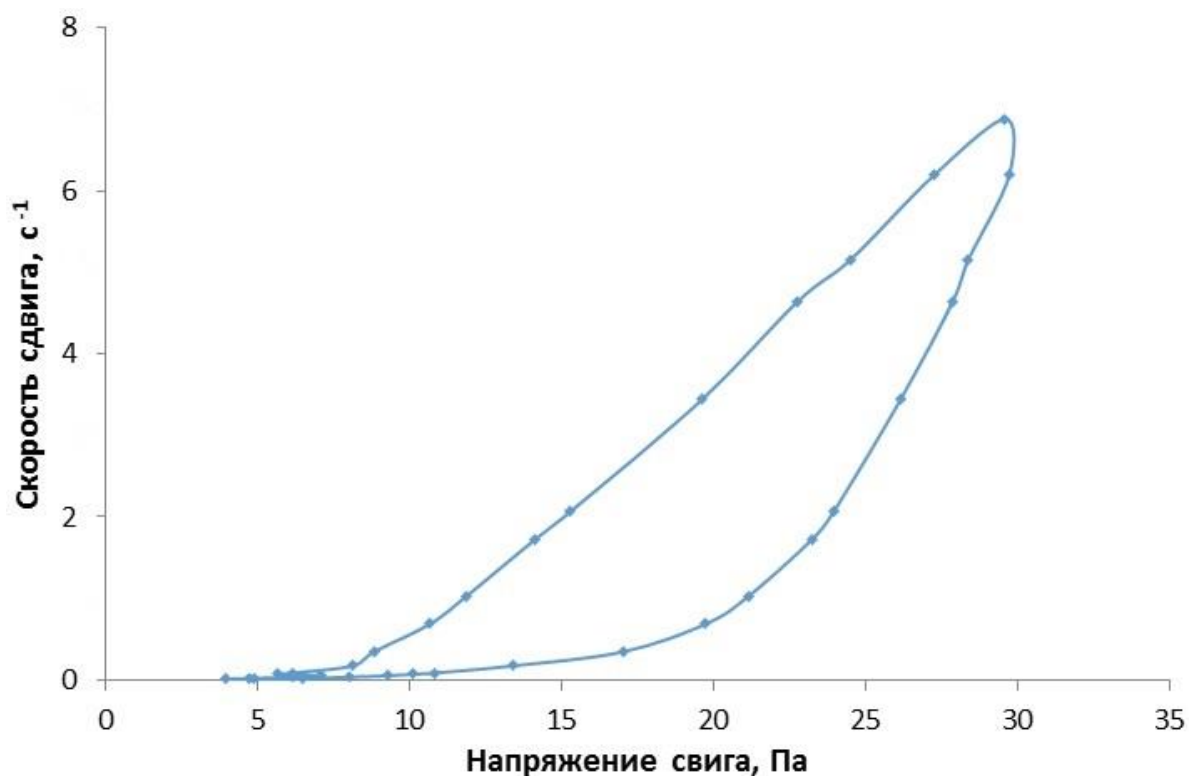


Рисунок 3.4 - Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для геля «Тизоль»

Согласно полученных данных мазь «Лидодиклозоль» и гель «Тизоль» обладают псевдопластическими свойствами, на что указывает зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига. При графическом изображении в указанных координатах восходящие кривые, приведенные на рисунках 3.3 и 3.4, характеризуют разрушение систем, нисходящие - восстановление структуры. Кривые не совпадают, и образуют петлю гистерезиса. Восходящая кривая петли указывает на снижение структурной вязкости из-за разрушения структуры изучаемых образцов. Нисходящая кривая отражает определенное равновесное состояние, в котором находятся системы после разрушения. Наличие восходящих и нисходящих кривых, образующих петлю гистерезиса указывает на то, что лекарственная форма и мазевая основа обладают тиксотропными свойствами, относятся к жидкостям с неньютоновским типом течения. Это обуславливает хорошую намазываемость и способность к выдавливанию из туб.

Таким образом, значения эффективной вязкости для изучаемой мази «Лидодиклозоль» при указанных выше скоростях сдвига, меняется в диапазоне от 3,1 до 13,8 Па·с. Это соответствует допустимым нормам: 0,34 - 108 Па·с в диапазоне скоростей сдвига 1,5 - 1312 с⁻¹. Лекарственная форма обладает тиксотропностью, относится к неньютоновским жидкостям и характеризуется оптимальными эксплуатационно-потребительскими свойствами. Полученные результаты не противоречат литературным данным по структурообразованию подобных соединений.

3.2.2. Транскутанная активность

Важным показателем качества мазей является возможность обеспечивать биологическую доступность лекарственного вещества. Практически необходимо оценивать способность фармакологически активного соединения к высвобождению из мазовой основы, его резорбцию через кожу. О данных свойствах можно судить по результатам исследования *in vitro*. Для этого могут быть пригодны модельные опыты диффузии лекарственных средств из основы через полупроницаемые мембраны и в агаровый гель.

3.2.2.1. Способ диализа по Кривчинскому

Исследования проводили на примере мази «Лидодиклозоль», приготовленной на геле «Тизоль» и дифильной основе (вазелин - ланолин в соотношении 1:1). Динамику высвобождения натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида из каждой мазовой основы определяли способом равновесного диализа по Кривчинскому с помощью установки, схема которой приведена на рисунке 3.5.

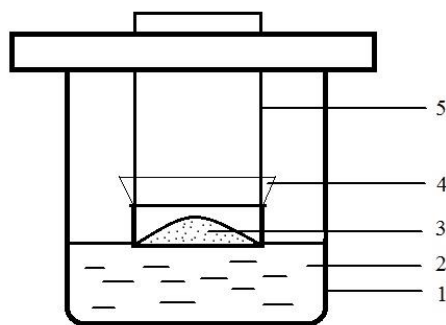


Рисунок 3.5 - Схема аппарата по Кривчинскому:

1 - камера для диализа; 2 - диализная среда; 3 - исследуемая лекарственная форма; 4 - полупроницаемая мембрана; 5 - диализатор

Длительность диализа по высвобождению лекарственных средств составляла 8 часов. Измеряли оптические плотности растворов диализатов в оптимальных условиях (глава 4) при длинах волн 230 нм и 282 нм с помощью спектрофотометра СФ-26 в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Опыты проводили с четырехкратными повторениями на двух навесках мази. Полученные данные усредняли.

Молярные концентрации натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида рассчитывали по способу К. Фирордта, используя видоизмененную систему уравнений $A(230) = \varepsilon_1(230) \cdot C_1 + \varepsilon_2(230) \cdot C_2$; $A(282) = \varepsilon_2(282) \cdot C_2$:

$$C_1 = \frac{A(\lambda_1) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot C_2}{\varepsilon_1(\lambda_1)} = \frac{A(230) - \varepsilon_2(230) \cdot C_2}{\varepsilon_1(230)}$$

$$C_2 = \frac{A(\lambda_2)}{\varepsilon_2(\lambda_2)} = \frac{A(282)}{\varepsilon_2(282)} ,$$

где: A - оптическая плотность;

C_1 , $\varepsilon_1(230)$ - молярные концентрация и коэффициент поглощения раствора лидокаина гидрохлорида;

C_2 , $\varepsilon_2(230)$, $\varepsilon_2(282)$ - молярные концентрация и коэффициенты поглощения раствора натрия диклофенака.

Содержание лекарственных средств в граммах находили по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot V_1 \cdot 1000} ,$$

где: $V(\text{общ})$ - объем диализата (30 мл);

a (мази) - навеска лекарственной формы, г;

V_1, V_2 - фактор разведения (5 мл и 25 мл, соответственно);

P - масса лекарственной формы (10 г);

$M(\text{преп})$ - молярная масса лидокаина гидрохлорида (288,82 г/моль) и натрия диклофенака (318,14 г/моль);

$C(\text{преп})$ - концентрация лекарственного средства, моль/л.

Результаты исследований по определению содержания лекарственных средств, перешедших из мази «Лидодиклозоль», приготовленной на геле «Тизоль», в диализную среду за определенные промежутки времени приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Результаты анализа лекарственных средств в диализате

Время, мин.	А (230)	А (282)	Концентрация, моль/л		Содержание, г	
			диклоф.	лидок.	диклоф.	лидок.
30	0,145	0,045	$3,31 \cdot 10^{-6}$	$2,44 \cdot 10^{-5}$	0,003	0,021
60	0,19	0,06	$4,41 \cdot 10^{-6}$	$3,18 \cdot 10^{-5}$	0,004	0,027
120	0,28	0,105	$7,72 \cdot 10^{-6}$	$4,31 \cdot 10^{-5}$	0,007	0,037
180	0,32	0,12	$8,82 \cdot 10^{-6}$	$4,93 \cdot 10^{-5}$	0,008	0,042
240	0,34	0,13	$9,56 \cdot 10^{-6}$	$5,18 \cdot 10^{-5}$	0,009	0,045
300	0,30	0,12	$8,82 \cdot 10^{-6}$	$4,45 \cdot 10^{-5}$	0,008	0,038
360	0,28	0,12	$8,82 \cdot 10^{-6}$	$3,98 \cdot 10^{-5}$	0,008	0,034
420	0,25	0,12	$8,81 \cdot 10^{-6}$	$3,26 \cdot 10^{-5}$	0,008	0,028
480	0,21	0,12	$8,81 \cdot 10^{-6}$	$2,78 \cdot 10^{-5}$	0,008	0,020

По полученным данным опытов изучали, через равные промежутки времени, динамику высвобождения в диализную среду лидокаина гидрохлорида и натрия диклофенака (W , %) из мазей, приготовленных на ланолин-вазелиновой основе и геле «Тизоль» (рис. 3.6).

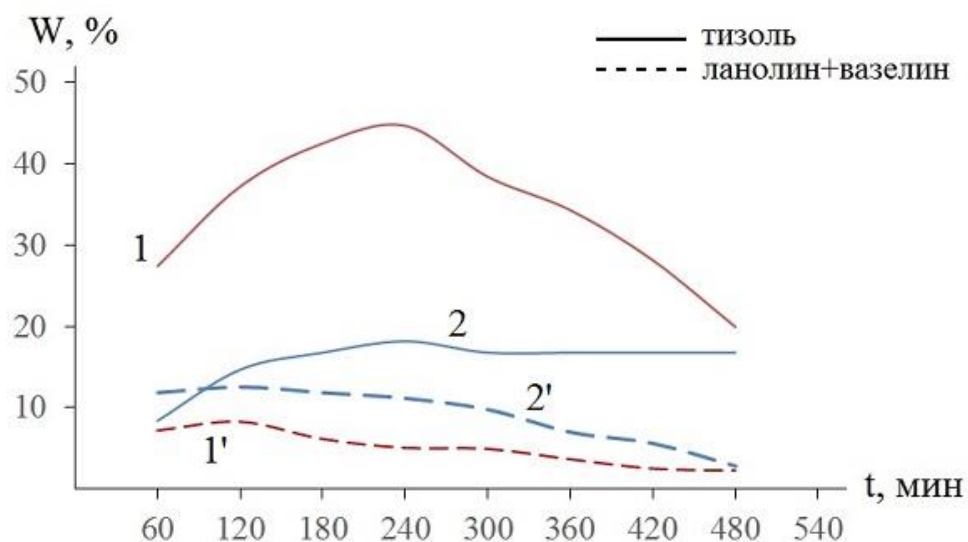


Рисунок 3.6 - Динамика высвобождения лекарственных средств из мазей:

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

Высвобождение лекарственных средств из мазей зависит от природы фармакологически активного вещества и транскутанного проводника (основы). Графики зависимости высвобождения натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в процентах из мази (рис. 3.6, кривые 1 и 2) от времени диализа в минутах представляют собой кривые с максимумом. Как показали экспериментальные данные, терапевтический эффект может достигаться через 30 минут после нанесения мази «Лидодиклозоль». При этом высвобождается из основы 6,2 % натрия диклофенака и 21,0 % лидокаина гидрохлорида. Максимальная концентрация лекарственных средств в диализном растворе наблюдается через 4 часа. Дальнейшее повышение времени диализа приводит к постоянной скорости высвобождения натрия диклофенака и уменьшению - для лидокаина гидрохлорида. Скорость высвобождения лидокаина гидрохлорида из основы, по сравнению с натрия диклофенаком, превосходит примерно в 2,5 раза. Постоянство высвобождения натрия диклофенака из основы представляет практический интерес, потому что этим обеспечивается длительное противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие.

При проведении опытов по высвобождению лекарственных средств из дифильной основы установлено уменьшение транскутанной проницаемости

мази по сравнению с титансодержащим проводником (рис. 3.6, кривые 1' и 2'). В течение одного 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 и уже через 8 часов высвобождение составляет около 3%.

Исследования показывают хорошую способность тизоловой основы проводить лекарственные средства через полупроницаемую пленку, следовательно, и через кожу. Это позволяет использовать в медицинских целях трансдермальное и аппликационное введение мазей. Таким образом, гель «Тизоль», обладающий собственными противовоспалительными свойствами, рационально применять в качестве основы для получения мягких лекарственных форм.

3.2.2.2. Способ диффузии в агаровый гель

Для установления возможности высвобождения лекарственных веществ из мазовой основы *in vitro* нами изучена диффузия их в агаровый гель (раздел 2.4.).

Таблица 3.5 - Высвобождение веществ из мазовой основы в агаровый гель

Время, час.	Диффузия веществ в агаровый гель, мм			
	железо(III)-салициловый индикатор		салициловый индикатор	пероксидный индикатор
	гель «Тизоль»	дифильная основа	гель «Тизоль»	гель «Тизоль»
3	10	7	2	8
6	15	10	7	14
12	18	14	11	20
24	24	18	15	29
36	30	23	17	34
48	35	26	19	39
60	38	29	23	43
72	42	31	28	46

По полученным данным (табл. 3.5) установлено, что высвобождение салициловой кислоты (предположительно и лекарственных средств), осуществляется на протяжении 72 часов независимо от основы. Максимальный путь кислота проходит в течение первых трех часов, при этом скорость диффузии её из геля «Тизоль» примерно в 1,3 раза больше, чем из дифильной основы.

Параллельно проводили опыты по изучению возможности диффузии геля «Тизоль» в агар. Для этого использовали свойства титана (IV), находящегося в составе мазевой основы, вступать в химическое взаимодействие с фенолокислотами и пероксидами. При исследовании, вносили около 1,0 г геля «Тизоль» в верхние части пробирок с агаровой средой, содержащей 2,0 % салициловой кислоты или 3 % пероксида водорода, выполняющих функцию индикаторов. По результатам опытов (табл. 3.5) установили, что пероксид водорода, в сравнении с салициловой кислотой, более рационально использовать в качестве индикатора для определения диффузии геля «Тизоль» в агар, следовательно, и компонентов лекарственной формы.

Для определения способности высвобождения натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида из мази «Лидодиклозоль» по диффузии их в агаровый гель провели две серии опытов. Приготовленный агар разливали в чашки Петри одинакового размера. Толщина геля составляла 5 - 8 мм. В первой серии (А) гель содержал в качестве индикатора 3 % пероксида водорода, эти чашки использовали в качестве стандарта. В других чашках (Б) готовили чистый гель. В чашках Петри цилиндром с диаметром 12 мм вырезали лунки, в которые вносили по 1 г мази. В стандартных образцах (рис. 3.7, А) наблюдали образование цветных зон комплексных соединений титана (IV) и пероксида водорода. Зоны, располагались в виде колец от центра лунок, на расстоянии r_1 , r_2 , r_3 . Длину радиусов измеряли миллиметровой бумагой с периодичностью через 2, 4, 6 часов.

По найденным значениям радиусов стандартных образцов (рис. 3.7, А), на чашках Петри с чистым гелем отмеряли от центра аналогичные расстояния

(рис. 3.7, Б). Скальпелем вырезали гель в виде параллелепипеда размером около 0,5 x 1,5 x 0,5 см. Полученную массу агарового геля переносили в химические стаканчики и осуществляли экстрагирование лекарственных средств мази в 2 мл водно-этанольного раствора, приготовленного в соотношении 1:1. Обнаружение натрия диклофенака в экстракте осуществляли капельным способом по реакции с реактивом Манделина, а для идентификации лидокаина гидрохлорида использовали фосфорновольфрамную кислоту (методики приведены в главе 5).

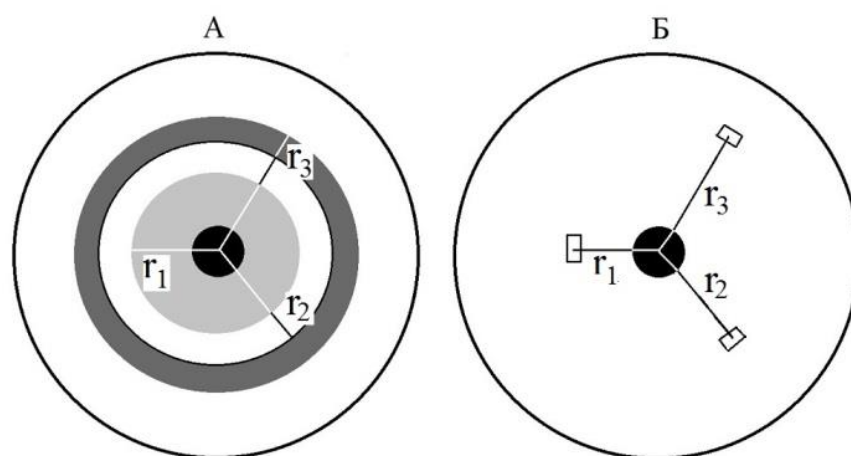


Рисунок 3.7 - Диффузия геля «Тизоль» и лекарственных средств в агар:

А - агаровый гель с индикатором; Б - агаровый гель;

r_1 , r_2 , r_3 - радиусы зон геля «Тизоль» и лекарственных средств в агаре

Проведенные исследования показали, что наличие гелевой структуры тизоля обеспечивает более быстрое проникновение через кожу по сравнению с дифильной основой. Опыты подтверждают высокую транскутанную активность мазевой основы «Тизоль», являющейся хорошим проводником лекарственных средств через кожные покровы. Следовательно, титансодержащий глицерогель рационально применять для изготовления мазей.

3.2.3. Осмотическая активность

Осмотическую активность определяли способом диализа (глава 2) по отношению к проницаемости воды очищенной с помощью прибора, схема которого приведена на рисунке 3.5. В качестве контроля использовали 10 %

гипертонический раствор натрия хлорида, который благодаря осмотическим и противомикробным свойствам, применяют в виде компрессов и примочек при лечении гнойных ран.

Массовую долю поглощенной воды очищенной выражали в процентах к первоначальной массе мази или гипертонического раствора. По средним значениям трех параллельных опытов строили график зависимости концентрации поглощенной воды исследуемым объектом ($W(H_2O)$, %) от времени диализа (рис. 3.8.).

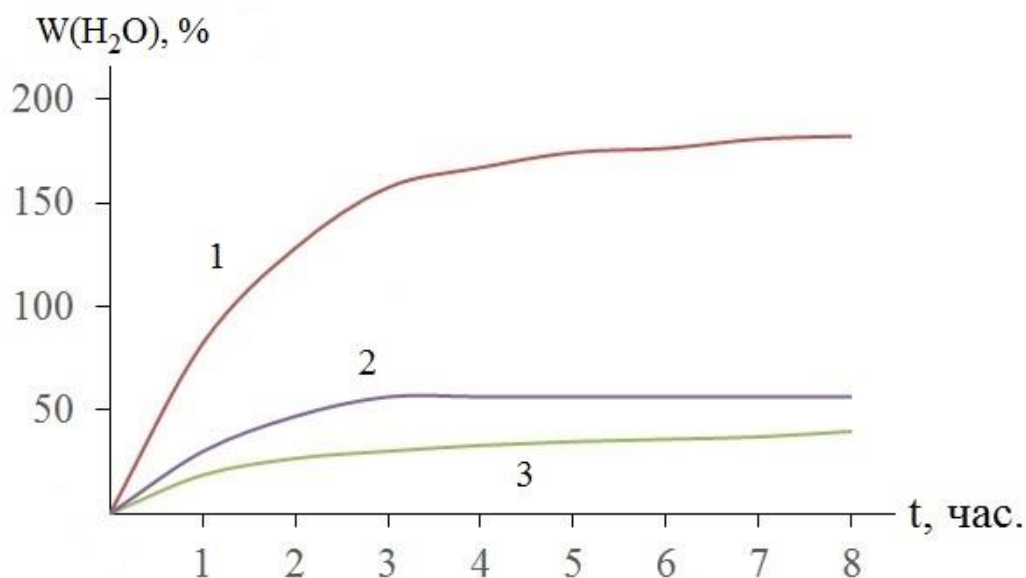


Рисунок 3.8 - График зависимости массовой доли поглощенной воды лекарственными формами от времени диализа:

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

Проведенные исследования показали, что максимальное поглощение воды изучаемыми объектами наблюдается через три часа диализа (рис. 3.8). Осмотическая активность мази «Лидодиклозоль» выше, по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия, и в 2,8 раз больше чем у лекарственной формы, приготовленной на дифильной основе.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что гель «Тизоль» является активным компонентом мази, может способствовать отделению некротических масс, улучшать процесс ранозаживления, очищать рану,

впитывать раневое отделение, обеспечивая лучший терапевтический эффект лекарственной формы. Наличие натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме дает основание использовать мазь для лечения местных гнойно-воспалительных процессов, особенно на начальных стадиях.

Мазевая основа «Тизоль» обладает противовоспалительными, дегидратирующими, противоотечными свойствами и оказывает потенцирующее действие на лечебный эффект. Поэтому, лекарственная форма «Лидодиклозоль» может быть востребована в хирургии, урологии, акушерстве и гинекологии, а также при лечении ряда офтальмологических, оториноларингологических и стоматологических заболеваний.

3.2.4. Изучение стабильности мягких лекарственных форм

Критериями оценки стабильности мазей являлись внешний вид, pH, подлинность, определяемая качественными реакциями, и количественное содержание лекарственных средств, устанавливаемое методом УФ-спектрофотометрии. Измерение показателей проводили на этапе изготовления и в процессе хранения, через временные промежутки равные 6 месяцам хранения: 6 мес., 12 мес., 18 мес. и 24 мес. Результаты исследований представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Результаты определения показателей стабильности мази «Лидодиклозоль»

Период хранения, мес.	Внешний вид	pH	Подлинность
0	густая, непрозрачная, не текучая масса белого цвета	5,37	соответствует
6	без изменений	5,25	соответствует
12	без изменений	5,23	соответствует
18	без изменений	5,18	соответствует
24	без изменений	5,15	соответствует

Таблица 3.7 - Результаты количественного определения лекарственных средств в мази «Лидодиклозоль» в процессе изготовления и хранения

Период хранения, мес.	Навеска мази, г	Натрия диклофенак		Лидокаина гидрохлорид		Допустимые нормы отклонений, г
		C, моль/л	m, г	C, моль/л	m, г	
0	0,0998	$3,22 \cdot 10^{-5}$	0,051	$6,78 \cdot 10^{-5}$	0,098	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06 Лидокаина гидрохлорид 0,085 – 0,115
	0,1011	$3,29 \cdot 10^{-5}$	0,052	$6,79 \cdot 10^{-5}$	0,097	
	0,1014	$3,15 \cdot 10^{-5}$	0,049	$7,58 \cdot 10^{-5}$	0,108	
6	0,1021	$3,15 \cdot 10^{-5}$	0,049	$6,77 \cdot 10^{-5}$	0,096	
	0,1009	$3,21 \cdot 10^{-5}$	0,051	$6,78 \cdot 10^{-5}$	0,097	
	0,1015	$3,08 \cdot 10^{-5}$	0,048	$7,57 \cdot 10^{-5}$	0,108	
12	0,1013	$2,94 \cdot 10^{-5}$	0,046	$7,54 \cdot 10^{-5}$	0,107	
	0,0996	$3,01 \cdot 10^{-5}$	0,048	$6,74 \cdot 10^{-5}$	0,098	
	0,1029	$3,08 \cdot 10^{-5}$	0,048	$6,75 \cdot 10^{-5}$	0,095	
18	0,1023	$2,74 \cdot 10^{-5}$	0,042	$6,29 \cdot 10^{-5}$	0,088	Лидокаина гидрохлорид 0,085 – 0,115
	0,1027	$2,81 \cdot 10^{-5}$	0,043	$6,67 \cdot 10^{-5}$	0,094	
	0,1019	$2,67 \cdot 10^{-5}$	0,042	$6,27 \cdot 10^{-5}$	0,089	
24	0,1017	$2,46 \cdot 10^{-5}$	0,038	$6,62 \cdot 10^{-5}$	0,094	
	0,1020	$2,53 \cdot 10^{-5}$	0,039	$6,64 \cdot 10^{-5}$	0,094	
	0,1006	$2,39 \cdot 10^{-5}$	0,038	$6,20 \cdot 10^{-5}$	0,089	

Результаты количественного анализа (табл. 3.7) 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.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что срок годности мази «Лидодиклозоль» составляет 18 месяцев при хранении в температурном режиме 8 - 12° С в защищенном от света месте.

3.3. Фармакологические исследования

Для проведения опытов готовили трехкомпонентную лекарственную форму «Лидодиклозоль», содержащую лидокаина гидрохлорид 1,0 г, натрия диклофенак 0,5 г и гель «Тизоль» до 100,0 г.

В экспериментах использовались кролики, здоровые половозрелые белые крысы (массой 170 - 260 г), и мыши (массой 23 - 25 г) в количестве, указанном в

таблице 3.8. Для исследований брали в одинаковом количестве (по 50 %) самцов и самок.

Таблица 3.8 - Количество животных и их расположение по разделам работы

№ п/п	Раздел работы	Объект исследования		
		мыши	крысы	кролики
1	Острая токсичность	60	60	-
2	Хроническая токсичность и местное действие	-	60	12
3	Фармакологические свойства препарата	180	400	8
Итого:		240	520	20

3.3.1. Изучение общих токсических свойств

При определении острой токсичности гель «Тизоль» и лекарственную форму однократно наносили на кожу животным, вводили в желудок через эластичный зонд и внутрибрюшинно через инъекционную иглу. Для внутреннего применения готовили суспензии геля и мази путем разведения водой очищенной в соотношении 1 : 1. Лидокаина гидрохлорид и натрия диклофенак в суспензиях находились в растворенном виде. Для изучения субхронической и хронической токсичности аналогичные суспензии вводили ежедневно белым крысам внутривентрально и местно. Распределение экспериментальных животных по группам представлено в таблицах 3.9 и 3.10.

При установлении наружного воздействия изучаемые вещества наносили на участок кожи с выстриженной шерстью размером 4x4 см - для крыс и 7x8 см - для кроликов. Стрижку шерсти производили каждые 7 дней. Исследуемые вещества наносили один раз в сутки в одно и то же время стеклянной палочкой, равномерно распределяя их по всей поверхности. Доза применяемой мази составляла 300 мг на особь, которая соответствовала рекомендациям Фармакологического комитета Минздрава РФ. После нанесения на кожу животных исследуемое вещество фиксировали общепринятыми способами на

четыре часа и осуществляли наблюдение по установленной схеме. Перед экспериментом, каждые 10 дней в период исследований и через 2 недели по окончании введения препарата изучали показатели периферической крови, мочи, общий белок, остаточный азот, сахар крови, резистентность эритроцитов, ЭКГ, определяли число дыхательных движений в одну минуту.

Таблица 3.9 - Распределение экспериментальных животных по группам при определении острой токсичности препаратов

№ группы	Вид животного	Доза препарата	Применяемое воздействие	Метод введения
1	Мыши	1 мл	вода очищенная	в желудок
2				внутрибрюшинно
3			гель «Тизоль»	в желудок
4				внутрибрюшинно
5			лекарственная форма	в желудок
6				внутрибрюшинно
7	Крысы	4 мл	вода очищенная	в желудок
8				внутрибрюшинно
9			гель «Тизоль»	в желудок
10				внутрибрюшинно
11			лекарственная форма	в желудок
12				внутрибрюшинно

Как показали экспериментальные данные, в течение 15 суток летальных исходов животных не наблюдалось. Их состояние не отличалось от других особей, не получающих исследуемые нами соединения. Исключением были мыши, которым изучаемую лекарственную форму вводили в желудок. У них в 4-х случаях отмечено увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 20 - 25 %, единожды наблюдалось двигательное беспокойство, учащение числа дыхательных движений. Указанные явления самостоятельно исчезли в течение часа и расценены как реакция на переполнение желудка. Это обусловило, при исследовании хронической токсичности, высшую разовую дозу препаратов приравнять к 1/10 максимально допустимой для введения объема в желудок.

Таблица 3.10 - Распределение крыс по группам при определении субхронической и хронической токсичности препаратов

№ группы	Доза препарата	Продолжительность воздействия	Применяемое воздействие	Метод введения
1	0,50 мл	контроль	вода очищенная	в желудок
2	0,10 мл	15 суток	гель «Тизоль»	в желудок
3	0,25 мл			
4	0,50 мл			накожно
5	0,50 мл			
6	0,10 мл	30 суток	гель «Тизоль»	в желудок
7	0,25 мл			накожно
8	0,50 мл			
9	0,10 мл	15 суток	лекарственная форма	в желудок
10	0,25 мл			
11	0,50 мл			накожно
12	0,50 мл			
13	0,10 мл	30 суток	лекарственная форма	в желудок
14	0,25 мл			в желудок
15	0,50 мл			накожно

Нами исследовано влияние геля «Тизоль» и мази «Лидодиклозоль» на кроветворение. При изучении хронической токсичности выявлена стимуляция эритропоэза. В сравнении с другими животными, даже через 2 недели после прекращения введения титансодержащих препаратов, наблюдалось увеличение числа эритроцитов у мышей на 4,9 - 18,5 %, крыс - 13,4 - 30,5 %; гемоглобина - 3,6 - 11,2 % и 13,0 - 21,5 %, соответственно. Параллельно с этим, отмечалось снижение количества ретикулоцитов у мышей на 4,8 - 20,4 %, крыс - 14,0 - 20,4%, соответственно. Установлено увеличение резистентности эритроцитов на 2,8 - 12,5 % и гематокрита на 4,4 - 17,2 %. Повышение числа лейкоцитов было менее выраженным и составляло от 7 до 22 % в разные сроки эксперимента. Существенных изменений лейкоцитарной формулы не происходило, только количество эозинофилов снижалось на 10,0 - 16,3 %. В контрольной группе отмечено понижение числа эритроцитов и гемоглобина до

5,5 %, повышение количества ретикулоцитов от 2,5 до 9,4 %, эозинофилов от 21,9 до 26,3 %.

У крыс, получавших гель «Тизоль» в максимальной дозе в желудок, наблюдали некоторое повышение активности. Количество пересеченных квадратов в открытом поле у животных этих групп повышалось на 26 - 42 %, число вставаний на задние лапки и «обследования нор» возрастало на 19 - 38 %, происходило увеличение числа сердечных сокращений на 18,5 - 26,4 % и учащение числа дыхательных движений на 7,5 - 16,0 %. В остальных экспериментальных группах изменения частоты дыхательных движений и ЧСС не выявлено. Общее состояние не отличалось от такового у интактных особей и подопытных контрольных групп. Все крысы активно двигались, охотно поедали корм, их шерсть была блестящей и гладкой. Прирост массы тела не отличался от такового у интактных животных. На участках нанесения изучаемых объектов при визуальном осмотре преобразований не выявлено.

Результаты исследований показали, что изменения показателей периферической крови у животных, получавших гель «Тизоль» и мазь, содержащую натрия диклофенак и лидокаина гидрохлорид, носят благоприятный характер. Титансодержащая мазевая основа не образует токсичных продуктов с лекарственными средствами прописи.

3.3.2. Противовоспалительная активность

Противоотечное действие мазевой основы и лекарственной формы «Лидодиклозоль» изучали на 20 крысах самцах. Местное нарушение проницаемости сосудистой стенки и развитие отека вызывали субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл раствора формалина. Левую лапу, служившую контролем, инъецировали 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Отек измеряли в миллиметрах через 1, 2, 3 и 4 часа после инъекции. Об интенсивности реакции судили по отечности, которую вычисляли по формуле: $(П-Л) \cdot 100 \%$, где П и Л охват правой и левой лапы, соответственно, мм.

При оценке местного (1 группа - 10 крыс) или резорбтивного (2 группа -

10 крыс) действия, перед первым измерением, за один час до инъекции в правую или левую лапы втирали по 100, 200 и 400 мг тестируемой мази. Нарастание отека у крыс наблюдали в течение 4-х часов. Степень выраженности отека у подопытных животных 1 группы (по сравнению с контролем) была значительно ниже: в 1-ый час наблюдения - на 12,5 - 61,2 %; во 2-ой - 22,3 - 47,4 %; в 3-ий час - 22,5 - 88,7 %; в 4-ый - на 29,9 - 87,8 %. Резорбтивное проявление лекарственной формы было меньше. Снижение скорости нарастания отека составляло: в 1-ый час наблюдения 9,2 - 43,2 %; во 2-ой - 5,7 - 45,0 %; в 3-ий час - 15,9 - 56,5 %; в 4-ый - 12,2 - 69,4 %.

При сравнении с 10 % мазью индометацина (стандарт) наиболее высоким местным эффектом обладала лекарственная форма, содержащая 0,5 % диклофенака натрия и 1 % лидокаина гидрохлорида в геле «Тизоль». При использовании мази «Лидодиклозоль» наблюдали снижение интенсивности отека в 1-ый час на 51 - 56 %. Это связано с тем, что действие натрия диклофенака потенцируется мазевой основой, обладающей собственными противовоспалительными свойствами.

3.3.3. Анальгетическая активность

При изучении анальгетической активности опыты проводили на белых мышах с использованием горячей площадки (пластинки), нагретой до 55-56° С, ограниченной цилиндром. Местную воспалительную реакцию вызывали субплантарным введением 0,1 мл 2 % раствора формалина в правую заднюю лапу. Порог болевой чувствительности определяли перед нанесением мази, а затем через 2 и 4 часа после инъекции раствора формалина. За один час до его введения втирали по 40 мг геля «Тизоль» и изучаемой лекарственной формы в обе задние лапы для оценивания их местного или резорбтивного действия. Степень анальгетической активности (гиперальгезии) оценивали в секундах, прошедших с момента помещения мыши на горячей площадке до момента «облизывания» лапок или «выпрыгивания» из цилиндра.

Местная анальгетическая активность основы и лекарственной формы

через 2 часа наблюдения была на 23,5 - 61,8 %, а через четыре часа на 26,3 - 73,2 % выше, чем у контрольных животных. Резорбтивная активность в эти же сроки повышалась на 7,4 - 61,8 % и 12,1 - 62,5%, соответственно. В сравнении с индометациновой 10 % мазью наибольшей анальгетической активностью обладала новая лекарственная форма «Лидодиклозол». При ее использовании местная активность увеличивалась на 9,2 - 9,3 %, а резорбтивная - 24,8 - 27,4 % через два часа наблюдения.

Таким образом, при сравнении анальгетических свойств органических титансодержащих мазей и известных нестероидных противовоспалительных средств местного действия выявлен высокий анальгетический эффект лекарственной формы, изготовленной на основе геля «Тизоль».

3.3.4. Жаропонижающее действие

Жаропонижающее действие лекарственной формы «Лидодиклозол» изучали, вызывая повышение температуры у крыс-самцов путем внутривенного введения пирогенала из расчета 500 МПД/кг. Ректальную температуру измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1 перед впрыскиванием пирогенала, а затем трижды ежедневно после его введения. Через один час после инъекции, на подготовленный участок кожи втирали мазь в дозе 200 мг на особь. Параллельно проводили опыты с контрольными животными, на кожу которых не наносилась лекарственная форма. Температура в помещении, где производили измерения, соответствовала 20 - 21,5° С.

В результате опытов установлено снижение ректальной температуры у опытных крыс по сравнению с контрольными. После первого часа наблюдения температура подопытных животных снизилась на 0,1 - 0,4 градуса, по истечении второго часа - 0,6 - 1,2, третьего - 0,5 - 1,2 градуса. За последующие два часа наблюдалось снижение температуры на 0,3 - 1,2 градуса. Это позволило сделать вывод, что изучаемая лекарственная форма, изготовленная на основе геля «Тизоль», обладает жаропонижающим действием, за счет ее высокой резорбтивной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3

Определены значения pH среды изучаемых мягких лекарственных форм. Установлено, что показатель концентрации ионов водорода у мазей с анестетиками находится в пределах 4,22 - 4,66, трехкомпонентных с натрия диклофенаком - 4,93 - 5,37, поэтому их можно наносить на кожные покровы.

Измерены значения pH среды водно-этанольных растворов (1:1) искусственных смесей лекарственных средств. Проведено сравнение с водородными показателями вытяжек из мазей, полученных в аналогичных условиях и концентрациях. Показано, что их кислотность находится в пределах значений pH растворов искусственных смесей, при этом, лекарственные средства легко высвобождаются и не взаимодействуют с мазовой основой.

Подобраны две системы для растворения мазовой основы, лекарственных средств в двухкомпонентных и трехкомпонентных прописях. Определены относительные вязкости мазей (1,67 - 2,27) и показатели преломления (1,369 - 1,387) исследуемых растворов.

Изучены реологические свойства мази «Лидодиклозоль» в сравнении с гелем «Тизоль». Установлено, что 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. Наличие петли гистерезиса указывает на тиксотропные свойства мази, характеризует хорошую намазываемость и способность ее выдавливаться из туб.

Способом равновесного диализа в сочетании со спектрофотометрией исследована способность лекарственной формы «Лидодиклозоль» к транскутанной пенетрации. Проведено сравнение с активностью мази приготовленной на вазелин-ланолиновой дифильной основе. Показано, что терапевтический эффект лекарственной формы на основе геля «Тизоль» достигается через 30 минут. При этом из мазовой основы высвобождается 6,2 % натрия диклофенака и 21,0% лидокаина гидрохлорида. Максимальная концентрация лекарственных средств в диализном растворе наблюдается через

4 часа. Скорость высвобождения лидокаина гидрохлорида в сравнении с натрия диклофенаком превосходит примерно в 2,5 раза. Установлено уменьшение транскутанной проницаемости дифильной основы по сравнению с титансодержащим проводником. 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 %.

Изучена диффузионная способность натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в агаровую среду на модели железо(III) - салицилового индикатора. Проведено сравнение с диффузией из дифильной основы. Установлено, что высвобождение салициловой кислоты (предположительно и лекарственных средств), 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 более 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.

Определена осмотическая активность мази «Лидодиклозоль». Рассчитана проницаемость воды очищенной в изучаемую лекарственную форму по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия и мазью, приготовленной на дифильной основе. Показано, что независимо от мазевой основы, максимальное поглощение воды достигается через три часа

осуществления диализа. Установлено, что мазь «Лидодиклозоль» обладает более высокой осмотической активностью, по сравнению с гипертоническим раствором и почти в 3 раза превосходит лекарственную форму, изготовленную на дифильной основе, поэтому ее возможно рекомендовать для использования в медицинской практике.

В результате исследований установлено, что срок годности мази «Лидодиклозоль» составляет 18 месяцев при температуре 8 - 12° С в защищенном от света месте.

Проведены фармакологические исследования новой лекарственной формы «Лидодиклозоль». Изучены острая, хроническая токсичность, местное и аллергизирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие мази и безопасность ее применения. На основании экспериментальных исследований установлено, что изменения показателей периферической крови у животных, получавших мягкую лекарственную форму, носят благоприятный характер, следовательно, гель «Тизоль» не образует токсичных продуктов с натрием диклофенаком и лидокаином гидрохлоридом, содержащимися в прописи. Доказано, что исследуемая мазь обладает противовоспалительной активностью. В результате ее применения наблюдается снижение интенсивности искусственно вызванного отека ног 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 мазь «Лидодиклозоль» обладает высокой резорбтивной жаропонижающей активностью. На основании проведенных исследований 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.

ГЛАВА 4. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

По предварительным исследованиям установлено, что гель «Тизоль» растворяется в сильных кислотах, легко растворим в растворах щелочей и мало растворим в этаноле. Кроме того, спектры поглощения анестетиков и натрия диклофенака перекрываются. Поэтому при разработке способов качественного и количественного определения лекарственных средств в двух- и трехкомпонентных мазях с гелем «Тизоль» необходимо устанавливать способ отделения основы, оптимальные условия анализа и рассчитывать оптические характеристики. Для этого следует изучать УФ-спектры поглощения соединений в щелочной, кислой средах и этиловом спирте. Для количественного определения объектов исследования в трехкомпонентных смесях необходимо выбирать аналитические длины волн и рассчитывать молярные коэффициенты поглощения при экстремумах.

4.1. Качественный анализ

4.1.1. Изучение спектров поглощения лекарственных средств в ультрафиолетовой области

Характер спектров поглощения соединений в ультрафиолетовой области зависит от pH среды растворов. Особое влияние оказывает pH среды на $\pi \rightarrow \pi^*$ электронные переходы, так как происходит протонизация ионизированных групп. Поэтому изучение спектральных характеристик лекарственных средств в УФ-области проводили при различных значениях pH среды с целью получения ионизированной и молекулярной форм исследуемых веществ. Поглощение света в сильнокислой среде (pH = 1) соответствует спектру ионизированной (катиона), в щелочной среде (pH = 13) - молекулярной формы лекарственного средства, показанных на примере дикаина гидрохлорида (рис. 4.1). Для создания pH среды использовали 0,1 моль/л растворы хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия.

Химически активный титан (IV) в геле «Тизоль» взаимодействует с фенолами, фенолокислотами, аминами, аминокислотами, поэтому, для доказательства отсутствия химической реакции мазовой основы с лекарственными средствами необходимо изучать УФ-спектры исследуемых веществ в кислой, щелочной и этанольных средах в присутствии различных концентраций геля.

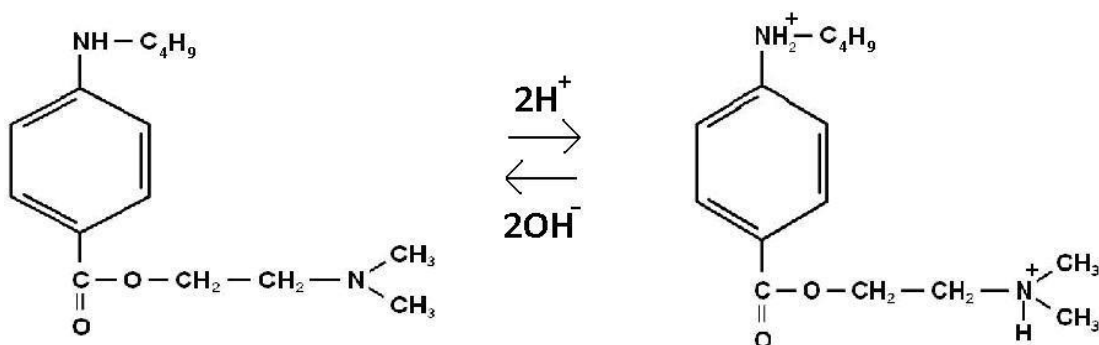


Рисунок 4.1 - Ионизированная и молекулярная формы дикаина гидрохлорида

Ультрафиолетовые спектры поглощения изучали с помощью отечественных спектрофотометров СФ-26 и СФ-2000 в пределах длин волн 190 - 360 нм. Оптическую плотность растворов измеряли в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм через 5 нм, а вблизи максимумов и минимумов светопоглощения - через 1 нм.

4.1.1.1. Спектры поглощения лекарственных средств в кислой среде

Спектр поглощения анестезина в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (рис. 4.2, А) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумами поглощения при длине волны 226 - 227 нм ($\epsilon = 9800$) и низкоинтенсивную полосу при $\lambda = 269 - 271$ нм ($\epsilon = 1100$). Минимум поглощения наблюдается при длине волны 254 - 256 нм ($\epsilon = 500$).

Кислый раствор новокаина гидрохлорида (рис. 4.2, Б) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом поглощения при длине волны 226 - 227 нм ($\epsilon = 16562$) и один минимум поглощения при $\lambda = 255$ нм ($\epsilon = 1460$).

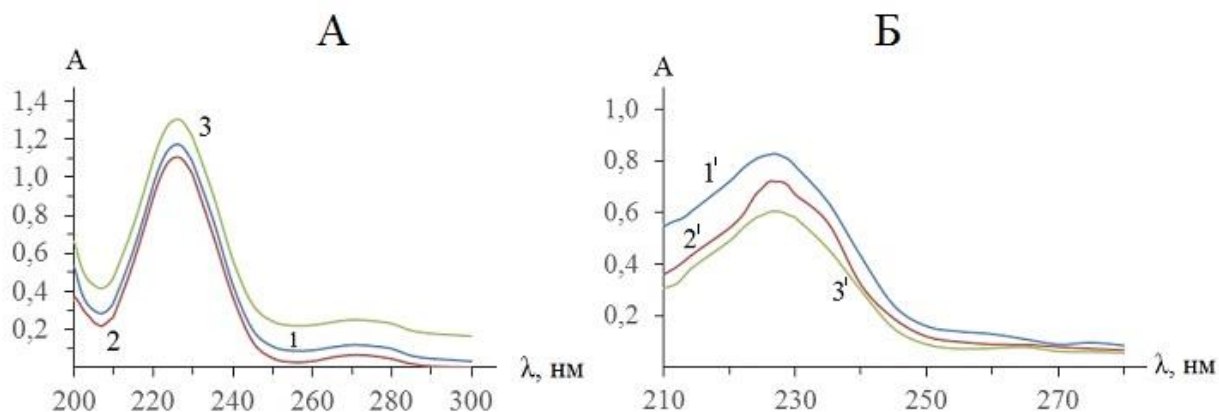


Рисунок 4.2 - УФ-спектры поглощения анестезина (А) и новокаина гидрохлорида (Б) в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2, 2' и 3, 3'):

1 - $C(\text{анест.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $C(\text{новок.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л;

2' - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3' - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

УФ-спектр поглощения лидокаина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (рис. 4.3, А) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом поглощения при длине волны 201 нм ($\epsilon = 18550$) и минимум поглощения при $\lambda = 240$ нм ($\epsilon = 250$).

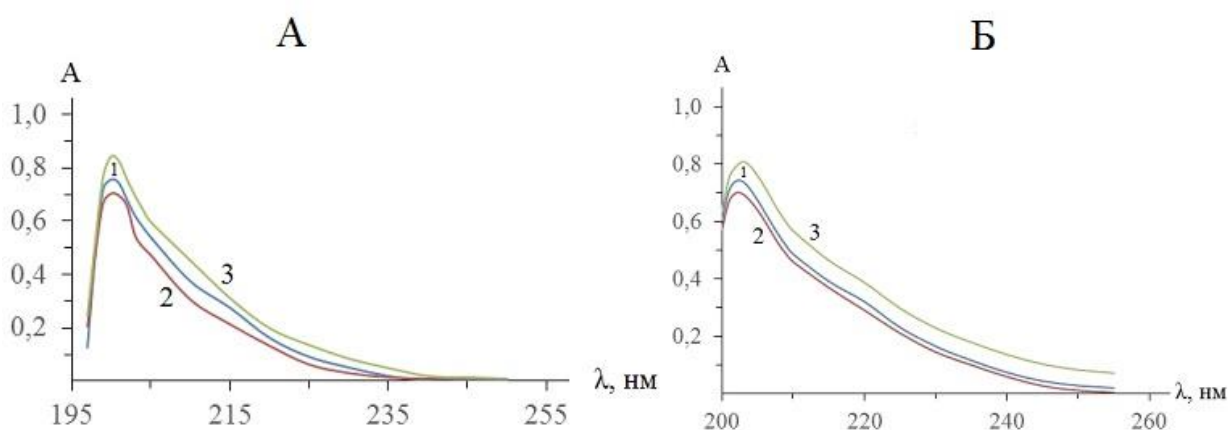


Рисунок 4.3 - УФ-спектры поглощения лидокаина гидрохлорида (А) и тримекаина гидрохлорида (Б) в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{преп.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Раствор тримекаина гидрохлорида при $\text{pH} = 1$ (рис. 4.3, Б) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом поглощения при длине волны 203 нм ($\epsilon = 18475$) и минимум поглощения при $\lambda = 255$ нм ($\epsilon = 500$).

УФ-спектр поглощения натрия диклофенака в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (рис 4.4, А) имеет два максимума при длинах волн 203 нм ($\epsilon = 26525$) и 271 - 273 нм ($\epsilon = 8000$), и минимум при $\lambda = 249 - 251$ нм ($\epsilon = 4925$).

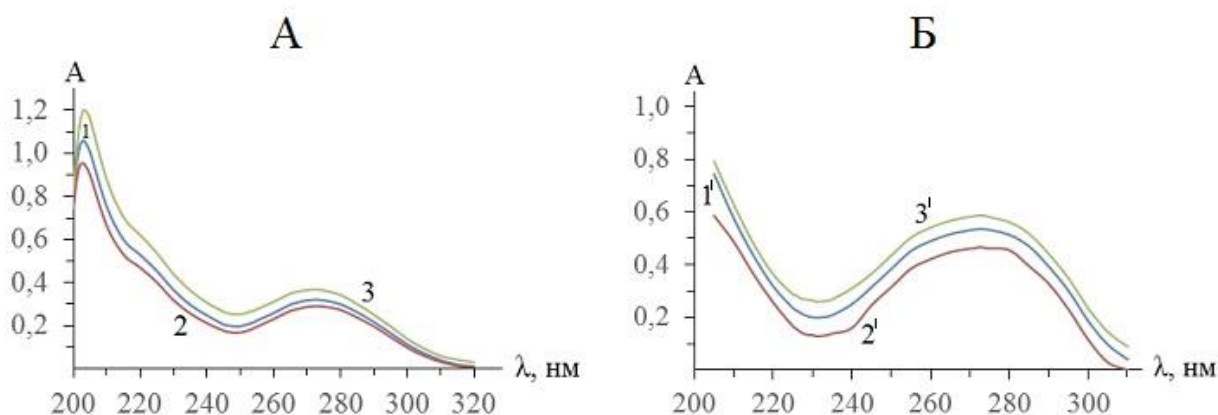


Рисунок 4.4 - УФ-спектры поглощения натрия диклофенака (А) и артикаина гидрохлорида (Б) в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (кривые 1) и в присутствии геля «Гизоль» (кривые 2, 2' и 3, 3'):

1 - $C(\text{дикл.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{артик.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л;

2' - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3' - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Спектр поглощения артикаина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (рис. 4.4, Б) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом при длине волны 272 - 273 нм ($\epsilon = 9800$) и минимум при $\lambda = 231-232$ нм ($\epsilon = 2800$).

Кислый раствор дикаина гидрохлорида (рис. 4.5) имеет две полосы поглощения, высокоинтенсивную с максимумом поглощения при длине волны 226 - 228 нм ($\epsilon = 12500$) и малоинтенсивную с максимумом поглощения при $\lambda = 280$ нм ($\epsilon = 2625$), минимум поглощения наблюдается при длине волны 255 - 256 нм ($\epsilon = 1375$).

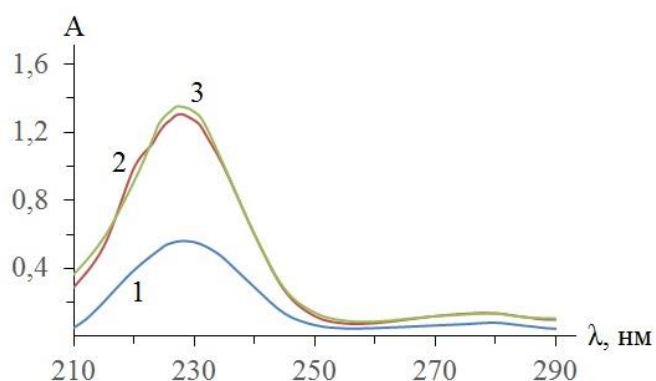


Рисунок 4.5 - УФ-спектр поглощения дикаина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{дик.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2 - $C(\text{дик.}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

3 - $C(\text{дик.}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

4.1.1.2. Спектры поглощения лекарственных средств в щелочной среде

УФ-спектр поглощения анестезина при $\text{pH} = 13$ (рис. 4.6, А) имеет один максимум поглощения при длине волны 216 - 217 нм ($\epsilon = 7640$), второй, более выраженный, при $\lambda = 283 - 284$ нм ($\epsilon = 16800$) и минимум - в области 235 - 236 нм ($\epsilon = 1400$). Полоса первого максимума светопоглощения молекулярной формы лекарственного средства смещена гипсохромно на 10 нм по отношению к первому максимуму поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипсохромный эффект.

Щелочной раствор новокаина гидрохлорида (рис. 4.6, Б) имеет два максимума светопоглощения при длинах волн 218 - 219 нм ($\epsilon = 11760$), 285 - 286 нм ($\epsilon = 20000$) и минимум - при $\lambda = 241$ нм ($\epsilon = 1536$). Первая полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного средства смещена гипсохромно на 6 нм по сравнению с максимумом поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипсохромный эффект.

УФ-спектр поглощения лидокаина гидрохлорида при $\text{pH} = 13$ (рис. 4.7, А) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 213 нм ($\epsilon = 6000$) и минимум - при $\lambda = 260$ нм ($\epsilon = 125$). Полоса светопоглощения молекулярной

формы лекарственного средства батохромно смещена на 12 нм по сравнению максимумом поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипохромный эффект.

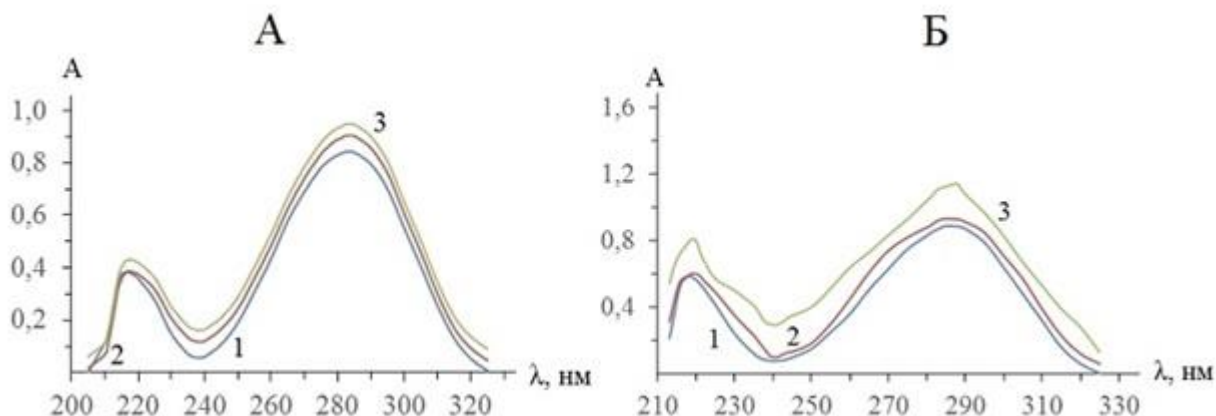


Рисунок 4.6 - УФ-спектры поглощения анестезина (А) и новокаина гидрохлорида (Б) в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{анест.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{новок.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Раствор тримекаина гидрохлорида при pH = 13 (рис. 4.7, Б) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 217 нм ($\epsilon = 10050$) и минимум - при $\lambda = 280$ нм ($\epsilon = 250$). Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного средства батохромно смещена на 14 нм по сравнению максимумом поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипохромный эффект.

УФ-спектр поглощения натрия диклофенака при pH = 13 (рис. 4.8, А) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 216 нм ($\epsilon = 18325$), второй - при $\lambda = 275 - 276$ нм ($\epsilon = 10125$) и минимум - при длине волны в области 247 - 249 нм ($\epsilon = 4675$). Первая полоса светопоглощения анионной формы лекарственного средства батохромно смещена на 13 нм по сравнению с максимумом поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипохромный эффект.

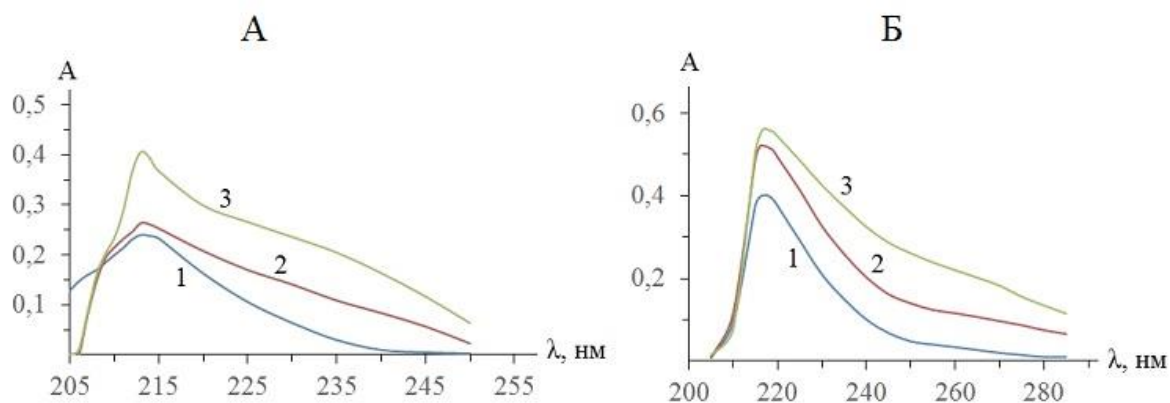


Рисунок 4.7 - УФ-спектры поглощения лидокаина гидрохлорида (А) и тримекаина гидрохлорида (Б) в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{преп.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

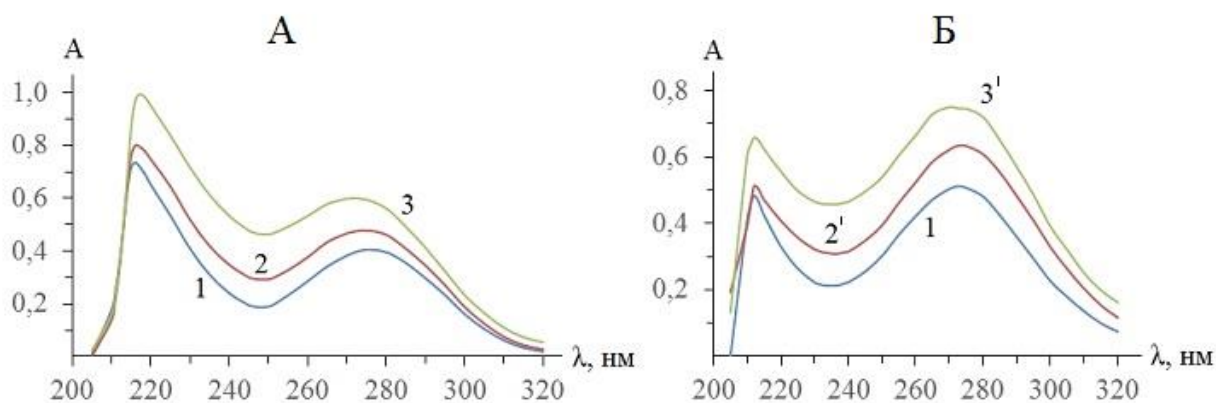


Рисунок 4.8 - УФ-спектры поглощения натрия диклофенака (А) и артикаина гидрохлорида (Б) в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2, 2' и 3, 3'):

1 - $C(\text{дикл.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{артик.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2' - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3' - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Спектр поглощения артикаина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (рис. 4.9, Б) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 272 - 273 нм ($\epsilon = 9800$) и минимум - при $\lambda = 237 - 238$ нм ($\epsilon = 4000$). Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного средства смещена батохромно на 7 нм по сравнению максимумом поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипохромный эффект.

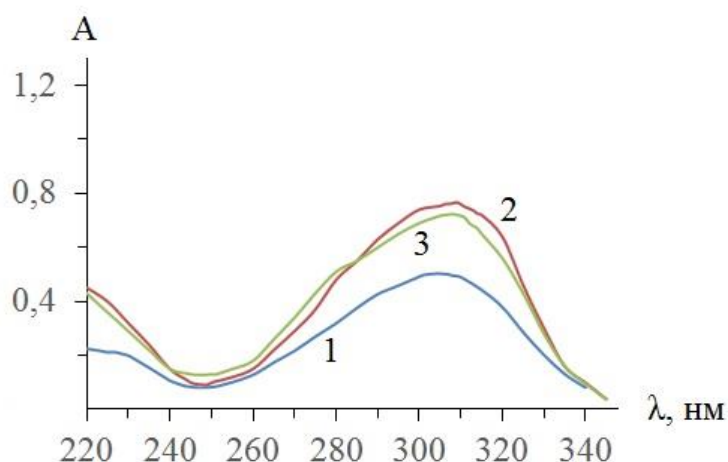


Рисунок 4.9 - УФ-спектры поглощения дикаина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

- 1 - $C(\text{дик.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 2 - $C(\text{дик.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 3 - $C(\text{дик.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Щелочной раствор дикаина гидрохлорида (рис. 4.9) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 304 - 305 нм ($\epsilon = 25150$) и минимум - при $\lambda = 247 - 248$ нм ($\epsilon = 4050$). Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного средства смещена bathochromно на 78 нм по сравнению с высокоинтенсивным максимумом поглощения катионной формы, при этом наблюдается гипсохромный эффект. Кроме того, максимум поглощения молекулярной формы смещен bathochromно на 24 нм по отношению ко второй полосе светопоглощения катионной формы дикаина гидрохлорида.

4.1.1.3. Спектры поглощения лекарственных средств в этаноле

Спектр поглощения анестезина в этаноле (рис. 4.10, А) имеет две полосы с максимумами при $\lambda = 222 - 223$ нм ($\epsilon = 5920$), $\lambda = 294 - 295$ нм ($\epsilon = 21640$) и минимумом при длине волны 243 - 244 нм ($\epsilon = 200$).

УФ-спектр поглощения этанольного раствора новокаина гидрохлорида (рис. 4.10, Б) имеет две полосы поглощения с максимумами в области 223 - 224

нм ($\varepsilon = 16122,5$), 295 нм ($\varepsilon = 19210$) и минимумом поглощения при $\lambda = 251 - 252$ нм ($\varepsilon = 325$).

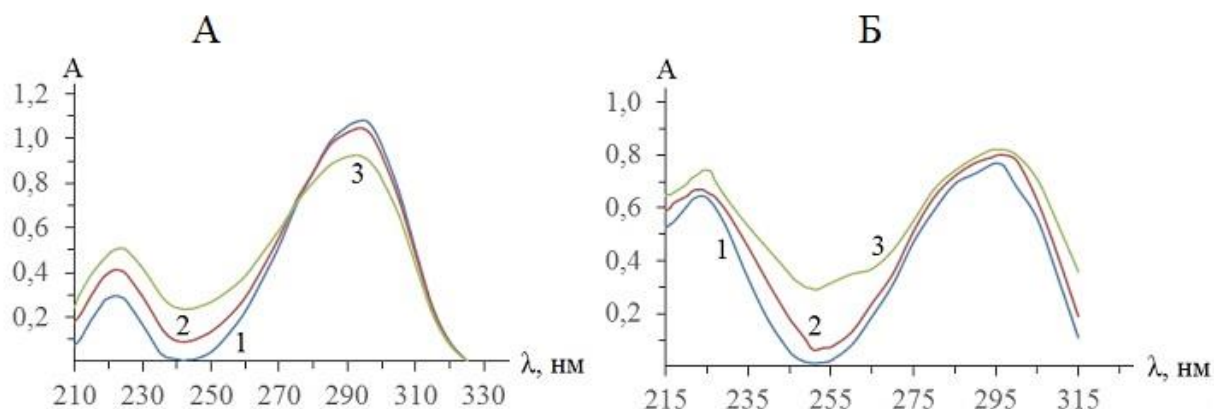


Рисунок 4.10 - УФ-спектры поглощения анестезина (А) и новокаина гидрохлорида (Б) в этаноле (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{анест.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{новок.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

УФ-спектр поглощения лидокаина гидрохлорида в этаноле (рис. 4.11, А) имеет одну полосу с максимумом при $\lambda = 202$ нм ($\varepsilon = 29550$) и минимум поглощения при длине волны 240 нм ($\varepsilon = 25$).

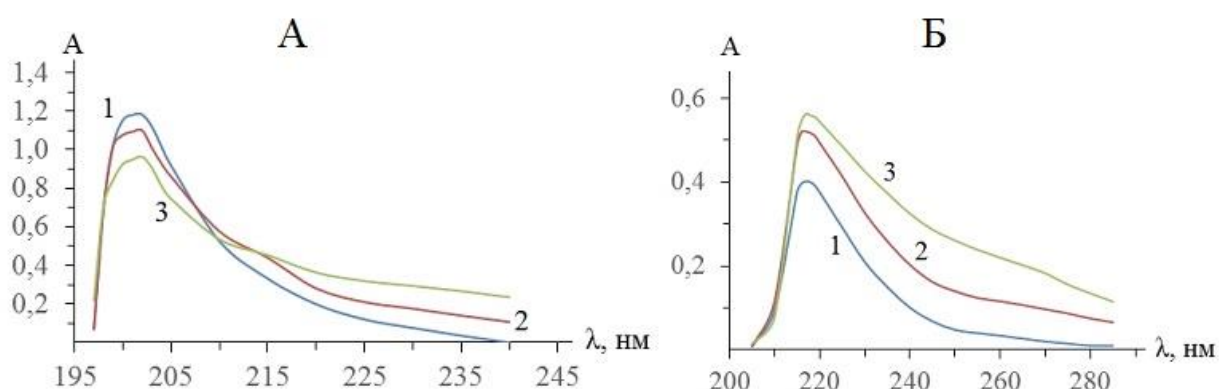


Рисунок 4.11 - УФ-спектры поглощения лидокаина гидрохлорида (А) и тримекаина гидрохлорида (Б) в этаноле (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{преп.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

УФ-спектр светопоглощения тримекаина гидрохлорида в этиловом спирте (рис. 4.11, Б) имеет одну полосу с максимумом при $\lambda = 206$ нм ($\epsilon = 23000$) и минимумом поглощения в области 260 нм ($\epsilon = 250$).

Спектр поглощения натрия диклофенака в этаноле (рис. 4.12, А) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом при $\lambda = 283 - 284$ нм ($\epsilon = 14450$) и минимумом в области 251 - 252 нм ($\epsilon = 3775$).

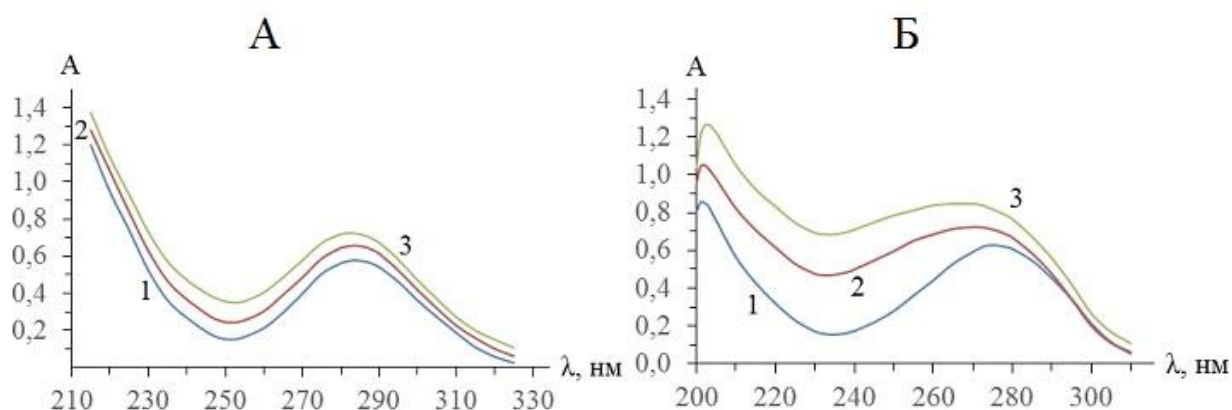


Рисунок 4.12 - УФ-спектры поглощения натрия диклофенака (А) и артикаина гидрохлорида (Б) в этаноле (кривые 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{дикл.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{артик.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 2 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

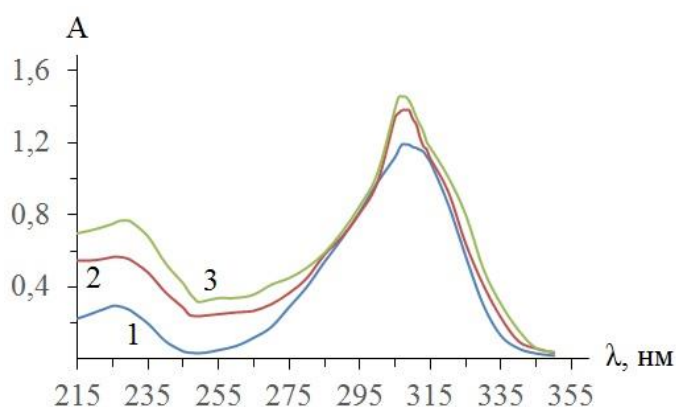


Рисунок 4.13 - УФ-спектры поглощения дикаина гидрохлорида в этаноле (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

1 - $C(\text{дик.}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л;
 2 - $C(\text{тиз.}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 - $C(\text{тиз.}) = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Спектр поглощения артикаина гидрохлорида в этаноле (рис. 4.12, Б) имеет одну полосу с максимумом при $\lambda = 274 - 276$ нм ($\epsilon = 12500$) и минимумом при длине волны $233 - 234$ нм ($\epsilon = 3200$).

Спектр поглощения этанольного раствора дикаина гидрохлорида (рис. 4.13) имеет две полосы с максимумами в области $226 - 228$ нм ($\epsilon = 7197,5$), $307 - 308$ нм ($\epsilon = 29750$) и минимумом поглощения при длине волны $249 - 250$ нм ($\epsilon = 877,5$).

Установлено, что при введении в растворы анестетиков и натрия диклофенака различных концентраций геля «Тизоль» в кислой, щелочной и этанольных средах (рис. 4.2 - 4.13) спектры поглощения лекарственных средств имеют аналогичную форму с максимумами и минимумами при тех же длинах волн. Наличие аналогичных экстремальных точек свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между фармацевтическими субстанциями и гелем «Тизоль».

Таблица 4.1 - Характеристика спектров поглощения изучаемых соединений

Лекарственное средство	pH = 1		pH = 13		Этанольный р-р	
	$\lambda_{\max}$, нм	$\lambda_{\min}$, нм	$\lambda_{\max}$, нм	$\lambda_{\min}$, нм	$\lambda_{\max}$, нм	$\lambda_{\min}$, нм
Анестезин	226-227 269-271	254-256	216-217 283-284	235-236	222-223 294-295	243- 244
Артикаина гидрохлорид	272-273	231-232	272-273	237-238	274-276	233- 234
Дикаина гидрохлорид	226-228 280	255-256	304-305	247-248	226-228 307-308	249- 250
Лидокаина гидрохлорид	201	240	213	260	202	240
Натрия диклофенак	203 271-273	249-251	216 275-276	247-249	283-284	251- 252
Новокаина гидрохлорид	226-227	255	218-219 285-286	241	223-224 295	251- 252
Тримекаина гидрохлорид	203	255	217	280	206	260

Экспериментальные данные показали, что растворы лидокаина гидрохлорида, тримекаина гидрохлорида в кислой среде и этаноле имеют максимумы поглощения в дальней УФ-области. Это создает трудности при спектрофотометрическом анализе лекарственных средств, так как не все отечественные и зарубежные спектрофотометры пригодны для данных исследований. Однако, при изготовлении и хранении щелочных растворов может выпадать основание лидокаина, тримекаина. Поэтому, для спектрофотометрического анализа рационально использовать минимумы светопоглощения кислых и спиртовых растворов лекарственных средств. Наличие постоянства оптических плотностей в пределе $\lambda = 240 - 280$ нм дает предпосылки исследования лидокаина гидрохлорида, тримекаина гидрохлорида при данных длинах волн.

4.1.2. Оптические характеристики лекарственных средств

По изученным спектрам поглощения катионной и молекулярной форм анализируемых соединений рассчитаны оптические характеристики: молярные и удельные коэффициенты светопоглощения в максимальных и минимальных точках и их отношения, логарифмы молярных коэффициентов светопоглощения, отношения оптических плотностей при экстремумах и минимумах (табл. 4.2).

Таблица 4.2 - Оптические характеристики катионной и молекулярной форм лекарственных средств

pH = 1		pH = 13	
Константы	Цифровые значения	Константы	Цифровые значения
Анестезин			
$\epsilon_{\max(226)}$	9800	$\epsilon_{\max(216)}$	7640
$\epsilon_{\max(270)}$	1100	$\epsilon_{\max(283)}$	16880
$\epsilon_{\min(256)}$	500	$\epsilon_{\min(235)}$	1400
$\epsilon_{\max(226)}/\epsilon_{\min(256)}$	19,60	$\epsilon_{\max(216)}/\epsilon_{\min(235)}$	5,46
$\epsilon_{\max(270)}/\epsilon_{\min(256)}$	2,20	$\epsilon_{\max(283)}/\epsilon_{\min(235)}$	12,06
$\lg \epsilon_{\max(226)}$	3,99	$\lg \epsilon_{\max(216)}$	3,88

$\lg \epsilon_{\max(270)}$	3,04	$\lg \epsilon_{\max(283)}$	4,23
$\lg \epsilon_{\min(256)}$	2,70	$\lg \epsilon_{\min(235)}$	3,15
$E_{1\text{cm}(226)}^{1\%}$	593,26	$E_{1\text{cm}(216)}^{1\%}$	462,50
$E_{1\text{cm}(270)}^{1\%}$	66,59	$E_{1\text{cm}(283)}^{1\%}$	1021,85
$E_{1\text{cm}(256)}^{1\%}$	30,27	$E_{1\text{cm}(235)}^{1\%}$	84,75
Артикаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max(272)}$	9800	$\epsilon_{\max(272)}$	9800
$\epsilon_{\min(230)}$	2800	$\epsilon_{\min(237)}$	4000
$\epsilon_{\max(272)}/\epsilon_{\min(230)}$	3,50	$\epsilon_{\max(272)}/\epsilon_{\min(237)}$	2,45
$\lg \epsilon_{\max(272)}$	3,99	$\lg \epsilon_{\max(272)}$	3,99
$\lg \epsilon_{\min(230)}$	3,45	$\lg \epsilon_{\min(237)}$	3,60
$\lg \epsilon_{\max(272)}/\lg \epsilon_{\min(230)}$	1,16	$\lg \epsilon_{\max(272)}/\lg \epsilon_{\min(237)}$	1,11
$E_{1\text{cm}(272)}^{1\%}$	305,45	$E_{1\text{cm}(272)}^{1\%}$	305,45
$E_{1\text{cm}(230)}^{1\%}$	87,27	$E_{1\text{cm}(237)}^{1\%}$	124,67
Дикаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max(226)}$	12500	$\epsilon_{\max(304)}$	25150
$\epsilon_{\max(280)}$	2625	$\epsilon_{\min(247)}$	4050
$\epsilon_{\min(255)}$	1375	$\epsilon_{\max(304)}/\epsilon_{\min(247)}$	6,21
$\epsilon_{\max(226)}/\epsilon_{\min(255)}$	9,09		
$\epsilon_{\max(280)}/\epsilon_{\min(255)}$	1,91	$\lg \epsilon_{\max(304)}$	4,40
$\lg \epsilon_{\max(226)}$	4,10		
$\lg \epsilon_{\max(280)}$	3,42	$\lg \epsilon_{\min(247)}$	3,61
$\lg \epsilon_{\min(255)}$	3,14	$E_{1\text{cm}(304)}^{1\%}$	836,02
$E_{1\text{cm}(226)}^{1\%}$	415,50		
$E_{1\text{cm}(280)}^{1\%}$	87,26	$E_{1\text{cm}(247)}^{1\%}$	134,63
$E_{1\text{cm}(255)}^{1\%}$	45,71	$E_{1\text{cm}(304)}^{1\%}/E_{1\text{cm}(247)}^{1\%}$	6,21
Лидокаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max(201)}$	18550	$\epsilon_{\max(213)}$	6000
$\epsilon_{\min(240)}$	250	$\epsilon_{\min(240)}$	125
$\epsilon_{\max(201)}/\epsilon_{\min(240)}$	74,20	$\epsilon_{\max(216)}/\epsilon_{\min(240)}$	48,00
$\lg \epsilon_{\max(201)}$	4,27	$\lg \epsilon_{\max(216)}$	3,78
$\lg \epsilon_{\min(240)}$	2,40	$\lg \epsilon_{\min(240)}$	2,10
$\lg \epsilon_{\max(201)}/\lg \epsilon_{\min(240)}$	1,78	$\lg \epsilon_{\max(216)}/\lg \epsilon_{\min(240)}$	1,80
$E_{1\text{cm}(201)}^{1\%}$	642,27	$E_{1\text{cm}(216)}^{1\%}$	207,74
$E_{1\text{cm}(240)}^{1\%}$	8,66	$E_{1\text{cm}(240)}^{1\%}$	4,33
Натрия диклофенак			
$\epsilon_{\max(203)}$	26525	$\epsilon_{\max(216)}$	18325
$\epsilon_{\max(272)}$	8000	$\epsilon_{\max(275)}$	10125

$\epsilon_{\min(250)}$	4925	$\epsilon_{\min(248)}$	4675
$\epsilon_{\max(203)}/\epsilon_{\min(250)}$	5,39	$\epsilon_{\max(216)}/\epsilon_{\min(248)}$	3,92
$\epsilon_{\max(272)}/\epsilon_{\min(250)}$	1,62	$\epsilon_{\max(275)}/\epsilon_{\min(248)}$	2,17
$\lg \epsilon_{\max(203)}$	4,42	$\lg \epsilon_{\max(216)}$	4,26
$\lg \epsilon_{\max(272)}$	3,90	$\lg \epsilon_{\max(275)}$	4,01
$\lg \epsilon_{\min(250)}$	3,69	$\lg \epsilon_{\min(248)}$	3,67
$E_{1\text{CM}(203)}^{1\%}$	833,75	$E_{1\text{CM}(216)}^{1\%}$	576,00
$E_{1\text{CM}(272)}^{1\%}$	251,46	$E_{1\text{CM}(275)}^{1\%}$	318,26
$E_{1\text{CM}(250)}^{1\%}$	154,81	$E_{1\text{CM}(248)}^{1\%}$	146,95
$E_{1\text{CM}(203)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(250)}^{1\%}$	3,32	$E_{1\text{CM}(216)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(248)}^{1\%}$	3,92
$E_{1\text{CM}(272)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(250)}^{1\%}$	1,62	$E_{1\text{CM}(275)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(248)}^{1\%}$	2,17
Новокаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max(226)}$	16562	$\epsilon_{\max(218)}$	11760
		$\epsilon_{\max(285)}$	20000
$\epsilon_{\min(255)}$	1460	$\epsilon_{\min(241)}$	1536
		$\epsilon_{\max(218)}/\epsilon_{\min(241)}$	7,66
$\epsilon_{\max(226)}/\epsilon_{\min(255)}$	1,34	$\epsilon_{\max(285)}/\epsilon_{\min(241)}$	13,02
		$\lg \epsilon_{\max(218)}$	4,07
$\lg \epsilon_{\max(226)}/\lg \epsilon_{\min(255)}$	1,34	$\lg \epsilon_{\max(285)}$	4,30
		$\lg \epsilon_{\min(241)}$	3,19
$\lg \epsilon_{\max(226)}$	4,22	$E_{1\text{CM}(218)}^{1\%}$	431,12
$\lg \epsilon_{\min(255)}$	3,16	$E_{1\text{CM}(285)}^{1\%}$	733,19
$E_{1\text{CM}(226)}^{1\%}$	607,16	$E_{1\text{CM}(241)}^{1\%}$	56,31
$E_{1\text{CM}(256)}^{1\%}$	53,52	$E_{1\text{CM}(218)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(241)}^{1\%}$	7,66
$E_{1\text{CM}(226)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(255)}^{1\%}$	11,34	$E_{1\text{CM}(285)}^{1\%}/E_{1\text{CM}(241)}^{1\%}$	13,02
Тримекаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max(203)}$	18475	$\epsilon_{\max(217)}$	10050
$\epsilon_{\min(255)}$	500	$\epsilon_{\min(280)}$	250
$\epsilon_{\max(203)}/\epsilon_{\min(255)}$	36,95	$\epsilon_{\max(217)}/\epsilon_{\min(280)}$	40,20
$\lg \epsilon_{\max(203)}$	4,27	$\lg \epsilon_{\max(217)}$	4,00
$\lg \epsilon_{\min(255)}$	2,70	$\lg \epsilon_{\min(280)}$	2,40
$\lg \epsilon_{\max(203)}/\lg \epsilon_{\min(255)}$	1,58	$\lg \epsilon_{\max(217)}/\lg \epsilon_{\min(280)}$	1,67
$E_{1\text{CM}(203)}^{1\%}$	648,63	$E_{1\text{CM}(217)}^{1\%}$	352,84
$E_{1\text{CM}(255)}^{1\%}$	17,55	$E_{1\text{CM}(280)}^{1\%}$	8,76

Приведенные показатели заметно отличаются друг от друга, что позволяет использовать их для идентификации лекарственных средств в субстанции и мазях.

Для выбора способа отделения основы при анализе исследуемых веществ химическими и спектрофотометрическими методами в двух- и трехкомпонентных мазях воспользовались физическими свойствами лекарственных средств и геля «Тизоль». Установлено, что для этой цели рационально использовать этанол, в котором растворяются анестетики и натрия диклофенак, и трудно растворима основа.

Нами рассчитаны удельные коэффициенты поглощения в экстремальных точках этанольных растворов лекарственных средств и этанольных экстрактов их из мазей (глава 2, табл. 2.1). Результаты представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Данные расчета $E_{1\text{см}}^{1\%}$ лекарственных средств

№ п/п	Лекарственное средство	λ , нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	
			этанольный раствор	этанольный экстракт из мази
1	Новокаина гидрохлорид	223	291,02	287,21
2	Тримекаина гидрохлорид	206	807,50	795,95
3	Артикаина гидрохлорид	275	389,60	383,60
4	Анестезин	222	358,38	353,54
5	Лидокаина гидрохлорид	202	1023,13	1009,32
6	Дикаина гидрохлорид	307	988,93	971,82
7	Натрия диклофенак	283	454,2	445,93

Удельные коэффициенты поглощения этанольных растворов объектов исследования и этанольных экстрактов их из мазей отличаются на 1,3-1,8 %.

Эти данные подтверждают хорошую растворимость лекарственных средств в этаноле, отсутствие адсорбции и химического взаимодействия их с основой.

4.1.3. Спектры поглощения Тизоля

Изучены УФ-спектры поглощения кислого, щелочного раствора его и спиртовой вытяжки (рис. 4.14).

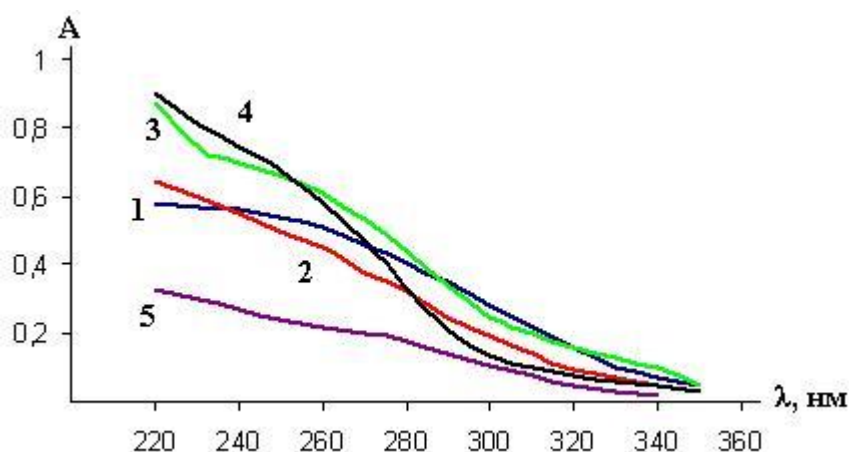


Рисунок 4.14 - Спектры поглощения геля «Тизоль»:
 1- pH = 2, C = 0,05 %; 2 - pH = 4, C = 0,05 %; 3 - pH = 10, C = 0,025 %;
 4 - pH = 13, C = 0,025 %; 5 - этанольный раствор, C = 0,05 %

Полученные данные показали, что оптическая плотность растворов тизоля уменьшается в области от 220 нм до 340 нм. Исходя из этого, при разработке способов количественного анализа лекарственных средств в мази спектрофотометрическим методом их необходимо отделять от основы или растворять мазь в подходящем растворителе, а плотность спиртовых растворов следует измерять по отношению к этанольной вытяжке геля «Тизоль».

4.2. Количественный анализ

4.2.1. Математическая оценка чувствительности анализа

Для разработки спектрофотометрического способа количественного определения лекарственных средств в изучаемых прописях проводили математическую оценку чувствительности анализа через открываемый минимум, который устанавливали по углу наклона калибровочного графика.

Для этого воспользовались теоремой о конечных превращениях Ж.Л. Лагранжа, согласно которой можно записать выражение:

$$A(C_{\max}) - A(C_{\min}) = A(C_{\max} - C_{\min})$$

Принимая во внимание, что оптическая плотность раствора зависит от концентрации в пределах отрезка $C_{\max} - C_{\min}$, то после преобразований получим уравнение $C_{\min} = A_{\min} / b$, где b – угловой коэффициент, который находится по формуле: $b = \frac{\sum x_i y_i}{\sum x_i^2}$.

Во избежание субъективного характера в определении чувствительности анализа при нахождении углового коэффициента использовали не сам график, а его аналитическое выражение. Анализ проводили с помощью спектрофотометра при длинах волн указанных в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Результаты расчета чувствительности анализа

x_i , МКГ/МЛ	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	b	C , МКГ/МЛ
Анестезин ($\lambda = 295$ нм)					
1,0	0,13	0,13	1,0	0,1118	0,179
2,0	0,22	0,44	4,0		
3,0	0,34	1,02	9,0		
4,0	0,44	1,76	16,0		
5,0	0,56	2,80	25,0		
$\Sigma x_i = 15,0$	$\Sigma y_i = 1,69$	$\Sigma x_i y_i = 6,15$	$\Sigma x_i^2 = 55,0$		
Артикаина гидрохлорид ($\lambda = 275$ нм)					
2,0	0,085	0,17	4,0	0,0402	0,498
4,0	0,165	0,66	16,0		
5,0	0,210	1,05	25,0		
10,0	0,405	4,05	100,0		
15,0	0,600	9,00	225,0		
20,0	0,800	16,00	400,0		
$\Sigma x_i = 56,0$	$\Sigma y_i = 2,265$	$\Sigma x_i y_i = 30,93$	$\Sigma x_i^2 = 770,0$		
Дикаина гидрохлорид ($\lambda = 308$ нм)					
1,0	0,08	0,08	1,0	0,0872	0,229
2,0	0,17	0,34	4,0		
4,0	0,34	1,36	16,0		
6,0	0,52	3,12	36,0		
8,0	0,71	5,68	64,0		
10,0	0,87	8,70	100,0		
$\Sigma x_i = 31,0$	$\Sigma y_i = 2,69$	$\Sigma x_i y_i = 19,28$	$\Sigma x_i^2 = 221,0$		

Лидокаина гидрохлорид ($\lambda = 260$ нм)					
0,1	0,14	0,014	0,01	1,323	0,015
0,2	0,26	0,052	0,04		
0,3	0,40	0,120	0,09		
0,4	0,52	0,208	0,16		
0,5	0,66	0,330	0,25		
0,6	0,80	0,480	0,36		
$\Sigma x_i = 2,1$	$\Sigma y_i = 2,78$	$\Sigma x_i y_i = 1,204$	$\Sigma x_i^2 = 0,91$		
Новокаина гидрохлорид ($\lambda = 295$ нм)					
2,5	0,15	0,38	6,25	0,061	0,328
5,0	0,31	1,55	25,00		
7,5	0,46	3,45	56,25		
10,0	0,61	6,10	100,00		
12,5	0,76	9,50	156,25		
$\Sigma x_i = 37,5$	$\Sigma y_i = 2,29$	$\Sigma x_i y_i = 20,98$	$\Sigma x_i^2 = 343,75$		
Тримекаина гидрохлорид ($\lambda = 260$ нм)					
0,1	0,13	0,013	0,01	1,236	0,016
0,2	0,26	0,052	0,04		
0,3	0,38	0,114	0,09		
0,4	0,49	0,196	0,16		
0,5	0,61	0,305	0,25		
$\Sigma x_i = 1,5$	$\Sigma y_i = 1,87$	$\Sigma x_i y_i = 0,68$	$\Sigma x_i^2 = 0,55$		

Цифры, приведенные в таблице 4.4, свидетельствуют о том, что чувствительность анализа лекарственных средств находится в пределе 0,015 - 0,498 мкг/мл при $A_{\min} = 0,02$. Следовательно, спектрофотометрию в УФ-области можно использовать для количественного определения объектов исследования в мази.

4.2.2. Количественное определение соединений в субстанции

Концентрацию лекарственных средств находили способом калибровочного графика. Для его построения 0,05 г изучаемого соединения растворяли в этаноле с использованием мерной колбы емкостью 50 мл (раствор А). Далее, к 1,0 мл полученного раствора (за исключением лидокаина и тримекаина гидрохлоридов) прибавляли этанол до общего объема смеси как указано в таблице 4.5 (раствор Б). К переменному объему раствора А или Б

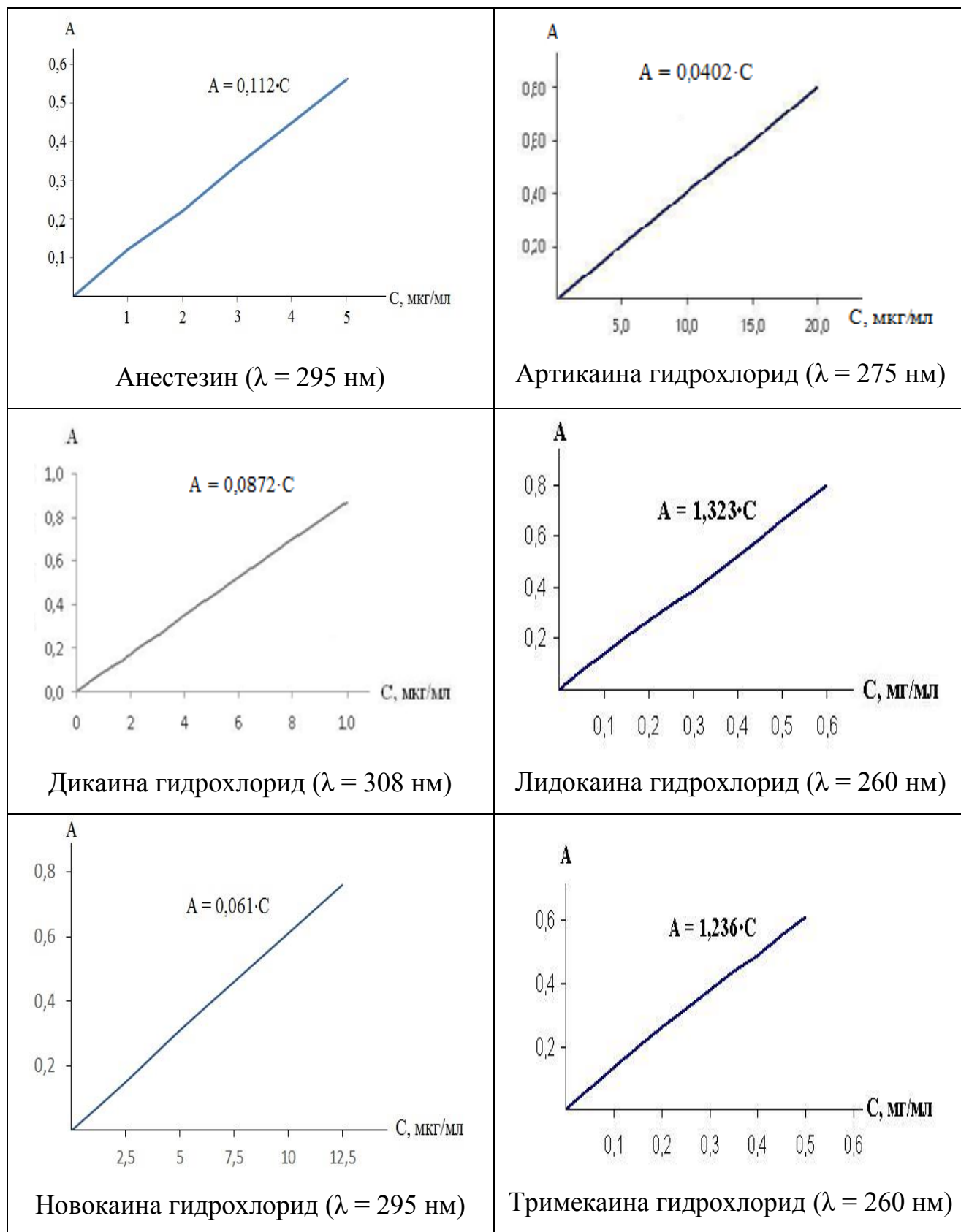
прибавляли этанол до получения общего объема жидкости 8 - 10 мл и измеряли оптические плотности растворов с помощью спектрофотометра при определенной длине волны (табл. 4.5) в кювете с толщиной рабочего слоя 10мм.

Таблица 4.5 - Данные для построения калибровочного графика

Лекарственное средство (длина волны)	Объем р-ра А, мл	Объем колбы для р-ра Б, мл	Объем р-ра Б, мл	Подчинение основному закону
Анестезин ($\lambda = 295$ нм)	1,0	50,0	0,5 - 2,5 (этанолом до 10 мл)	0,03 - 5,0 мкг/мл
Артикаина гидрохлорид ($\lambda = 275$ нм)	1,0	10,0	0,2 - 2,0 (этанолом до 10 мл)	1,0 - 20,0 мкг/мл
Дикаина гидрохлорид ($\lambda = 308$ нм)	1,0	10,0	0,2 - 1,0 (этанолом до 10 мл)	0,05 - 10,0 мкг/мл
Лидокаина гидрохлорид ($\lambda = 260$ нм)	1,0 - 6,0 (этанолом до 10 мл)			0,01 - 0,6 мг/мл
Новокаина гидрохлорид ($\lambda = 295$ нм)	1,0	25,0	0,5 - 2,0 (этанолом до 8 мл)	0,5 - 10,0 мкг/мл
Тримекаина гидрохлорид ($\lambda = 260$ нм)	1,0 - 6,0 (этанолом до 10 мл)			0,01 - 0,5 мг/мл

По полученным данным опытов строили графики зависимости оптической плотности от концентрации растворов лекарственных средств (рис. 4.15). Калибровочные графики выражаются прямой линией, проходящей через начало координат. Это свидетельствует о подчинении растворов лекарственных средств основному закону светопоглощения в пределах концентраций, указанных в таблице 4.5. Прямая зависимость оптических плотностей от

содержания объектов исследования позволяет анализировать их спектрофотометрически в мягких лекарственных формах.



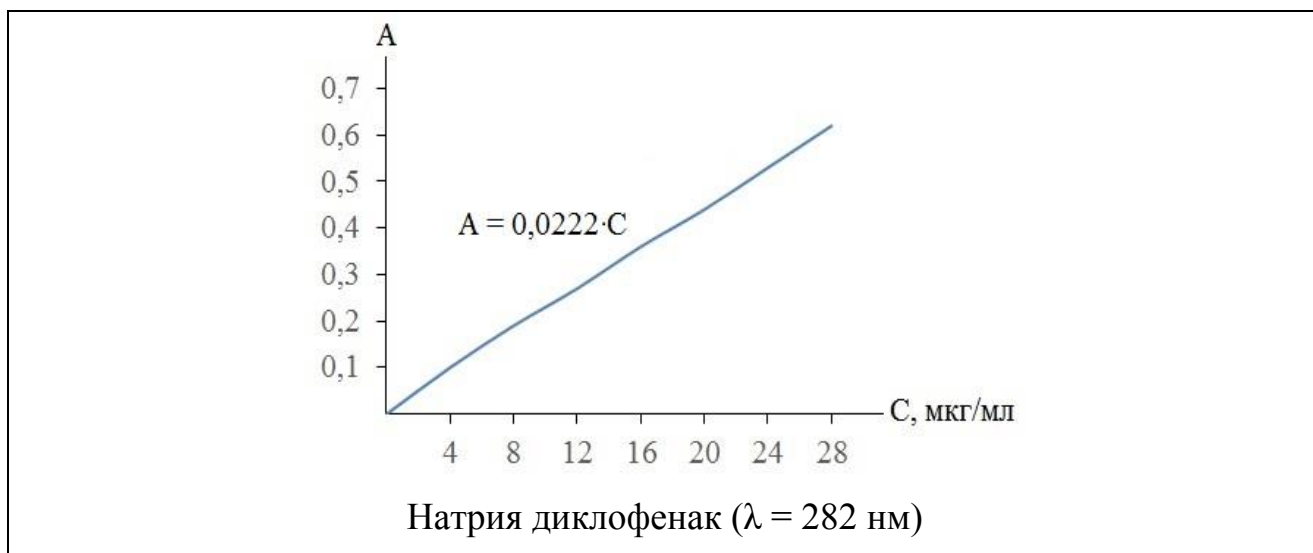


Рисунок 4.15 - Графики зависимости оптической плотности от концентрации растворов лекарственных средств

Таблица 4.6 - Данные для расчета массовой доли анестетиков

Лекарственное средство	$V_{\text{общ}}, \text{ мл}$	$V_{\text{к}}, \text{ мл}$	$V_{\text{п}}, \text{ мл}$	Кратность разбавления	
				$V_1, \text{ мл}$	$V_2, \text{ мл}$
Анестезин	50,0	50,0	1,0	10,0	2,0
Артикаина гидрохлорид	50,0	10,0	1,0	10,0	1,0
Дикаина гидрохлорид	50,0	10,0	1,0	10,0	0,5
Лидокаина гидрохлорид	50,0	10,0	3,0		
Новокаина гидрохлорид	50,0	25,0	1,0	8,0	1,0
Тримекаина гидрохлорид	50,0	10,0	4,0		

Количественное определение анестетиков в субстанции проводили аналогично построению калибровочного графика, используя для фотометрирования конечную кратность разбавления растворов (табл. 4.6). Массовую долю лекарственных средств рассчитывали по формуле:

$$W(\text{преп}) = \frac{C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot V_1 \cdot 100}{1 \cdot 10^6 \cdot a(\text{преп}) \cdot V_{\text{п}} \cdot V_2},$$

где: $C(x)$ - масса лекарственного средства, найденная по калибровочному графику, мкг/мл;

$V_{\text{общ}}$ - объем этанола, в котором растворена навеска анестетика, мл;

$V_{\text{к}}$, $V_{\text{п}}$ - объем мерной колбы и пипетки, соответственно, мл;

$a(\text{преп})$ - навеска лекарственного средства, г;

V_1/V_2 - кратность разбавления, мл.

Таблица 4.7 - Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа анестетиков способом калибровочного графика

Лекарственное средство	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}$, %	S	$S_{\bar{w}}$	ϵ_a	$\pm A$, %	Δ , %
Анестезин	100,00	2,393	0,905	2,22	2,22	$100,00 \pm 2,22$
Артикаина гидрохлорид	100,00	2,138	0,756	1,78	1,78	$100,00 \pm 1,78$
Дикаина гидрохлорид	101,16	1,240	0,192	0,45	0,44	$101,16 \pm 0,45$
Лидокаина гидрохлорид	101,39	2,125	0,868	2,23	2,20	$101,39 \pm 2,23$
Новокаина гидрохлорид	99,46	3,170	1,290	3,32	3,34	$99,46 \pm 3,32$
Тримекаина гидрохлорид	99,66	2,375	0,970	2,49	2,50	$99,66 \pm 2,49$
Натрия диклофенак	99,44	1,865	0,659	1,56	1,57	$99,44 \pm 1,56$

Для расчета массовой доли лидокаина и тримекаина гидрохлоридов использовали формулу:

$$W(\text{преп}) = \frac{C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot 100}{1 \cdot 10^3 \cdot a(\text{преп}) \cdot V_{\text{п}}},$$

где: $C(x)$ - масса лекарственного средства, найденная по калибровочному графику, мг/мл.

Относительная ошибка анализа находится в пределах $\pm 0,44 - 3,34$ % (табл. 4.7). Это дает основание применять УФ-спектрофотометрию для количественного определения анестетиков в изучаемых мягких лекарственных формах.

4.2.3. Определение анестетиков в двухкомпонентных прописях

Проведенные исследования позволили разработать способ количественного определения анестетиков в лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль» (табл. 4.8).

Таблица 4.8 - Состав двухкомпонентных лекарственных форм

№ п/п	Название мази	Состав
1	Анестезоль	Анестезина 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0
2	Артизоль	Артикаина гидрохлорида 0,2 Геля «Тизоль» до 10,0
3	Диказоль	Дикаина гидрохлорида 0,1 Геля «Тизоль» до 10,0
4	Лидозоль	Лидокаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0
5	Новозоль	Новокаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0
6	Тримезоль	Тримекаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0

Методика: точную навеску мази около 0,10 - 0,70 г (табл. 4.9) помещают в стаканчик, прибавляют 20,0 - 30,0 мл этанола, перемешивают до получения дисперсной системы и фильтруют смесь через складчатый фильтр (синяя лента), отбрасывая первую порцию фильтрата. Далее, 1,0 - 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 10,0 - 50,0 мл, доводят ее объем этанолом до метки и измеряют оптическую плотность смеси при определенной длине волны (табл. 4.9) в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Раствором сравнения используют этанольную вытяжку из геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию лекарственного средства в мази.

Содержание лекарственных средств в пробе ($C(x)$, мкг/мл) находят по калибровочному графику или его уравнению, а массу в мази рассчитывают по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot P}{1 \cdot 10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_{\text{п}}},$$

где: $a(\text{мази})$ - навеска мази, взятая на анализ, г;

P - масса лекарственной формы, г;

$V_{\text{общ}}$ - объем этанола, в котором растворена навеска мази, мл;

$V_{\text{к}}, V_{\text{п}}$ - объем мерной колбы и пипетки, соответственно, мл.

Таблица 4.9 - Данные для анализа лекарственных средств в мазях

Мазь	Навеска мази, г	Объем этанола, мл	Объем пипетки, мл	Объем колбы, мл	λ , нм
Анестезоль	0,10	30,0	1,0	50,0	295
Артизоль	0,10	20,0	5,0	50,0	275
Диказоль	0,10	20,0	5,0	50,0	308
Лидозоль	0,65	20,0	3,0	10,0	260
Новозоль	0,10	30,0	1,0	25,0	295
Тримезоль	0,70	20,0	4,0	10,0	260

Для расчета содержания лидокаина и тримекаина гидрохлоридов использовали формулу:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot P}{1 \cdot 10^3 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_{\text{п}}},$$

где: $C(x)$ - масса лекарственного средства, найденная по калибровочному графику или его уравнению, мг/мл.

Результаты исследования (табл. 4.10) показали, что содержание анестетиков в мазях, рассчитанное способами калибровочного графика и его уравнения, соответствует допустимым отклонениям, представленным в приказе МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных средств для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Таблица 4.10 - Результаты спектрофотометрического анализа
анестетиков в мазях

Лекарственное средство в мази	Способ				Допустимые нормы	
	Калибровочного графика		Уравнения калибровочного графика			
	m(преп), г	отклоне- ние, %	m(преп), г	отклоне- ние, %	г	отклоне- ние, ± %
Анестезин в «Анестезоле»	0,314	+ 4,67	0,317	+ 5,67	0,264 - 0,336	12,0
	0,278	- 7,33	0,282	- 6,00		
	0,308	+ 2,67	0,288	- 4,00		
	0,322	+ 7,33	0,323	+ 7,67		
	0,285	- 5,00	0,306	+ 2,00		
Артикаина гидрохлорид в «Артизоле»	0,212	+ 6,00	0,222	+ 11,00	0,170 - 0,230	15,0
	0,196	- 2,00	0,194	- 3,00		
	0,205	+ 2,50	0,188	- 6,00		
	0,226	+ 13,00	0,215	+ 7,50		
	0,218	+ 9,00	0,207	+ 3,50		
Дикаина гидрохлорида в «Диказоле»	0,106	+ 6,00	0,094	- 6,00	0,085 - 0,115	15,0
	0,093	- 7,00	0,105	+ 5,00		
	0,102	+ 2,00	0,107	+ 7,00		
	0,108	+ 8,00	0,098	- 2,00		
	0,092	- 8,00	0,101	+ 1,00		
Лидокаина гидрохлорид в «Лидозоле»	0,322	+ 7,33	0,325	+ 8,33	0,264 - 0,336	12,0
	0,276	- 8,00	0,317	+ 5,67		
	0,317	+ 5,67	0,295	- 1,67		
	0,320	+ 6,67	0,315	+ 5,00		
	0,310	+ 3,33	0,305	+ 1,67		
Новокаина гидрохлорид в «Новозоле»	0,309	+ 3,00	0,315	+ 5,00	0,264 - 0,336	12,0
	0,294	- 2,00	0,302	+ 0,67		
	0,323	+ 7,67	0,282	- 6,00		
	0,323	+ 7,67	0,306	+ 2,00		
	0,284	- 5,33	0,291	- 3,00		
Тримекаина гидрохлорид в «Тримезоле»	0,299	- 0,33	0,308	+ 2,67	0,264 - 0,336	12,0
	0,306	+ 2,00	0,311	+ 3,67		
	0,299	- 0,33	0,295	- 1,67		
	0,299	- 0,33	0,299	- 0,33		
	0,302	+ 0,67	0,305	+ 1,67		

Следовательно, спектрофотометрию, как доступный, достаточно точный и простой в выполнении физико-химический метод, рационально применять для оценки качества изготовления новых лекарственных форм «Анестезоль», «Артизоль», «Диказоль», «Лидозоль», «Новозоль», «Тримезоль».

4.2.4. Определение лекарственных средств в трехкомпонентных мазях

С целью разработки способа количественного анализа лекарственных средств при их совместном присутствии в мази (табл. 4.11) изучали спектры поглощения этанольных растворов субстанций соединений (рис. 4.16).

Таблица 4.11 - Состав трехкомпонентных мазей

№ п/п	Название мази	Состав
1	Анедиклозоль	Анестезина 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
2	Артидиклозоль	Артикаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
3	Дидиклозоль	Дикаина гидрохлорида 0,05 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
4	Лидодиклозоль	Лидокаина гидрохлорид 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
5	Новоанезоль	Новокаина гидрохлорида 0,3 Анестезина 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0
6	Новодиклозоль	Новокаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0
7	Тридиклозоль	Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0

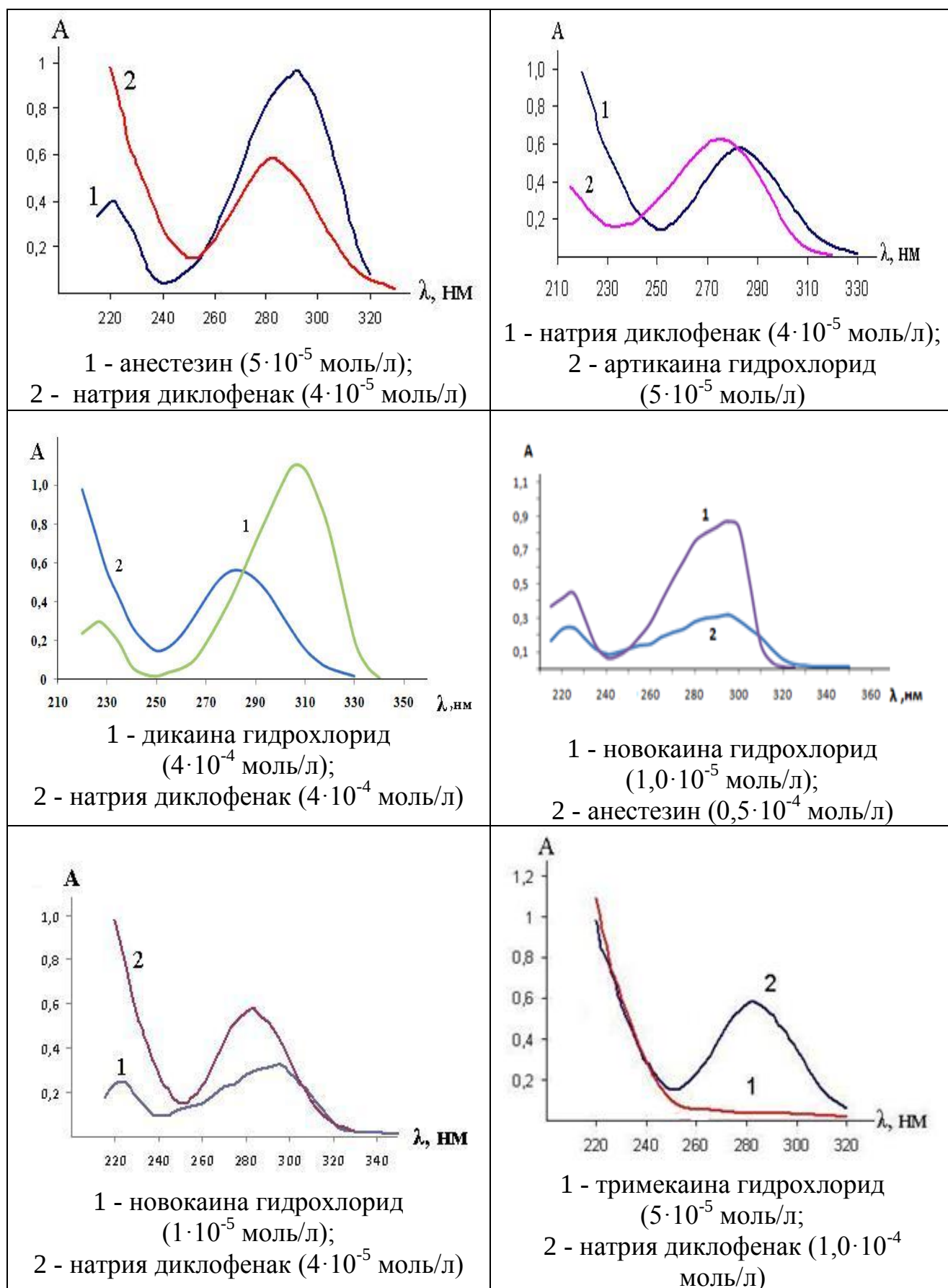


Рисунок - 4.16. Спектры поглощения этанольных растворов лекарственных средств

Оба лекарственных средства, содержащиеся в прописи, поглощают свет в пределах длин волн 220 - 330 нм. Спектры поглощения двух соединений перекрываются, поэтому каждое из них в смеси количественно определять, применив основной закон светопоглощения, невозможно. Для аналитических целей нами использован метод К. Фирордта, согласно которого оптическая плотность смеси двух компонентов (1, 2) при длинах волн (λ_1 , λ_2) выражается уравнениями:

$$A(\lambda_1) = \varepsilon_1(\lambda_1) \cdot C_1 \cdot l + \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot C_2 \cdot l$$

$$A(\lambda_2) = \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot C_1 \cdot l + \varepsilon_2(\lambda_2) \cdot C_2 \cdot l,$$

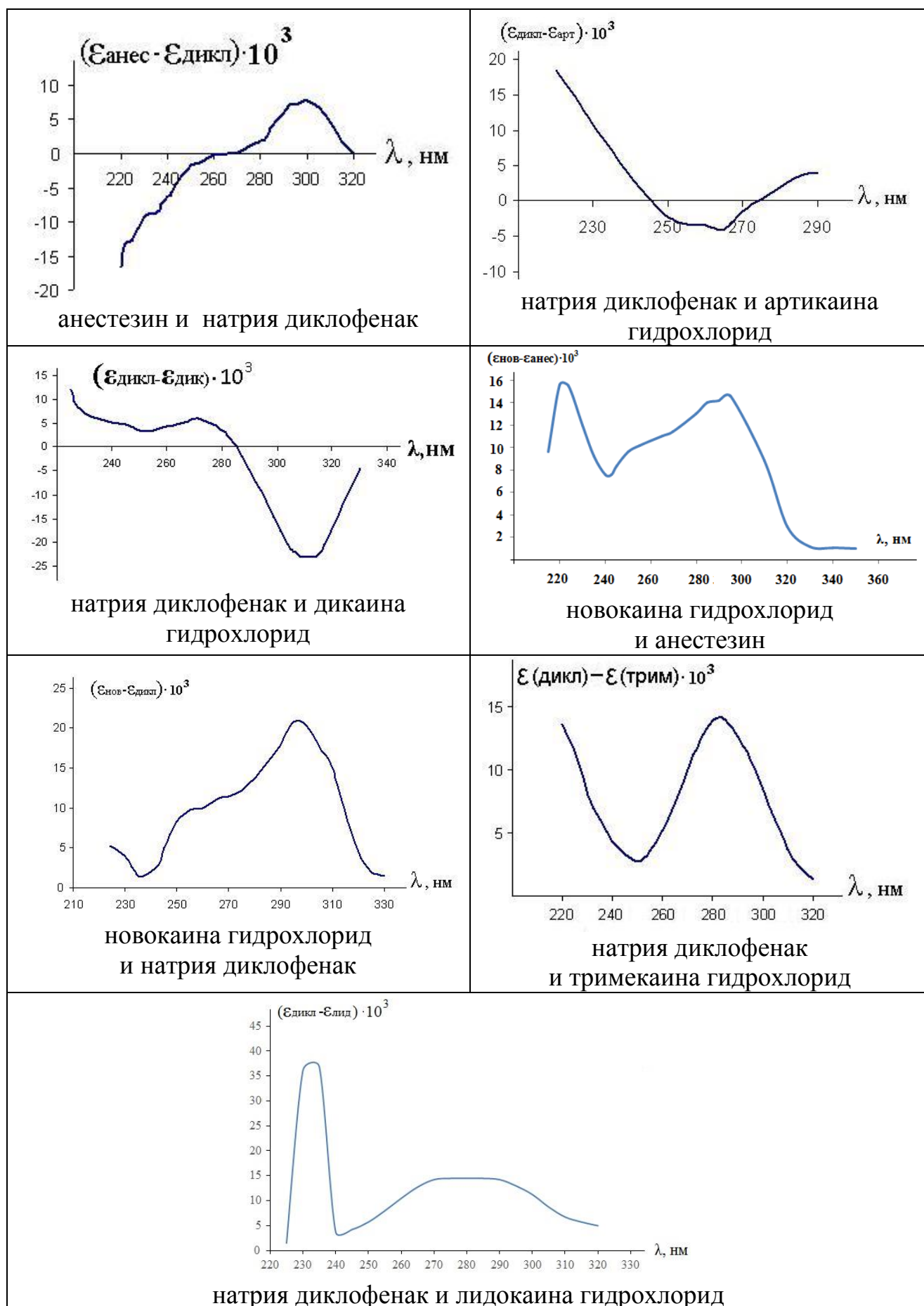
где: C_1 и C_2 - концентрации компонентов, моль/л; $\varepsilon_1(\lambda_1)$, $\varepsilon_1(\lambda_2)$, $\varepsilon_2(\lambda_1)$, $\varepsilon_2(\lambda_2)$ - исходные молярные коэффициенты светопоглощения при длинах волн λ_1 и λ_2 .

После решения системы уравнений и приняв, что $l = 1$ см, концентрацию C_1 и C_2 в моль/л рассчитывают по уравнениям:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)}$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)}$$

Максимум и минимум на кривой соответствует аналитическим длинам волн λ_1 и λ_2 . Известно, что точность определения концентраций C_1 и C_2 повышается с увеличением разности $\varepsilon_1(\lambda_1)/\varepsilon_2(\lambda_1) - \varepsilon_1(\lambda_2)/\varepsilon_2(\lambda_2)$ или $\varepsilon_2(\lambda_2)/\varepsilon_1(\lambda_2) - \varepsilon_2(\lambda_1)/\varepsilon_1(\lambda_1)$. Поэтому для нахождения оптимальных длин волн при количественном определении исследуемых лекарственных средств в мазях спектрофотометрическим методом строили кривые $\varepsilon(\text{преп}_1) - \varepsilon(\text{преп}_2) = f(\lambda)$, как приведено на рисунке 4.17, а также изучали зависимость $\varepsilon_{\text{преп}_1}/\varepsilon_{\text{преп}_2}$ от длины волны (рис. 4.18).

Рисунок 4.17 - Зависимость $\epsilon_{\text{реп}1}$ - $\epsilon_{\text{реп}2}$ от длины волны

Результаты исследований позволили установить значения молярных коэффициентов поглощения лекарственных средств при аналитических длинах волн (табл. 4.12), необходимые для проведения расчетов при количественном определении соединений в анализируемой прописи.

Для разработки способа спектрофотометрического количественного определения соединений в мягких лекарственных формах готовили искусственную смесь с точной концентрацией ингредиентов прописей (табл. 4.11), заменяя основу геля «Тизоль» на 95 % этиловый спирт. Методика анализа заключалась в следующем: в мерную колбу (V_k , мл) вносили точный объем (V_n , мл) этанольного раствора смеси лекарственных веществ и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки (табл. 4.13). Далее, аликвотную часть (V_1 , мл) полученного раствора переносили в мерную колбу (V_2 , мл) и этиловым спиртом доводили объем до метки. Относительно к этанолу, измеряли оптическую плотность полученной смеси при аналитических длинах волн (табл. 4.13) с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. По полученным значениям оптических плотностей рассчитывали концентрации соединений C_1 и C_2 в моль/л по приведенным выше уравнениям.

Содержание лекарственных средств в искусственной смеси в граммах находили по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V_k \cdot V_2 \cdot V(\text{общ})}{V_n \cdot V_1 \cdot 1000},$$

где: $V(\text{общ})$ - общий объем искусственной лекарственной смеси, (10мл);

$M(\text{преп})$ - молярная масса лекарственного средства, г/моль.

По полученным данным рассчитывали содержание соединений в искусственных лекарственных формах (табл. 4.14). Результаты исследований показали, что относительная ошибка анализа находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах. Поэтому описанный способ предложено использовать для количественного определения лекарственных средств в трехкомпонентных мазях, изготовленных на основе геля «Тизоль» (табл. 4.11).

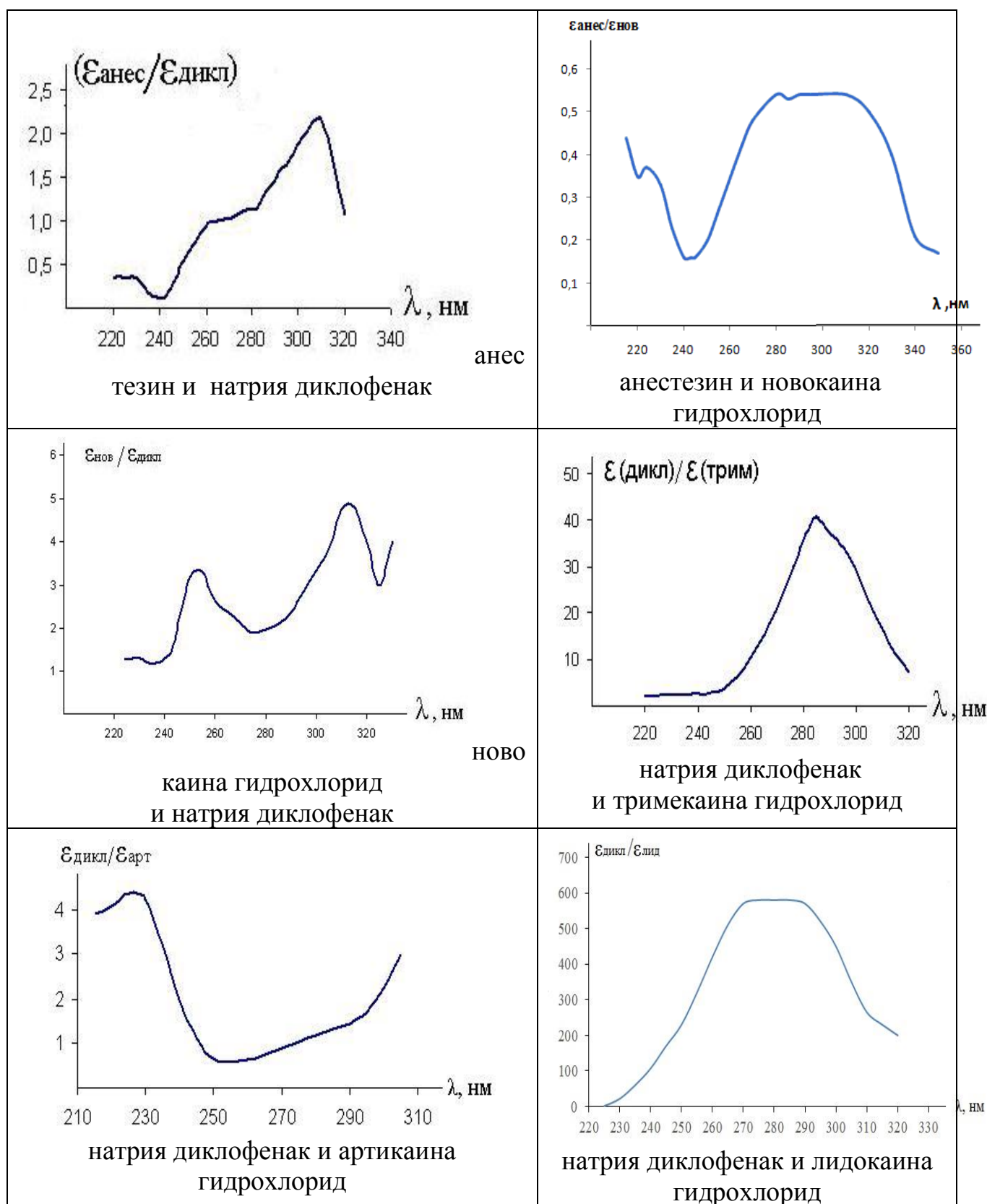
Рисунок 4.18 - Зависимость $\epsilon_{\text{преп}_1}/\epsilon_{\text{преп}_2}$ от длины волны

Таблица 4.12 - Данные расчета молярных коэффициентов поглощения лекарственных средств при аналитических длинах волн

Лекарственные средства в мази	C	λ_1		λ_2	
«Анедиклозоль»	моль/л	A(220нм)	ϵ (220нм)	A(282нм)	ϵ (282нм)
Натрия диклофенак	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,98	24500	0,58	14500
Анестезин	$5,0 \cdot 10^{-5}$	0,40	8000	0,825	16500
«Артидиклозоль»	моль/л	A(232нм)	ϵ (232нм)	A(282нм)	ϵ (282нм)
Натрия диклофенак	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,43	10750	0,52	13000
Артикаина гидрохлорид	$5,0 \cdot 10^{-5}$	0,16	3200	0,58	11600
«Дидиклозоль»	моль/л	A(282нм)	ϵ (282нм)	A(308нм)	ϵ (308нм)
Натрия диклофенак	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,58	14500	0,20	5000
Дикаина гидрохлорид	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,48	12000	1,10	27500
«Лидодиклозоль»	моль/л	A(230нм)	ϵ (230нм)	A(282нм)	ϵ (282нм)
Натрия диклофенак	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,56	14000	0,58	14500
Лидокаина гидрохлорид	$4,0 \cdot 10^{-4}$	1,00	2500	0,02	50
«Новоанезоль»	моль/л	A(224нм)	ϵ (224нм)	A(295нм)	ϵ (295нм)
Новокаина гидрохлорид	$1,1 \cdot 10^{-5}$	0,06	5455	0,21	19091
Анестезин	$1,8 \cdot 10^{-5}$	0,18	10000	0,41	22778
«Новодиклозоль»	моль/л	A(225нм)	ϵ (225нм)	A(282нм)	ϵ (282нм)
Натрия диклофенак	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,20	20000	0,15	15000
Новокаина гидрохлорид	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,09	9000	0,18	18000
«Тридиклозоль»	моль/л	A(230нм)	ϵ (230нм)	A(282нм)	ϵ (282нм)
Натрия диклофенак	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,56	14000	0,58	14500
Тримекаина гидрохлорид	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,53	5300	0,005	50

Таблица 4.13 - Данные для анализа лекарственных средств
в этанольных смесях

№ п/п	Состав смеси (основа спирт этиловый 95 % до 10,0 мл)	Длины волн, нм	V _п , мл	V _к , мл	V ₁ , мл	V ₂ , мл
1	Анестезина 0,1 Натрия диклофенака 0,05	$\lambda_1 = 220$ $\lambda_2 = 282$	0,5	100,0	1,0	10,0
2	Артикаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	$\lambda_1 = 232$ $\lambda_2 = 282$	0,5	50,0	1,0	10,0
3	Дикаина гидрохлорида 0,05 Натрия диклофенака 0,05	$\lambda_1 = 282$ $\lambda_2 = 308$	0,5	50,0	1,0	10,0
4	Лидокаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	$\lambda_1 = 230$ $\lambda_2 = 282$	0,5	50,0	4,0	10,0
5	Новокаина гидрохлорида 0,3 Анестезина 0,3	$\lambda_1 = 224$ $\lambda_2 = 295$	0,5	50,0	0,5	50,0
6	Новокаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	$\lambda_1 = 225$ $\lambda_2 = 282$	0,5	50,0	2,0	50,0
7	Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	$\lambda_1 = 230$ $\lambda_2 = 282$	0,5	50,0	1,0	10,0

Методика заключается в следующем: точную навеску мази около 0,10 г помещают в стаканчик, прибавляют 20,0 - 50,0 мл 95 % горячего раствора этанола (табл. 4.15), перемешивают до получения дисперсной системы и фильтруют смесь через бумажный складчатый фильтр (синяя лента), отбрасывая первую порцию фильтрата. Далее, 1,0 - 4,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 10,0 - 20,0 мл, доводят ее объем этанолом до метки и измеряют оптическую плотность смеси при аналитических длинах волн (табл. 4.15) в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Раствором сравнения используют этанольную вытяжку из геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию лекарственных средств в мази.

Таблица 4.14 - Результаты количественного определения лекарственных средств в искусственных смесях

№ п/п	Состав смеси (основа спирт этиловый 95 % до 10,0 мл)	A ₁	A ₂	C, моль/л		Масса, г	
				C ₁	C ₂	m ₁	m ₂
1	Натрия диклофенака 0,05 Анестезина 0,1	0,61	0,42	$7,11 \cdot 10^{-6}$	$3,07 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,101
		0,63	0,45	$8,27 \cdot 10^{-6}$	$3,09 \cdot 10^{-5}$	0,053	0,102
		0,64	0,43	$6,85 \cdot 10^{-6}$	$3,28 \cdot 10^{-5}$	0,044	0,108
		0,63	0,44	$7,70 \cdot 10^{-6}$	$3,14 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,104
2	Артикаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	0,270	0,570	$3,14 \cdot 10^{-5}$	$1,58 \cdot 10^{-5}$	0,101	0,050
		0,250	0,540	$3,07 \cdot 10^{-5}$	$1,42 \cdot 10^{-5}$	0,098	0,045
		0,270	0,570	$3,14 \cdot 10^{-5}$	$1,58 \cdot 10^{-5}$	0,101	0,050
		0,265	0,570	$3,22 \cdot 10^{-5}$	$1,51 \cdot 10^{-5}$	0,103	0,048
3	Натрия диклофенака 0,05 Дикаина гидрохлорида 0,05	0,39	0,50	$1,44 \cdot 10^{-5}$	$1,52 \cdot 10^{-5}$	0,046	0,046
		0,42	0,54	$1,54 \cdot 10^{-5}$	$1,64 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,049
		0,43	0,54	$1,62 \cdot 10^{-5}$	$1,63 \cdot 10^{-5}$	0,052	0,049
		0,42	0,54	$1,54 \cdot 10^{-5}$	$1,64 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,049
4	Натрия диклофенака 0,05 Лидокаина гидрохлорида 0,1	1,07	0,60	$5,90 \cdot 10^{-5}$	$1,64 \cdot 10^{-4}$	0,047	0,108
		1,06	0,59	$5,80 \cdot 10^{-5}$	$1,65 \cdot 10^{-4}$	0,046	0,109
		1,09	0,62	$6,10 \cdot 10^{-5}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$	0,048	0,102
		1,10	0,63	$6,20 \cdot 10^{-5}$	$1,63 \cdot 10^{-4}$	0,049	0,107
5	Новокаина гидрохлорида 0,3 Анестезина 0,3	0,25	0,64	$1,20 \cdot 10^{-5}$	$1,83 \cdot 10^{-5}$	0,327	0,302
		0,26	0,66	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$1,95 \cdot 10^{-5}$	0,319	0,322
		0,25	0,64	$1,20 \cdot 10^{-5}$	$1,83 \cdot 10^{-5}$	0,327	0,302
		0,26	0,66	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$1,95 \cdot 10^{-5}$	0,319	0,322
6	Натрия диклофенака 0,05 Новокаина гидрохлорида 0,1	0,25	0,36	$5,60 \cdot 10^{-6}$	$1,53 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,105
		0,28	0,38	$7,20 \cdot 10^{-6}$	$1,51 \cdot 10^{-5}$	0,057	0,103
		0,28	0,38	$7,20 \cdot 10^{-6}$	$1,51 \cdot 10^{-5}$	0,057	0,103
		0,25	0,36	$5,60 \cdot 10^{-6}$	$1,53 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,105
7	Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	0,37	0,21	$3,18 \cdot 10^{-5}$	$1,44 \cdot 10^{-5}$	0,091	0,046
		0,41	0,22	$3,76 \cdot 10^{-5}$	$1,50 \cdot 10^{-5}$	0,107	0,048
		0,40	0,21	$3,76 \cdot 10^{-5}$	$1,44 \cdot 10^{-5}$	0,107	0,046
		0,40	0,22	$3,57 \cdot 10^{-5}$	$1,50 \cdot 10^{-5}$	0,102	0,048

Таблица 4.15 - Данные для анализа лекарственных средств в трехкомпонентных мазях

Мазь	Навеска мази, г	Объем этанола, мл	Объем пипетки, мл	Объем колбы, мл	λ , нм
Анедиклозоль	0,1	20,0	1,0	10,0	220, 282
Артидиклозоль	0,1	20,0	1,0	10,0	232, 282
Дидиклозоль	0,1	20,0	2,0	10,0	282, 308
Лидодиклозоль	0,1	20,0	4,0	10	230, 282
Новоанезоль	0,1	50,0	1,0	20,0	224, 295
Новодиклозоль	0,1	20,0	2,0	10,0	225, 282
Тридиклозоль	0,1	20,0	2,0	10,0	230, 282

По значениям оптических плотностей и молярных коэффициентов светопоглощения находят молярные концентрации лекарственных средств и рассчитывают граммовое содержание их в мази:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot V_{\text{п}} \cdot 1000},$$

где: $V_{\text{общ}}$ - объем этанола, в котором растворена навеска мази, мл;

$a(\text{мази})$ - навеска лекарственной формы, г;

P - масса лекарственной формы, г.

Таблица 4.16 - Результаты спектрофотометрического анализа лекарственных средств в трехкомпонентных мазях

Мазь	Концентрация, моль/л		Масса, г		Допустимые нормы	
	C_1	C_2	m_1	m_2	г	$\pm \%$
Анедиклозоль	$8,00 \cdot 10^{-6}$	$3,18 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,101	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	$8,24 \cdot 10^{-6}$	$2,85 \cdot 10^{-5}$	0,050	0,090		
	$7,39 \cdot 10^{-6}$	$2,99 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,095		
	$7,96 \cdot 10^{-6}$	$2,94 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,093	Анестезин 0,085 - 0,115	15,0
	$7,68 \cdot 10^{-6}$	$3,02 \cdot 10^{-5}$	0,047	0,096		
Артидиклозоль	$0,87 \cdot 10^{-5}$	$1,79 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,093	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	$0,83 \cdot 10^{-5}$	$1,92 \cdot 10^{-5}$	0,042	0,099		
	$0,83 \cdot 10^{-5}$	$1,92 \cdot 10^{-5}$	0,042	0,099		
	$0,93 \cdot 10^{-5}$	$1,89 \cdot 10^{-5}$	0,048	0,098	Артикаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	$0,97 \cdot 10^{-5}$	$1,76 \cdot 10^{-5}$	0,050	0,091		
	$0,87 \cdot 10^{-5}$	$1,79 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,093		

Дидиклозоль	$1,75 \cdot 10^{-5}$	$1,64 \cdot 10^{-5}$	0,053	0,047	Натрия диклофенак, дикаина г/хл 0,04 - 0,06	20,0
	$1,89 \cdot 10^{-5}$	$1,72 \cdot 10^{-5}$	0,057	0,049		
	$1,85 \cdot 10^{-5}$	$1,76 \cdot 10^{-5}$	0,056	0,050		
	$1,81 \cdot 10^{-5}$	$1,73 \cdot 10^{-5}$	0,054	0,049		
Лидодиклозоль	$6,10 \cdot 10^{-5}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$	0,048	0,102	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	$5,90 \cdot 10^{-5}$	$1,64 \cdot 10^{-4}$	0,047	0,108		
	$5,80 \cdot 10^{-5}$	$1,65 \cdot 10^{-4}$	0,046	0,109		
	$5,90 \cdot 10^{-5}$	$1,64 \cdot 10^{-4}$	0,047	0,108	Лидокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	$6,10 \cdot 10^{-5}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$	0,048	0,102		
	$6,20 \cdot 10^{-5}$	$1,63 \cdot 10^{-4}$	0,049	0,107		
Новоанезоль	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$1,95 \cdot 10^{-5}$	0,319	0,322	Новокаина гидрохлорид и анестезин 0,264 - 0,336	12,0
	$1,20 \cdot 10^{-5}$	$1,83 \cdot 10^{-5}$	0,327	0,302		
	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$1,95 \cdot 10^{-5}$	0,319	0,322		
	$1,20 \cdot 10^{-5}$	$1,83 \cdot 10^{-5}$	0,327	0,302		
Новодиклозоль	$1,48 \cdot 10^{-5}$	$3,27 \cdot 10^{-5}$	0,046	0,088	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	$1,48 \cdot 10^{-5}$	$3,16 \cdot 10^{-5}$	0,046	0,085		
	$1,48 \cdot 10^{-5}$	$3,38 \cdot 10^{-5}$	0,046	0,091		
	$1,56 \cdot 10^{-5}$	$3,31 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,089	Новокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	$1,48 \cdot 10^{-5}$	$3,38 \cdot 10^{-5}$	0,046	0,091		
	$1,40 \cdot 10^{-5}$	$3,33 \cdot 10^{-5}$	0,044	0,090		
Тридиклозоль	$8,90 \cdot 10^{-6}$	$1,99 \cdot 10^{-5}$	0,054	0,108	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	$7,52 \cdot 10^{-6}$	$1,79 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,097		
	$7,52 \cdot 10^{-6}$	$1,98 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,107		
	$1,37 \cdot 10^{-5}$	$3,37 \cdot 10^{-5}$	0,041	0,091	Тримекаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	$8,90 \cdot 10^{-6}$	$1,99 \cdot 10^{-5}$	0,054	0,108		
	$7,52 \cdot 10^{-6}$	$1,79 \cdot 10^{-5}$	0,045	0,097		

Для достоверности результатов исследований провели параллельные опыты (табл. 4.16) и установили, что ошибка анализа лекарственных средств в мазях находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

4.3. Валидация способа количественного определения анестетиков и натрия диклофенака спектрофотометрическим методом

Пригодность аналитической методики, руководствуясь ГФ РФ XIII и рекомендациями ИСН (Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека

Q1A R2), оценивали по таким характеристикам, как 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 осуществляли по корреляции оптической плотности и концентрации лекарственного средства, используя результаты не менее пяти параллельных опытов при различных значениях концентраций. Для этого 0,05 г изучаемого соединения растворяли в этаноле с использованием мерной колбы емкостью 50 мл (раствор А). Далее, к 1,0 мл полученного раствора (за исключением лидокаина и тримекаина гидрохлоридов) прибавляли этанол до общего объема смеси как указано в таблице 4.5 (раствор Б). К переменному объему раствора А или Б прибавляли этанол до получения общего объема жидкости 8 - 10 мл и измеряли оптические плотности растворов с помощью спектрофотометра при определенной длине волны (табл. 4.5) в кварцевой кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали этанол.

По полученным средним значениям серий опытов для каждого лекарственного средства строили графики зависимости оптической плотности от концентрации его в растворе (рис. 4.15) и проводили регрессионный анализ.

Линейность считали приемлемой при значениях коэффициента корреляции удовлетворяющих условиям неравенства $|r| \geq 0,99$.

По полученным данным проводили определение углового коэффициента линейной зависимости (b), значения ее свободного члена (a), величину коэффициента корреляции (r), и оценку статистической незначимости свободного члена линейной зависимости (таблица 4.17).

Таблица 4.17 - 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	$0,014 \leq 0,029$	$y=0,0222x$

Коэффициенты корреляции, для всех лекарственных средств отвечают условию $|r| \geq 0,99$. Как видно из полученных данных (табл. 4.17) предложенная методика может считаться приемлемой по характеристике линейности.

Оценку правильности методики количественного определения осуществляли путем рассмотрения результатов изучения линейности валидируемой методики. Как видно из данных таблицы 4.17 полученные значения свободного члена линейной зависимости «a», для каждого из

анализируемых лекарственных средств, меньше его доверительного интервала, то есть статистически достоверно не отличается от нуля. Это дает основание перейти к уравнению вида $y=b'x$. Использование данной методики дает результаты, свободные от систематической ошибки и определяет ее как приемлемую по характеристике правильность.

Прецизионность определяли, используя искусственные смеси, проводя по шесть испытаний для концентраций близких к номинальным.

Сходимость методики оценивали по результатам, полученным в одинаковых регламентированных условиях одной лаборатории в пределах короткого промежутка времени. Данные статистически обрабатывали (табл. 4.18).

Таблица 4.18 - Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа лекарственных средств

Лекарственное средство	Навеска, г	Найдено, г	Метрологические характеристики
Анестезин	0,3008	0,3034	$\bar{w} = 99,78 \%$
	0,3008	0,3034	$S = 0,837$
	0,3008	0,2985	$S_{\bar{w}} = 0,342$
	0,3008	0,2985	$\varepsilon_{\alpha} = 2,15$
	0,3008	0,2985	$A = \pm 2,15 \%$
	0,3008	0,2985	$\Delta = 99,78 \pm 2,15 \%$
Артикаина гидрохлорид	0,2014	0,2043	$\bar{w} = 101,67 \%$
	0,2014	0,2043	$S = 0,361$
	0,2014	0,2043	$S_{\bar{w}} = 0,148$
	0,2014	0,2057	$\varepsilon_{\alpha} = 0,93$
	0,2014	0,2043	$A = \pm 0,91 \%$
	0,2014	0,2057	$\Delta = 101,67 \pm 0,93 \%$
Дикаина гидрохлорида	0,1006	0,1022	$\bar{w} = 99,07 \%$
	0,1006	0,1022	$S = 1,952$
	0,1006	0,0984	$S_{\bar{w}} = 0,797$
	0,1006	0,0984	$\varepsilon_{\alpha} = 5,02$
	0,1006	0,0984	$A = \pm 5,06 \%$
	0,1006	0,0984	$\Delta = 99,07 \pm 5,02 \%$

Лидокаина гидрохлорид	0,3013	0,2979	$\bar{w} = 100,10 \%$ $S = 0,916$ $S_{\bar{w}} = 0,374$ $\varepsilon_{\alpha} = 2,35$ $A = \pm 2,35 \%$ $\Delta = 100,10 \pm 2,35 \%$
	0,3013	0,2994	
	0,3013	0,2979	
	0,3013	0,3041	
	0,3013	0,3041	
	0,3013	0,3041	
Новокаина гидрохлорид	0,3016	0,3045	$\bar{w} = 101,16 \%$ $S = 0,310$ $S_{\bar{w}} = 0,126$ $\varepsilon_{\alpha} = 0,80$ $A = \pm 0,79 \%$ $\Delta = 101,16 \pm 0,79 \%$
	0,3016	0,3045	
	0,3016	0,3063	
	0,3016	0,3063	
	0,3016	0,3045	
	0,3016	0,3045	
Тримекаина гидрохлорид	0,3009	0,2978	$\bar{w} = 99,11 \%$ $S = 0,222$ $S_{\bar{w}} = 0,091$ $\varepsilon_{\alpha} = 0,57$ $A = \pm 0,58 \%$ $\Delta = 99,11 \pm 0,57 \%$
	0,3009	0,2978	
	0,3009	0,2991	
	0,3009	0,2978	
	0,3009	0,2978	
	0,3009	0,2991	
Натрия диклофенак	0,0486	0,0492	$\bar{w} = 100,11 \%$ $S = 1,243$ $S_{\bar{w}} = 0,508$ $\varepsilon_{\alpha} = 3,20$ $A = \pm 3,19 \%$ $\Delta = 100,11 \pm 3,20 \%$
	0,0486	0,0492	
	0,0486	0,0481	
	0,0486	0,0481	
	0,0486	0,0481	
	0,0486	0,0492	

Из полученных данных видно, что значения стандартного отклонения для изучаемых лекарственных средств находится в интервале от 0,091 до 0,797, что характеризует методику приемлемой по показателю сходимости.

Внутрилабораторную прецизионность оценивали по результатам экспериментальных данных (табл. 4.19), полученных двумя аналитиками на идентичных образцах с использованием разных спектрофотометрах, в условиях одной лаборатории с интервалом выполнения эксперимента 3 дня. Во всех случаях вычисленные значения F не превышают критической табличной величины $F(95,5,5)$. Это позволяет сделать вывод о воспроизводимости

результатов анализа в различных условиях, и характеризует методику приемлемой по критерию внутрилабораторной прецизионности.

Таблица 4.19 - Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа при определении внутрилабораторной прецизионности

Лекарственное средство	Спектрофотометр			
	СФ-26		СФ-2000	
	Навеска, г	Найдено, г	Навеска, г	Найдено, г
Анестезин	0,3008	0,3034	0,3007	0,2984
	0,3008	0,3034	0,3007	0,2984
	0,3008	0,2985	0,3007	0,3021
	0,3008	0,2985	0,3007	0,2984
	0,3008	0,2985	0,3007	0,3021
	0,3008	0,2985	0,3007	0,2984
	$\bar{w} = 99,78 \%$ $S = 0,837$ $S_{\bar{w}} = 0,342$		$\bar{w} = 99,65 \%$ $S = 0,635$ $S_{\bar{w}} = 0,259$	
	$F = 1,74$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			
Артикаина гидрохлорид	0,2014	0,2043	0,2003	0,1993
	0,2014	0,2043	0,2003	0,1993
	0,2014	0,2043	0,2003	0,1993
	0,2014	0,2057	0,2003	0,1993
	0,2014	0,2043	0,2003	0,2018
	0,2014	0,2057	0,2003	0,2018
	$\bar{w} = 101,67 \%$ $S = 0,361$ $S_{\bar{w}} = 0,148$		$\bar{w} = 99,92 \%$ $S = 0,645$ $S_{\bar{w}} = 0,264$	
	$F = 3,19$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			
Дикаина гидрохлорид	0,1006	0,1022	0,1017	0,1002
	0,1006	0,1022	0,1017	0,1002
	0,1006	0,0984	0,1017	0,1031
	0,1006	0,0984	0,1017	0,1002
	0,1006	0,0984	0,1017	0,1031
	0,1006	0,0984	0,1017	0,1031
	$\bar{w} = 99,07 \%$ $S = 1,952$ $S_{\bar{w}} = 0,797$		$\bar{w} = 100,44 \%$ $S = 1,030$ $S_{\bar{w}} = 0,420$	
	$F = 3,59$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			

Лидокаина гидрохлорид	0,3013	0,2988	0,3002	0,3017
	0,3013	0,2997	0,3002	0,2991
	0,3013	0,2988	0,3002	0,2991
	0,3013	0,3041	0,3002	0,2996
	0,3013	0,3041	0,3002	0,2991
	0,3013	0,3041	0,3002	0,3017
	$\bar{w} = 100,10 \%$ $S = 0,916$ $S_{\bar{w}} = 0,374$		$\bar{w} = 99,95 \%$ $S = 0,432$ $S_{\bar{w}} = 0,177$	
	$F = 4,49$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			
Новокаина гидрохлорид	0,3016	0,3045	0,3001	0,3023
	0,3016	0,3045	0,3001	0,3039
	0,3016	0,3063	0,3001	0,3039
	0,3016	0,3063	0,3001	0,3023
	0,3016	0,3045	0,3001	0,3023
	0,3016	0,3045	0,3001	0,3039
	$\bar{w} = 101,16 \%$ $S = 0,310$ $S_{\bar{w}} = 0,126$		$\bar{w} = 101,00 \%$ $S = 0,296$ $S_{\bar{w}} = 0,121$	
	$F = 1,10$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			
Тримекаина гидрохлорид	0,3009	0,2978	0,3011	0,3005
	0,3009	0,2978	0,3011	0,3005
	0,3009	0,2991	0,3011	0,2992
	0,3009	0,2978	0,3011	0,2992
	0,3009	0,2978	0,3011	0,3005
	0,3009	0,2991	0,3011	0,2992
	$\bar{w} = 99,11 \%$ $S = 0,222$ $S_{\bar{w}} = 0,091$		$\bar{w} = 99,59 \%$ $S = 0,236$ $S_{\bar{w}} = 0,096$	
	$F = 1,13$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			
Натрия диклофенак	0,0486	0,0492	0,0501	0,0507
	0,0486	0,0492	0,0501	0,0507
	0,0486	0,0481	0,0501	0,0513
	0,0486	0,0481	0,0501	0,0507
	0,0486	0,0481	0,0501	0,0513
	0,0486	0,0492	0,0501	0,0511
	$\bar{w} = 100,11 \%$ $S = 1,243$ $S_{\bar{w}} = 0,508$		$\bar{w} = 101,73 \%$ $S = 0,602$ $S_{\bar{w}} = 0,246$	
	$F = 4,26$ $F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			

Таблица 4.20 - Результаты определения аналитической области методики спектрофотометрического анализа

Лекарственное средство	Содержание, мкг		
	ожидаемое	аналитическая область (80 - 120 %)	область подчинения закону светопоглощения
Анестезин	3,0	2,4 - 3,6	1,0 - 5,0
Артикаина гидрохлорид	10,0	8,0 - 12,0	2,0 - 20,0
Дикаина гидрохлорид	4,0	3,2 - 4,8	1,0 - 10,0
Лидокаина гидрохлорид	300,0	240,0 - 360,0	100,0 - 600,0
Новокаина гидрохлорид	7,5	6,0 - 9,0	2,5 - 12,5
Тримекаина гидрохлорид	300,0	240,0 - 360,0	100,0 - 500,0
Натрия диклофенак	16,0	12,8 - 19,2	4,0 - 28,0

Аналитическая область методики должна составлять 80 - 120 % от ожидаемого содержания вещества. Как видно из представленных данных (табл. 4.20) подчинение основному закону светопоглощения наблюдается в больших диапазонах концентраций, что свидетельствует о выполнении этого критерия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4

Изучены электронные спектры поглощения катионной и молекулярной форм лекарственных средств в присутствии геля «Тизоль». Установлено отсутствие химического взаимодействия фармацевтических субстанций с мазевой основой в кислой, щелочной и этанольной средах. Рассчитаны оптические характеристики (молярный, удельный показатели поглощения, отношения коэффициентов светопоглощения при экстремумах и минимумах). Показано, что спектры имеют высокоинтенсивные полосы поглощения со значениями молярных показателей при максимумах 9800 - 26525 ($pH = 1$) и 6000 - 25150 ($pH = 13$). Это обуславливает возможность применения спектральных характеристик для качественного и количественного определения изучаемых соединений.

Определена чувствительность спектрофотометрического анализа местноанестезирующих лекарственных средств. Показано, что она находится в пределах 0,015 - 0,498 мкг/мл. Высокая чувствительность дает основание применять УФ-спектрофотометрию для количественного определения изучаемых объектов в мазях.

Установлены оптимальные условия и разработаны способы спектрофотометрического анализа, позволяющие количественно определять исследуемые лекарственные средства с относительной ошибкой $\pm 0,44 - 3,34\%$. Предложено использовать способы калибровочного графика и его уравнения для оценки качества изготовления двухкомпонентных прописей, и показано, что содержание анестетиков в мазях не превышает допустимые нормативные отклонения $\pm 12,0 - 15,0 \%$ без использования токсических растворителей и нагревания.

Выбраны аналитические длины волн этанольных растворов по УФ-спектрам поглощения для количественного определения двух лекарственных средств в трехкомпонентных прописях с использованием приема К. Фирордта. Определены молярные коэффициенты двух соединений, содержащихся в мази, при установленных критических точках поглощения в пределах их концентраций $1,0 \cdot 10^{-5} - 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Проведенные исследования по анализу искусственных смесей позволили разработать спектрофотометрический способ количественного определения двух фармакологически активных веществ содержащихся в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль». Установлено, что ошибка анализа лекарственных средств в трехкомпонентных мазях предлагаемым способом находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах по нормативной документации при затрате времени на его выполнение 15 - 20 мин.

Пригодность методики анализа доказана по показателям: специфичность, линейность, правильность, сходимость и внутрилабораторная прецизионность в пределах аналитической области.

ГЛАВА 5. ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗУЧАЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Создание новых лекарственных форм должно сопровождаться разработкой способов их анализа. Мы поставили перед собой цель - провести исследования по изучению оптимальных условий и разработке способов качественного и количественного определения соединений в изучаемых мазях с применением классических методов, которые выполняются достаточно быстро, с большой степенью точности и не требуют сложного оснащения.

5.1. Качественный анализ

5.1.1. Изучение реакций обнаружения лекарственных средств. Определение чувствительности

Для разработки методик обнаружения лекарственных средств в прописях изучали реакции их с общеалкалоидными реактивами, образования азосоединений, шиффовых оснований, осаждения, окисления-восстановления и способность ароматических ядер галогенироваться.

Таблица 5.1 - Аналитические эффекты реакций лекарственных средств с реактивами

Реактив	Эффект реакции	Чувствительность
Анестезин		
NaNO ₂ и щелочной раствор Ω - нафтола	Красный осадок	0,30 мг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,35 мг/мл
Йодоформная проба	Желтый осадок, запах йодоформа	0,27 мг/мл
Лигниновая проба	Оранжево-красный цвет бумаги	0,45 мг/мл
п-диметиламинобензальдегид и HCl	Желтый раствор	0,38 мг/мл
Хлорамин Б	Эфирный слой окрашивается в желтый цвет	0,19 мг/мл
Артикаина гидрохлорид		
AgNO ₃ и HNO ₃	Белый осадок	0,20 мг/мл
K ₂ Cr ₂ O ₇ + H ₂ SO ₄	Зеленый раствор	0,35 мг/мл

$\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Обесцвечивание раствора	2,50 мкг/мл
Конц. HCl и метал. Zn	Бумага, смоченная раствором ацетата свинца, окрашивается в темно-коричневый цвет	80,0 мкг/мл
Реактив Драгендорфа	Темно-красный осадок	0,50 мкг/мл
Фосфорновольфрамовая кислота	Аморфный осадок белого цвета	0,50 мкг/мл
Фосфорномолибденовая кислота	Желтый осадок	0,10 мкг/мл
Дикаина гидрохлорид		
AgNO_3 и HNO_3	Белый осадок	0,20 мг/мл
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Зеленый раствор	0,35 мг/мл
$\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Обесцвечивание раствора	0,25 мг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,40 мг/мл
Реактив Драгендорфа	Желто-оранжевый осадок	0,08 мг/мл
Реактив Майера	Белый аморфный осадок	0,15 мг/мл
Реактив Марки	Красно-фиолетовый раствор	7,70 мкг/мл
Реактив Толленса	Черный осадок	1,50 мкг/мл
Фосфорновольфрамовая кислота	Белый аморфный осадок	0,05 мг/мл
Фосфорномолибденовая кислота	Желтый осадок	0,10 мг/мл
Лидокаина гидрохлорид		
AgNO_3 и HNO_3	Белый осадок	0,30 мг/мл
NaNO_2 и щелочной раствор ω - нафтола	Красный раствор	0,50 мг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,35 мг/мл
п-диметиламинобензальдегид и HCl	Желтый раствор	0,41 мг/мл
Реактив Бушарда	Бурый осадок	0,03 мг/мл
Реактив Драгендорфа	Оранжевый осадок	12,0 мкг/мл
Реактив Марме	Белый осадок	0,26 мг/мл
Фосфорновольфрамовая кислота	Белый осадок	0,01 мг/мл
Фосфорномолибденовая кислота	Зеленый осадок	0,02 мг/мл
Натрия диклофенак		
CuSO_4	Зеленый осадок	0,40 мг/мл
FeCl_3	Бурый осадок	0,35 мг/мл
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Зеленый раствор	0,45 мг/мл
$\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Обесцвечивание раствора	0,25 мг/мл

NaNO_3 и H_2SO_4	Темно-красный раствор	0,04 мкг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,31 мг/мл
п-диметиламинобензальдегид и H_2SO_4	Темно-красный раствор	0,35 мкг/мл
Реактив Манделина	Вишнево-красный раствор	6,60 мкг/мл
Реактив Марки	Красно-фиолетовый раствор	5,20 мкг/мл
Реактив Толленса	Черный осадок	0,85 мкг/мл
Новокаина гидрохлорид		
AgNO_3 и HNO_3	Белый осадок	0,25 мг/мл
NaNO_2 и щелочной раствор Ω - нафтола	Красный осадок	0,20 мг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,33 мг/мл
Лигниновая проба	Оранжево-красный цвет бумаги	0,40 мг/мл
п-диметиламинобензальдегид и HCl	Желтый раствор	0,45 мг/мл
Реактив Драгендорфа	Желто-оранжевый осадок	0,25 мг/мл
Фосфорновольфрамовая кислота	Белый осадок	0,02 мг/мл
Тримекаина гидрохлорид		
AgNO_3 и HNO_3	Белый осадок	0,31 мг/мл
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Зеленый р-р	0,39 мг/мл
$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	Темно-зеленый раствор	0,036 мг/мл
NaNO_2 и щелочной раствор Ω - нафтола	Розово-красный раствор	0,50 мг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,38 мг/мл
п-диметиламинобензальдегид и HCl	Желтый раствор	0,32 мг/мл
Реактив Бушарда	Бурый осадок	0,03 мг/мл
Реактив Драгендорфа	Желто-оранж. осадок	0,20 мг/мл
Реактив Манделина	Красно-фиолетовый раствор	7,50 мкг/мл
Реактив Марки	Красно-фиолетовый р-р	8,10 мкг/мл
Реактив Толленса	Черный осадок	2,50 мкг/мл
Фосфорновольфрамовая кислота	Белый осадок	0,01 мг/мл
Фосфорномолибденовая кислота	Зеленый осадок	0,02 мг/мл

По проведенным исследованиям (табл. 5.1) предложены наиболее специфичные способы обнаружения лекарственных средств в мазях.

5.1.2. Идентификация анестетиков в мазях

ПРОПИСЬ 1 «АНЕСТЕЗОЛЬ»: Анестезина 0,3

Геля «Тизоль» до 10,0

1. Навеску мази (около 0,2 г) растворяют в 15,0 мл 0,1 моль / л раствора хлористоводородной кислоты. К 2,0 мл полученной смеси прибавляют 3 - 5 капель 0,1 моль/л раствора нитрита натрия. Полученное диазосоединение переносят в 5,0 мл щелочного раствора β -нафтола. Образуется красное окрашивание и выпадает осадок красного цвета.

Реакцию азосочетания можно проводить в присутствии 8-оксихинолина в качестве азосоставляющей. В результате чего образуется азокраситель вишнево-красного цвета.

2. Массу мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. К 2,0 мл полученной смеси прибавляют 3,0 мл этанольного раствора п-диметиламинобензальдегида с массовой долей 2,0 %. Раствор окрашивается в желтый цвет за счет образования красителя.

3. 0,3 г мази растворяют в 10,0 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. Наносят каплю полученного раствора на неочищенную газетную бумагу и наблюдают появление оранжево-красного пятна. В результате действия хлористоводородной кислоты выделяются альдегиды из лигнина (ванилин, сиреневый, коричный и др.), которые конденсируются с лекарственным средством. Например, с 3-метокси-4-гидроксикоричным (конифериловым) альдегидом образуется соль азометинового соединения.

4. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. Далее, 3,0 мл полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 2,0 мл бромата калия с молярной концентрацией эквивалента 0,1 моль/л, 3,0 мл 10,0 % раствора бромида калия и 3 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. В результате реакций выделяется

бром, который замещает водород в ароматическом кольце лекарственного средства и выпадает белый осадок диброманестезина.

5. Навеску мази (около 0,5 г) растворяют в 10,0 мл разбавленного раствора гидроксида натрия. 5,0 мл смеси переносят в стаканчик, нагревают на сетке при периодическом перемешивании и добавляют раствор йода с молярной концентрацией эквивалента 0,1 моль/л до не исчезающего желтого окрашивания. Выпадает желтый осадок и ощущается запах йодоформа.

6. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора хлорамина Б и 5,0 мл эфира. Эфирный слой окрашивается в желтый цвет. Вместо эфира можно использовать хлороформ.

ПРОПИСЬ 2 «АРТИЗОЛЬ»: Артикаина гидрохлорида 0,2

Геля «Тизоль» до 10,0

1. Навеску мази (около 0,1 г) растворяют в 10,0 мл разбавленной хлористоводородной или серной кислоты. К 5,0 мл полученной смеси прибавляют 2 - 3 капли раствора фосфорномолибденовой кислоты; выпадает желтоватый осадок фосфорномолибдата артикаина.

Аналогичную реакцию проводят с раствором фосфорновольфрамовой кислоты. Продукт реакции – аморфный осадок белого цвета.

2. К 2,0 мл смеси, полученной после растворения 0,1 г мази в 10,0 мл раствора хлористоводородной кислоты с массовой долей 8,3 %, прибавляют 0,5 мл реактива Драгендорфа. Выпадает темно-красный осадок.

3. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл разведенной серной кислоты. 10 капель полученного раствора переносят в сухую пробирку, добавляют 2 - 3 капли раствора перманганата калия и наблюдают исчезновение окраски смеси.

4. Навеску мази (около 0,5 г) растворяют в 5,0 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и добавляют гранулу металлического цинка. Пробирку накрывают фильтровальной (хроматографической) бумагой, смоченной раствором ацетата свинца и нагревают смесь на кипящей водяной

бане в течение 3 - 5 мин. Наблюдают на бумаге появление сульфида свинца темно-коричневого цвета.

ПРОПИСЬ 3 «ДИКАЗОЛЬ»: Дикаина гидрохлорида 0,1

Геля «Тизоль» до 10,0

1. Навеску мази, равную около 0,1 г, растворяют 10,0 мл разбавленной хлористоводородной или серной кислоты. К 5,0 мл полученной смеси прибавляют 2 - 3 капли раствора фосфорномолибденовой кислоты; выпадает желтоватый осадок фосфорномолибдата дикаина.

Аналогичную реакцию проводят с раствором фосфорновольфрамовой кислоты. Продукт реакции - аморфный осадок белого цвета.

2. К 2,0 мл смеси, полученной после растворения 0,1 г мази в 10,0 мл раствора хлористоводородной кислоты с массовой долей 8,3 %, прибавляют 0,5 мл реактива Драгендорфа. Выпадает желто-оранжевый осадок.

3. 0,1 г мази растворяют в 5,0 мл разбавленной хлористоводородной или серной кислоты, прибавляют 2 - 3 капли реактива Майера. Появляется белый аморфный осадок. Реакцию можно проводить на часовом стекле.

4. 0,5 г мази растворяют в 10,0 мл 2 моль/л раствора серной кислоты. Далее, к 2,0 мл полученной смеси прибавляют 2,0 мл раствора бромата калия с $C(1/6KBrO_3) = 0,1$ моль/л, 2,0 мл раствора бромида калия с массовой долей 10,0% и наблюдают выпадение белого осадка.

5. К 10 каплям раствора, полученного при растворении 0,3 г мази в 10,0 мл разбавленной серной кислоте, прибавляют 1,0 мл концентрированной азотной кислоты и наблюдают образование динитропроизводного дикаина желтого цвета.

6. К навеске мази (около 0,3 г) добавляют 10,0 мл этанола и полученную смесь фильтруют. К 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 0,5 - 1,0 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

ПРОПИСЬ 4 «ЛИДОЗОЛЬ»: Лидокаина гидрохлорида 0,3
Геля «Тизоль» до 10,0

1. Навеску мази (около 0,5 г) растворяют в 5,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты и кипятят раствор на водяной бане или пламени газовой горелки 2 - 3 мин. 3 - 5 капель полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 3 - 5 капель 0,1 моль/л раствора нитрита натрия, 2,0 мл щелочного раствора β-нафтола и наблюдают появление красной окраски.

2. 0,3 г мази растворяют в 5,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты и получают 2,6-триметиланилин кипячением раствора 2 - 3 мин. К 2,0 мл полученной смеси прибавляют 3,0 мл этанольного раствора п-диметиламинобензальдегида с массовой долей 2,0 %. Раствор окрашивается в желтый цвет за счет образования азометинового красителя.

3. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют 10,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. К 3,0 мл полученной смеси прибавляют 2 - 3 капли раствора фосфорновольфрамовой (фосфорномолибденовой) кислоты. Выпадает белый (зеленый) осадок вольфрамофосфата (молибдатофосфата) лидокаина.

4. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют 5,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. 2,0 мл полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 5 - 10 капель реактива Бушарда и наблюдают образование бурого осадка.

5. Навеску лекарственной формы (около 0,5 г) переносят в стаканчик, добавляют 5,0 мл 95,0 % этилового спирта, 5,0 мл разведенной хлористоводородной кислоты. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл реактива Драгендорфа и наблюдают появление оранжевого осадка комплексного соединения.

6. К массе мази, равной около 0,5 г, добавляют 10,0 мл этанола и полученную смесь фильтруют. К 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 0,5 - 1,0 мл 0,1 моль/л раствора нитрата

серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

ПРОПИСЬ 5 «НОВОЗОЛЬ»: Новокаина гидрохлорида 0,3
Геля «Тизоль» до 10,0

1. Навеску мази, равную 0,2 г, растворяют в 15,0 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. К 2,0 мл полученной смеси прибавляют 3 - 5 капель 0,1 моль/л раствора нитрита натрия. Полученное диазосоединение переносят в 5,0 мл щелочного раствора β -нафтола. Образуется красное окрашивание азосоединения и выпадает осадок красного цвета.

Реакцию азосочетания можно проводить в присутствии 8-оксихинолина в качестве азосоставляющей. В результате реакции образуется азокраситель вишнево-красного цвета.

2. 0,3 г мази растворяют в 10,0 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. К 2,0 мл полученной смеси прибавляют 3,0 мл этанольного раствора п-диметиламинобензальдегида с массовой долей 2,0 %. Раствор окрашивается в желтый цвет за счет образования красителя.

Аналогичную реакцию в этих же условиях проводят с 2,0 % раствором ванилина, приготовленного на 8,3 % растворе хлористоводородной кислоты. Ввиду меньшей чувствительности ее для выполнения анализа используют 0,5 г мази. Кроме того, проводить реакцию лучше на часовом стекле, не получая раствор мази. Переносят на часовое стекло 0,03 - 0,05 г мази, прибавляют 5 - 10 капель реактива и смесь перемешивают стеклянной палочкой до получения азометинового соединения желтого цвета.

3. Получают раствор мази по методике, приведенной в пункте 2. Наносят каплю полученного раствора на неочищенную газетную бумагу и наблюдают появление оранжево-красного пятна. В результате действия хлористоводородной кислоты выделяются альдегиды из лигнина, которые конденсируются с лекарственным средством. Например, с сиреневым

альдегидом образуется соль азометинового соединения оранжево-красного цвета.

4. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. Далее, 3,0 мл полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 2,0 мл бромата калия с молярной концентрацией эквивалента 0,1 моль/л, 3,0 мл 10,0 % раствора бромида калия и 3,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. В результате реакций выделяется бром, который замещает водород в ароматическом кольце лекарственного соединения и выпадает белый осадок дибромновокаина.

5. К 3 мл раствора, полученного из навески мази аналогично предыдущей методике (пункт 4), прибавляют 3 мл раствора фосфорновольфрамовой кислоты; выпадает белый осадок вольфрамофосфата новокаина.

6. К 2,0 мл смеси, полученной после растворения 0,1 г мази в 10,0 мл раствора хлористоводородной кислоты с массовой долей 8,3 %, прибавляют 5 - 10 капель реактива Драгендорфа. Выпадает желто-оранжевый осадок.

7. К навеске мази (около 0,3 г) добавляют 10,0 мл этанола и полученную смесь фильтруют. К 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 0,5 - 1,0 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

ПРОПИСЬ 6 «ТРИМЕЗОЛЬ»: Тримекаина гидрохлорида 0,3

Геля «Тизоль» до 10,0

1. Навеску мази (около 0,5 г) растворяют в 5,0 мл 2,0 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и кипятят раствор на водяной бане или пламени газовой горелки 2 - 3 мин. Далее, 3 - 5 капель полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 3 - 5 капель 0,1 моль/л раствора нитрита натрия, 1 - 2 капли β-нафтола. Наблюдают появление красной окраски.

Реакцию азосочетания в аналогичных условиях можно проводить в присутствии 8-оксихинолина в качестве азосоставляющей. В результате реакции образуется азокраситель желтого цвета.

2. 0,3 г мази растворяют в 5,0 мл 2,0 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и получают 2,4,6-триметиланилин кипячением раствора 2 - 3 мин. К 2,0 мл полученной смеси прибавляют 3,0 мл этанольного раствора п-диметиламинобензальдегида с массовой долей 2,0 %. Раствор окрашивается в желтый цвет за счет образования красителя.

3. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют 10,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. К 3,0 мл полученной смеси прибавляют 2 - 3 капли раствора фосфорновольфрамовой кислоты; выпадает белый осадок вольфрамофосфата тримекаина.

4. К 2,0 мл смеси, полученной после растворения 0,1 г мази в 5,0 мл раствора хлористоводородной кислоты с массовой долей 8,3 %, прибавляют 0,5 мл реактива Драгендорфа. Выпадает желто-оранжевый осадок.

5. Навеску мази (около 0,5 г) растворяют в 5,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. 1,0 мл полученной смеси переносят в пробирку, в которой находится 1,0 мл бромата калия с молярной концентрацией эквивалента 0,1 моль/л, 1,0 мл 10,0 % раствора бромида калия и 1,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. В результате реакции через 1 - 2 мин. выпадает белый осадок дибромтримекаина.

6. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 5,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. 2,0 мл полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 5 - 10 капель реактива Бушарда и наблюдают выпадение осадка бурого цвета.

7. К навеске мази (около 0,3 г) добавляют 10,0 мл этанола и полученную смесь фильтруют. К 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 0,5 - 1,0 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

ПРОПИСЬ 7 «НОВОАНЕЗОЛЬ»:

Анестезина 0,3

Новокаина гидрохлорида 0,3

Геля «Тизоль» до 10,0

Обнаружение анестезина (см. пропись 1, пункты 5, 6).

Реакции идентификации новокаина гидрохлорида (см. пропись 5, пункты 6, 7).

5.1.3. Обнаружение лекарственных средств в трехкомпонентных прописях, содержащих натрия диклофенак

ПРОПИСЬ 8 «АНЕДИКЛОЗОЛЬ»:

Анестезина	0,1
Натрия диклофенака	0,05
Геля «Тизоль» до	10,0

Обнаружение анестезина (см. пропись 1, пункты 2, 3).

Реакции идентификации натрия диклофенака:

1. Массу мази (около 1,0 г) переносят в стаканчик, прибавляют 5,0 мл этанола, перемешивают содержимое до получения дисперсной системы и фильтруют, используя бумажный фильтр. Далее, к 2,0 мл фильтрата прибавляют 1,0 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется бурый осадок диклофенака железа (III), растворимый в минеральных кислотах.

2. Массу мази (около 0,5 г) растворяют в 10,0 мл 95,0 % спирта этилового и 10,0 мл 2,0 моль/л разведенной серной кислоты. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,5 - 1,0 мл раствора реактива Манделина. Появляется вишнево-красное окрашивание раствора.

ПРОПИСЬ 9 «АРТИДИКЛОЗОЛЬ»: Артикаина гидрохлорида 0,1
Натрия диклофенака 0,05
Геля «Тизоль» до 10,0

Обнаружение артикаина гидрохлорида (см. пропись 2, пункты 1 - 4).

Реакции идентификации натрия диклофенака (см. пропись 8, пункты 1, 2).

ПРОПИСЬ 10 «ДИДИКЛОЗОЛЬ»: Дикаина гидрохлорида 0,05
Натрия диклофенака 0,05
Геля «Тизоль» до 10,0

Обнаружение дикаина гидрохлорида (см. пропись 3, пункты 1 - 6).

Реакции идентификации натрия диклофенака (см. пропись 8, пункты 1, 2).

ПРОПИСЬ 11 «ЛИДОДИКЛОЗОЛЬ»: Лидокаина гидрохлорида 0,1
 Натрия диклофенака 0,05
 Геля «Тизоль» до 10,0

Обнаружение лидокаина гидрохлорида (см. пропись 4, пункты 1, 3 - 6).

Реакции идентификации натрия диклофенака (см. пропись 8, пункты 1, 2).

ПРОПИСЬ 12 «НОВОДИКЛОЗОЛЬ»: Новокаина гидрохлорида 0,1
 Натрия диклофенака 0,05
 Геля «Тизоль» до 10,0

Обнаружение новокаина гидрохлорида (см. пропись 5, пункты 6,7).

Реакции идентификации натрия диклофенака (см. пропись 8, пункты 1, 2).

ПРОПИСЬ 13 «ТРИДИКЛОЗОЛЬ»: Тримекаина гидрохлорида 0,1
 Натрия диклофенака 0,05
 Геля «Тизоль» до 10,0

Обнаружение тримекаина гидрохлорида (см. пропись 6, пункты 1 - 7).

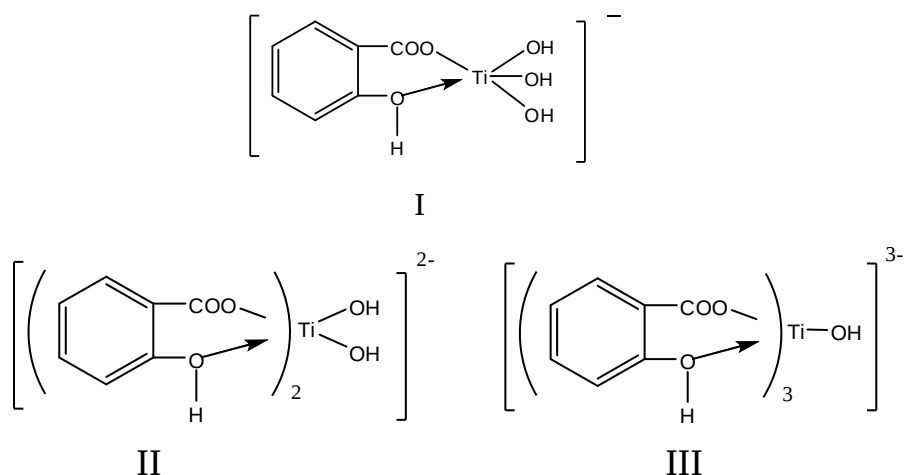
Реакции идентификации натрия диклофенака (см. пропись 8, пункты 1, 2).

5.1.4. Идентификация геля «Тизоль» в мазях

В состав металлкомплексного соединения Тизоль входит комплекс $\text{TiO}_4(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2)_4(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_{10} \cdot 40 \text{ H}_2\text{O}$, поэтому гель в лекарственных прописях можно качественно открывать по реакциям на наличие глицерина и иона титана (IV).

Наличие в геле титана (IV).

1. 0,5 г мази растворяют в 5,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты, далее к 2,0 мл полученного раствора прибавляют 3,0 мл 1,0 % спиртового раствора салициловой кислоты. В результате реакции образуется раствор комплексного соединения салицилата титана (IV) желтого цвета различного состава в зависимости от pH среды. Комплексы образуются при значениях pH 2, 3 и 4 в молярных соотношениях титана (IV) и салицилата 1:1, 1:2 и 1:3:



При растворении мази в разбавленной хлористоводородной кислоте и прибавлении раствора салициловой кислоты среда реакционной смеси будет сильно кислой. Поэтому салицилатный комплекс титана (IV) будет иметь по-видимому структуру I. Лекарственные средства анализу не мешают.

2. 0,5 г мази помещают в тигель, сжигают и прокаливают в течение одного часа при температуре муфельной печи 650° С. Остаток после сжигания окрашивается в ярко-желтый цвет. При охлаждении окраска исчезает.

3. К 0,5 г мази прибавляют 5,0 мл 2,0 моль/л раствора серной кислоты и 5,0 мл пероксида водорода. Образуется продукт оранжевого цвета, максимально поглощающий свет при длине волны 410 нм. Аналитический эффект реакции обусловлен образованием комплексных соединений $[\text{TiOH}_2\text{O}_2]\text{SO}_4$ и $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{H}_2\text{O}_2]\text{SO}_4$.

Для обнаружения глицерина: 0,5 г мази растворяют в 5,0 мл 95,0 % этилового спирта и 5,0 мл 10,0 % раствора натрия гидроксида. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора меди (II) сульфата. В результате реакции раствор окрашивается в сине-фиолетовый цвет, обусловленный образованием натриевой соли глицерата меди (II). Реакция выполняется в присутствии лекарственных средств.

5.2. Количественный анализ

При разработке методик количественного определения лекарственных средств учитывали, что они являются солью основания и хлористоводородной

кислоты. Поэтому для анализа анестетиков гидрохлоридов изучили возможность применения осадительного аргентометрического и алкаиметрического титрования, а также нитритометрии - для установления качества изготовления мазей «Анестезоль» и «Новоанезоль».

5.2.1. Аргентометрическое титрование лекарственных средств

Анализ лекарственных средств в условиях аптеки можно проводить, используя все разновидности аргентометрии. Нами предложен метод Мора, ввиду того, что спиртовые растворы соединений имеют значения $pH = 6,0 - 7,0$.

Для установления возможности применения аргентометрии при количественном определении лекарственных средств в мазях «Артизоль», «Диказоль», «Лидозоль», «Новозоль», «Тримезоль» готовили искусственные смеси, заменяя Тизоль 95,0 % этиловым спиртом. В качестве титранта использовали 0,02 моль/л раствор нитрата серебра, приготовленный по Государственной Фармакопее XIII издания.

Анализ проводили следующим образом: в колбу для титрования вносили 1,0 - 2,0 мл этанольного раствора лекарственного средства, прибавляли 3,0 - 5,0 мл воды очищенной и 1,0 мл раствора хромата калия. Смесь титровали 0,02 моль/л раствором нитрата серебра до образования дисперсной системы оранжево-красного цвета. Массовую долю лекарственного средства рассчитывали по формуле:

$$W(\text{преп}) = \frac{C(\text{AgNO}_3) \cdot K(\text{AgNO}_3) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot V(\text{общ}) \cdot 100}{a(\text{преп}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}, \%$$

Где: $C(\text{AgNO}_3)$ - молярная концентрация раствора нитрата серебра, моль/л;

$K(\text{AgNO}_3)$ - поправочный коэффициент к стандартному раствору;

$M(\text{преп})$ - молярная масса лекарственного средства, г/моль;

$V(\text{AgNO}_3)$ - объем стандартного раствора, пошедшего на реакцию, мл;

$V(\text{общ})$ - общий объем этанольного раствора (10,0 мл);

$a(\text{преп})$ - навеска лекарственного средства г;

$V(\text{преп})$ - объем раствора, взятый на анализ, мл.

Для достоверности опытов провели по шесть параллельных титрований этанольных растворов лекарственных средств, и полученные данные статистически обработали (табл. 5.2). Относительная погрешность анализа изучаемых анестетиков находится в пределе $\pm 0,77 - 1,94 \%$, это дает основание количественно определять их в лекарственных формах.

Таблица 5.2 - Результаты статистической обработки данных анализа этанольных растворов анестетиков аргентометрическим титрованием

Лекарственное средство	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}, \%$	S	$S_{\bar{w}}$	ϵ_{α}	$\pm A, \%$	$\Delta, \%$
Артикаина гидрохлорид	100,51	1,5269	0,5398	1,27	1,26	$100,51 \pm 1,27$
Дикаина гидрохлорид	99,68	1,7261	0,6103	1,44	1,44	$99,68 \pm 1,44$
Лидокаина гидрохлорид	101,35	1,8779	0,7667	1,97	1,94	$101,35 \pm 1,97$
Новокаина гидрохлорид	98,86	0,9039	0,3194	0,76	0,77	$98,86 \pm 0,76$
Тримекаина гидрохлорид	100,33	0,9725	0,3438	0,81	0,81	$100,33 \pm 0,81$

Таблица 5.3 - Данные для анализа анестетиков в двухкомпонентных прописях аргентометрическим титрованием

Мазь	Навеска мази, г	Объем этанола, мл	Объем пипетки, мл
Артизоль	2,0	20,0	4,0
Диказоль	2,0	20,0	5,0
Лидозоль	1,2	25,0	4,0
Новозоль	1,4	20,0	5,0
Тримезоль	1,5	20,0	4,0

Методика: точную навеску мази (табл. 5.3) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20,0 - 25,0 мл 95,0 % спирта этилового. Растворяют лекарственное средство при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром (белая лента). Первые порции фильтрата отбрасывают. К 4,0 - 5,0 мл фильтрата добавляют 1,0

мл раствора хромата калия и титруют анестетик 0,02 моль/л раствором нитрата серебра до получения дисперсной системы темно-красного (кирпичного) цвета.

Массу лекарственного средства в мази рассчитывают по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{AgNO}_3) \cdot K(\text{AgNO}_3) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}$$

Где: P - общий вес лекарственной формы (10 г);

a(мази) - навеска лекарственной формы, г.

Таблица 5.4 - Результаты аргентометрии лекарственных средств в мази

Лекарственное средство в мази	Взято		V(AgNO ₃), мл	Найде-но, г	Откло-нение, %	Допустимые нормы отклонений	
	мази, г	р-ра, мл				г	± %
Артикаина гидрохлорид в «Артизоле»	2,1330	4,0	1,35	0,203	+ 1,5	0,170 - 0,230	15,0
	2,0046	4,0	1,25	0,200	0		
	2,1330	4,0	1,40	0,210	+ 5,0		
	2,1330	4,0	1,30	0,195	- 2,5		
	2,1421	4,0	1,40	0,209	+ 4,5		
Дикаина гидрохлорида в «Диказоле»	1,8700	5,0	0,85	0,110	+ 10,0	0,085 - 0,115	15,0
	1,8700	5,0	0,80	0,104	+ 4,0		
	1,8700	5,0	0,85	0,110	+ 10,0		
	1,6234	5,0	0,70	0,105	+ 5,0		
	1,6234	5,0	0,75	0,112	+ 12,0		
Лидокаина гидрохлорид в «Лидозоле»	1,2390	4,0	1,10	0,317	+ 5,7	0,264 - 0,336	12,0
	1,2390	4,0	1,15	0,332	+ 10,7		
	1,2390	4,0	1,10	0,317	+ 5,7		
	1,2390	4,0	1,05	0,303	+ 1,0		
	1,2390	4,0	1,05	0,303	+ 1,0		
Новокаина гидрохлорид в «Новозоле»	1,3953	5,0	2,10	0,315	+ 5,0	0,264 - 0,336	12,0
	1,3953	5,0	2,20	0,330	+ 10,0		
	1,3953	4,0	1,70	0,319	+ 6,3		
	1,3995	5,0	1,90	0,284	- 5,3		
	1,3995	5,0	1,90	0,284	- 5,3		
Тримекаина гидрохлорид в «Тримезоле»	1,4338	4,0	1,45	0,291	- 3,0	0,264 - 0,336	12,0
	1,4338	4,0	1,60	0,321	+ 7,0		
	1,4338	4,0	1,65	0,331	+ 7,0		
	1,4980	4,0	1,55	0,297	- 1,0		
	1,4980	4,0	1,50	0,288	- 4,0		

По результатам аргентометрического титрования (табл. 5.4) видно, что найденное содержание анестетиков в лекарственных формах и погрешность анализа в процентах соответствует допустимым отклонениям (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

5.2.2. Алкалиметрическое титрование лекарственных средств

Для разработки способа количественного определения лекарственных средств в мазях «Артизоль», «Диказоль», «Лидозоль», «Новозоль», «Тримезоль» прямым алкалиметрическим титрованием готовили искусственные смеси, заменяя гель «Тизоль» 95,0 % этанолом. В качестве титранта использовали 0,02 моль/л раствор гидроксида натрия.

Анализ проводили следующим образом: в колбу для титрования вносили 0,5 мл этанольного раствора лекарственного средства, прибавляли 4,0 мл этанола, 3 - 5 капель фенолфталеина и титровали смесь 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до образования красной формы индикатора.

Массовую долю исследуемого соединения в этанольном растворе рассчитывали по формуле:

$$W(\text{преп}) = \frac{C(\text{NaOH}) \cdot K(\text{NaOH}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{NaOH}) \cdot V(\text{общ}) \cdot 100}{a(\text{преп}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}, \%$$

Где: $C(\text{NaOH})$ - молярная концентрация раствора гидроксида натрия, моль/л;

$K(\text{NaOH})$ - поправочный коэффициент к стандартному раствору;

$M(\text{преп})$ - молярная масса лекарственного средства, г/моль;

$V(\text{NaOH})$ - объем стандартного раствора, пошедшего на реакцию, мл;

$V(\text{общ})$ - общий объем этанольного раствора, мл;

$a(\text{преп})$ - навеска лекарственного средства г;

$V(\text{преп})$ - объем раствора, взятый на анализ, мл.

Для достоверности опытов провели по шесть параллельных алкалиметрических титрований этанольных растворов лекарственных средств, и полученные данные статистически обработали (табл. 5.5). Установили, что относительная погрешность анализа изучаемых анестетиков находится в

пределе $\pm 1,56 - 2,42 \%$, что дает основание количественно определять их в лекарственных формах кислотно-основным методом.

Таблица 5.5 - Результаты статистической обработки данных анализа этанольных растворов анестетиков алкалиметрическим титрованием

Лекарственное средство	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}$, %	S	$S_{\bar{w}}$	ε_{α}	$\pm A$, %	Δ , %
Артикаина гидрохлорид	99,99	2,254	0,797	1,88	1,88	$99,99 \pm 1,88$
Дикаина гидрохлорид	100,71	1,986	0,751	1,84	1,83	$100,71 \pm 1,84$
Лидокаина гидрохлорид	100,87	2,475	0,875	2,07	2,05	$100,87 \pm 2,07$
Новокаина гидрохлорид	99,35	2,616	0,989	2,42	2,44	$99,35 \pm 2,42$
Тримекаина гидрохлорид	99,44	1,865	0,659	1,56	1,57	$99,44 \pm 1,56$

Таблица 5.6 - Данные для анализа анестетиков в двухкомпонентных прописях алкалиметрическим титрованием

Мазь	Навеска мази, г	Объем этанола, мл	Объем пипетки, мл
Артизоль	2,0	20,0	4,0
Диказоль	1,5	25,0	5,0
Лидозоль	1,2	25,0	4,0
Новозоль	1,5	25,0	5,0
Тримезоль	1,0	20,0	4,0

Проведенные исследования позволили разработать методику алкалиметрического анализа анестетиков в лекарственных формах: точную навеску мази (табл. 5.6) переносят в стеклянный химический стаканчик,

добавляют 20,0 - 25,0 мл 95,0 % спирта этилового. Растворяют лекарственное средство при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром, предварительно смоченным этанолом. Получают фильтрат. К 4,0 - 5,0 мл фильтрата добавляют 3 - 5 капель фенолфталеина и титруют анестетик 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до получения красной формы индикатора. Параллельно проводят исследование идентичной навески геля «Тизоль» в тех же условиях при аналогичных объемах и концентрациях.

Массу лекарственного средства в мази рассчитывают по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{NaOH}) \cdot K(\text{NaOH}) \cdot M(\text{преп}) \cdot [V(\text{NaOH}) - V_1(\text{NaOH})] \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}$$

Где: $V(\text{NaOH})$ - объем раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование лекарственного средства, мл;

$V_1(\text{NaOH})$ - объем раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование геля «Тизоль», мл;

$a(\text{мази})$ - навеска мази, взятая на анализ, г;

$V(\text{общ})$ - объем спирта этилового, используемый для растворения лекарственного средства, мл;

$V(\text{преп})$ - объем раствора, взятый на титрование, мл;

P - общая масса лекарственной формы (10,0 г).

По результатам опытов (табл. 5.7) установлено, что масса анестетиков в лекарственных формах, в зависимости от состава прописи, находится в пределах 0,098 - 0,101 г, 0,203 - 0,216 г, 0,270 - 0,331 г, а отклонение в процентах составляет от - 10,0 % до + 10,3 %. Это не противоречит допустимым нормам и отклонениям по нормативной документации при анализе ингредиентов в мазях (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных средств для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»).

Таблица 5.7 - Результаты алкалиметрического анализа лекарственных средств в мази

Лекарственное средство в мази	Взято		V(NaOH) - V ₁ (NaOH), мл	Найде-но, г	Откло-нение, %	Допустимые нормы отклонений	
	мази, г	р-ра, мл				г	± %
Артикаина гидрохлорид в «Артизоле»	1,9243	4,0	1,22	0,203	+ 1,5	0,170 - 0,230	15,0
	2,0046	4,0	1,31	0,210	+ 5,0		
	2,0734	4,0	1,40	0,216	+ 8,0		
	2,0046	4,0	1,31	0,210	+ 5,0		
	1,9243	4,0	1,22	0,203	+ 1,5		
Дикаина гидрохлорида в «Диказоле»	1,5115	5,0	0,49	0,098	- 2,0	0,085 - 0,115	15,0
	1,5115	5,0	0,51	0,101	+ 1,0		
	1,5115	5,0	0,51	0,101	+ 1,0		
	1,5115	2,5	0,25	0,099	+ 1,0		
	1,5115	5,0	0,49	0,098	- 2,0		
Лидокаина гидрохлорид в «Лидозоле»	1,2016	4,0	1,00	0,301	+ 0,3	0,264 - 0,336	12,0
	1,2016	4,0	0,95	0,285	- 5,0		
	1,2016	4,0	1,10	0,331	+ 10,3		
	1,2016	4,0	0,95	0,285	- 5,0		
	1,2016	4,0	1,00	0,301	+ 0,3		
Новокаина гидрохлорид в «Новозоле»	1,6369	5,0	1,85	0,308	+ 2,7	0,264 - 0,336	12,0
	1,4905	5,0	1,62	0,297	- 1,0		
	1,5053	5,0	1,74	0,315	+ 5,0		
	1,4595	5,0	1,52	0,285	- 5,0		
	1,5217	5,0	1,74	0,312	+ 4,0		
Тримекаина гидрохлорид в «Тримезоле»	0,9480	4,0	1,00	0,300	0	0,264 - 0,336	12,0
	0,9480	4,0	1,05	0,315	+ 5,0		
	0,9480	4,0	0,95	0,285	- 5,0		
	0,9480	4,0	0,92	0,276	- 8,0		
	0,9480	4,0	0,90	0,270	- 10,0		

5.2.3. Анализ анестетиков гидрохлоридов и натрия диклофенака в трехкомпонентных прописях

5.2.3.1. Константа ионизации и кривая ацидиметрического титрования натрия диклофенака

Нами проведены исследования по установлению кислотно-основных свойств натрия диклофенака. Для этого определяли значение константы

ионизации: в стакан для титрования помещали 50,0 мл 0,01 моль/л спирто-водного раствора (2 : 1) лекарственного средства и титровали его 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты, прибавляя титрант по 0,5 мл. Измеряли значение рН среды после прибавления каждой порции титранта с помощью прибора рН-150МИ. Титрование осуществляли с использованием комбинированного электрода, состоящего из стеклянного и хлорсеребряного электродов, а также термодатчика. Константу ионизации (K) натрия диклофенака рассчитывали с учетом поправок на концентрацию ионов водорода рассчитываемых по формуле: $[H^+] = \text{antilg}(0 - \text{pH})$.

Таблица 5.8 - Результаты расчета константы ионизации натрия диклофенака в спирто-водной среде (2:1) с учетом поправок на ионы водорода

V(HCl), мл	pH	C(A ⁻)	C(HA)	[H ⁺]	$\frac{[HA] - [H^+]}{[A^-] + [H^+]}$	$\lg \frac{[HA] - [H^+]}{[A^-] + [H^+]}$	pK
0	7,66	0,01	0	$5,01 \cdot 10^{-7}$	0,111	-0,95	5,35
0,5	6,30	0,009	0,001				
1,0	5,87	0,008	0,002	$1,34 \cdot 10^{-6}$	0,249	-0,60	5,27
1,5	5,56	0,007	0,003	$0,27 \cdot 10^{-5}$	0,428	-0,37	5,19
2,0	5,36	0,006	0,004	$0,43 \cdot 10^{-5}$	0,665	-0,18	5,18
2,5	5,19	0,005	0,005	$0,64 \cdot 10^{-5}$	0,997	-0,01	5,18
3,0	4,94	0,004	0,006	$1,14 \cdot 10^{-5}$	1,492	-0,00	4,94
3,5	4,70	0,003	0,007	$1,99 \cdot 10^{-5}$	2,311	+0,48	5,18
4,0	4,39	0,002	0,008	$4,07 \cdot 10^{-5}$	3,900	+0,58	4,97
4,5	3,91	0,001	0,009	$1,23 \cdot 10^{-4}$	7,904	+0,87	4,78
5,0	2,74	0	0,01	pK _{ср} = 5,11			

На основании полученных данных установлено, что в спирто-водной среде показатель константы ионизации натрия диклофенака имеет значение 5,11, $K = 7,76 \cdot 10^{-6}$. Однако, как видно из таблицы 5.8, концентрация ионов

водорода незначительна и на значение pK резко не влияет. Поэтому нами проведено титрование 0,01 моль/л спиртового раствора натрия диклофенака 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты и рассчитана константа ионизации аналогично вышеописанному способу. Результаты исследований представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 - Результаты расчета константы ионизации натрия диклофенака в спиртовой среде с учетом поправок на ионы водорода

V(HCl), мл	pH	C(A ⁻)	C(HA)	[H ⁺]	$\frac{[HA] - [H^+]}{[A^-] + [H^+]}$	$\lg \frac{[HA] - [H^+]}{[A^-] + [H^+]}$	pK
0	9,27	0,01	0	$1,01 \cdot 10^{-8}$	0,111	-0,95	7,04
0,5	7,99	0,009	0,001				
1,0	7,54	0,008	0,002	$2,80 \cdot 10^{-8}$	0,250	-0,60	6,94
1,5	7,23	0,007	0,003	$5,81 \cdot 10^{-8}$	0,428	-0,37	6,86
2,0	7,00	0,006	0,004	$1,00 \cdot 10^{-7}$	0,666	-0,18	6,82
2,5	6,77	0,005	0,005	$1,69 \cdot 10^{-7}$	1,0	0	6,77
3,0	6,56	0,004	0,006	$2,75 \cdot 10^{-7}$	1,50	+0,18	6,74
3,5	6,32	0,003	0,007	$4,78 \cdot 10^{-7}$	2,33	+0,37	6,69
4,0	6,03	0,002	0,008	$9,33 \cdot 10^{-7}$	4,00	+0,60	6,63
4,5	5,69	0,001	0,009	$2,04 \cdot 10^{-6}$	9,02	+0,95	6,64
5,0	4,58	0	0,01	$2,63 \cdot 10^{-5}$	$pK_{cp} = 6,79$		

Установлено, что константа ионизации натрия диклофенака в этаноле равна $1,62 \cdot 10^{-7}$. Это свидетельствует об уменьшении диссоциации лекарственного средства. Исходя из этого, для дальнейших исследований нами выбрана этанольная среда, так как при титровании натрия диклофенака раствором хлористоводородной кислоты выделяется органическая кислота, нерастворимая в воде.

С целью разработки способов количественного анализа натрия диклофенака в изучаемых мазях был произведен расчет и построение кривой

титрования. Для этого использовали 100,0 мл 0,1 моль/л раствора лекарственного средства, который титровали 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты. Значения водородного показателя устанавливали без учета разбавления и ионной силы с погрешностью объемного анализа $\pm 1,0\%$. Концентрацию ионов водорода находили по основным моментам титрования: расчет рН среды до начала, в процессе титрования, в пределах скачка титрования, в точке эквивалентности и за точкой эквивалентности (табл. 5.10).

Таблица 5.10 - Данные расчета кривой титрования 0,1 моль/л раствора натрия диклофенака 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты

V HCl, мл	V лек. преп., мл	$[H^+]$	pH
0	100	$1,29 \cdot 10^{-10}$	9,89
30	70	$0,69 \cdot 10^{-7}$	7,16
50	50	$1,62 \cdot 10^{-7}$	6,79
80	20	$6,45 \cdot 10^{-7}$	6,19
90	10	$1,45 \cdot 10^{-6}$	5,84
99	5	$1,62 \cdot 10^{-5}$	4,79
100	0	$1,26 \cdot 10^{-4}$	3,90
101		$1,0 \cdot 10^{-3}$	3,00
110		$1,0 \cdot 10^{-2}$	2,00
150		$5,0 \cdot 10^{-2}$	1,3

По полученным данным строили кривую титрования в координатах: рН - V(HCl), мл (рис. 5.1). Установлено, что скачок на кривой находится в пределах значений рН от 3,0 до 4,8; водородный показатель в точке эквивалентности равен 3,9. Поэтому, для нахождения точки конца титрования при анализе натрия диклофенака рационально использовать в качестве индикаторов: метиловый оранжевый (рН = 3,1 - 4,4; окраска желтая - красная; рТ = 3,7); бромфеноловый синий (рН = 3,0 - 4,6; окраска синяя - желтая; рТ = 3,8); метиловый желтый (рН = 2,9 - 4,0; окраска желтая - красная; рТ = 3,5).

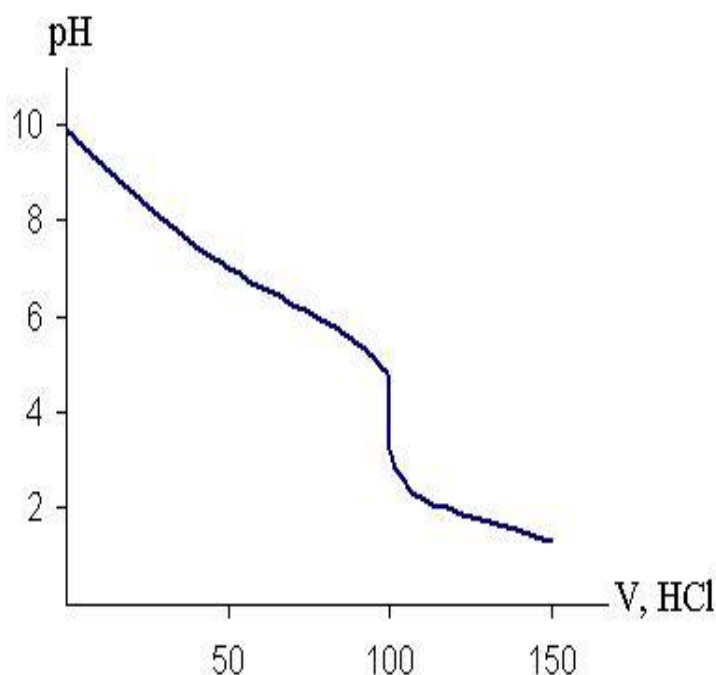


Рисунок 5.1 - Кривая титрования 0,1 моль/л раствора натрия диклофенака 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты

При изучении возможности применения ацидиметрии для количественного определения натрия диклофенака готовили искусственную смесь, заменяя гель «Тизоль» этанолом. Анализ проводили следующим образом: точную навеску лекарственного средства (0,10 г) помещали в мерную колбу на 10,0 мл и растворяли в этиловом спирте. В колбу для титрования вносили 1,0 мл полученного раствора, прибавляли 5,0 мл этанола, 3,0 мл воды очищенной, 2 капли метилового оранжевого и титровали полученную смесь 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до перехода окраски раствора из желтого цвета в оранжевый. Массовую долю натрия диклофенака в процентах рассчитывали по формуле:

$$W(\text{преп}) = \frac{C(\text{HCl}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{HCl}) \cdot K(\text{HCl}) \cdot V(\text{общ}) \cdot 100}{a(\text{преп}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})} .$$

Где: $C(\text{HCl})$ - молярная концентрация титрованного раствора, моль/л;

$M(\text{преп})$ - молярная масса лекарственного средства, г/моль;

$V(\text{общ})$ - общий объем этанольного раствора, мл;

$a(\text{преп})$ - навеска лекарственного средства, г;

$V(\text{преп})$ - объем раствора, взятый на анализ, мл;

$V(\text{HCl})$ - объем стандартного раствора, пошедшего на реакцию, мл;

$K(\text{HCl})$ - поправочный коэффициент к стандартному раствору.

Для достоверности провели шесть параллельных опытов, и полученные данные статистически обработали (табл. 5.11). Относительная погрешность анализа натрия диклофенака равна $\pm 3,71 \%$. Это дает основание количественно определять его в лекарственных формах, содержащих анестетики и гель «Тизоль».

Таблица 5.11 - Результаты расчета массовой доли натрия диклофенака ацидиметрическим методом (индикатор метиловый оранжевый)

№ п/п	Навеска, г	Найдено		$w_i - \bar{w}$	$(w_i - \bar{w})^2$	Метрологические характеристики
		г	$W_i, \%$			
1	0,1000	0,1065	106,53	5,93	35,16	$\bar{w} = 100,60 \%$ $S = 20,06$ $S_{\bar{w}} = 1,58$ $\varepsilon_{\alpha} = 3,73$ $\Delta = \bar{w} \pm \varepsilon_{\alpha} =$ $100,60 \pm 3,73 \%$ $A = \pm 3,71 \%$
2		0,0947	94,68	-5,92	35,05	
3		0,1006	100,60	0	0	
4		0,0947	94,68	-5,92	35,05	
5		0,1006	100,60	0	0	
6		0,1006	100,60	0	0	
7		0,1065	106,53	5,93	35,16	
8		0,1006	100,60	0	0	

Параллельно провели титрование искусственной смеси в присутствии бромфенолового синего. Методика: в колбу для титрования вносили 1,0 мл этанольного раствора натрия диклофенака, прибавляли 2 капли бромфенолового синего, 5,0 мл этанола, 3,0 мл воды очищенной и титровали смесь 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до перехода окраски из синего в желто-зеленый цвет. Массовую долю лекарственного средства в процентах рассчитывали по приведенной выше формуле.

Таблица 5.12 - Результаты расчета массовой доли натрия диклофенака ацидиметрическим методом (индикатор бромфеноловый синий)

№ п/п	Навеска, г	Найдено		$w_i - \bar{w}$	$(w_i - \bar{w})^2$	Метрологические характеристики
		г	Wi, %			
1	0,1000	0,1035	103,55	2,58	6,66	$\bar{w} = 100,97 \%$ $S = 2,476$ $S_{\bar{w}} = 0,87$ $\varepsilon_{\alpha} = 2,05$ $\Delta = \bar{w} \pm \varepsilon_{\alpha} =$ $100,97 \pm 2,05 \%$ $A = \pm 2,03 \%$
2		0,0976	97,64	-3,33	11,09	
3		0,1006	100,60	-0,37	0,14	
4		0,0976	97,64	-3,33	11,09	
5		0,1035	103,55	2,58	6,66	
6		0,1035	103,55	2,58	6,66	
7		0,1006	100,60	-0,37	0,14	
8		0,1006	100,60	-0,37	0,14	

Установлено, что для количественного определения натрия диклофенака в лекарственных формах можно использовать оба индикатора. Однако меньше погрешность анализа - $\pm 2,03 \%$ (табл. 5.12) и лучший переход окраски раствора наблюдается с применением бромфенолового синего.

5.2.3.2. Количественное определение лекарственных средств в искусственных смесях и мазях с использованием ацидиметрии и аргентометрии

Для разработки методик количественного определения анестетиков гидрохлоридов и натрия диклофенака в мазях «Артидиклозоль», «Дидиклозоль», «Лидодиклозоль», «Новодиклозоль» и «Тридиклозоль» готовили искусственные смеси с точной концентрацией ингредиентов согласно прописи, заменяя основу гель «Тизоль» на 95 % этиловый спирт. Анализ проводили следующим способом: точный объем (1,0 - 2,0 мл) полученного раствора переносили в колбу для титрования, добавляли 3,0 - 4,0 мл 95,0 % спирта этилового, 1 - 2 капли бромфенолового синего и титровали натрия

диклофенак 0,01 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до получения желто-зеленого окрашивания индикатора $[A = V(\text{HCl}) \cdot K(\text{HCl})]$. К оттитрованной выше смеси добавляли 1,0 мл раствора хромата калия и титровали сумму хлоридов 0,02 моль/л раствором нитрата серебра до образования дисперсной фазы оранжево-красного цвета $[B = C_1(\text{AgNO}_3) \cdot K_1(\text{AgNO}_3)]$. Затрату нитрата серебра на реакцию с анестетиком гидрохлоридом рассчитывали по формуле $V(\text{AgNO}_3) = B - 0,5A$ и находили содержание лекарственных средств в граммах по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{титр}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{титр}) \cdot K(\text{титр}) \cdot V(\text{общ})}{1000 \cdot V(p - pa)} .$$

Где: $C(\text{титр})$ - молярная концентрация титранта, моль/л;

$M(\text{преп})$ - молярная масса лекарственного средства, г/моль;

$V(p - pa)$ - объем смеси, взятый на титрование, мл;

$V(\text{титр})$ - объем стандартного раствора, пошедший на титрование, мл;

$K(\text{титр})$ - поправочный коэффициент к стандартному раствору;

$V(\text{общ})$ - общий объем искусственной смеси (10,0 мл).

Для достоверности опытов осуществляли по шесть параллельных титрований, и проводили расчеты (табл. 5.13). Из таблицы видно, что ошибка анализа натрия диклофенака и анестетиков гидрохлоридов в искусственных смесях находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах по нормативной документации (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н), что позволяют проводить количественное определение их в мазях.

Методика заключается в том, что около 1,5 - 2,0 г мази (точная навеска) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20,0 мл 95,0 % спирта этилового, растворяют лекарственные средства при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром. Первые порции фильтрата отбрасывают. К 5,0 мл фильтрата добавляют 1 - 2 капли бромфенолового синего и далее поступают аналогично способа анализа искусственной смеси.

Таблица 5.13 - Результаты анализа лекарственных средств
в искусственных смесях

Состав смеси (основа спирт этиловый 95 % до 10,0 мл)	Натрия диклофенак		Анестетик гидрохлорид		Допустимые нормы	
	Найде- но, г	Откло- нение, %	Найде- но, г	Откло- нение, %	г	± %
Натрия диклофенака 0,05 Артикаина гидрохлорида 0,1	0,042	- 16,0	0,105	+ 5,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,045	- 10,0	0,098	- 2,0		
	0,052	+ 4,0	0,099	- 1,0		
	0,048	- 4,0	0,108	+ 8,0	Артикаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,050	0	0,091	- 9,0		
	0,043	- 14,0	0,093	- 7,0		
Натрия диклофенака 0,05 Дикаина гидрохлорида 0,05	0,056	+ 12,0	0,052	+ 4,0	Натрия диклофенак, дикаина г/хл 0,04 - 0,06	20,0
	0,048	- 4,0	0,049	- 2,0		
	0,057	+ 14,0	0,050	0		
	0,054	+ 8,0	0,049	- 2,0		
	0,053	+ 6,0	0,047	- 6,0		
Натрия диклофенака 0,05 Лидокаина гидрохлорида 0,1	0,054	+ 8,0	0,109	+ 9,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,048	- 4,0	0,102	+ 2,0		
	0,051	+ 2,0	0,106	+ 6,0		
	0,047	- 6,0	0,098	- 2,0	Лидокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,052	+ 4,0	0,102	+ 2,0		
	0,046	- 8,0	0,105	+ 5,0		
Натрия диклофенака 0,05 Новокаина гидрохлорида 0,1	0,054	+ 8,0	0,113	+ 13,0	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	0,057	+ 14,0	0,112	+ 12,0		
	0,045	- 10,0	0,091	- 9,0		
	0,053	+ 6,0	0,089	- 11,0	Новокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,046	- 8,0	0,111	+ 11,0		
	0,057	+ 14,0	0,090	- 10,0		
Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	0,046	- 8,0	0,106	+ 6,0	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	0,050	0	0,098	- 2,0		
	0,044	- 12,0	0,109	+ 9,0		
	0,051	+ 2,0	0,105	+ 5,0	Тримекаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,050	0	0,097	- 3,0		
	0,048	- 4,0	0,095	- 5,0		

Содержание лекарственных средств в мази находят по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{титр}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{титр}) \cdot K(\text{титр}) \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(p - pa)} .$$

Где: V(p-ра) - объем фильтрата, взятый на титрование, мл;

V(общ) - объем этанола, в котором растворена навеска мази, мл;

a(мази) - навеска лекарственной формы, г;

P - масса лекарственной формы (10,0 г).

Таблица 5.14 - Результаты анализа лекарственных средств в мазях

Мазь	Натрия диклофенак		Анестетик гидрохлорид		Допустимые нормы	
	Найде- но, г	Откло- нение, %	Найде- но, г	Откло- нение, %	г	± %
Артидиклозоль	0,048	- 4,0	0,096	- 4,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,044	- 12,0	0,105	+ 5,0		
	0,053	+ 6,0	0,097	- 3,0		
	0,050	0	0,109	+ 9,0	Артикаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,054	+ 8,0	0,109	+ 9,0		
	0,041	- 18,0	0,107	+ 7,0		
Дидиклозоль	0,045	- 10,0	0,046	- 8,0	Натрия диклофенак, дикаина г/хл 0,04 - 0,06	20,0
	0,048	- 4,0	0,052	+ 4,0		
	0,051	+ 2,0	0,053	+ 6,0		
	0,043	- 14,0	0,049	- 2,0		
	0,047	- 6,0	0,046	- 8,0		
Лидодиклозоль	0,042	- 16,0	0,112	+ 12,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,046	- 8,0	0,100	0		
	0,052	+ 4,0	0,110	+ 10,0		
	0,047	- 6,0	0,099	- 1,0	Лидокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,054	+ 8,0	0,106	+ 6,0		
	0,046	- 8,0	0,095	- 5,0		
Новодиклозоль	0,051	+ 2,0	0,103	+ 3,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,047	- 6,0	0,101	+ 1,0		
	0,051	+ 2,0	0,099	- 1,0		
	0,049	- 2,0	0,107	+ 7,0	Новокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,056	+ 12,0	0,104	+ 4,0		
	0,051	+ 2,0	0,092	- 8,0		
Тридиклозоль	0,048	- 4,0	0,096	- 4,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,051	+ 2,0	0,102	+ 2,0		
	0,046	- 8,0	0,099	- 1,0		
	0,054	+ 8,0	0,104	+ 4,0	Тримекаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,052	+ 4,0	0,093	- 7,0		
	0,049	- 2,0	0,106	+ 6,0		

Результаты количественного определения натрия диклофенака и анестетиков гидрохлоридов в мазях приведены в таблице 5.14, из которой видно, что ошибка анализа лекарственных средств с применением ацидиметрического и аргентометрического титрования находится в пределах допустимых отклонений по нормативной документации (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

5.2.3.3. Анализ изучаемых соединений в мазях с применением кислотно-основного титрования

Нами проведены исследования по возможности осуществления количественного анализа натрия диклофенака и анестетика гидрохлорида при совместном присутствии, путем определения последнего альтернативным аргентометрии алкалиметрическим методом. С целью выбора оптимальных условий готовили искусственные смеси, заменив гель «Тизоль» этанолом. Для анализа анестетика гидрохлорида точный объем (1,0 - 1,5 мл) полученного раствора переносили в колбу для титрования, прибавляли 4,0 - 5,0 мл этанола, 1 - 3 капли фенолфталеина и титровали смесь 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до образования красной формы индикатора. Массу анестетика гидрохлорида в смеси находили по формуле объемного анализа. Титрование натрия диклофенака проводили 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты в присутствии бромфенолового синего при аналогичном объеме искусственной смеси до перехода окраски от синей до желто-зеленой. Для достоверности анализа провели по шесть титрований каждого лекарственного средства в смеси (табл. 5.15). Присутствие второго компонента в исследуемой прописи не влияет на результаты анализа.

Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ фармацевтического анализа фармакологически активных соединений в лекарственных формах «Артидиклозоль», «Дидиклозоль», «Лидодиклозоль», «Новодиклозоль», «Тридиклозоль» для установления качества их изготовления.

Таблица 5.15 - Результаты кислотно-основного титрования лекарственных средств в искусственных смесях

Состав смеси (основа спирт этиловый 95 % до 10,0 мл)	Натрия диклофенак		Анестетик гидрохлорид		Допустимые нормы	
	Найде- но, г	Откло- нение, %	Найде- но, г	Откло- нение, %	г	± %
Натрия диклофенака 0,05 Артикаина гидрохлорида 0,1	0,050	0	0,107	+ 7,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,048	- 4,0	0,111	+ 11,0		
	0,050	0	0,111	+ 11,0		
	0,048	- 4,0	0,107	+ 7,0	Артикаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,050	0	0,111	+ 11,0		
	0,050	0	0,111	+ 11,0		
Натрия диклофенака 0,05 Дикаина гидрохлорида 0,05	0,051	+ 2,0	0,050	0	Натрия диклофенак, дикаина г/хл 0,04 - 0,06	20,0
	0,053	+ 6,0	0,048	- 4,0		
	0,055	+ 10,0	0,046	- 8,0		
	0,049	- 2,0	0,048	- 4,0		
	0,046	- 8,0	0,046	- 8,0		
Натрия диклофенака 0,05 Лидокаина гидрохлорида 0,1	0,052	+ 4,0	0,096	- 4,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,054	+ 8,0	0,105	+ 5,0		
	0,046	- 8,0	0,110	+ 10,0		
	0,048	- 4,0	0,094	- 6,0	Лидокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,051	+ 2,0	0,108	+ 8,0		
	0,055	+ 10,0	0,095	- 5,0		
Натрия диклофенака 0,05 Новокаина гидрохлорида 0,1	0,057	+ 14,0	0,105	+ 10,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,046	- 8,0	0,094	- 6,0		
	0,053	+ 6,0	0,109	+ 9,0		
	0,044	- 12,0	0,096	- 4,0	Новокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,052	+ 4,0	0,108	+ 8,0		
	0,047	- 6,0	0,107	+ 7,0		
Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05	0,047	- 6,0	0,094	- 6,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,045	- 10,0	0,097	- 3,0		
	0,043	- 14,0	0,094	- 6,0		
	0,047	- 6,0	0,097	- 3,0	Тримекаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,046	- 8,0	0,097	- 3,0		
	0,045	- 10,0	0,097	- 3,0		

Для количественного определения натрия диклофенака, около 2,0 - 2,5 г мази (точная навеска) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20,0 - 25,0 мл 95,0 % спирта этилового, растворяют лекарственное

средство при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром, предварительно смоченным этанолом. Первые порции фильтрата отбрасывают. К 5,0 мл фильтрата добавляют 3 - 5 капель бромфенолового синего и титруют натрия диклофенак 0,01 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до получения желто-зеленого окрашивания индикатора. Параллельно проводят исследование навески геля «Тизоль» в тех же условиях при аналогичных объемах и концентрациях. Массу натрия диклофенака в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{HCl}) \cdot K(\text{HCl}) \cdot M(\text{преп}) \cdot [V(\text{HCl}) - V_1(\text{HCl})] \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(p - pa)} .$$

Где: $C(\text{HCl})$, $V(\text{HCl})$ - концентрация и объем раствора хлористоводородной кислоты, пошедший на титрование натрия диклофенака;

$V_1(\text{HCl})$ - объем раствора хлористоводородной кислоты, затраченный на титрование геля «Тизоль», мл;

$a(\text{мази})$ - навеска лекарственной формы, взятая на анализ, г;

$V(\text{общ})$ - объем спирта этилового взятый для растворения лекарственного средства, мл;

$V(p - pa)$ - объем раствора, взятый на титрование мл;

P - общая масса лекарственной формы, г.

Для количественного определения анестетика гидрохлорида, к 5,0 мл фильтрата добавляют 3 - 5 капель фенолфталеина и титруют лекарственное средство 0,01 моль/л раствором гидроксида натрия до получения красной формы индикатора. Параллельно в тех же условиях оттитровывают фильтрат геля «Тизоль». Массу анестетика в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{NaOH}) \cdot K(\text{NaOH}) \cdot M(\text{преп}) \cdot [V(\text{NaOH}) - V_1(\text{NaOH})] \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(p - pa)}$$

Где: $C(\text{NaOH})$, $V(\text{NaOH})$ - концентрация и объем раствора гидроксида натрия, пошедшего на титрование анестетика гидрохлорида;

$V_1(\text{NaOH})$) - объем раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование геля «Тизоль», мл.

Таблица 5.16 - Результаты кислотно-основного титрования лекарственных средств в мазях

Мазь	Натрия диклофенак		Анестетик гидрохлорид		Допустимые нормы	
	Найде-но, г	Откло-нение, %	Найде-но, г	Откло-нение, %	г	± %
Артидиклозоль	0,052	+ 4,0	0,106	+ 6,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,048	- 4,0	0,100	0		
	0,050	0	0,095	- 5,0		
	0,056	+ 12,0	0,102	+ 2,0	Артикаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,044	- 12,0	0,094	- 6,0		
	0,053	+ 6,0	0,096	- 4,0		
Дидиклозоль	0,052	+ 4,0	0,046	- 8,0	Натрия диклофенак, дикаина г/хл 0,04 - 0,06	20,0
	0,045	- 10,0	0,047	- 6,0		
	0,055	+ 10,0	0,052	+ 4,0		
	0,058	+ 16,0	0,056	+ 12,0		
	0,049	- 2,0	0,044	- 12,0		
Лидодиклозоль	0,048	- 16,0	0,102	+ 2,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,054	+ 8,0	0,110	+ 10,0		
	0,044	- 12,0	0,098	- 2,0		
	0,052	+ 4,0	0,095	- 5,0	Лидокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,054	+ 8,0	0,096	- 4,0		
	0,056	+ 12,0	0,105	+ 5,0		
Новодиклозоль	0,045	- 10,0	0,093	- 7,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,048	- 4,0	0,105	+ 5,0		
	0,054	+ 8,0	0,098	- 2,0		
	0,058	+ 16,0	0,096	- 4,0	Новокаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,046	- 8,0	0,110	+ 10,0		
	0,047	- 6,0	0,094	- 6,0		
Тридиклозоль	0,050	0	0,106	+ 6,0	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
	0,045	- 10,0	0,092	- 8,0		
	0,054	+ 8,0	0,103	+ 3,0		
	0,048	- 4,0	0,105	+ 5,0	Тримекаина гидрохлорид 0,085 - 0,115	15,0
	0,047	- 6,0	0,095	- 5,0		
	0,053	+ 6,0	0,098	- 2,0		

Результаты количественного определения артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака (табл. 5.16) показали, что содержание их в лекарственных формах и ошибка находится в пределах допустимых отклонений по нормативной документации (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

5.2.4. Количественное определение анестезина в мази «Анестезоль»

В молекуле анестезина имеется первичная ароматическая аминогруппа, поэтому его рационально анализировать нитритометрическим методом.

При разработке методики количественного определения анестезина в мягкой лекарственной форме учитывали его физические и химические свойства. По Государственной фармакопее анестезин очень плохо растворим в воде, легко растворим в этаноле, эфире и хлороформе. Поэтому для исследования готовили искусственную смесь с точной концентрацией ингредиентов согласно прописи, заменяя основу Тизоль на этанол: анестезина 0,3; спирта этилового 95,0 % до 10,0.

В качестве титранта использовали 0,1 моль/л раствор нитрита натрия. При титровании точную массу лекарственного средства (около 0,3 г) растворяли в 10,0 мл этанола. К 2,0 мл полученного раствора прибавляли 5,0 мл хлористоводородной кислоты, 0,5 г бромида калия, 3 - 5 капель тропеолина 00 и полученную смесь титровали раствором нитрита натрия по методике, приведенной в Государственной фармакопее, до перехода красной окраски раствора в желтую. Массу и массовую долю анестезина рассчитывали по формулам объемного титрования.

Для получения достоверных результатов анализа провели шесть параллельных опытов, и полученные данные статистически обработали (табл. 5.17). Из таблицы видно, что относительная ошибка количественного определения равна $\pm 1,51$ %. Это дает основание проводить нитритометрическое титрование анестезина в мази.

Таблица 5.17 - Результаты нитритометрического титрования
анестезина в искусственной смеси

Взято, г	Найдено,		$w_i - \bar{w}$	$(w_i - \bar{w})^2$	Метрологические характеристики $\bar{w} = 99,90 \%$ $S = 1,442$ $S_{\bar{w}} = 0,589$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,51$ $A = \pm 1,51 \%$ $\Delta = 99,90 \pm 1,51 \%$
	г	%			
0,3003	0,3056	101,76	1,86	3,46	
0,3003	0,3056	101,76	1,86	3,46	
0,3004	0,2973	98,97	- 0,93	0,87	
0,3004	0,2973	98,97	- 0,93	0,87	
0,3004	0,2973	98,97	- 0,93	0,87	
0,3004	0,2973	98,97	- 0,93	0,87	

Методика: около 0,6 г (точная масса) мази переносят в стакан, добавляют 15,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают смесь до растворения анестезина и основы, добавляют 2 - 5 капель тропеолина 00, бромида калия 0,5 г и титруют смесь 0,1 моль/л раствором нитрита натрия до перехода красной окраски индикатора в желтую.

Таблица 5.18 - Результаты нитритометрического определения
анестезина в мази «Анестезоль»

Взято мази, г	V(NaNO ₂), мл	Найдено, г	Отклонение, %	Допустимые нормы отклонений	
				г	± %
0,6007	1,1	0,3025	+ 0,8	0,264 - 0,336	12,0
0,6032	1,2	0,3286	+ 9,5		
0,6985	1,4	0,3311	+ 10,4		
0,6059	1,3	0,3259	+ 8,6		

Как показали экспериментальные данные, при титровании аналогичной навески Тизоля в приведенных условиях тратится одна капля раствора нитрита натрия, что существенно не влияет на результаты анализа. Поэтому данным объемом титранта можно пренебречь.

Расчет массы анестезина в лекарственной прописи находят по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{NaNO}_2) \cdot K(\text{NaNO}_2) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{NaNO}_2) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000}.$$

Из таблицы 5.18 видно, что содержание анестезина в мази и погрешность анализа в процентах находятся в пределах допустимых норм и отклонений, предусмотренных нормативной документацией (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

5.2.5. Анализ компонентов в мази «Анедиклозоль»

Выше проведенные исследования позволили разработать способы анализа анестезина и натрия диклофенака в мази при совместном присутствии.

Количественное определение анестезина: около 1,7 г мази (точная масса) переносят в стакан, добавляют 15,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают смесь до растворения ингредиентов прописи, добавляют 2 - 5 капли тропеолина 00, бромида калия 0,5 г и титруют смесь 0,1моль/л раствором нитрита натрия до перехода окраски индикатора с красной на желтую.

Как показали экспериментальные данные, при титровании аналогичной навески Тизоля с натрия диклофенаком в данных условиях тратится одна капля раствора нитрита натрия. Поэтому данным объемом титранта можно пренебречь, так как он существенно не влияет на результаты анализа.

Расчет массы анестезина в мази «Анедиклозоль» осуществляют по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{t(\text{NaNO}_2/\text{преп}) \cdot K(\text{NaNO}_2) \cdot V(\text{NaNO}_2) \cdot P}{a(\text{мази})}.$$

где: $t(\text{NaNO}_2/\text{преп})$ - титр нитрита натрия по анестезину (0,01652 г/мл).

Количественное определение натрия диклофенака осуществляют по методике, приведенной в разделе 5.2.3.3.

Таблица 5.19 - Результаты определения анестезина и натрия диклофенака в мази «Анедиклозоль»

Натрия диклофенак		Анестезин		Допустимые нормы	
Найдено, г	Отклонение, %	Найдено, г	Отклонение, %	г	± %
0,0504	+ 0,8	0,0948	- 5,2	Натрия диклофенак 0,04 - 0,06	20,0
0,0463	- 7,4	0,1095	+ 9,5		
0,0525	+ 5,0	0,1084	+ 8,4		
0,0454	- 9,2	0,1131	+ 13,1	Анестезин 0,085 - 0,115	15,0
0,0428	- 14,4	0,0962	- 3,8		
0,0541	+ 8,2	0,1008	+ 0,8		

Результаты нитритометрического титрования анестезина и ацидиметрического определения натрия диклофенака в лекарственной форме показали, что их содержание в мази и погрешность анализа в процентах (табл. 5.19) находятся в пределах допустимых норм и отклонений (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

5.2.6. Количественное определение анестетиков в лекарственной форме «Новоанезоль»

Исследования, проведенные в разделе 5.2.1, позволили предложить способ количественного определения новокаина гидрохлорида в лекарственной форме.

Методика: точную навеску мази (около 0,7 г) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 10,0 мл 95,0 % спирта этилового. Растворяют лекарственное средство при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром (белая лента). Первые порции фильтрата отбрасывают. К 5,0мл фильтрата добавляют 1,0 мл раствора хромата калия и титруют новокаина гидрохлорид 0,02 моль/л раствором нитрата серебра до получения дисперсной системы темно-красного (кирпичного) цвета.

Массу новокаина гидрохлорида в мази рассчитывают по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{AgNO}_3) \cdot K(\text{AgNO}_3) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}.$$

Таблица 5.20 - Результаты анализа новокаина гидрохлорида в мази
«Новоанезоль»

№ п/п	Взято		V(AgNO ₃), мл	Найдено, г	Откло- нение, %	Допустимые нормы отклонений	
	мази, г	р-ра, мл				г	± %
1	0,6977	5,0	2,1	0,3153	+ 5,10	0,264 - 0,336	12,0
2	0,6977	5,0	2,2	0,3303	+ 10,10		
3	0,6977	4,0	1,7	0,3191	+ 6,37		
4	0,6977	5,0	1,9	0,2844	- 5,20		
5	0,6977	5,0	1,9	0,2844	- 5,20		

По результатам аргентометрического титрования новокаина гидрохлорида, (табл. 5.20), видно, что содержание лекарственного средства в мази и погрешность анализа в процентах соответствует допустимым отклонениям (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

Структура и физические свойства двух лекарственных средств, содержащихся в мази, примерно одинаковы, их невозможно разделить химическим способом и анализировать по отдельности. Исходя из этого, количественное определение суммы ингредиентов осуществляли нитритометрическим титрованием. Наличие первичной ароматической аминогруппы в структуре двух соединений дает основание анализировать их сумму в лекарственной форме по среднему титру нитрита натрия по двум исследуемым веществам, который рассчитывали, используя формулы:

$$tcp(\text{NaNO}_2/\text{преп}) = \frac{t(\text{NaNO}_2/\text{нов}) \cdot t(\text{NaNO}_2/\text{ан}) \cdot [a(\text{нов}) + a(\text{ан})]}{t(\text{NaNO}_2/\text{ан}) \cdot a(\text{нов}) + t(\text{NaNO}_2/\text{нов}) \cdot a(\text{ан})}$$

$$tcp(\text{NaNO}_2/\text{преп}) = \frac{t(\text{NaNO}_2/\text{нов}) \cdot a(\text{нов}) + t(\text{NaNO}_2/\text{ан}) \cdot a(\text{ан})}{a(\text{нов}) + a(\text{ан})}$$

$$tcp(\text{NaNO}_2/\text{преп}) = \frac{a(\text{нов}) + a(\text{ан})}{a(\text{нов})/t(\text{NaNO}_2/\text{нов}) + a(\text{ан})/t(\text{NaNO}_2/\text{ан})}$$

Где: $t_{cp}(\text{NaNO}_2/\text{преп})$ - средний титр раствора нитрита натрия по двум веществам, г/мл;

$t(\text{NaNO}_2/\text{нов})$ - титр раствора нитрита натрия по новокаину гидрохлориду, г/мл;

$t(\text{NaNO}_2/\text{ан})$ - титр раствора нитрита натрия по анестезину, г/мл;

$a(\text{нов})$, $a(\text{ан})$ - масса новокаина гидрохлорида и анестезина в мази, г.

С учетом проведенных расчетов установили, что средний титр 0,1 моль/л раствора нитрита натрия по сумме исследуемых веществ равен 0,021238 г/мл.

При разработке методики количественного анализа суммы лекарственных средств в мягкой лекарственной форме готовили искусственную смесь с точной концентрацией ингредиентов согласно прописи, заменяя основу Тизоль на 95,0% этиловый спирт. К 0,7 мл полученного раствора прибавляли 5,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты, 0,5 г бромида калия, 4 капли тропеолина 00, 2 капли метиленового синего и полученную смесь медленно титровали из микробюретки раствором нитрита натрия по методике, приведенной в Государственной фармакопее Российской Федерации.

Массу лекарственного средства рассчитывали по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{t_{cp}(\text{NaNO}_2/\text{преп}) \cdot V(\text{NaNO}_2) \cdot K(\text{NaNO}_2) \cdot V(\text{общ})}{V(p - pa)}$$

Где: $t_{cp}(\text{NaNO}_2/\text{преп})$ - средний титр раствора нитрита натрия по лекарственным средствам (0,021238 г/мл);

$V(\text{NaNO}_2)$ - объем раствора нитрита натрия, мл;

$K(\text{NaNO}_2)$ - поправочный коэффициент к титрованному раствору;

$V(\text{общ})$ - объем этанольного раствора, в котором растворены навески лекарственных средств (10,0 мл);

$V(p - pa)$ - объем раствора, взятый на титрование (0,7 мл).

По полученным данным (табл. 5.21) установили, что ошибка анализа лекарственных средств в искусственной смеси не превышает 7,63 %. Это дает основание осуществлять нитритометрическое титрование суммы новокаина гидрохлорида и анестезина в лекарственной форме «Новоанезоль».

Таблица 5.21 - Результаты анализа суммы веществ в искусственной лекарственной форме

№ п/п	Взято суммы веществ, г	V(NaNO ₂), мл	Найдено суммы веществ, г	Отклонение, %	Допустимые нормы отклонений	
					г	± %
1	0,60	2,10	0,6308	+ 5,13	0,552 - 0,648	8,0
2	0,60	2,15	0,6458	+ 7,63		
3	0,60	2,00	0,6007	+ 0,12		
4	0,60	2,15	0,6458	+ 7,63		

Методика: около 0,4 г (точная масса) мази переносят в стакан, добавляют 10,0 мл этанола, 10,0 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают жидкость до растворения лекарственных средств и основы, добавляют смесь индикаторов (2 капли метиленового синего, 4 капли тропеолина 00), 0,5 г бромида калия и медленно титруют 0,1 моль/л раствором нитрита натрия, до перехода окраски раствора с фиолетовой в сине-зеленую.

Таблица 5.22 - Результаты анализа суммы лекарственных средств в мази

№ п/п	Взято мази, г	V(NaNO ₂), мл	Найдено лекарств. средств, г	Отклонение, %	Допустимые нормы отклонений	
					г	± %
1	0,4057	1,20	0,6219	+ 3,65	0,552 - 0,648	8,0
2	0,4068	1,25	0,6461	+ 7,68		
3	0,4051	1,15	0,5969	- 0,52		
4	0,4048	1,15	0,5973	- 0,45		
5	0,4042	1,10	0,5722	- 4,63		

Как показали экспериментальные данные при титровании аналогичной навески Тизоля в указанных условиях тратится одна капля раствора нитрита натрия. Данным объемом титранта можно пренебречь, так как он существенно не влияет на результаты анализа.

Расчет суммарного содержания лекарственных средств в мази осуществляют по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{t_{cp}(\text{NaNO}_2/\text{преп}) \cdot V(\text{NaNO}_2) \cdot K(\text{NaNO}_2) \cdot P}{a(\text{мази})}.$$

Результаты анализа суммы лекарственных средств в мази, найденных нитритометрическим титрованием, приведены в таблице 5.22.

Массу анестезина рассчитывают по разности результатов, полученных при нитритометрическом определении содержания суммы лекарственных средств (табл. 5.22) и аргентометрического анализа новокаина гидрохлорида (табл. 5.20).

Таблица 5.23 - Результаты количественного определения содержания анестезина в мази «Новоанезоль»

№ п/п	Найдено, г	Отклонение, %	Допустимые нормы отклонений	
			г	± %
1	0,3066	+ 2,20	0,264 - 0,336	12,0
2	0,3158	+ 5,27		
3	0,2778	- 7,40		
4	0,3129	+ 4,30		
5	0,2878	- 4,07		

Согласно данным таблицы 5.23, найденное предлагаемым способом, содержание анестезина в мази «Новоанезоль» соответствует допустимым отклонениям (Приказ № 751н от 26.10.2015 г.).

5.3. Валидация химических методов количественного анализа лекарственных средств

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 что затраты стандартного

раствора на титрование составляют 1-2 капли, что существенно не влияет на анализ количественного определения лекарственных средств. В случае трехкомпонентных мазей, готовили модельные системы двух видов: с содержанием только анестетика, или - натрия диклофенака. В результате анализа, установлено изменение окраски индикатора метода, применяемого при анализе исследуемых объектов, отсутствующего в смеси-плацебо, при добавлении 1-2 капель титранта.

Для установления линейной зависимости проводили анализ 5 навесок в диапазоне 80-120 % от номинального количества исследуемого вещества. Анестезин определяли нитритометрически, анестетики гидрохлориды - методом аргентометрии, кислотнo-основным титрованием анализировали натрия диклофенак, анестетики гидрохлориды. Анализ выполняли по методикам, приведенным в разделе 5.2. Для каждой концентрации выполняли по пять параллельных определений, данные усредняли и подвергали регрессионному анализу (табл. 5.24 и 5.25).

Таблица 5.24 - Результаты регрессионного анализа при определении линейности нитритометрически и аргентометрически

Лекарственное средство	$y=bx+a$	r	$ a \leq t(P, f) * S_a$	$y=b'x$
Анестезин	$y = 0,037x - 0,07$	0,9971	$0,07 \leq 0,324$	$y=0,0363x$
Артикаина гидрохлорид	$y = 0,0385x + 0,05$	0,9981	$0,05 \leq 0,269$	$y=0,039x$
Дикаина гидрохлорид	$y = 0,037x - 0,12$	0,9935	$0,12 \leq 0,486$	$y=0,0358x$
Лидокаина гидрохлорид	$y = 0,0275x + 0,08$	0,9912	$0,08 \leq 0,421$	$y=0,0283x$
Новокаина гидрохлорид	$y = 0,0645x + 0,04$	0,9984	$0,04 \leq 0,421$	$y=0,0649x$
Тримекаина гидрохлорид	$y = 0,0235x + 0,03$	0,9986	$0,03 \leq 0,140$	$y=0,0238x$

Значения коэффициента корреляции во всех случаях отвечает условиям неравенства $|r| \geq 0,99$, что подтверждает возможность определения

концентрации анестетиков и натрия диклофенака различными объемными методами в широком диапазоне концентраций.

Таблица 5.25 - Результаты регрессионного анализа определения линейности кислотно-основным титрованием

Лекарственное средство	$y=bx+a$	r	$ a \leq t(P, f) * S_a$	$y=b'x$
Артикаина гидрохлорид	$y = 0,016x - 0,06$	0,9961	$0,016 \leq 0,162$	$y=0,0154x$
Дикаина гидрохлорид	$y = 0,0115x - 0,07$	0,9944	$0,07 \leq 0,140$	$y=0,0108x$
Лидокаина гидрохлорид	$y = 0,027x + 0,15$	0,9986	$0,15 \leq 0,162$	$y=0,0285x$
Новокаина гидрохлорид	$y = 0,0265x + 0,03$	0,9989	$0,03 \leq 0,140$	$y=0,0268x$
Тримекаина гидрохлорид	$y = 0,024x + 0,2$	0,9931	$0,2 \leq 0,324$	$y=0,026x$
Натрия диклофенак	$y = 0,0305x + 0,08$	0,9971	$0,08 \leq 0,269$	$y=0,0313x$

Анализ методики количественного определения по характеристике правильность оценивали при рассмотрении результатов изучения линейности валидируемой методики. Величины коэффициента «а» в уравнении линейной зависимости во всех случаях не превышают значения его доверительного интервала, то есть статистически достоверно не отличается от нуля. Следовательно, использование химических методов дает результаты, свободные от систематической ошибки и определяет их как приемлемые по характеристике правильность.

Оценку параметра сходимости проводили методом наименьших квадратов при анализе шести образцов со значением концентраций лекарственных средств близких к номинальным. Анализ проводили в одной лаборатории, в одинаковых условиях в пределах короткого интервала времени. Содержание анестезина устанавливали нитритометрически, анестетиков гидрохлоридов - аргетометрически, методом Мора, по реакции кислотно-основного взаимодействия анализировали анестетики гидрохлориды и натрия диклофенак. Результаты статистической обработки проведенных исследований

представлены в таблице 5.26. Значения относительного стандартного отклонения в зависимости от анализируемого соединения и метода определения находятся в интервале от 0,319 до 0,989, что характеризует методику приемлемой по показателю сходимости.

Таблица 5.26 - Результаты статистической обработки данных объемного анализа лекарственных средств

Лекарственное средство	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}$, %	S	$S_{\bar{w}}$	ε_{α}	$\pm A$, %	Δ , %
Нитритометрия						
Анестезин	99,90	1,441	0,588	1,51	1,51	99,90 $\pm$ 1,51
Аргентометрия						
Артикаина гидрохлорид	100,51	1,527	0,540	1,27	1,26	100,51 $\pm$ 1,27
Дикаина гидрохлорид	99,68	1,726	0,610	1,44	1,44	99,68 $\pm$ 1,44
Лидокаина гидрохлорид	101,35	1,878	0,767	1,97	1,94	101,35 $\pm$ 1,97
Новокаина гидрохлорид	98,86	0,904	0,319	0,76	0,77	98,86 $\pm$ 0,76
Тримекаина гидрохлорид	100,33	0,973	0,344	0,81	0,81	100,33 $\pm$ 0,81
Алкалиметрия						
Артикаина гидрохлорид	99,99	2,254	0,797	1,88	1,88	99,99 $\pm$ 1,88
Дикаина гидрохлорид	100,71	1,986	0,751	1,84	1,83	100,71 $\pm$ 1,84
Лидокаина гидрохлорид	100,87	2,475	0,875	2,07	2,05	100,87 $\pm$ 2,07
Новокаина гидрохлорид	99,35	2,616	0,989	2,42	2,44	99,35 $\pm$ 2,42
Тримекаина гидрохлорид	100,33	1,216	0,430	2,88	2,87	100,33 $\pm$ 2,88
Ацидиметрия						
Натрия диклофенак	100,97	2,476	0,870	2,05	2,03	100,97 $\pm$ 2,05

Данные проведенных испытаний по определению линейности, правильности и прицезионности позволяют установить аналитическую область в пределах 80 - 120 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5

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 способы качественного анализа геля «Тизоль» в присутствии анестетиков и натрия диклофенака по наличию в его молекуле глицерина с раствором меди (II) сульфата в щелочной среде; титана (IV) по реакции с раствором пероксида водорода, кислоты салициловой, путем сжигания мази и прокаливания сухого остатка.

Изучена возможность применения argentометрического и алкаиметрического 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 соответствует допустимым отклонениям.

Предлагаемые способы объемного анализа анестетиков в двухкомпонентных мазях argentометрическим и алкаиметрическим титрованием выполняются достаточно быстро (10 - 12 мин.), с большой степенью точности (относительная ошибка составляет $\pm 0,76 - 2,42 \%$), не требуют сложного оснащения, нагревания, многократной экстракции токсическими растворителями. Они могут применяться в производственных аптеках на этапе технологического изготовления мазей «Артизоль», «Диказоль», «Лидозоль», «Новозоль», «Тримезоль» и контроля качества их в процессе хранения.

Разработаны на модельных смесях методики объемного анализа артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака с применением ацидиметрического, алкаиметрического и

аргентометрического титрования. Предложены способы фармацевтического анализа фармакологически активных соединений в трехкомпонентных лекарственных формах «Артидиклозоль», «Дидиклозоль», «Лидодиклозоль», «Новодиклозоль», «Тридиклозоль», позволяющие устанавливать качество их изготовления при совместном присутствии в пределах допустимых нормативных отклонений.

Разработаны методики количественного определения ингредиентов мазей «Анестезоль», «Анедиклозоль» и «Новоанезоль», с погрешностью анализа в процентах, соответствующей допустимым нормативным отклонениям.

Валидация методики объемного анализа проведена в аналитической области 80 - 120 % содержания анализируемых объектов по характеристикам: специфичность, линейность, правильность, сходимость.

Рекомендованы предлагаемые способы объемного анализа ингредиентов в изучаемых мазях для установления доброкачественности лекарственных форм на этапах технологического изготовления и в процессе их хранения.

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 пределах 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, алкалиметрического 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 (ФСП) на препарат «Лидодиклозоль».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, И.В. Состояние и перспективы внедрения лекарственных форм анилокаина в медицинскую практику / И.В. Алексеева, В.И. Панцуркин // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 10-15. - С. 3472-3476.
2. Алиуллова, Р.Р. Местное обезболивание при хирургическом лечении паховых грыж / Р.Р. Алиуллова, Л.Е. Славин, И.Ю. Борисова // Практическая медицина. - № 5 (81). - 2014. - С. 12-17.
3. Алишев, О.Т. Профилактика послеоперационных осложнений при протезирующей герниопластике больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / О.Т. Алишев, Р.Ш. Шаймарданов, Ю.Р. Махмутова // Казанский медицинский журнал. - Т. 94, № 3. - 2013. - С. 417-420.
4. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований: пер. с англ. / А. Альберт, Е. Сергент. - М., Л.: Химия, 1964. - 380 с.
5. Анисимова, Е.Н. Повышение эффективности и безопасности обезболивания при лечении моляров нижней челюсти / Е.Н. Анисимова, С.А. Рабинович, Н.Т. Бутаева [и др.] // Институт стоматологии. - 2013. - № 1 (58). - С. 62-64.
6. Анисимова, Е.Н. Разработка способа обезболивания моляров нижней челюсти при лечении кариеса и его осложнений / Е.Н. Анисимова, Ю.Л. Васильев, Е.В. Олейникова [и др.] // Эндодонтия Today. - 2011. - № 4. - С. 64-67.
7. Базарный, В.В. Оценка клинической эффективности тизоль-ультрафонофореза у больных со спондилогенными дорсопатиями / В.В. Базарный, П.И. Щеколдин, Д.С. Самойлов // Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2011. - Т. 4-5, № 1-2. С. 43-46.
8. Барсукова, К.В. Гистохимическая оценка процесса регенерации костной ткани при использовании препарата «Тизоль» / К.В. Барсукова, О.М. Горшкова // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2013. - Т. 2, № 3 (7). - С. 58-60.

9. Башева, Е.А. Опыт применения препарата «Тизоль» в физиотерапевтической практике. / Е.А. Башева, О.В. Петренко // Уральский медицинский научно-практический журнал. - 1996. - № 4 (13). - С. 84.
10. Беликов, В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами // Российский химический журнал. - 2002. - № 4. - С. 52–56.
11. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. // Пособие для врачей. - 2-е изд. - М.: Унивесрум паблишинг, 1997. - 531 с.
12. Березина, Е.С. Рациональные методы экспресс-анализа растворов дикаина в глицерине / Е.С. Березина, В.А. Захарова, Н.П. Каргаполова, Л.А. Чекрышкина // Медицина и образование в Сибири. - 2012. - № 1. - С. 54.
13. Берзин, С.А. Применение гелевого препарата Тизоль в комплексной профилактике и терапии острых лучевых реакций / С.А. Берзин, Э.Ю. Маслов, Д.Л. Бенцион, И.В. Емельянова // Методические рекомендации для врачей. - Екатеринбург: МЗ Свердловской области, УГМА, Медицинский научно-практический центр «Онкология», 2000. - 15 с.
14. Бунятян, А.А. Руководство по анестезиологии. - М.: Медицина, 1994. - 656 с.
15. Бушкова, М. Н. Анализ лекарств в условиях аптеки / М.Н. Бушкова, Г.А. Вайсман, Л.И. Рапапорт, Т.В. Ковальчук, Ц.И. Шах, А.Д. Костинская // Киев. Здоров'я, 1975. - 408 с.
16. Васенина, Е.Е. Точка зрения: местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов / Е.Е. Васенина, О.С. Левин // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16, № 9. - С. 45-50.
17. Васильев, А.Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ / А.Е. Васильев, И.И. Краснюк, С. Равикумар // Хим.-фарм. журн. - 2001. Т. 35, №11. - С. 29-42.
18. Веселовская, Н.В. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко // Пособие для работников

наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий. - М.: Триада-X, 2000. - 196 с.

19. Войнар, А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. - М.: Медицина, 1960. - 253 с.

20. Государственная фармакопея Российской Федерации - 12-е изд. / Минздравсоцразвития России. - Издательство «научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. - 704 с.

21. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 13.01.2018).

22. Губанов, О.Д. Изучение биодоступности кетопрофена в мазях на гидрофильной основе / О.Д. Губанов, Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. - 2009. - № 2. - С. 161-164.

23. Давыдов, О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. / О.С. Давыдов // Российский журнал боли. - 2015. - № 3-4 (45). - С. 11-19 .

24. Данилов, А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов / А.Б. Данилов //Лечащий врач. - 2009. - № 5. - С. 58-63.

25. Дейл, М.М., Формен, Дж. К. Руководство по иммунофармакологии. - М.: Медицина, 1998. - 332 с.

26. Еловикова, Т.М. Тизоль и его применение в комплексной терапии заболеваний пародонта: Методические рекомендации. - Екатеринбург: УГМА, 2000. - 25 с.

27. Емельянов, А.С. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации / А.С. Емельянов, Е.А. Филатова, И.В. Емельянова // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль: Сборник научных статей. - Екатеринбург: ГОУ ВПО УГМА Росздрава. - 2010. - С. 7 - 19.

28. Емельянов, А.С. К вопросу об отечественном гелевом препарате Тизоль. / А.С. Емельянов, Г.П. Лопатина, Е.А. Филатова [и др.] // Материалы

научно-практической конференции «Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль». - Екатеринбург, 2001. - С. 8 - 9.

29. Ершов, А.В. Подходы к анестезиологическому обеспечению операций при паховых грыжах у взрослых и детей в условиях стационара краткосрочного пребывания / А.В. Ершов, В.Н. Зимин, С.В. Дергачев //Амбулаторная хирургия. - 2002. - № 1(5). - С. 60-63.

30. Захарова, А.А. Спектрофотометрический анализ натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в новой мягкой лекарственной форме «Диклизоль» / А.А. Захарова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Казанская наука. - 2010. - № 3. - С. 236-241.

31. Зильбер, А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. - М.: Книга по Требованию, 2012. - 480 с.

32. Иваненко, М.В. Синтез и свойства титан- и кремнийтитансодержащих гидрогелей на основе биосовместимых полиолатов: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 14.04.02 / Иваненко Мария Владимировна. - Казань, 2013. - 22 с.

33. Информационный бюллетень ВОЗ № 318, май 2012.

34. Исайкин, А.И. Диагностика и лечение боли в шейном отделе / А.И. Исайкин, Е.Ю. Суслова // Медицинский совет. - 2015. - № 5. - С. 100-105.

35. Китаева, Т.А. Совершенствование лекарственных препаратов, применяемых в стоматологии при адаптации пациентов к съемным протезам / Т.А. Китаева, Н.М. Ахмедов // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 43-47.

36. Клумова, В.С. Анализ субстанции нового анксиолитика / В.С. Клумова, Л.Н. Грушевская, Н.И. Авдюнина [и др.] // Фармация. - 2012. - № 1. - С. 6-8.

37. Козлов, В.А. Применение гидрофильного геля Тизоль и его специализированных композиций в лечении гнойных хирургических заболеваний / В.А. Козлов, Н.А. Кузнецова, Л.Ю. Левчик [и др.] // Методические рекомендации для врачей. Под редакцией Емельяновой И.В. - Екатеринбург: МЗ. Свердловской области, УГМА, 2000. - 23 с.

38. Колдаев, В.М. Абсорбционная оптическая спектрофотометрия в фармации // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2014. - № 1. - С. 19-23.
39. Коломейцева, М.Г., Габович, Р.Д. Микроэлементы в медицине. - М.: Медицина, 1970. - С. 211-215.
40. Коротких, С.А., Солянова, Л.А. Применение аквакомплекса Тизоль в практике глазных заболеваний: пособие для врачей. - Екатеринбург: УГМА, 2001. - 15 с.
41. Кошелева, Н.Е. Способ количественного анализа тизоля как лекарственного препарата / Н.Е. Кошелева, А.И. Сичко, Т.А. Смагина // Научная жизнь. - 2009. - № 1. - С. 12.
42. Кривошеев, С.А. Аппликационные лекарственные формы / С.А. Кривошеев, И.А. Девяткина, Н.Б. Демина. - М.: МАКС Пресс, 2005. - 104 с.
43. Кузин, М.И., Харнас, С.Ш. Местное обезболивание. - М.: Медицина, 1993. - 224 с.
44. Ларионов, Л.П. О проведении фармакологических исследований нового противовоспалительного препарата состава Тизоль, диклофенак натрия, лидокаина гидрохлорид для местного и наружного применения / Л.П. Ларионов, В.В. Алтухов [и др.] // Отчет. - Екатеринбург: УГМА, 2010. - 45 с.
45. Ларионов, Л.П. О химическом элементе титане и о биогенности его соединений. / Л.П. Ларионов, И.В. Емельянова Сборник научных статей «Новые технологии в медицине. Тизоль». - Екатеринбург, 2003. - С. 11 - 18.
46. Ларионов, Л.П. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики Тизоля при воздействии некоторых внешних и внутренних факторов. - Екатеринбург, 2001. - С. 72 - 75.
47. Ларионов, Л.П. Оценка противорадиационного действия Тизоля в эксперименте на белых крысах / Л.П. Ларионов, Б.Р. Юшков [и др.] // Отчет. - Екатеринбург: УГМА, 2000. - 29 с.
48. Ларченко, Е.Ю. Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Ларченко Елена Юрьевна. - Екатеринбург, 2015. - 24 с.

49. Липин, Д.Е. Разработка технологии и стандартизация мягких лекарственных форм, содержащих фитостероиды *Serratula coronata* L.: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Липин Даниил Евгеньевич. - Пермь, 2015. - 24 с.

50. Лосенкова, С.О. Стандартизация трансдермального пластыря с мексидолом / С.О. Лосенкова, Э.Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - Т. 17, № 4. - С. 220-222.

51. ЛС-000007-3108102.

52. ЛСР-005822/09-1707094.

53. Макарова, Е.А. Разработка методик контроля качества биологически активного вещества На-СПАН, обладающего нейротропной активностью / Е.А. Макарова, С.А. Сидулина, И.И. Семина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 5. - С. 357.

54. Максютин Н. П. Методы идентификации лекарственных препаратов / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Ф.А. Митченко // Киев. Здоров'я, 1978. - 240 с.

55. Марченко, З., Бальцежак, М. Методы спектрофотометрии в УФ и видимой областях в неорганическом анализе. - М.: БИНОМ, 2009. - 711 с.

56. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. -16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2012. - С. 1216.

57. Медведев, Д.В. Влияние различных обезболивающих препаратов на эффективность интратригемальной анестезии / Д.В. Медведев, А.Ж. Петрикас, О.Е. Тазова // Институт стоматологии. - 2010. - Т. 4, № 49. - С. 78-79.

58. Мезенцева, Н.Г. Использование природных минералов в программах реабилитации больных с ИБС / Н.Г. Мезенцева, О.М. Мичурина // Материалы международной научно-практической конференции «Природные минералы на службе человека». - Новосибирск, 1999. - С. 130-132.

59. Мельник, К.Л. Исследование новой лекарственной формы «Бензтизол» / К.Л. Мельник, А.И. Сичко, Т.А. Кобелева // Казанская наука. - 2011. - № 1. - С. 395-397.

60. Мельникова, А.В. Оценка эффективности местного обезболивания твердых тканей зуба артикаинсодержащим препаратом в сочетании с адреналином и клонитидином в детской стоматологической практике / А.В. Мельникова, И.А. Шугайлов, Я.Н. Гарус // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 2. - С. 43-46.

61. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / М. Малрой; Пер. с англ. С. А. Панфилова; под ред. Проф. С. И. Емельянова, 2-е изд., стереотип. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. - 301 с.

62. НД 42-14192-06.

63. Овечкин, А.М. Регионарная анестезия: реалии и перспективы / А.М. Овечкин, Н.М. Федоровский // Современные технологии в анестезиологии и реаниматологии: материалы конгресса анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. - С. 83-84.

64. Овечкин, А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2013. - Т. 7, № 3. - С. 6-15.

65. Овечкин, А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор) / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - Т. 8, № 2. - 2014. - С. 5-16.

66. Оленников, Д.Н. Фенольные соединения листьев *Sacalia Hastata L.* и их количественный анализ / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева // Химия растительного сырья. - 2011. - № 3. - С. 143-148.

67. ОФС 42-0054-07.

68. ОФС.1.1.0013.15.

69. ОФС.1.2.1.0004.15.

70. ОФС.1.2.1.0015.15.

71. ОФС.1.2.1.0017.15.

72. ОФС.1.2.1.1.0003.15.

73. ОФС.1.2.2.0001.15.

74. ОФС.1.2.2.2.0012.15.

75. ОФС.1.2.3.0013.15.

76. П N011317/01-250212.

77. Паньшин, Г.А. О проведении клинических исследований препарата Тизоль для использования его в качестве радиопротектора при местном применении у онкологических больных / Г.А. Паньшин, Э.К. Ввозный // Отчет. - М.: МЗ РФ, Российский научный центр рентгенорадиологии, 2002. - 13 с.

78. Петин, Ю.А., Курамшина, Г.М. Основы молекулярной спектроскопии. - М.: Мир. БИНОМ, 2008. - 398 с.

79. Писарева, Н.А. Разработка методик количественного определения лоратадина в субстанции / Н.А. Писарева, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, Е.Т. Жиликова, Н.Н. Сабельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - Т. 20, № 22-1. - С. 161-164.

80. Подчуфарова, Е.В., Яхно, Н.Н. Боль в спине. М.: Гэотар-медиа, 2010. - 368 с.

81. Прянишникова, П.Т., Шаров, Н.А. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение. - Л.: Медицина, 1967. - 240 с.

82. Рабинович, С.А. Артикаин шагает по планете / С.А. Рабинович, Е.Н. Анисимова, Н.Ю. Анисимова // Медицинский алфавит. - 2013. - Т. 3, № 15. - С. 35-38.

83. Ростамовили, Е.Т. Особенности анестезиологического обеспечения при лечении больных с паховыми грыжами в условиях дневного хирургического стационара / Е.Т. Ростамовили, К.В. Новиков // Амбулаторная хирургия. - 2011. - № 2 (42). - С. 34-38.

84. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

85. Самойлов, Д.С. Тизоль - ультрафонофорез - новая технология восстановительной медицины / Д.С. Самойлов, П.И. Щеколдин // Вестник первой областной клинической больницы № 4 г. - Екатеринбург, 2005. - 48 с.

86. Сигал, В.Л. О возможностях физико-химических критериев клинического выбора аппликационного материала для лечения ран и ожогов / В.Л. Сигал, О.А. Мысак // Хим.-фарм. журнал. - 1999. - Т.33, № 4. - С.85-88.

87. Сливкин, А. И. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / А.И. Сливкин, Н.П. Садчикова; под ред. академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева // Воронеж. Воронежский государственный университет, 2007. - 426 с.

88. Смагина, Т.А. О природе и свойствах препарата Тизоль, его сочетании с лекарственными веществами. // Региональные аспекты обеспечения доступности лекарственной помощи населению. Материалы научно-практической конференции. Урал ФО. - Тюмень, 2006. - С. 131-136.

89. Смагина, Т.А. Тизоль - лекарственный препарат и основа для производства композиционных гелей / Т.А. Смагина, И.В. Емельянова, М.В. Чепис // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе сборник материалов Международной научной конференции. - Киров. 2013. - С. 71-74.

90. Смит, В. А. Основы современного органического синтеза / В.А. Смит, А.Д. Дильман // М.: БИНOM, Лаборатория знаний. - 2009. - 750 с.

91. Современные методы аналитической химии / М. Отто; Пер. с немец. Под ред. А. В. Гармаша, 3-е изд. - М.: Техносфера. 2008. - 544 с.

92. Сорокина, А.А Органические и оксикоричные кислоты в траве горца почечуйного / А.А. Сорокина, А.А. Мальцева, А.С. Чистякова [и др.] // Фармация. - 2013. - № 6. - С. 12-13.

93. Столяренко, П.Ю. История создания новокаина (К 100-летию открытия Альфреда Айнхорна). - Самара: Самар. гос. мед. ун-т., 2003. - 69 с.

94. Суфианова, Г.З. Клинико-экономический анализ эффективности комбинированного применения общих и местных анестетиков в нейрохирургической практике / Г.З. Суфианова, Ю.А. Рыбина, К.А. Касапов //

Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2013. - № 1 (43). - С. 28-31.

95. Ткаченко, С.Г. Современные представления о кислотности поверхности кожи // Дерматология в России. 2012. URL: www.dermatology.ru/publications/derm.ross.2012.07/13345 (дата обращения 13.01.2018).

96. Томашевич, С.В. Моделирование процессов диффузии различных веществ в кожу и подлежащие ткани тела человека / С.В. Томашевич // Биомедицинские технологии: сб. науч. тр. - 1999. - № 11. - С. 86.

97. Тринеева, О.В. Методы контроля качества аминокислот в фармацевтическом анализе / О.В. Тринеева // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2015. - № 11 (11). - С. 120-140.

98. Уваров, Д.Н. Внутрираневая инфузия местных анестетиков после абдоминальной гистерэктомии: нужен ли еще один метод аналгезии? / Д.Н. Уваров, Э.Э. Антипин, М.Я. Земцовский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - № 5. - С. 8-11.

99. Фомин, И.В. Применение малых доз местных анестетиков при анестезиологическом обеспечении плановых ортопедических вмешательств / И.В. Фомин, С.С. Грачев // Медицинский журнал. - 2013. - № 2 (44). - С. 118-120.

100. Форрест, Д.Б. Кеторолак, диклофенак и кетопрофен одинаково безопасны при лечении боли после обширных хирургических вмешательств / Д.Б. Форрест, Ф. Камю, И.А. Гриер [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2013. - Т. 7, № 4. - С. 35-43.

101. ФС 000332-190312.

102. ФС 42-0250-07.

103. ФС 42-0265-07.

104. ФС 42-0278-07.

105. ФС 42-3024-00.

106. ФС.2.1.0005.15.

107. ФС.2.1.0014.15.

108. ФС.2.1.0017.15.

109. ФСП 42-0034-7705-06.

110. ФСП 42-3157-06.

111. Цан, Н.А. Применение гидрофильного геля Тизоль и его композиций в детской хирургии / Н.А. Цан, Л.Ю. Черненко, И.А. Виноградова [и др.] // Методические рекомендации для врачей. Под ред. И.В. Емельяновой. - Екатеринбург: МЗ Свердловской области, УГМА, 2001. - 15 с.

112. Шостак, Н.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 17. - С. 26-32.

113. Штукатуров, А.К. Применение гидрофильного геля «Тизоль» и его специализированных композиций в лечении термических поражений и их последствий / А.К. Штукатуров, Г.З. Сайдгалин, Н.Л. Кузнецова [и др.] // Методические рекомендации для врачей. Под ред. И.В. Емельяновой. - Екатеринбург; МЗ Свердловской области, УГМА. - 2000. - 14 с.

114. Якубке, Х.Д., Ешкайт, Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. - М.: Мир, 1985. - 82 с.

115. Ярыгина, Т.И. Определение бензоата натрия в растворе перекиси водорода / Т.И. Ярыгина, О.Е. Саттарова // Фармация. - 2010. - № 5. - С. 10-12.

116. Binder, A. Neck pain / A. Binder // BMJ. - 2008. - Vol. 4. - P. 1103.

117. Buer, J.K. Origins and impact of the term NSAID / J.K. Buer // Inflammopharmacology. - 2014. - № 22. - P. 263-267.

118. Chen, J.Z. Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the S-Caine Peel for induction of local anesthesia before long-pulsed Nd:YAG laser therapy for leg veins / J.Z. Chen et al. // Dermatol. Surg. - 2003. - Vol. 29, №10. - P. 1012-1018.

119. Discovery of Lignin in Seaweed Reveals Convergent Evolution of Cell-Wall Architecture Martone / T.Patrick [et al.] // Current Biology. - 2009. - Vol. 19, № 2. - P. 169-175.

120. Douglass, A. Evaluation and Treatment of Posterior Neck Pain in Family Practice / A. Douglass, E. Bope // J. Am. Board Fam. Med. - 2004. - № 17. - P. 13-22.

121. Ferreira, S.H. Further experiments to establish that the analgesic action of aspirin-like drugs depends on the inhibition of prostaglandin biosynthesis / S.H. Ferreira, S. Moncada, J.R. Vane // British Journal of Pharmacology. - 1972. - Vol. 47, № 3. - P. 629-630.

122. GBD 2010 Country Collaboration. GBD 2010 country results: a global public good. Lancet. 2013; 381:965-70.

123. Green, G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 / G.A. Green // Clinical cornerstone. - 2001. - Vol. 3, №5. - P. 50-60.

124. Hoy, D. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study / D. Hoy, L. March, P. Brooks et al. // Ann Rheum Dis. - 2014. - Vol. 73. - P. 968-974.

125. Hoy, D. The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study / D. Hoy, L. March, A. Woolf et al. // Ann Rheum Dis. - 2014. - Vol. 73. - P. 1309-1315.

126. Jih, M.H. 60-minute application of S-Caine Peel prior to 1,064 nm long-pulsed Nd:YAG laser treatment of leg veins / M.H. Jih, P.M. Friedman, N. Sadick, D.K. Marquez, A. Kimyai-Asadi, L.H. Goldberg // Lasers Surg. Med. - 2004. - Vol. 34, № 5. - P. 446-450.

127. Jurna, I. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose response relationship and combinations with morphine and paracetamol / I. Jurna, K.H. Carlsson, W. Komen, D. Bonke // Klin. Wochenschr. - 1990. - Vol. 68, № 2. - P. 129-135.

128. Kolaczowska, E. Cyclooxygenases I. Role in Inflammation / E. Kolaczowska // Cell Biology. - 2002. - № 29. - P. 533-554.

129. Kolaczowska, E. Cyclooxygenases II. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Their Inhibitor / E. Kolaczowska // Cell Biology. - 2002. - № 29. - P. 555-578.
130. Kraemer, E.O. Mohr's Method for the Determination of Silver and Halogens in other than Neutral Solutions / E.O. Kraemer, A.J. Stamm // J. Am. Chem. Soc. - 1924. - Vol. 46, № 12. - P. 2707- 2709.
131. Kuhlwein, A. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes / A. Kuhlwein, H.J. Meyer, C.O. Koehler // Klin. Wochenschr. - 1990. - Vol. 8, № 2. - P.107-115.
132. Moncada, S. Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of analgesia of aspirin-like drugs in the dog knee joint / S. Moncada, S.H. Ferreira, J.R. Vane // European Journal of Pharmacology. - 1975. - Vol. 31, № 2. - P. 250-260.
133. Muller, E. Methoden der organischen chemie Band II analytische methoden. Stuttgart, Verlag georg tieme, 1953. - 1032 p.
134. Platt, J.J. Cocaine Addiction: Theory, Research and Treatment. - Cambridge & London: Harvard University Press, 1997. - 469 p.
135. Schwartz, J.I. Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966), meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 VS COX-1 in healthy female volunteers / J.I. Schwartz, A. Van Hecken, I. De Lepeleire [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 1998. - Vol. 57. - P. 206.
136. Sheen, R.T. Effects of Ions on Mohr Method for Chloride Determination / R.T. Sheen, H. L. Kahler // Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. - 1938. - Vol. 10, № 11. - P. 628-629.
137. The International Pharmacopoeia. 4-th ed., Vol.1-2, including First Suppl. WHO, Geneva, 2008 (режим доступа: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>).
138. Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs / J.R. Vane // Nature: New biology. - 1971. - Vol. 231, № 25. - P. 232-235.

139. Yentis, S.M. Vassily von Anrep, forgotten pioneer of regional anesthesia / S.M. Yentis, K.V. Vlassakov // *Anesthesiology*. - 1999. - Vol. 90, № 3. - P. 890-895.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Спецификация
Лидодиклозоль
мазь для местного и наружного применения

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Органолептический (Визуально)	Густая, непрозрачная, не текучая масса белого цвета, со слабым специфическим запахом.
Подлинность	Качественные реакции на натрия диклофенак Качественные реакции на лидокаин гидрохлорид Качественные реакции на тизоль	Вишнево-красное окрашивание раствора Образование бурого осадка Появление красной окраски Выпадает белый осадок Образование бурого осадка Образование белого, творожистого осадка Появление желтой окраски Оранжевое окрашивание Сине-фиолетовое окрашивание раствора
Масса содержимого упаковки	ОСТ 64-942-85	Препарат должен выдерживать требования ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование».
рН	Потенциометрический ГФ XIII, т.1 с. 521	От 5,01 до 5,53
Показатель преломления	Рефрактометрический ГФ XIII, т.1 с. 603	От 1,355 до 1,383

Относительная вязкость	ГФ XIII, т.1 с. 581	От 1,73 до 1,81
Тяжелые металлы	ГФ XIII, т.1 с. 708	Не более 0,002 %
Микробиологическая чистота	Биологический ГФ XIII, т.1 с. 848	Категория 2
Количественное определение	Ультрафиолетовая спектроскопия.	Содержание натрия диклофенака должно быть 4,0 - 6,0 мг в 1,0 г мази. Содержание лидокаина гидрохлорида должно быть 8,5 - 11,5 мг в 1,0 г мази.
Упаковка		По 10 г в тубы для медицинских мазей по ГОСТ 17768-90 из алюминия по ГОСТ 11069-2001. 1 туба с инструкцией по применению помещается в картонную пачку.
Маркировка		Соответствует НД
Хранение		В защищённом от света месте, при температуре от 8 до 12° С.
Срок годности		18 месяцев

Описание. Густая, непрозрачная, не текучая масса белого цвета, со слабым специфическим запахом.

Подлинность.

Реакции идентификации натрия диклофенака:

3. Массу мази (около 1,0 г) переносят в стаканчик, прибавляют 5,0 мл этанола, перемешивают содержимое до получения дисперсной системы и фильтруют, используя бумажный фильтр (белая лента). Далее, к 2,0 мл фильтрата прибавляют 1,0 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется бурый осадок диклофенака железа (III), растворимый в минеральных кислотах.

4. Массу мази, равную около 0,5 г, растворяют в 10,0 мл 95,0 % спирта этилового и 10,0 мл 2,0 моль/л разведенной серной кислоты. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,5 - 1,0 мл раствора реактива Манделина. Появляется вишнево-красное окрашивание раствора.

Реакции идентификации лидокаина гидрохлорида:

1. Навеску мази, равную около 0,5 г, растворяют в 5,0 мл 2 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и кипятят раствор на водяной бане или пламени газовой горелки 2 - 3 мин. Далее, 3 - 5 капель полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 3 - 5 капель 0,1 моль/л раствора нитрита натрия, 2,0 мл щелочного раствора β -нафтола и наблюдают появление красной окраски.

2. Навеску мази, равную около 0,3 г, растворяют 10,0 мл разбавленной хлористоводородной кислоты. Далее, к 3,0 мл полученной смеси прибавляют 2 - 3 капли раствора фосфорновольфрамовой (фосфорномолибденовой) кислоты. Выпадает белый (зеленый) осадок вольфрамофосфата (молибдатофосфата) лидокаина.

3. Навеску мази, равную около 0,3 г, растворяют 5,0 мл разбавленной хлороводородной кислоты. Далее, 2,0 мл полученной смеси переносят в пробирку, прибавляют 5 - 10 капель реактива Бушарда и наблюдают образование бурого осадка.

4. Навеску лекарственной формы, равную около 0,5 г, переносят в стаканчик, добавляют 5,0 мл 95,0 % этилового спирта, 5,0 мл разведенной хлороводородной кислоты. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл реактива Драгендорфа и наблюдают появление оранжевого осадка комплексного соединения.

5. К массе мази, равной около 0,5 г, добавляют 10,0 мл этанола и полученную смесь фильтруют. К 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 0,5 - 1,0 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Наличие в геле титана (IV):

4. 0,5 г мази растворяют в 5,0 мл 8,0 % раствора разведенной хлороводородной кислоты, далее к 2,0 мл полученного раствора прибавляют 3,0 мл 1,0 % спиртового раствора салициловой кислоты. В результате реакции образуется раствор комплексного соединения салицилата титана (IV) желтого цвета.

5. К 0,5 г мази прибавляют 5,0 мл 2,0 моль/л раствора серной кислоты и 5,0 мл пероксида водорода. Образуется продукт оранжевого цвета, максимально поглощающий свет при длине волны 410 нм.

Обнаружение глицерина:

0,5 г мази растворяют в 5,0 мл 95,0 % этилового спирта и 5,0 мл 10,0 % раствора натрия гидроксида. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл

раствора меди (II) сульфата. В результате реакции раствор окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

Масса содержимого упаковки. Препарат должен выдерживать требования ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование». Для определения отбирают 10 упаковок. Каждую упаковку тщательно протирают с внешней стороны и взвешивают по отдельности, затем освобождают от содержимого, промывают теплой водой, удаляют остатки влаги фильтровальной бумагой, высушивают и вновь взвешивают. Массу упаковки определяют по разности между массой лекарственного препарата в упаковке и массой тары, очищенной от содержимого.

рН. От 5,01 до 5,53 (потенциометрически, ГФ XIII, т.1 с. 521). Перед определением препарат перемешивают в течении 10 минут.

Показатель преломления. От 1,355 до 1,383 (рефрактометрически, ГФ XIII, т.1 с. 603).

Относительная вязкость. От 1,73 до 1,81 (ГФ XIII, т.1 с. 581).

Примечание: Определение показателя преломления и относительной вязкости препарата проводят с использованием раствора препарата в смеси раствор гидроксида натрия 10,0 % - аммиака раствор концентрированный 25,0 % в объемном соотношении 1:1.

Приготовление раствора: 10,0 г препарата помещают в коническую колбу, вместимостью 50,0 мл, добавляют из пипетки 20,0 мл смеси раствора гидроксида натрия 10,0 % и аммиака раствора концентрированного 25,0 % в объемном соотношении 1:1, перемешивают на магнитной мешалке до получения прозрачного раствора.

Тяжелые металлы. 1,0 г мази растворяют в 7,0 мл 2,0 моль/л раствора гидроксида натрия и прибавляют 3,0 мл этанола. Далее испытание осуществляют по методике, описанной в фармакопее (ГФ XIII, т. 1, с. 708). Цвет исследуемого образца не должен превышать окраску раствора сравнения (2,0 мл эталона с 5,0 мкг/мл свинца-иона, 3,0 мл этилового спирта и воды 5,0 мл). Содержание тяжелых металлов в лекарственной форме не превышает 0,002 %.

Микробиологическая чистота. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XIII, т. 1, с. 848. В 1,0 г препарата допускается не более 100 аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно), при отсутствии бактерий семейств *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение.

Навеску лекарственной формы около 1,0 г (точная масса) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 25,0 мл 95,0 % раствора этанола и смесь перемешивают до получения дисперсной системы. Полученную смесь фильтруют через бумажный фильтр (или с помощью вакуумного насоса).

Далее, к 1,0 мл фильтрата прибавляют этанол до получения общего объема 10,0 мл и измеряют оптическую плотность раствора при длинах волн 230 нм и 282 нм по отношению к раствору сравнения.

Получение раствора сравнения. Около 1,0 г (точная навеска) тизоля переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 25,0 мл 95,0 % этанола и полученный дисперсный раствор фильтруют через бумажный складчатый фильтр, аналогично методике анализа лекарственных препаратов. К 1,0 мл полученного фильтрата добавляют 9,0 мл этанола и после перемешивания смеси помещают ее в кювету спектрофотометра.

По полученным данным оптических плотностей и рассчитанных молярных коэффициентов светопоглощения находят молярные концентрации лекарственных препаратов в моль/л по формулам:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(282) \cdot A(230) - \varepsilon_2(230) \cdot A(282)}{\varepsilon_1(230) \cdot \varepsilon_2(282) - \varepsilon_1(282) \cdot \varepsilon_2(230)}$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(230) \cdot A(282) - \varepsilon_1(282) \cdot A(230)}{\varepsilon_1(230) \cdot \varepsilon_2(282) - \varepsilon_1(282) \cdot \varepsilon_2(230)}$$

где: C_1 , $\varepsilon_1(230)$, $\varepsilon_1(282)$ - молярная концентрация и молярные коэффициенты поглощения натрия диклофенака при двух длинах волн;

C_2 , $\varepsilon_2(230)$, $\varepsilon_2(282)$ - молярная концентрация и молярные коэффициенты поглощения лидокаина гидрохлорида при двух длинах волн.

Содержание лекарственных препаратов в граммах находят по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{a(\text{лек.ф.}) \cdot V_1 \cdot 1000},$$

где: $a(\text{лек.ф.})$ - навеска лекарственной формы, г;

$M(\text{преп})$ - молярная масса лекарственного препарата, г/моль;

V_1 , V_2 - фактор разбавления (1,0 мл и 10,0 мл, соответственно);

P - масса лекарственной формы, г.

Содержание натрия диклофенака должно быть от 4,0 до 6,0 мг в 1,0 г мази.

Содержание лидокаина гидрохлорида должно быть от 8,5 до 11,5 мг в 1,0 г мази.

Упаковка. По 10,0 г в тубы для медицинских мазей по ГОСТ 17768-90 из алюминия по ГОСТ 11069-2001. 1 туба с инструкцией по применению помещается в картонную пачку.

Маркировка. На этикетке и пачке указывают наименование и адрес предприятия - изготовителя и его товарный знак, название препарата на русском языке, лекарственную форму, количество препарата в граммах в упаковке, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности.

На пачке дополнительно указывают штриховой код EAN, условия отпуска.

Маркировка групповой и транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В защищенном от света месте, при температуре 8 - 12° С.

Срок годности 18 месяцев.

Анальгезирующее, противовоспалительное средство для местного применения.

Примечание: Реактивы, приведенные в настоящей спецификации, описаны в соответствующем разделе Государственной фармакопеи ГФ XIII издания, том 1.

**государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ В ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ С ГЕЛЕМ «ТИЗОЛЬ»

Тюмень, 2016 год

Методические рекомендации написаны профессором **Сичко А.И.**, профессором **Кобелевой Т.А.**, доцентом **Смагиной Т.А.**, аспирантом кафедры аналитической и органической химии **Илиевым К.И.** В них приводятся методики обнаружения и количественного анализа ряда местноанестезирующих препаратов, а также их смесей с противовоспалительными средствами в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль».

Методические рекомендации предназначены практическим работникам здравоохранения (провизорам - технологам и провизорам - аналитикам), а также студентам фармацевтических факультетов, изучающих фармацевтическую химию и технологию.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор **Д.Ф. Нохрин.**

Заведующий кафедрой общей и физической химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный нефтегазовый университет», доктор химических наук, профессор **А.В. Гунцов.**

Утверждено ЦКМС и рекомендовано к печати.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе ГБОУ
ВПО Тюменский ГМУ Минздрава
России, д.м.н., профессор

О.И. Фролова

« 15 » 03 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

1. Учреждение, где проходит внедрение: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Наименование предложения: Методические рекомендации «Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль».

3. Авторы внедрения: заведующая кафедрой аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор **Кобелева Т.А.**, профессор кафедры аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор **Сичко А.И.**, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, к.ф.н., доцент **Смагина Т.А.**, аспирант каф. аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ **Илиев К.И.**

4. Методические рекомендации написаны по результатам научных исследований аспиранта **Илиева К.И.**

5. Форма внедрения: методические рекомендации.

6. Ответственные за внедрение: заведующий кафедрой фармацевтической химии, д.ф.н., профессор **Нохрин Д.Ф.**, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники, д.б.н., профессор **Ральченко И.В.**

7. Замечания и пожелания: методические рекомендации, по качественному и количественному анализу компонентов мягких лекарственных форм с гелем «Тизоль» внедрены в учебный процесс студентов, обучающихся по специальности «Фармация», при изучении дисциплин фармацевтическая химия и фармацевтическая технология; в учебный процесс ординаторов, квалифицирующихся по «Фармацевтической химии и фармакогнозии».

Заведующий кафедрой
фармацевтической химии, д.ф.н., профессор

Д.Ф. Нохрин

Заведующая кафедрой фармацевтической
технологии и фармакогнозии с курсом
ботаники, д.б.н., профессор

И.В. Ральченко

Подписано: Д.Ф. Нохрин, И.В. Ральченко
Удостоверено: [подпись]

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе ГБОУ
ВПО Уральский ГМУ Минздрава
России, д.м.н., профессор

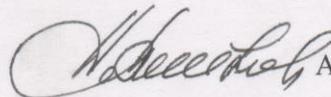


Н.С.Давыдова
«27» 01 2016 г.

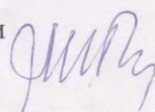
АКТ ВНЕДРЕНИЯ**материалов научного исследования в учебный процесс**

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль».
- 3. Авторы внедрения:** заведующая кафедрой аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор **Кобелева Т.А.**, профессор кафедры аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор **Сичко А.И.**, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, к.ф.н., доцент **Смагина Т.А.**, аспирант каф. аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ **Илиев К.И.**
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта **Илиева К.И.**
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующий кафедрой фармации, д.ф.н., профессор **Петров А.Ю.**, старший преподаватель кафедры фармации, к.ф.н. **Кинев М.Ю.**
- 7. Замечания и пожелания:** методические рекомендации, по качественному и количественному анализу компонентов мягких лекарственных форм с гелем «Тизоль» внедрены в учебный процесс студентов, обучающихся по специальности «Фармация», при изучении дисциплины Организация научно-исследовательской работы студентов при разработке методик анализа оригинальных гелевых систем на основе тизоля и триазавирина для стоматологии.

Заведующий кафедрой
фармации, д.ф.н., профессор

 А.Ю.Петров

Старший преподаватель кафедры фармации
к.ф.н.

 М.Ю.Кинев

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
АО АТД «Панацея»

В.Н. Юшков

« 12 » 2016 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в практику

1. **Учреждение, где проходит внедрение:** акционерное общество Аптекарский торговый дом «Панацея».

2. **Наименование предложения:** методические рекомендации «Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль».

3. **Авторы внедрения:** заведующая кафедрой аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор **Кобелева Т.А.**, профессор кафедры аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор **Сичко А.И.**, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, к.ф.н., доцент **Смагина Т.А.**, аспирант каф. аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ **Илиев К.И.**

4. **Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта **Илиева К.И.**

5. **Форма внедрения:** методические рекомендации.

6. **Ответственные за внедрение:** заведующая рецептурно-производственным отделом **Зайцева Л.Г.**, старший провизор-аналитик **Уварова И.И.**

7. **Замечания и пожелания.** В разработанных методических рекомендациях авторами представлены способы стандартизации местных анестетиков, и их комбинаций с натрия диклофенаком в мазях. Для качественного и количественного определения предложены УФ-спектрофотометрия и объёмные методы анализа. Методики дают воспроизводимые результаты, статистически достоверны. Они признаны пригодными для проведения анализа представленных мягких лекарственных форм в условиях аптечного изготовления.

Заведующая рецептурно-
производственным отделом

Л.Г. Зайцева

Старший провизор-аналитик

И.И. Уварова

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ЕМУП Аптека 418

Л.О.Шиянова

2016 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в практику

1. Учреждение, где проходит внедрение: ЕМУП Аптека 418, г. Екатеринбург.

2. Наименование предложения: методические рекомендации «Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль».

3. Авторы внедрения: заведующая кафедрой аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, д.ф.н., профессор Сичко А.И., доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, к.ф.н., доцент Смагина Т.А., аспирант каф. аналитической и органической химии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ Илиев К.И.

4. Методические рекомендации написаны по результатам научных исследований аспиранта Илиева К.И.

5. Форма внедрения: методические рекомендации.

6. Ответственные за внедрение: заведующая отделом Кунева Е.В., старший провизор-аналитик Афонина Л.В.

7. Замечания и пожелания. В разработанных методических рекомендациях авторами представлены способы стандартизации местных анестетиков, и их комбинаций с натрия диклофенаком в мазях. Для качественного и количественного определения предложены УФ-спектрофотометрия и объёмные методы анализа. Методики дают воспроизводимые результаты, статистически достоверны. Они признаны пригодными для проведения анализа представленных мягких лекарственных форм в условиях аптечного изготовления. Целесообразно для аптечных учреждений разрабатывать методики анализа с использованием фотоколориметра, а не спектрофотометра.

Заведующая отделом

Е.В.Кунева

Старший провизор-аналитик

Л.В.Афонина



ГРУППА КОМПАНИЙ «НОРДМЕДКОМ»
Общество с ограниченной ответственностью
«Поликлиника консультативно-диагностическая
им. Е.М. Нигинского»

625026 г. Тюмень, ул. Мельникайте 89-а
 ИНН 7203162031 ОГРН 1057200694540 ОКПО 76844611

Тел/факс: (3452) 68-98-37
 E-mail: pkd_niginskij@mail.ru

УТВЕРЖДАЮ

И.о. главного врача-директора

ООО «Поликлиника консультативно-
 диагностическая им. Е.М. Нигинского»



С.В. Томилова

«14» апреля 2017 г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

1. Учреждение, где проходит внедрение: Общество с ограниченной ответственностью «Поликлиника консультативно-диагностическая им. Е.М. Нигинского».

2. Наименование предложения: Использование в медицинской практике мягких лекарственных форм, предназначенных для нанесения на кожу с целью оказания системного действия за счет проникновения действующих веществ в кровоток через кожный барьер.

3. Авторы внедрения: заведующая кафедрой аналитической и органической химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ, д.фарм.н., профессор **Кобелева Т.А.**, профессор кафедры аналитической и органической химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ, д.фарм.н., профессор **Сичко А.И.**, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский ГМУ, д.м.н., профессор **Ларионов Л.П.**, ассистент кафедры аналитической и органической химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ **Илиев К.И.**

4. Лекарственные формы предложены по результатам научных исследований Илиева К.И.

5. Объекты внедрения:

Двухкомпонентные мази	Трехкомпонентные мази	
	Анестезина 0,1	
	Натрия диклофенака 0,05	Геля
	«Тизоль» до 10,0	
Анестезина 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Артикаина гидрохлорида 0,1	
	Натрия диклофенака 0,05	
	Геля «Тизоль» до 10,0	
	Дикаина гидрохлорида 0,05	
Артикаина гидрохлорида 0,2 Геля «Тизоль» до 10,0	Натрия диклофенака 0,05	Геля
	«Тизоль» до 10,0	
Дикаина гидрохлорида 0,1 Геля «Тизоль» до 10,0	Лидокаина гидрохлорид 0,1	
	Натрия диклофенака 0,05	Геля
	«Тизоль» до 10,0	
	Лидокаина гидрохлорида 0,3	
	Новокаина гидрохлорида 0,3	

Геля «Тизоль» до 10,0	Анестезина 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	
Новокаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Новокаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 «Тизоль» до 10,0	Геля
Тримекаина гидрохлорида 0,3 Геля «Тизоль» до 10,0	Тримекаина гидрохлорида 0,1 Натрия диклофенака 0,05 «Тизоль» до 10,0	Геля

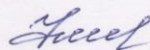
6. Ответственные за внедрение: заведующий терапевтическим отделением **Фёдорова С.В.**, заведующий хирургическим отделением **Игошева Л.М.**

7. Замечания и пожелания:

1) Тизолевая основа потенцирует действие обезболивающих препаратов, указанные лекарственные формы можно рекомендовать пациентам с различными нозологиями по клиническим показаниям.

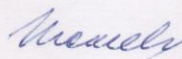
2) Целесообразно разрабатывать фармацевтические композиции не только с натрия диклофенаком, но и с другими нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

Заведующая терапевтическим отделением



С.В. Фёдорова

Заведующая хирургическим отделением



Л.М. Игошева