Министерство здравоохранения Российской Федерации
Тюменский государственный медицинский университет

Кобелева Т.А., Сичко А.И., Илиев К.И.

**Анализ местных анестетиков и
натрия диклофенака в мягких
лекарственных формах на
титансодержащей основе**

Монография

ISBN 978-5-4480-0121-5

9 785448 001215

Тамбов
2017

ukonf.com/mon

Кобелева Т.А., Сичко А.И., Илиев К.И.

Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: Монография. Минздрав России, Тюменский ГМУ. Тамбов: ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. 88 с.

ISBN 978-5-4480-0121-5

DOI: 10.17117/mon.2017.06.02

<https://ukonf.com/doc/mon.2017.06.02.pdf>

Рецензенты:

Петров А.Ю., д.фармацевт.н., проф., УГМУ, г. Екатеринбург

Бреднева Н.Д., д.фармацевт.н., проф., Тюменский ГМУ, г. Тюмень

Информация об авторах:

Кобелева Т.А., д.фармацевт.н., проф., Тюменский ГМУ, г. Тюмень

Сичко А.И., д.фармацевт.н., проф., Тюменский ГМУ, г. Тюмень

Илиев К.И., Тюменский ГМУ, г. Тюмень

В монографии представлены данные исследования по обоснованию возможности применения в медицинской практике и разработке способов анализа новых лекарственных форм, сочетающих комбинации глицерогидрогеля титана, местных анестетиков и натрия диклофенака.

Монография предназначена для работников здравоохранения, аспирантов, студентов медицинских ВУЗов, изучающих фармацевтическую химию и технологию.

Информация об издании предоставлена в систему Российского индекса научного цитирования – **РИНЦ** по договору № 856-08/2013К

Электронная версия опубликована в **Электронной библиотеке** (свидетельство о регистрации СМИ Эл № ФС 77-57716) и находится в свободном доступе на сайте: **ukonf.com/mon**

Монография. Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 5,50. Тираж 500 экз.

Издательство ООО «Консалтинговая компания Юком»

Адрес редакции: Россия, 392000, г. Тамбов, а/я 44

E-mail: mon@ukonf.com

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. Свойства лекарственных форм	7
1.1. Изучение физико-химических параметров мазей	7
1.2. Эксплуатационно-потребительские характеристики	10
2. Аспекты исследования изучаемых объектов спектрофотометрическим методом.....	21
2.1. Качественный анализ	21
2.2. Количественный анализ	30
2.3. Валидация способа спектрофотометрического анализа	45
3. Применение химических методов в фармацевтическом анализе лекарственных форм	52
3.1. Качественный анализ	52
3.2. Количественный анализ	61
3.3. Валидация химических методов количественного анализа лекарственных препаратов.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	84

ВВЕДЕНИЕ

Создание 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 представляет транскутанный путь введения фармакологически активных веществ, имеющий следующие преимущества:

1. 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.

2. 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.

3. Лекарственные формы для местного применения востребованы в педиатрической и геронтологической практике, при системной терапии у групп пациентов с недостаточной функцией желудочно-кишечного тракта.

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 суппозиторий, 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, содержащие местные анестетики.

Наибольшей угрозой качеству жизни человека во всем мире являются болевые синдромы различного генеза. Натрия диклофенак является лекарственным препаратом 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 соединение

является «золотым стандартом» нестероидных противовоспалительных препаратов. Поэтому представляет интерес комбинированное сочетание в лекарственной форме анестетика и натрия диклофенака [14, 15, 30, 33].

Одним из перспективных направлений в создании обезболивающих средств является использование в качестве мазовой основы – глицерогидрогеля титана (патент РФ № 2224761, авторы: Емельянова А.С., Емельянова И.В., Лопатина Г.П., Филатова Е.А.; патентообладатель: общество с ограниченной ответственностью «ОЛИМП»), обладающей собственным противовоспалительным и анальгетическим действием [4, 31, 45], позволяющей уменьшить концентрацию лекарственных препаратов и минимизировать риск развития нежелательных побочных эффектов [43, 46].

Доклинические и клинические исследования препарата Тизоль по использованию его в медицине проводились в ведущих научных центрах России: НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва), ГУ институт ревматологии РАМН (г. Москва), РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ (г. Москва), ФГУ Пятигорский ГНИИ курортологии, ФГУ ННИИТО Росмедтехнологий (г. Нижний Новгород), Тюменский и Уральский государственные медицинские университеты.

Гель «Тизоль» [41] является универсальной мазовой основой с ярко выраженной транскутанной активностью, способен к самоподдержанию микробиологической чистоты. Гель соответствует требованиям, предъявляемым к основам: химически индифферентен к анестетикам и натрию диклофенаку [2, 7, 8, 22], обеспечивает биологическую доступность лекарственных препаратов, 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. Он умеренно растворяется в сильных кислотах, растворим в растворах щелочей. Поэтому при анализе лекарственных препаратов в мази, а также количественном определении геля «Тизоль», основу рационально растворять в указанных растворителях или отделять этанолом и в органической фазе анализировать исследуемые вещества [36]. Наличие атома комплексообразователя титана (IV) в Тизоле, образующего связи с глицерином и водой, определяет гелевую структуру, обеспечивая хорошую проводимость лекарственных препаратов через кожу и слизистые [46]. Описанные свойства Тизоля используют врачи различных специальностей Уральского федерального округа [9, 35], предлагая комбинировать гель с разнообразными лекарственными препаратами (антибиотики, противовоспалительные, противомикробные, анестетики и др.) [20, 39, 42]. Создание таких прописей с целью внедрения в медицинскую практику требует разработки технологии получения и способов качественного и количественного анализа ингредиентов лекарственных мазей [24, 28, 34].

Актуальными являются исследования в области приготовления и анализа местных анестетиков и их комбинаций с противовоспалительными препаратами в мазях на основе геля «Тизоль» [5, 17, 29], которые могут быть рекомендованы для местной терапии в хирургии [48], травматологии [20],

ревматологии [40, 44], стоматологии [11, 25], офтальмологии, отоларингологии, акушерстве и гинекологии, педиатрии и геронтологии [43]. Подобных экспериментальных работ в доступной литературе нами не обнаружено. Поэтому мы поставили перед собой цель разработать способы анализа лекарственных препаратов, сочетающих комбинации глицерогидрогеля титана, местных анестетиков и натрия диклофенака, а также изучить их биофармацевтическую активность. Для этого применили спектрофотометрию, которая, благодаря высокой чувствительности [13], точности определения, скорости выполнения и малой трудоемкости является перспективным методом фармацевтического анализа [3, 16, 19]. В тоже время в условиях аптечных организаций остаются востребованными классические методы качественного и количественного определения лекарственных препаратов [23, 27, 32], не требующие наличия дорогостоящего оборудования, дефицитных реактивов и специальной подготовки персонала [6, 18, 21, 26].

В работе приведены результаты экспериментальных исследований авторов монографии по установлению физико-химических, биофармацевтических, эксплуатационно-потребительских показателей лекарственных форм местных анестетиков и их комбинаций с натрия диклофенаком, изготовленных на основе металокомплексного соединения титана. Показаны электронные спектры поглощения катионной и молекулярной форм лекарственных препаратов. Рассчитаны оптические характеристики (молярный, удельный показатели поглощения, отношения коэффициентов светопоглощения при экстремумах и минимумах). Описаны валидированные методики спектрофотометрического количественного определения анестезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака пригодные для анализа их как в субстанциях, так и в мягких лекарственных формах. Показана возможность применения химических методов анализа для идентификации и количественного определения исследуемых лекарственных соединений в мазях «Анестезоль», «Анедиклозоль», «Артизоль», «Артидиклозоль», «Диказоль», «Дидиклозоль», «Лидозоль», «Лидодиклозоль», «Новозоль», «Новоанезоль», «Новодиклозоль», «Тримезоль», «Тридиклозоль».

Монография состоит из введения, трех разделов, заключения и списка используемых источников. Во введении обосновывается выбор темы работы и материала исследования, актуальность, определяются цель и задачи, раскрывается ее теоретическая практическая значимость. Первый раздел монографии посвящен описанию изучения свойств мазей. Во втором разделе изложены результаты исследований по разработке методик стандартизации соединений в субстанции и мягких лекарственных формах на основе геля «Тизоль» методом УФ-спектрофотометрии. В третьем разделе предложены способы установления доброкачественности лекарственных форм с использованием качественного и количественного химического анализа.

1. Свойства лекарственных форм

1.1. Изучение физико-химических параметров мазей

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

1.1.1. Определение рН среды

Показатель концентрации ионов водорода, устанавливали с помощью прибора рН-150МИ. Исследования проводили в химической лаборатории при температуре 21° С. 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 1.1 и 1.2.

Таблица 1.1. Физико-химические параметры мазей с анестетиками

№ п/п	Лекарственная форма	рН	n	t, c	ρ	η _{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 1.1 и 1.2 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 [47].

Нами определены показатели концентрации ионов водорода искусственных смесей, полученных растворением лекарственных препаратов, 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 1.3.

Таблица 1.2. 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

Таблица 1.3. 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. 1.3). Установлено, что кислотность вытяжек из мазей находится в пределах водородных показателей водно-спиртовых растворов искусственных смесей. Это свидетельствует о том, что лекарственные препараты 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.

1.1.2. Определение относительной вязкости и показателя преломления мазей

Установление относительной вязкости и показателей преломления мазей проводили по Государственной фармакопее XIII Российской Федерации согласно статей ОФС.1.2.1.0015.15 и ОФС.1.2.1.0017.15. 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, хлороводородной кислотах и легко растворим в растворах щелочей. Лекарственные препараты, 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. Относительную вязкость мазей рассчитывали по формулам, приведенным в ГФ XIII РФ.

Ввиду того, что изучаемые лекарственные препараты имеют различную химическую структуру, для растворения мазей выбраны две системы растворителей. При исследовании двухкомпонентных систем использовали хлороводородную 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 1.1 и 1.2.

1.1.3. Испытания на присутствие примесей тяжелых металлов

Определение тяжелых металлов проводили по методике, описанной в разделе «Тяжелые металлы» (ОФС.1.2.2.2.0012.15). Исследование основано на образовании окрашенных сульфидов свинца, ртути, висмута, сурьмы, олова, серебра, меди и других металлов. В качестве реактива на сульфиды использовали 2 % раствор сульфида натрия, эталона – стандартный раствор свинца-иона в концентрации 5 мкг/мл, полученные из нитрата свинца (ГФ XIII, РФ, т. 1, стр. 708).

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, тяжелые металлы определяли не из сульфатной зола.

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 (ГФ XIII, т. 1). 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 %.

1.2. Эксплуатационно-потребительские характеристики

Качество лекарственных мазей оценивается такими параметрами, как реологические свойства, транскутанная и осмотическая активность.

1.2.1. 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 литературе [12, 37, 38].

Для оценки структурно-механических свойств использовали реологические методы исследования, выполняемые с помощью ротационного вискозиметра «BROOKFIELD-LVDV 2+ Pro». Анализируемую мазь в количестве около 10 см³, помещали в резервуар и проводили три параллельных измерения с интервалом в 30 мин. при температуре 25° С. Скорость сдвига последовательно увеличивали от 0,01 до 7 с⁻¹ (по 17 значениям).

Рисунок 1.1. Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига для мази «Лидодиклозоль»

После достижения максимального касательного напряжения сдвига уменьшали скорость до минимума. Полученные данные обрабатывали и строили графики зависимости эффективной вязкости от скорости сдвига и скорости сдвига от напряжения сдвига для мази «Лидодиклозоль» (рис. 1.1, 1.3). В качестве контроля использовали гель «Тизоль» (рис. 1.2, 1.4).

Рисунок 1.2. Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига для геля «Тизоль»

Рисунок 1.3. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для мази «Лидодиклозоль»

Результаты исследования показали, что эффективная вязкость изучаемых образцов постепенно уменьшается с увеличением скорости сдвига, имея при этом не линейный характер (рис. 1.1, 1.2). 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 1.4. 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 1.3 и 1.4, 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 [1, 12].

1.2.2. Транскутанная активность

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

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 мазевой основы определяли способом равновесного диализа по Кривчинскому с помощью установки, схема которой приведена на рисунке 1.5 [10, 12, 38].

Рисунок 1.5. Схема аппарата по Кривчинскому

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

На внутреннюю поверхность целлофановой пленки марки «Купрофан» с величиной пор 100 мкм равномерным слоем наносили 0,5 г (точная навеска) исследуемого образца мази, которую затем неподвижно закрепляли на конце диализатора в виде трубки диаметром 30 мм. Диализную трубку погружали в камеру с диализной средой (30 мл изотонического раствора) на глубину не более 2 мм. Установку помещали в термостат, в котором поддерживали температуру 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. Длительность диализа по высвобождению лекарственных препаратов составляла

8 часов. Измеряли оптические плотности растворов диализатов в оптимальных условиях (см. главу 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 препаратов 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);

$a(\text{мази})$ – 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 препарата, моль/л.

Результаты исследований по определению содержания лекарственных препаратов, перешедших из мази «Лидодиклозоль», приготовленной на геле «Тизоль», в диализную среду за определенные промежутки времени приведены в таблице 1.4.

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. 1.6).

**Таблица 1.4. Результаты анализа
лекарственных препаратов 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

**Рисунок 1.6. Динамика высвобождения
лекарственных препаратов из мазей**

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

Высвобождение лекарственных препаратов 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. 1.6, 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 препаратов 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 препаратов из дифильной основы установлено уменьшение транскутанной проницаемости мази по сравнению с титансодержащим проводником (рис. 1.6, 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 препаратов в диализате и уже через 8 часов высвобождение составляет около 3%.

Исследования показывают хорошую способность тизоловой основы проводить лекарственные препараты 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.

Способ диффузии в агаровый гель

Для установления возможности высвобождения лекарственных веществ из мазевой основы *in vitro* нами изучена диффузия их в агаровый гель, приготовленный по фармакопее ГФ-Х (стр. 866). Исследование осуществляли следующим образом, в прозрачные пробирки одинакового размера разливали агарную среду и оставляли её для формирования геля на 24 часа при комнатной температуре. В верхнюю часть пробирок вносили около 1,0 г мази, приготовленной на геле «Тизоль» и дифильной основе.

Диффузию лекарственных препаратов из мазей в гелевую среду устанавливали на моделях с применением железа (Ш) – салицилового индикатора. Для этого в агарной жидкой среде растворяли 0,1 % хлорида железа (Ш). Салициловая кислота, заменяющая лекарственные препараты, находилась в геле «Тизоль» или вазелин-ланолиновой основе в количестве 2,5% от массы мази. По величине фиолетовых зон в агаровом геле, обусловленных образованием железо-салицилатных комплексов, судили о возможной степени диффузии лекарственных препаратов. Измерения осуществляли через различные промежутки времени в течение 72 часов.

По полученным данным (табл.1.5) установлено, что высвобождение салициловой кислоты (предположительно и лекарственных препаратов), 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. 1.5) 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.

Таблица 1.5. 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

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.

Рисунок 1.7. Диффузия геля «Тизоль» и лекарственных препаратов в агар
 А – агаровый гель с индикатором; Б – агаровый гель;
 r_1 , r_2 , r_3 – радиусы зон геля «Тизоль» и лекарственных препаратов в агаре

В стандартных образцах (рис. 1.7, 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. 1.7, А), на чашках Петри с чистым гелем отмеряли от центра аналогичные расстояния (рис. 1.7, 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 препаратов 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 фосфорновольфрамую кислоту (методики приведены в разделе 3).

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 препаратов через кожные покровы. Следовательно, титаносодержащий глицерогель рационально применять для изготовления мазей.

1.2.3. Осмотическая активность

Осмотическую активность определяли способом диализа по отношению к проницаемости воды очищенной с помощью прибора, схема которого приведена на рисунке 1.5. 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.

Для исследований, мазь «Лидодиклозоль» массой 2,0 г (точная навеска), приготовленную на геле «Тизоль» или дифильной основе, наносили на внутреннюю поверхность целлофановой пленки, которую прикрепляли к диализной трубке и взвешивали. Затем трубку переносили в камеру для диализа и установку термостатировали при температуре 37⁰ 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 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. 1.8).

Проведенные исследования показали, что максимальное поглощение воды изучаемыми объектами наблюдается через три часа диализа (рис. 1.8). 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.

Рисунок 1.8. График зависимости массовой доли поглощенной воды лекарственными формами от времени диализа
 1 – гель «Тизоль»; 2 – ланолин-вазелиновая основа;
 3 – гипертонический раствор

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.

1.2.4. Изучение стабильности мягких лекарственных форм

Изучение стабильности мазей проводили на основе лекарственной формы «Лидодиклозоль», образцах, заложенных на хранение при температурном режиме 8 – 12° С в защищенном от света месте. Критериями оценки стабильности мазей являлись внешний вид, pH, подлинность, определяемая качественными реакциями, и количественное содержание лекарственных препаратов, 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 1.6.

**Таблица 1.6. 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

Результаты количественного анализа (табл. 1.7) 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.

**Таблица 1.7. Результаты количественного
определения лекарственных препаратов в мази
«Лидодиклозоль» в процессе изготовления и хранения**

Период хранения, мес.	Навеска мази, г	Натрия диклофенак		Лидокаина гидрохлорид		Допустимые нормы отклонений, г
		С, моль/л	т, г	С, моль/л	т, 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	

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.

2. Аспекты исследования изучаемых объектов спектрофотометрическим методом

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 препаратов 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.

2.1. Качественный анализ

2.1.1. Изучение спектров поглощения лекарственных препаратов 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 препаратов 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 препарата, показанных на примере дикаина (рис. 2.1). Для создания pH среды использовали 0,1 моль/л растворы хлороводородной кислоты и гидроксида натрия.

Рисунок 2.1. Ионизированная и молекулярная формы дикаина

Ультрафиолетовые спектры поглощения изучали с помощью отечественных спектрофотометров СФ-26 и СФ-2000 в пределах длин волн 220 – 360 нм, 190 – 280 нм, соответственно. Оптическую плотность растворов лекарственных препаратов измеряли в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм через 5 нм, а вблизи максимумов и минимумов светопоглощения – через 1 нм.

Рисунок 2.2. Спектры поглощения анестезина

- 1 – ионизированная форма ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л);
- 2 – молекулярная форма ($C = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
- 3 – этанольный раствор ($C = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

Рисунок 2.3 – Спектры поглощения артикаина гидрохлорида ($C = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

- 1 – ионизированная форма;
- 2 – молекулярная форма;
- 3 – этанольный раствор

Спектр поглощения анестезина в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты имеет две высокоинтенсивные полосы с максимумами поглощения при длинах волн 226 – 228 нм ($\epsilon = 9200$), 269 – 271 нм ($\epsilon = 1100$) и минимум при $\lambda = 254 - 256$ нм (рис. 2.2, кривая 1). Щелочной раствор лекарственного препарата максимально поглощает свет при длине волны 265 – 268 нм ($\epsilon = 20000$) и минимально – при $\lambda = 235 - 237$ нм (рис. 2.2, кривая 2). Полоса поглощения молекулярной формы лекарственного препарата смещена батохромно на 42 нм по отношению к первому максимуму катионной формы и наблюдается гиперхромный эффект. Спектр поглощения анестезина в этаноле имеет две полосы поглощения с максимумами при длинах волн 223 – 225 нм ($\epsilon = 9200$), 293 – 295 нм ($\epsilon = 17000$) и минимумом поглощения при $\lambda = 240 - 243$ нм (рис. 2.2, кривая 3).

Кислый раствор артикаина гидрохлорида имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом поглощения при длине волны 271 – 272 нм ($\epsilon = 9800$) и минимум поглощения при $\lambda = 230 - 231$ нм (рис. 2.3, кривая 1). В спектре поглощения лекарственного препарата при значении pH = 13 наблюдается максимум в области длин волн 264 – 267 нм ($\epsilon = 8800$) и минимум – при $\lambda = 234 - 236$ нм (рис. 2.3, кривая 2). Полоса светопоглощения молекулярной формы соединения батохромно смещена на 7 нм по сравнению с максимумом спектра катионной формы, при этом наблюдается гипохромный эффект. Спектр поглощения этанольного раствора артикаина гидрохлорида имеет полосу с максимумом поглощения в области 274 – 276 нм ($\epsilon = 12500$) и минимумом – при $\lambda = 232 - 234$ нм (рис. 2.3, кривая 3).

Рисунок 2.4. Спектры поглощения дикаина гидрохлорида

- 1 – ионизированная форма ($C = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
 2 – молекулярная форма ($C = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
 3 – этанольный раствор ($C = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

УФ-спектр поглощения дикаина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты имеет две высокоинтенсивные полосы с максимумами при длинах волн 226 – 228 нм ($\epsilon = 12500$) и 279 – 280 нм ($\epsilon = 2625$) и минимум – при $\lambda = 254 - 256$ нм (рис. 2.4, кривая 1). Спектральная кривая

щелочного раствора лекарственного препарата имеет максимум поглощения при длине волны 286 – 288 нм ($\epsilon = 16500$) и минимум – при $\lambda = 241 - 243$ нм (рис. 2.4, кривая 2). Полоса светопоглощения молекулярной формы дикаина гидрохлорида смещена bathochromно на 60 нм по сравнению с первым максимумом спектра катионной формы, что сопровождается гипохромным эффектом. Кроме того, максимум поглощения молекулярной формы смещен bathochromно на 8 нм по отношению второй полосы кислого раствора исследуемого соединения. Спектр поглощения дикаина гидрохлорида в этаноле имеет полосы поглощения с максимумами в области длин волн 226 – 227 нм ($\epsilon=28250$), 307 – 308 нм ($\epsilon = 7500$) и минимумом – при $\lambda = 249 - 250$ нм (рис. 2.4, кривая 3).

Кислый раствор лидокаина гидрохлорида максимально поглощает свет при длине волны 201 – 203 нм ($\epsilon=27750$) и минимально – при $\lambda = 260 - 262$ нм (рис. 2.5, кривая 1). Спектр щелочного раствора лекарственного препарата имеет максимум поглощения при длине волны 216 – 218 нм ($\epsilon=11750$) и минимум – при $\lambda = 258 - 260$ нм (рис. 2.5, кривая 2). Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного препарата смещена bathochromно на 15 нм по сравнению максимумом спектра катионной формы, при этом наблюдается гипохромный эффект. Спектр поглощения лидокаина гидрохлорида в этаноле (рис. 2.5, кривая 3) имеет одну полосу с максимумом при $\lambda = 203 - 205$ нм ($\epsilon=25250$) и минимумом в области 260 – 261 нм.

**Рисунок 2.5. Спектры поглощения
лидокаина гидрохлорида ($C = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)**

1 – ионизированная форма; 2 – молекулярная форма;
3 – этанольный раствор

Спектр поглощения натрия диклофенака в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты имеет максимум при длине волны 270 – 272 нм ($\epsilon=7750$) и минимум – при $\lambda = 249 - 251$ нм (рис. 2.6, кривая 1). Щелочной раствор соединения максимально поглощает свет в области 274 – 276 нм ($\epsilon=11250$) и минимально – при $\lambda = 247 - 249$ нм (рис. 2.6, кривая 2).

Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного препарата смещена батохромно на 5 нм по сравнению с максимумом светопоглощения катионной формы с сопровождением гипсохромного эффекта. Спектр поглощения натрия диклофенака в этаноле имеет одну высокоинтенсивную полосу поглощения с максимумом в области 282 – 284 нм ($\epsilon = 14500$) и минимумом при 250 – 252 нм (рис. 2.6, кривая 3).

Рисунок 2.6. Спектры поглощения натрия диклофенака ($C = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1 – ионизированная форма;
2 – молекулярная форма;
3 – этанольный раствор

Рисунок 2.7. Спектры поглощения новокаина гидрохлорида

1 – ионизированная форма ($C = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
2 – молекулярная форма ($C = 5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
3 – этанольный раствор ($C = 1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

Спектр катионной формы новокаина гидрохлорида (рис. 2.7, кривая 1) имеет высокоинтенсивную полосу с максимумом поглощения при длине волны 226 – 227 нм ($\epsilon = 24400$) и менее выраженный максимум в области 275 – 277 нм ($\epsilon = 5800$). Минимум поглощения на кривой наблюдается при $\lambda = 255 - 256$ нм. Раствор лекарственного препарата при pH = 13 (рис. 2.7, кривая 2) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 272 – 275 нм ($\epsilon = 22000$) и минимум – при $\lambda = 235 - 237$ нм. Полоса светопоглощения молекулярной формы исследуемого соединения смещена bathochromно на 46 нм по сравнению с первым максимумом светопоглощения катионной формы, что сопровождается гипохромным эффектом. Кроме того, максимум поглощения щелочного раствора лекарственного препарата смещен гипсохромно на 3 нм по отношению второй полосы поглощения катионной формы. Спектр новокаина гидрохлорида в этаноле (рис. 2.7, кривая 3) имеет две полосы с максимумами поглощения при длинах волн 223 – 224 нм ($\epsilon = 23000$), 294 – 296 нм ($\epsilon = 33000$) и минимумом – в области $\lambda = 240 - 243$ нм.

Рисунок 2.8. Спектры поглощения тримекаина гидрохлорида

- 1 – ионизированная форма ($C = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
- 2 – молекулярная форма ($C = 6,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
- 3 – этанольный раствор ($C = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

В спектре поглощения кислого раствора тримекаина гидрохлорида наблюдается одна высокоинтенсивная полоса с максимумом при длине волны 201 – 203 нм ($\epsilon = 47250$) и минимум при $\lambda = 260 - 261$ нм (рис. 2.8, кривая 1). УФ-спектр препарата при pH = 13 имеет максимум светопоглощения в области длин волн 216 – 218 нм ($\epsilon = 13500$) и минимум – при $\lambda = 257 - 260$ нм (рис. 2.8, кривая 2). Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного препарата смещена bathochromно на 15 нм по сравнению экстримальной оптической характеристикой катионной формы. Смещение сопровождается гипохромным эффектом. Спектр поглощения тримекаина гидрохлорида

в этаноле имеет одну полосу поглощения с максимумом в области 204 – 206 нм ($\epsilon = 29500$) и минимумом – при 260 – 262 нм (рис. 2.8, кривая 3).

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 препаратов, так как не все отечественные и зарубежные спектрофотометры пригодны для данных исследований. Молекулярная форма соединений поглощает свет при длине волны 216 нм. 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 препаратов. Наличие постоянства оптических плотностей в пределе $\lambda = 260 - 280$ нм дает предпосылки исследования лидокаина гидрохлорида, тримекаина гидрохлорида при данных длинах волн.

Таблица 2.1. Характеристика спектров поглощения изучаемых соединений

Лекарственный препарат	рН = 1		рН = 13		Этанольный р-р	
	$\lambda_{\max}$, нм	$\lambda_{\min}$, нм	$\lambda_{\max}$, нм	$\lambda_{\min}$, нм	$\lambda_{\max}$, нм	$\lambda_{\min}$, нм
Анестезин	226-228 269-271	254-256	265-268	235-237	223-225 293-295	240-243
Артикаина гидрохлорид	271-272	230-231	264-267	234-236	274-276	232-234
Дикаина гидрохлорид	226-228 279-280	254-256	286-288	241-243	226-227 307-308	249-250
Лидокаина гидрохлорид	201-203	260-262	216-218	258-260	203-205	260-261
Натрия диклофенак	270-272	249-251	274-276	247-249	282-284	250-252
Новокаина гидрохлорид	226-227 275-277	255-256	272-275	235-237	223-224 294-296	240-243
Тримекаина гидрохлорид	201-203	260-261	216-218	257-260	204-206	260-262

2.1.2. Оптические характеристики лекарственных препаратов

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. 2.2).

Таблица 2.2. Оптические характеристики катионной и молекулярной форм лекарственных препаратов

pH = 1		pH = 13	
Константы	Цифровые значения	Константы	Цифровые значения
Анестезин			
$\epsilon_{\max}(226)$	9200	$\epsilon_{\max}(268)$	20000
$\epsilon_{\max}(270)$	1100	$\epsilon_{\min}(235)$	4200
$\epsilon_{\min}(256)$	500	$\epsilon_{\max}(268)/\epsilon_{\min}(235)$	4,76
$\epsilon_{\max}(226)/\epsilon_{\min}(256)$	18,40	$\lg \epsilon_{\max}(268)$	4,30
$\epsilon_{\max}(270)/\epsilon_{\min}(256)$	2,20		
$\lg \epsilon_{\max}(226)$	3,96	$\lg \epsilon_{\min}(235)$	3,62
$\lg \epsilon_{\max}(270)$	3,04	$E^{1\%}_{1\text{см}}(268)$	1210,72
$\lg \epsilon_{\min}(256)$	2,70		
$E^{1\%}_{1\text{см}}(226)$	556,93	$E^{1\%}_{1\text{см}}(235)$	254,25
$E^{1\%}_{1\text{см}}(270)$	13,32	$E^{1\%}_{1\text{см}}(268)/E^{1\%}_{1\text{см}}(235)$	4,76
$E^{1\%}_{1\text{см}}(256)$	30,27		
Артикаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max}(272)$	9800	$\epsilon_{\max}(265)$	8800
$\epsilon_{\min}(230)$	2800	$\epsilon_{\min}(235)$	4000
$\epsilon_{\max}(272)/\epsilon_{\min}(230)$	3,50	$\epsilon_{\max}(265)/\epsilon_{\min}(235)$	2,20
$\lg \epsilon_{\max}(272)$	3,99	$\lg \epsilon_{\max}(265)$	3,95
$\lg \epsilon_{\min}(230)$	3,45	$\lg \epsilon_{\min}(235)$	3,60
$\lg \epsilon_{\max}(272)/\lg \epsilon_{\min}(230)$	1,16	$\lg \epsilon_{\max}(265)/\lg \epsilon_{\min}(235)$	1,09
$E^{1\%}_{1\text{см}}(272)$	305,45	$E^{1\%}_{1\text{см}}(265)$	274,28
$E^{1\%}_{1\text{см}}(230)$	87,27	$E^{1\%}_{1\text{см}}(235)$	124,67
Дикаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max}(226)$	12500	$\epsilon_{\max}(286)$	16500
$\epsilon_{\max}(280)$	2625	$\epsilon_{\min}(242)$	2750
$\epsilon_{\min}(255)$	1375	$\epsilon_{\max}(286)/\epsilon_{\min}(242)$	6,00
$\epsilon_{\max}(226)/\epsilon_{\min}(255)$	9,09		
$\epsilon_{\max}(280)/\epsilon_{\min}(255)$	1,91	$\lg \epsilon_{\max}(286)$	4,22
$\lg \epsilon_{\max}(226)$	4,10		
$\lg \epsilon_{\max}(280)$	3,42	$\lg \epsilon_{\min}(242)$	3,44
$\lg \epsilon_{\min}(255)$	3,14	$E^{1\%}_{1\text{см}}(286)$	548,46
$E^{1\%}_{1\text{см}}(226)$	415,50		
$E^{1\%}_{1\text{см}}(280)$	87,26	$E^{1\%}_{1\text{см}}(242)$	91,41
$E^{1\%}_{1\text{см}}(255)$	45,71	$E^{1\%}_{1\text{см}}(286)/E^{1\%}_{1\text{см}}(242)$	6,0
Лидокаина гидрохлорид			
$\epsilon_{\max}(201)$	27750	$\epsilon_{\max}(216)$	11750
$\epsilon_{\min}(260)$	500	$\epsilon_{\min}(260)$	500
$\epsilon_{\max}(201)/\epsilon_{\min}(260)$	55,50	$\epsilon_{\max}(216)/\epsilon_{\min}(260)$	23,50
$\lg \epsilon_{\max}(201)$	4,44	$\lg \epsilon_{\max}(216)$	4,07
$\lg \epsilon_{\min}(260)$	2,70	$\lg \epsilon_{\min}(260)$	2,70
$\lg \epsilon_{\max}(201)/\lg \epsilon_{\min}(260)$	1,64	$\lg \epsilon_{\max}(216)/\lg \epsilon_{\min}(260)$	1,51
$E^{1\%}_{1\text{см}}(201)$	960,81	$E^{1\%}_{1\text{см}}(216)$	406,83
$E^{1\%}_{1\text{см}}(260)$	17,31	$E^{1\%}_{1\text{см}}(260)$	17,31

pH = 1		pH = 13	
Константы	Цифровые значения	Константы	Цифровые значения
Натрия диклофенак			
$\varepsilon_{\max}(270)$	7750	$\varepsilon_{\max}(275)$	11250
$\varepsilon_{\min}(250)$	5250	$\varepsilon_{\min}(248)$	5875
$\varepsilon_{\max}(270)/\varepsilon_{\min}(250)$	1,48	$\varepsilon_{\max}(275)/\varepsilon_{\min}(248)$	1,91
$\lg\varepsilon_{\max}(270)$	3,89	$\lg\varepsilon_{\max}(275)$	4,05
$\lg\varepsilon_{\min}(250)$	3,72	$\lg\varepsilon_{\min}(248)$	3,77
$E^{1\%}_{1\text{см}}(270)$	243,60	$E^{1\%}_{1\text{см}}(275)$	353,62
$E^{1\%}_{1\text{см}}(250)$	165,02	$E^{1\%}_{1\text{см}}(248)$	184,67
$E^{1\%}_{1\text{см}}(270)/E^{1\%}_{1\text{см}}(250)$	1,48	$E^{1\%}_{1\text{см}}(275)/E^{1\%}_{1\text{см}}(248)$	1,91
Новокаина гидрохлорид			
$\varepsilon_{\max}(226)$	24400	$\varepsilon_{\max}(273)$	22000
$\varepsilon_{\max}(275)$	5800	$\varepsilon_{\min}(237)$	5800
$\varepsilon_{\min}(256)$	4200	$\varepsilon_{\max}(273)/\varepsilon_{\min}(237)$	3,79
$\varepsilon_{\max}(226)/\varepsilon_{\min}(256)$	5,81	$\lg\varepsilon_{\max}(273)$	4,34
$\varepsilon_{\max}(275)/\varepsilon_{\min}(256)$	1,38	$\lg\varepsilon_{\min}(237)$	3,76
$\lg\varepsilon_{\max}(226)$	4,39	$E^{1\%}_{1\text{см}}(273)$	806,51
$\lg\varepsilon_{\max}(275)$	3,76		
$\lg\varepsilon_{\min}(256)$	3,62	$E^{1\%}_{1\text{см}}(237)$	212,63
$E^{1\%}_{1\text{см}}(226)$	894,49		
$E^{1\%}_{1\text{см}}(275)$	212,62	$E^{1\%}_{1\text{см}}(273)/E^{1\%}_{1\text{см}}(237)$	3,79
$E^{1\%}_{1\text{см}}(256)$	153,97		
Тримекаина гидрохлорид			
$\varepsilon_{\max}(201)$	47250	$\varepsilon_{\max}(216)$	13500
$\varepsilon_{\min}(260)$	1625	$\varepsilon_{\min}(260)$	833,3
$\varepsilon_{\max}(201)/\varepsilon_{\min}(260)$	29,08	$\varepsilon_{\max}(216)/\varepsilon_{\min}(260)$	16,20
$\lg\varepsilon_{\max}(201)$	4,67	$\lg\varepsilon_{\max}(216)$	4,13
$\lg\varepsilon_{\min}(260)$	3,21	$\lg\varepsilon_{\min}(260)$	2,92
$\lg\varepsilon_{\max}(201)/\lg\varepsilon_{\min}(260)$	1,45	$\lg\varepsilon_{\max}(216)/\lg\varepsilon_{\min}(260)$	1,41
$E^{1\%}_{1\text{см}}(201)$	1658,88	$E^{1\%}_{1\text{см}}(216)$	473,97
$E^{1\%}_{1\text{см}}(260)$	57,05	$E^{1\%}_{1\text{см}}(260)$	29,26

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

2.1.3. Спектры поглощения Тизоля

Изучены УФ-спектры поглощения кислого, щелочного раствора его и спиртовой вытяжки (рис. 2.9). Полученные данные показали, что оптическая плотность растворов тизоля уменьшается в области от 220 нм до 340 нм.

Рисунок 2.9. Спектры поглощения геля «Тизоль»

1- рН = 2, $C = 0,05$ %; 2 - рН = 4, $C = 0,05$ %;
3 - рН = 10, $C = 0,025$ %; 4 - рН = 13, $C = 0,025$ %;
5 - этанольный раствор, $C = 0,05$ %

Исходя из этого, при разработке способов количественного анализа лекарственных препаратов 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».

2.2. Количественный анализ

2.2.1. Математическая оценка чувствительности анализа

Для разработки спектрофотометрического способа количественного определения лекарственных препаратов 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 2.3. Полученные данные свидетельствуют о том, что чувствительность анализа лекарственных препаратов 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.

Таблица 2.3. Результаты расчета чувствительности анализа

x_i , мкг/мл	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	b	Σ , 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		
$\Sigma x_i = 1,5$	$\Sigma y_i = 1,87$	$\Sigma x_i y_i = 0,68$	$\Sigma x_i^2 = 0,55$		

2.2.2. Количественное определение соединений в субстанции

Концентрацию лекарственных препаратов 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 2.4 (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. 2.4) в кювете с толщиной рабочего слоя 10мм.

Таблица 2.4. Данные для построения калибровочного графика

Лекарственный препарат (длина волны)	Объем р-ра А, мл	Объем колбы для р-ра Б, мл	Объем р-ра Б, мл	Подчинение основ- ному закону
Анестезин ($\lambda = 295$ нм)	1,0	50,0	0,5 – 2,5 (этанолом до 10 мл)	0,03 – 5,0 мкг/мл
Артикаина гид- рохлорид ($\lambda = 275$ нм)	1,0	10,0	0,2 – 2,0 (этанолом до 10 мл)	1,0 – 20,0 мкг/мл
Дикаина гидро- хлорид ($\lambda = 308$ нм)	1,0	10,0	0,2 – 1,0 (этанолом до 10 мл)	0,05 – 10,0 мкг/мл
Лидокаина гид- рохлорид ($\lambda = 260$ нм)	1,0 – 6,0 (этанолом до 10 мл)			0,01 – 0,6 мг/мл
Новокаина гид- рохлорид ($\lambda = 295$ 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 препаратов (рис. 2.10). Калибровочные графики выражаются прямой линией, проходящей через начало координат. Это свидетельствует о подчинении растворов лекарственных препаратов основному закону светопоглощения в пределах концентраций, указанных в таблице 2.4. Прямая зависимость оптических плотностей от содержания объектов исследования позволяет анализировать их спектрофотометрически в мягких лекарственных формах.

Анестезин ($\lambda = 295$ нм)

Артикаина гидрохлорид ($\lambda = 275$ нм)

Дикаина гидрохлорид ($\lambda = 308$ нм)

Лидокаина гидрохлорид ($\lambda = 260$ нм)

Новокаина гидрохлорид ($\lambda = 295$ нм)

Тримекаина гидрохлорид ($\lambda = 260$ нм)

Рисунок 2.10. Графики зависимости оптической плотности от концентрации растворов лекарственных средств

Таблица 2.5. Данные для расчета массовой доли анестетиков

Лекарственный препарат	V _{общ} , мл	V _к , мл	V _п , мл	Кратность разбавления	
				V ₁ , мл	V ₂ , 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		

Таблица 2.6. Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа анестетиков способом калибровочного графика

Лекарственный препарат	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}$, %	S	S $\bar{w}$	ε_{α}	$\pm A$, %	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

Количественное определение анестетиков в субстанции проводили аналогично построению калибровочного графика, используя для фотометрирования конечную кратность разбавления растворов (табл. 2.5). Массовую долю лекарственных препаратов 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 препарата, найденная по калибровочному графику, мкг/мл;

V_{общ} – объем этанола, в котором растворена навеска анестетика, мл;

V_к, V_п – объем мерной колбы и пипетки, соответственно, мл;

a(преп) – навеска лекарственного препарата, г;

V₁/V₂ – кратность разбавления, мл.

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 препарата, найденная по калибровочному графику, мг/мл.

Относительная ошибка анализа находится в пределе $\pm 0,44 - 3,34 \%$ (табл. 2.6). Это дает основание применять УФ-спектрофотометрию для количественного определения анестетиков в изучаемых мягких лекарственных формах.

2.2.3. Определение анестетиков в двухкомпонентных прописях

Проведенные исследования позволили разработать способ количественного определения анестетиков в лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль» (табл. 2.7).

**Таблица 2.7. 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. 2.8) 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. 2.8) в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Раствором сравнения используют этанольную вытяжку из геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию лекарственного препарата в мази.

**Таблица 2.8. Данные для анализа
лекарственных препаратов 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

Содержание лекарственных препаратов 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.

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 препарата, найденная по калибровочному графику или его уравнению, мг/мл.

Результаты исследования (табл. 2.9) 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 препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». 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».

2.2.4. Определение лекарственных препаратов в трехкомпонентных мазях

С целью разработки способа количественного анализа лекарственных препаратов при их совместном присутствии в мази (табл. 2.10) изучали спектры поглощения этанольных растворов субстанций соединений (рис. 2.11).

**Таблица 2.9. Результаты спектрофотометрического
анализа анестетиков в мазях**

Лекарственный препарат в мази	Способ				Допустимые нормы	
	Калибровочного графика		Уравнения калибровочного графика			
	m(преп), г	Отклонение, %	m(преп), г	Отклонение, %	г	Отклонение, ± %
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		

Оба лекарственных препараты, 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 .

Таблица 2.10. 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

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

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

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

1 – анестезин ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
2 – натрия диклофенак ($4 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1 – натрия диклофенак ($4 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
2 – артикаина гидрохлорид ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1 – дикаина гидрохлорид ($4 \cdot 10^{-4}$ моль/л);
2 – натрия диклофенак ($4 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

1 – новокаина гидрохлорид ($1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
2 – анестезин ($0,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

1 – новокаина гидрохлорид ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
2 – натрия диклофенак ($4 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1 – тримекаина гидрохлорид ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л);
2 – натрия диклофенак ($1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

Рисунок. 2.11. Спектры поглощения этанольных растворов лекарственных средств

анестезин и натрия диклофенак

натрия диклофенак и
артикаина гидрохлорид

натрия диклофенак и дикаина
гидрохлорид

новокаина гидрохлорид
и анестезин

новокаина гидрохлорид
и натрия диклофенак

натрия диклофенак
и тримекаина гидрохлорид

натрия диклофенак и
лидокаина гидрохлорид

Рисунок 2.12. Зависимость $\epsilon_{\text{преп1}} - \epsilon_{\text{преп2}}$ от длины волны

Рисунок 2.13. Зависимость $\epsilon_{\text{преп1}}/\epsilon_{\text{преп2}}$ от длины волны

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 $\epsilon_1(\lambda_1)/\epsilon_2(\lambda_1) - \epsilon_1(\lambda_2)/\epsilon_2(\lambda_2)$ или $\epsilon_2(\lambda_2)/\epsilon_1(\lambda_2) - \epsilon_2(\lambda_1)/\epsilon_1(\lambda_1)$. Поэтому для нахождения оптимальных длин волн при количественном определении исследуемых лекарственных препаратов в мазях спектрофотометрическим методом строили кривые $\epsilon(\text{преп1}) - \epsilon(\text{преп2}) = f(\lambda)$, как

приведено на рисунке 2.12, а также изучали зависимость $\epsilon_{\text{преп1}}/\epsilon_{\text{преп2}}$ от длины волны (рис. 2.13).

Результаты исследований позволили установить значения молярных коэффициентов поглощения лекарственных препаратов при аналитических длинах волн (табл. 2.11), необходимые для проведения расчетов при количественном определении соединений в анализируемой прописи.

Таблица 2.11. Данные расчета молярных коэффициентов поглощения лекарственных средств при аналитических длинах волн

Лекарственные препараты 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

Для разработки способа спектрофотометрического количественного определения соединений в мягких лекарственных формах готовили искусственную смесь с точной концентрацией ингредиентов прописей (табл. 2.10), заменяя основу гель «Тизоль» на 95% этиловый спирт. Методика анализа заключалась в следующем: в мерную колбу (V_k , мл) вносили точный объем ($V_{п}$, мл) этанольного раствора смеси лекарственных веществ и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки (табл. 2.12). 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. 2.12) 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.

Таблица 2.12. 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

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

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

где: $V(\text{общ})$ – общий объем искусственной лекарственной смеси, (10мл);
 $M(\text{преп})$ – молярная масса лекарственного препарата, г/моль.

По полученным данным рассчитывали содержание препаратов в искусственных лекарственных формах (табл. 2.13). 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 препаратов в трехкомпонентных мазях, изготовленных на основе геля «Тизоль» (табл. 2.10).

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. 2.14), 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. 2.14) в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм.

Таблица 2.13. 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 2.14. 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

Раствором сравнения используют этанольную вытяжку из геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию лекарственных препаратов в мази.

По значениям оптических плотностей и молярных коэффициентов светопоглощения находят молярные концентрации лекарственных препаратов 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.

Для достоверности результатов исследований провели параллельные опыты (табл. 2.15) и установили, что ошибка анализа лекарственных препаратов в мазях находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

2.3. Валидация способа спектрофотометрического анализа

Пригодность аналитической методики, руководствуясь ГФ РФ XIII и рекомендациями ICH (Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов 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 препаратов. 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 препарата 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 препарата, используя результаты не менее пяти параллельных опытов при различных значениях концентраций (5 и более). 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 ука-

зано в таблице 2.4 (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. 2.4) в кварцевой кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали этанол.

Таблица 2.15. 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	± %
Анедиклозоль	8,00·10 ⁻⁶	3,18 ·10 ⁻⁵	0,049	0,101	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	8,24·10 ⁻⁶	2,85 ·10 ⁻⁵	0,050	0,090		
	7,39·10 ⁻⁶	2,99 ·10 ⁻⁵	0,045	0,095		
	7,96·10 ⁻⁶	2,94 ·10 ⁻⁵	0,049	0,093	Анестезин 0,085 – 0,115	15,0
	7,68·10 ⁻⁶	3,02·10 ⁻⁵	0,047	0,096		
Артидиклозоль	0,87 ·10 ⁻⁵	1,79·10 ⁻⁵	0,045	0,093	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	0,83·10 ⁻⁵	1,92·10 ⁻⁵	0,042	0,099		
	0,83·10 ⁻⁵	1,92·10 ⁻⁵	0,042	0,099		
	0,93·10 ⁻⁵	1,89·10 ⁻⁵	0,048	0,098	Артикаина гидрохлорид 0,085 – 0,115	15,0
	0,97·10 ⁻⁵	1,76·10 ⁻⁵	0,050	0,091		
	0,87 ·10 ⁻⁵	1,79·10 ⁻⁵	0,045	0,093		
Дидиклозоль	1,75·10 ⁻⁵	1,64·10 ⁻⁵	0,053	0,047	Натрия диклофенак, дикаина г/хл 0,04 – 0,06	20,0
	1,89·10 ⁻⁵	1,72·10 ⁻⁵	0,057	0,049		
	1,85·10 ⁻⁵	1,76·10 ⁻⁵	0,056	0,050		
	1,81·10 ⁻⁵	1,73·10 ⁻⁵	0,054	0,049		
Лидодиклозоль	6,10·10 ⁻⁵	1,55·10 ⁻⁴	0,048	0,102	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	5,90·10 ⁻⁵	1,64·10 ⁻⁴	0,047	0,108		
	5,80·10 ⁻⁵	1,65·10 ⁻⁴	0,046	0,109		
	5,90·10 ⁻⁵	1,64·10 ⁻⁴	0,047	0,108	Лидокаина гидрохлорид 0,085 – 0,115	15,0
	6,10·10 ⁻⁵	1,55·10 ⁻⁴	0,048	0,102		
	6,20·10 ⁻⁵	1,63·10 ⁻⁴	0,049	0,107		
Новоанезоль	1,17·10 ⁻⁵	1,95·10 ⁻⁵	0,319	0,322	Новокаина гидрохлориди анестезин 0,264 – 0,336	12,0
	1,20·10 ⁻⁵	1,83·10 ⁻⁵	0,327	0,302		
	1,17·10 ⁻⁵	1,95·10 ⁻⁵	0,319	0,322		
	1,20·10 ⁻⁵	1,83·10 ⁻⁵	0,327	0,302		
Новодиклозоль	1,48·10 ⁻⁵	3,27·10 ⁻⁵	0,046	0,088	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	1,48·10 ⁻⁵	3,16·10 ⁻⁵	0,046	0,085		
	1,48·10 ⁻⁵	3,38·10 ⁻⁵	0,046	0,091		
	1,56·10 ⁻⁵	3,31·10 ⁻⁵	0,049	0,089	Новокаина гидрохлорид 0,085 – 0,115	15,0
	1,48·10 ⁻⁵	3,38·10 ⁻⁵	0,046	0,091		
	1,40·10 ⁻⁵	3,33·10 ⁻⁵	0,044	0,090		
Тридиклозоль	8,90·10 ⁻⁶	1,99 ·10 ⁻⁵	0,054	0,108	Натрия диклофенак 0,04 – 0,06	20,0
	7,52·10 ⁻⁶	1,79 ·10 ⁻⁵	0,045	0,097		
	7,52·10 ⁻⁶	1,98 ·10 ⁻⁵	0,045	0,107		
	1,37·10 ⁻⁵	3,37 ·10 ⁻⁵	0,041	0,091	Тримекаина гидрохлорид 0,085 – 0,115	15,0
	8,90·10 ⁻⁶	1,99 ·10 ⁻⁵	0,054	0,108		
	7,52·10 ⁻⁶	1,79 ·10 ⁻⁵	0,045	0,097		

Таблица 2.16. Корреляция определяемого массового содержания лекарственных препаратов и оптической плотности

Лекарственный препарат	$y = bx + a$	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	$0,014 \leq 0,029$	$y = 0,0222x$

Таблица 2.17. Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа лекарственных препаратов

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

Лекарственный препарат	Навеска, г	Найдено, г	Метрологические характеристики
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	

Таблица 2.18. Результаты статистической обработки данных спектрофотометрического анализа при определении внутрилабораторной прецизионности

Лекарственный препарат	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
	$\bar{w} = 99,07 \%, S = 1,952$ $S_{\bar{w}} = 0,797$		$\bar{w} = 100,44 \%, S = 1,030$ $S_{\bar{w}} = 0,420$	
	$F = 3,59 F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			

Лекарственный препарат	Спектрофотометр			
	СФ-26		СФ-2000	
	Навеска, г	Найдено, г	Навеска, г	Найдено, г
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
	$\bar{w} = 100,11 \%, S = 1,243$ $S_{\bar{w}} = 0,508$		$\bar{w} = 101,73 \%, S = 0,602$ $S_{\bar{w}} = 0,246$	
	$F = 4,26, F(95,5,5) = 5,05$ $F < F(95,5,5)$			

По полученным средним значениям серий опытов для каждого лекарственного препарата строили графики зависимости оптической плотности от концентрации растворов лекарственных препаратов (рис. 2.10) и проводили регрессионный анализ. Линейность считали приемлемой при значениях коэффициента корреляции удовлетворяющих условиям неравенства $|r| \geq 0,99$.

Таблица 2.19. Результаты определения аналитической области методики спектрофотометрического анализа

Лекарственный препарат	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

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 2.16).

Коэффициенты корреляции, для всех препаратов отвечают условию $|r| \geq 0,99$. Как видно из полученных данных (табл. 2.16) 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 2.16 полученные значения свободного члена линейной зависимости « a », для каждого из анализируемых лекарственных препаратов, меньше его доверительного интервала, то есть статистически достоверно не отличается от нуля. Это дает основание перейти к уравнению вида $y=b \cdot x$. Использование данной методики дает результаты, свободные от систематической ошибки и определяет ее как приемлемую по характеристике правильности.

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. 2.17).

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

Внутрилабораторную прецизионность оценивали по результатам экспериментальных данных (табл. 2.18), 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.

Аналитическая область методики должна составлять 80 – 120 % от ожидаемого содержания вещества. Как видно из представленных данных (табл. 2.19) подчинение основному закону светопоглощения наблюдается в больших диапазонах концентраций, что свидетельствует о выполнении этого критерия.

3. Применение химических методов в фармацевтическом анализе лекарственных форм

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.

3.1. Качественный анализ

3.1.1. Изучение реакций обнаружения лекарственных препаратов. Определение чувствительности

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

**Таблица 3.1. Аналитические эффекты реакций
лекарственных препаратов с реактивами**

Реактив	Эффект реакции	Чувствительность
Анестезин		
NaNO ₂ и щелочной раствор ☐ – 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
KMnO ₄ + H ₂ 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	Эффект реакции	Чувствительность
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
K ₂ Cr ₂ O ₇ + H ₂ SO ₄	Зеленый раствор	0,35 мг/мл
KMnO ₄ + H ₂ 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 ⊞ – 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
K ₂ Cr ₂ O ₇ + H ₂ SO ₄	Зеленый раствор	0,45 мг/мл
KMnO ₄ + H ₂ SO ₄	Обесцвечивание раствора	0,25 мг/мл
NaNO ₃ и H ₂ SO ₄	Темно-красный раствор	0,04 мкг/мл
Бромная вода	Белый осадок	0,31 мг/мл
п-диметиламинобензальдегид и H ₂ SO 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 ⊞ – 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

Реактив	Эффект реакции	Чувствительность
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
K ₂ Cr ₂ O ₇ + H ₂ SO ₄	Зеленый р-р	0,39 мг/мл
K ₃ [Fe(CN) ₆]	Темно-зеленый раствор	0,036 мг/мл
NaNO ₂ и щелочной раствор β – 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 рас- твор	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. 3.1) предложены наиболее специфичные способы обнаружения лекарственных препаратов в мазях.

3.1.2. 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной кислоты. Наносят каплю полученного раствора на неочищенную газетную бумагу и наблюдают появление оранжево-красного пятна. В результате действия хлороводородной кислоты выделяются альдегиды из лигнина (ванилин, сиреневый, коричный и др.), которые конденсируются с лекарственным препаратом. Например, с 3-метокси-4-гидроксикоричным (кониферильным) альдегидом образуется соль азометинового соединения.

4. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл разбавленной хлороводородной 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 хлороводородной кислоты. В результате реакций выделяется бром, который замещает водород в ароматическом кольце лекарственного препарата 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 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 ди-каина 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной кислоты выделяются альдегиды из лигнина, которые конденсируются с лекарственным препаратом. Например, с сиреневым альдегидом образуется соль азометинового соединения оранжево-красного цвета.

4. Навеску мази (около 0,3 г) растворяют в 10,0 мл разбавленной хлороводородной 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 хлороводородной 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 вольфрамфосфата новокаина.

6. К 2,0 мл смеси, полученной после растворения 0,1 г мази в 10,0 мл раствора хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной кислоты. К 3,0 мл полученной смеси прибавляют 2 – 3 капли раствора фосфорновольфрамовой кислоты; выпадает белый осадок вольфрамфосфата тримекаина.

4. К 2,0 мл смеси, полученной после растворения 0,1 г мази в 5,0 мл раствора хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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 хлороводородной 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).

3.1.3. Обнаружение лекарственных препаратов 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:

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.

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).

3.1.4. 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 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 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 хлороводородной кислоте и прибавлении раствора салициловой кислоты среда реакционной смеси будет сильно кислой. Поэтому салицилатный комплекс титана (IV) будет иметь по-видимому структуру I. Лекарственные препараты 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 препаратов.

3.2. Количественный анализ

При разработке методик количественного определения лекарственных препаратов учитывали, что они являются солью основания и хлороводородной 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».

3.2.1. Аргентометрическое титрование лекарственных препаратов

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

Для установления возможности применения аргентометрии при количественном определении лекарственных препаратов 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 препарата, 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 препарата 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 препарата, 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 препарата г;
 $V(\text{преп})$ – объем раствора, взятый на анализ, мл.

Для достоверности опытов провели по шесть параллельных титрований этанольных растворов лекарственных препаратов, и полученные данные статистически обработали (табл. 3.2). Относительная погрешность анализа изучаемых анестетиков находится в пределе $\pm 0,77 - 1,94 \%$, это дает основание количественно определять их в лекарственных формах.

Таблица 3.2. Результаты статистической обработки данных анализа этанольных растворов анестетиков аргентометрическим титрованием

Лекарственный препарат	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	$100,33 \pm 0,81$

Методика: точную навеску мази (табл. 3.3) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20,0 – 25,0 мл 95,0 % спирта этилового. Растворяют лекарственный препарат 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 препарата 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);
 $a(\text{мази})$ – навеска лекарственной формы, г.

**Таблица 3.3. 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

По результатам аргентометрического титрования установлено, что найденное содержание анестетиков в лекарственных формах и погрешность анализа в процентах соответствует допустимым отклонениям.

3.2.2. Алкалиметрическое титрование лекарственных препаратов

Для разработки способа количественного определения лекарственных препаратов 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 препарата, 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 препарата, 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 препарата г;
 $V(\text{преп})$ – объем раствора, взятый на анализ, мл.

Для достоверности опытов провели по шесть параллельных алкалиметрических титрований этанольных растворов лекарственных препаратов, и полученные данные статистически обработали (табл. 3.4). Установили, что относительная погрешность анализа изучаемых анестетиков находится в пределах $\pm 1,56 - 2,42 \%$, что дает основание количественно определять их в лекарственных формах кислотно-основным методом.

Таблица 3.4. Результаты статистической обработки данных анализа этанольных растворов анестетиков алкалиметрическим титрованием

Лекарственный препарат	Метрологические характеристики					
	$\bar{w}, \%$	S	$S_{\bar{w}}$	ε_{α}	$\pm A, \%$	$\Delta, \%$
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	$99,44 \pm 1,56$

Проведенные исследования позволили разработать методику алкалиметрического анализа анестетиков в лекарственных формах: точную навеску мази (табл. 3.5) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20,0 – 25,0 мл 95,0 % спирта этилового. Растворяют лекарственный препарат 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.

Таблица 3.5. 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

Массу лекарственного препарата 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 препарата, 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 препарата, мл;

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

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

По результатам опытов 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 препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»).

3.2.3. Анализ анестетиков гидрохлоридов и натрия диклофенака в трехкомпонентных прописях

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 спиртового раствора (2 : 1) лекарственного препарата и титровали его 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты, прибавляя титрант по 0,5 мл. Измеряли значение pH среды после прибавления каждой порции титранта с помощью прибора pH-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 3.6. 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	5,01·10 ⁻⁷	0,111	-0,95	5,35
0,5	6,30	0,009	0,001				
1,0	5,87	0,008	0,002	1,34·10 ⁻⁶	0,249	-0,60	5,27
1,5	5,56	0,007	0,003	0,27·10 ⁻⁵	0,428	-0,37	5,19
2,0	5,36	0,006	0,004	0,43·10 ⁻⁵	0,665	-0,18	5,18
2,5	5,19	0,005	0,005	0,64·10 ⁻⁵	0,997	-0,01	5,18
3,0	4,94	0,004	0,006	1,14·10 ⁻⁵	1,492	-0,00	4,94
3,5	4,70	0,003	0,007	1,99·10 ⁻⁵	2,311	+0,48	5,18
4,0	4,39	0,002	0,008	4,07·10 ⁻⁵	3,900	+0,58	4,97
4,5	3,91	0,001	0,009	1,23·10 ⁻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 3.6, 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 хлороводородной кислоты и рассчитана константа ионизации аналогично вышеописанному способу. Результаты исследований представлены в таблице 3.7.

**Таблица 3.7. 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	1,01·10 ⁻⁸	0,111	-0,95	7,04
0,5	7,99	0,009	0,001				
1,0	7,54	0,008	0,002	2,80·10 ⁻⁸	0,250	-0,60	6,94
1,5	7,23	0,007	0,003	5,81·10 ⁻⁸	0,428	-0,37	6,86
2,0	7,00	0,006	0,004	1,00·10 ⁻⁷	0,666	-0,18	6,82
2,5	6,77	0,005	0,005	1,69·10 ⁻⁷	1,0	0	6,77
3,0	6,56	0,004	0,006	2,75·10 ⁻⁷	1,50	+0,18	6,74
3,5	6,32	0,003	0,007	4,78·10 ⁻⁷	2,33	+0,37	6,69
4,0	6,03	0,002	0,008	9,33·10 ⁻⁷	4,00	+0,60	6,63
4,5	5,69	0,001	0,009	2,04·10 ⁻⁶	9,02	+0,95	6,64
5,0	4,58	0	0,01	2,63·10 ⁻⁵	pK _{ср} = 6,79		

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

раствором хлороводородной кислоты выделяется органическая кислота, нерастворимая в воде.

**Таблица 3.8. Данные расчета кривой титрования
0,1 моль/л раствора натрия диклофенака
0,1 моль/л раствором хлороводородной 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

**Рисунок 3.1. Кривая титрования 0,1 моль/л
раствора натрия диклофенака 0,1 моль/л
раствором хлороводородной кислоты**

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 препарата, который титровали 0,1 моль/л раствором хлороводородной 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 pH среды до начала, в процессе титрования, в пределах скачка титрования, в точке эквивалентности и за точкой эквивалентности (табл. 3.8).

По полученным данным строили кривую титрования в координатах: рН – V(HCl), мл (рис. 3.1). Установлено, что скачок на кривой находится в пределе 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).

При изучении возможности применения ацидиметрии для количественного определения натрия диклофенака готовили искусственную смесь, заменяя гель «Тизоль» этанолом. Анализ проводили следующим образом: точную навеску лекарственного препарата (0,30 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 хлороводородной 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(HCl) – молярная концентрация титрованного раствора, моль/л;
M(преп) – молярная масса лекарственного препарата, г/моль;
V(общ) – общий объем этанольного раствора, мл;
a(преп) – навеска лекарственного препарата, г;
V(преп) – объем раствора, взятый на анализ, мл;
V(HCl) – объем стандартного раствора, пошедшего на реакцию, мл;
K(HCl) – поправочный коэффициент к стандартному раствору.

Для достоверности провели шесть параллельных опытов, и полученные данные статистически обработали (табл. 3.9). Относительная погрешность анализа натрия диклофенака равна $\pm 3,71$ %. Это дает основание количественно определять его в лекарственных формах, содержащих анестетики и гель «Тизоль».

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 хлороводородной кислоты до перехода окраски из синего в желто-зеленый цвет. Массовую долю лекарственного препарата в процентах рассчитывали по приведенной выше формуле.

Таблица 3.9. Результаты расчета массовой доли натрия диклофенака ацидиметрическим методом (индикатор метиловый оранжевый)

№ п/п	Взято препарата, г	Найдено		$w_i - \bar{w}$	$(w_i - \bar{w})^2$	Метрологические характеристики
		г	Wi, %			
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	

Таблица 3.10. Результаты расчета массовой доли натрия диклофенака ацидиметрическим методом (индикатор бромфеноловый синий)

№ п/п	Взято препарата, 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. 3.10) и лучший переход окраски раствора наблюдается с применением бромфенолового синего.

Количественное определение лекарственных препаратов 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 хлороводородной 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 препаратов 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 препарата, 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. Ошибка анализа натрия диклофенака и анестетиков гидрохлоридов в искусственных смесях находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах по нормативной документации, 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 препараты 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.

Содержание лекарственных препаратов 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: $V(p - pa)$ – объем фильтрата, взятый на титрование, мл;
 $V(\text{общ})$ – объем этанола, в котором растворена навеска мази, мл;
 $a(\text{мази})$ – навеска лекарственной формы, г;
 P – масса лекарственной формы (10,0 г).

Результаты количественного определения натрия диклофенака и анестетиков гидрохлоридов в мазях показали, что ошибка анализа лекарственных препаратов с применением ацидиметрического и аргентометрического титрования находится в пределах допустимых отклонений по нормативной документации.

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 хлороводородной 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 препарата в смеси. Установили, что 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.

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 лекарственный препарат 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 хлороводородной 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 хлороводородной кислоты, пошедший на титрование натрия диклофенака;

$V_1(\text{HCl})$ – объем раствора хлороводородной 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 препарата, мл; $V(\text{р-ра})$ – объем раствора, взятый на титрование мл;

P – общая масса лекарственной формы, г.

Таблица 3.11. Результаты кислотно-основного титрования лекарственных препаратов в мазях

Мазь	Натрия диклофенак		Анестетик гидрохлорид		Допустимые нормы	
	Найденно, г	Отклонение, %	Найденно, г	Отклонение, %	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		

Для количественного определения анестетика гидрохлорида, к 5,0 мл фильтрата добавляют 3 – 5 капель фенолфталеина и титруют лекарственный препарат 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:

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

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.

Результаты количественного определения артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака (табл. 3.11) 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).

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 препарата (около 0,3 г) растворяли в 10,0 мл этанола. К 2,0 мл полученного раствора прибавляли 5,0 мл хлороводородной 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. 3.12). Из таблицы видно, что относительная ошибка количественного определения равна $\pm 1,51$ %. Это дает основание проводить нитритометрическое титрование анестезина в мази.

Методика: около 0,6 г (точная масса) мази переносят в стакан, добавляют 15,0 мл 8,3 % раствора хлороводородной 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 3.12. Результаты нитритометрического титрования анестезина в искусственной смеси

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

Таблица 3.13. 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 3.13 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).

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 хлороводородной кислоты, перемешивают смесь до растворения ингредиентов прописи, добавляют 2 – 5 капли тропеолина 00, бромид 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 выше.

Таблица 3.14 – 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. 3.14) находятся в пределах допустимых норм и отклонений (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н).

Количественное определение анестетиков в лекарственной форме «Новоанезоль»

Исследования, проведенные в разделе 3.2.1, 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 лекарственный препарат при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром (белая лента). Первые порции фильтрата отбрасывают. К 5,0 мл 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 3.15. Результаты анализа новокаина гидрохлорида в мази «Новоанезоль»

№ п/п	Взято		V(AgNO ₃), мл	Найдено, г	Отклонение, %	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. 3.15), видно, что содержание лекарственного препарата 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 препаратов, 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:

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

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

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

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 препаратов 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 хлороводородной 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 лекарственных препаратов 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 препаратам (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 препаратов (10,0 мл);

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

По полученным данным (табл. 3.16) установили, что ошибка анализа лекарственных препаратов в искусственной смеси не превышает 7,63 %. Это дает основание осуществлять нитритометрическое титрование суммы новокаина гидрохлорида и анестезина в лекарственной форме «Новоанезоль».

Таблица 3.16. Результаты анализа суммы веществ в искусственной лекарственной форме

№ п/п	Взято суммы веществ, г	$V(\text{NaNO}_2)$, мл	Найдено препаратов, 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 хлороводородной кислоты, перемешивают жидкость до растворения лекарственных препаратов 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 3.17. Результаты анализа суммы лекарственных препаратов в мази

№ п/п	Взято мази, г	V(NaNO ₂), мл	Найдено препаратов, 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 препаратов в мази осуществляют по формуле:

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

Результаты анализа суммы лекарственных препаратов в мази, найденных нитритометрическим титрованием, приведены в таблице 3.17.

Массу анестезина рассчитывают по разности результатов, полученных при нитритометрическом определении содержания суммы лекарственных препаратов (табл. 3.17) и аргентометрического анализа новокаина гидрохлорида (табл. 3.15).

Таблица 3.18. 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 3.18, найденное предлагаемым способом, содержание анестезина в мази «Новоанезоль» соответствует допустимым отклонениям (Приказ № 751н от 26.10.2015 г.).

3.3. Валидация химических методов количественного анализа лекарственных препаратов

Специфичность устанавливали с помощью смесей «плацебо», в случае двухкомпонентных лекарственных форм готовили модельные мази без содержания препаратов. 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 препаратов. В случае трехкомпонентных мазей, готовили модельные системы двух видов: с содержанием только анестетика, или – натрия диклофенака.

Таблица 3.19. Результаты регрессионного анализа при определении линейности нитритометрически и аргентометрически

Лекарственный препарат	$y = bx + a$	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	$0,03 \leq 0,140$	$y = 0,0238x$

Таблица 3.20. Результаты регрессионного анализа определения линейности кислотно-основным титрованием

Лекарственный препарат	$y = bx + a$	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	$0,08 \leq 0,269$	$y = 0,0313x$

**Таблица 3.21. Результаты статистической обработки
данных объемного анализа лекарственных препаратов**

Лекарственный препарат	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

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, кислотно-основным титрованием анализировали натрия диклофенак, анестетики гидрохлориды. Анализ выполняли по методикам, приведенным в разделе 3.2. Для каждой концентрации выполняли по пять параллельных определений, данные усредняли и подвергали регрессионному анализу (табл. 3.19 и 3.20).

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.

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 препаратов 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 3.21. Значения относительного стандартного отклонения в зависимости от анализируемого препарата и метода определения находятся в интервале от 0,319 до 0,989, что характеризует методику приемлемой по показателю сходимость.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе приведены данные исследований, в результате которых доказана совместимость геля «Тизоль» с лекарственными препаратами 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. Показано, что лекарственные препараты легко высвобождаются и не взаимодействуют с мазевой основой. Установлены эксплуатационно-потребительские характеристики лекарственной формы «Лидодиклозоль»: реологические свойства, транскутанная и осмотическая активность, сроки годности. 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. Доказана хорошая намазываемость и способность мази выдавливаться из туб. Показано, что терапевтический эффект лекарственной формы на основе геля «Тизоль» достигается через 3 часа. Доказано, 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, а срок годности ее составляет 18 месяцев при температуре 8 – 12° С в защищенном от света месте.

Изучены электронные спектры поглощения катионной и молекулярной форм лекарственных препаратов, показано, что они имеют высокоинтенсивные полосы поглощения при определенных длинах волн. Предложено идентифицировать исследуемые соединения по оптическим характеристикам (молярный, удельный показатели поглощения, отношения коэффициентов светопоглощения при экстремумах и минимумах). Рассчитана чувствительность спектрофотометрического определения местноанестезирующих лекарственных препаратов (0,015 – 0,498 мкг/мл). Установлены оптимальные условия и разработаны способы анализа, позволяющие количественно определять исследуемые соединения с относительной ошибкой ± 0,44 – 3,34 %. Предложено использовать способы калибровочного графика и его уравнения для оценки качества изготовления двухкомпонентных прописей, содержащих анестетики и гель «Тизоль». Выбраны аналитические длины двух волн для количественного определения лекарственных

препаратов в трехкомпонентных прописях с использованием приема К. Фирордта. Установлены молярные коэффициенты двух соединений, содержащихся в мази, при максимумах поглощения в пределах их концентраций $1,0 \cdot 10^{-5}$ – $4,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л. При этом 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.

Установлены аналитические эффекты реакций анестезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов, натрия диклофенака с общеалкалоидными реактивами, образования азосоединений, шиффовых оснований, осаждения, окисления-восстановления и галогенирования. Определена чувствительность химических взаимодействий (открываемый минимум составляет 0,04 мкг/мл – 0,50 мг/мл). Предложены специфичные методики обнаружения анестетиков, натрия диклофенака и Тизоля в мазях с использованием недорогостоящих реактивов. Изучена возможность применения аргентометрического и алкаиметрического титрования артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина и тримекаина гидрохлоридов для количественного определения их в двухкомпонентных прописях с гелем «Тизоль». Предлагаемые способы анализа мазей «Артизоль», «Диказоль», «Лидозоль», «Новозоль», «Тримезоль» выполняются достаточно быстро (10 – 12 мин.), с большой степенью точности (относительная ошибка составляет $\pm 0,76$ – $2,42$ %), не требуют сложного оснащения. Разработаны и предложены способы фармацевтического анализа фармакологически активных соединений в лекарственных формах «Артидиклозоль», «Дидиклозоль», «Лидодиклозоль», «Новодиклозоль», «Тридиклозоль», «Анестезоль», «Анедиклозоль» и «Новоанезоль», позволяющие устанавливать качество их изготовления при совместном присутствии в пределах допустимых нормативных отклонений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Базарнова Н.Г., Картавых И.В. Мягкие лекарственные формы. Учеб.-метод. пособие. Барнаул: изд-во АлтГУ, 2013. 27 с.
2. Бачева Н.Н., Илиев К.И. Спектрофотометрический анализ дикаина гидрохлорида и натрия диклофенака в смеси с титансодержащим производным глицерина // Электронный научный журнал. 2015. № 1(1). С. 51–56. DOI: 10.18534/enj.2015.01.51. URL: <http://co2b.ru/docs/enj.2015.01.51.pdf>.
3. Бачева Н.Н., Илиев К.И. Установление доброкачественности мази «Анедиклозоль» с использованием оптического метода анализа // Академический журнал Западной Сибири. 2015. № 5(60). Т. 11. С. 96–98.
4. Бачева Н.Н., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 721–725.
5. Бачева Н.Н., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Обнаружение ибупрофена и тизоля в мягкой лекарственной форме, изготовленной на титансодержащей основе // Сб. материалов междун. конф. International Forum on Chemical, Biological, Agricultural, Pharmacy and Health Sciences (Spain, Madrid). 2017. С. 84–97.
6. Бачева Н.Н., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Стандартизация геля «Ибупрозоль» с применением алкалометрического метода // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 6.
7. Бачева Н.Н., Ращупкина П.А. Изучение возможности применения химических методов анализа для стандартизации натрия диклофенака в новой лекарственной форме «Диклозоль» // Сб. науч. статей по итогам междун. науч.-практич. конф. «Модернизационный вектор развития науки в XXI веке: традиции, новации, преемственность». С-Петербург, 2016. С. 180–186.
8. Бачева Н.Н., Ращупкина П.А., Бессонова Н.С. Качественный спектрофотометрический анализ натрия диклофенака в субстанции и мягкой лекарственной форме с гелем «Тизоль» // IV междун. науч.-практич. конф. «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук». The main ways of development of science. Прага, 2016. Т. 1. С. 11–15.
9. Берзин С.А., Маслов Э.Ю., Бенцион Д.Л., Емельянова И.В. Применение гелевого препарата Тизоль в комплексной профилактике и терапии острых лучевых реакций // Методические рекомендации для врачей. Екатеринбург: МЗ Свердловской области, УГМА, Медицинский научно-практический центр «Онкология», 2000. 15 с.

10. Губанов О.Д., Вергейчик Е.Н., Губанова Л.Б. Изучение биодоступности кетопрофена в мазях на гидрофильной основе // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. 2009. № 2. С. 161-164.
11. Захарова А.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Спектрофотометрический анализ натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в новой мягкой лекарственной форме «Диклизоль» // Казанская наука. 2010. № 3. С. 239-244.
12. 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.
13. Илиев К.И. Спектрофотометрический анализ анестезина в лекарственной форме с тизолом // Актуальные проблемы управления здоровьем населения. Сб. науч. тр. Вып. VII. Нижний Новгород, 2014. С. 352-354.
14. Илиев К.И., Бачева Н.Н., Ларионов Л.П. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль» // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 2. С. 127-131.
15. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Актуальность исследования и применения в медицинской практике трансдермальной лекарственной формы «Дидиклозоль» // Академический журнал Западной Сибири. 2015. № 1(56). Т.11. С. 74-75.
16. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Возможности использования спектрофотометрии для фармацевтического анализа новокаина гидрохлорида в мази «Новозоль» // Второй Евразийский конгресс «Медицина, фармация и общественное здоровье» с междун. участием. Сб. статей. Под ред. профессора Кутепова С.М. Екатеринбург: УГМУ, 2015. С. 249-253.
17. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Идентификация новокаина гидрохлорида и анестезина в мази на основе геля «Тизоль» // Актуальные проблемы управления здоровьем населения. Сб. науч. тр. Вып. 8. Нижний Новгород, 2015. С. 192-194.
18. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Использование объемных методов в фармацевтическом анализе мази «Дидиклозоль» // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия. 2015. № 3. Ч. 10. С. 10-14.
19. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Исследование возможности применения спектрофотометрии для стандартизации лидокаина гидрохлорида в мази «Лидозоль» // Сб. науч. трудов по итогам междун. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины». Омск, 2016. С. 186-190.
20. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Качественный химический анализ ингредиентов мази «Тридиклозоль» // Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції: «III літні наукові читання», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). К.: Центр наукових публікацій, 2015. С. 133-136.
21. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественное определение анестезина в мази «Анестезоль» // Научный альманах. № 8(10). 2015. С. 949-954.

22. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ анестетиков в лекарственной форме «Новоанезоль» // Сб. науч. трудов по итогам междун. науч.-практич. конф. «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития», Уфа, 2015. Вып. II. С. 171–173.

23. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Обнаружение артикаина гидрохлорида в мягкой лекарственной форме «Артизоль» // Сб. науч. трудов по итогам междун. науч.-практич. конф. «Основные проблемы в современной медицине» (10 октября 2015г.). Волгоград, 2015. Вып. II. С. 244–247.

24. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Оценка качества изготовления мази «Артизоль» // Сборник научных трудов по материалам III междун. науч.-практич. конф. «Современные тенденции развития науки и технологий». Белгород, 2015. Ч. II. С. 108–112.

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

26. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение классических методов анализа для количественного определения лидокаина гидрохлорида в мази «Лидозоль» // Научный альманах. 2015. № 9(11). С. 957–961.

27. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Разработка способов обнаружения ингредиентов лекарственной формы «Лидозоль» // Сб. науч. трудов II междун. науч.-практич. конф. «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины». Челябинск, 2015. С. 146–148.

28. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Фармацевтический анализ мази «Тримезоль» с использованием спектрофотометрии // Сб. науч. статей по итогам междун. науч.-практич. конф. «Инновационный вектор развития в условиях риска и неопределенности: новые задачи и пути их решения в экономике, проектном менеджменте, образовании, юриспруденции, языкознании, искусствоведении, культурологии, экологии, зоологии, химии, биологии, медицине, психологии, политологии, филологии, философии, социологии, градостроительстве, информатике, технике, математике, физике, истории, растениеводстве». Санкт-Петербург, 2015. С. 45–47.

29. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Химический анализ новой лекарственной формы «Анедиклозоль» // Фармацевтические науки – Фундаментальные исследования. 2015. № 2. С. 323–329.

30. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Ларионов Л.П. Фармацевтические и фармакологические аспекты исследования новой мягкой лекарственной формы «Лидодиклозоль» // V междун. науч. конф. «Стратегии устойчивого развития мировой науки. Евразийское Научное Объединение. 2015. Т. 1. № 5(5). С. 59–62.

31. Илиев К.И., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Исследование новой мягкой лекарственной формы новокаина гидрохлорида на основе геля «Тизоль» // Междун. науч. конф. «Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе». Киров, 2013. С. 80–83.

32. Илиев К.И., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Качественный анализ новой лекарственной формы «Новодиклозоль» // Межрегиональная науч.-практич. конференция с междун. участием «Современная фармация: образование, наука, бизнес». Тюмень, 2014. С. 158–160.

33. Илиев К.И., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Количественное определение новокаина гидрохлорида и натрия диклофенака в мази «Новодиклозоль» // Матер.кКонф. «Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 2014. С. 406–413.

34. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Илиев К.И. Разработка способов установления доброкачественности изготовления лекарственной формы «Новоанезоль» // Научный медицинский вестник. 2016. № 2. С. 43–52.

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

36. Кошелева Н.Е., Сичко А.И., Смагина Т.А. Способ количественного анализа тизоля как лекарственного препарата // Научная жизнь. 2009. № 1. С. 12–15.

37. 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.

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

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

40. Мельник К.Л., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Спектрофотометрический анализ трансдермальной лекарственной формы «Новоанезоль» // Материалы Евразийского Конгресса с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 2013. С. 80–85.

41. Смагина Т.А., Емельянова И.В., Чепис М.В. Тизоль – лекарственный препарат и основа для производства композиционных гелей // Сб. матер. междун. науч. конф. «Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе». Киров, 2013. С. 71–74.

42. Терентьева Н.Е., Илиев К.И. Нитритометрическое определение натрия пара-аминосалицилата в лекарственной форме «Пасказоль» // Межрегиональная науч.-практич. конф. с междун. участием «Современная фармация: образование, наука, бизнес». Тюмень, 2014. С. 204–205.

43. Терентьева Н.Е., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественное определение натрия пара-аминосалицилата в лекарственной форме с тизолем // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. URL: www.science-education.ru/120-15511

44. Терентьева Н.Е., Мельник К.Л., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Анализ лекарственной формы «Бенсазоль» // Матер. V междун. науч.-практич. конф. «Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 2012. С. 143–146.

45. Терентьева Н.Е., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Исследование новой лекарственной формы на основе кислоты салициловой и тизоля // Вестник Российской военно-медицинской академии. X юбилейная Всерос. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». С-Петербург. 2011. № 1(33). С. 97.

46. Терентьева Н.Е., Софьина О.А., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Оценка качества новой лекарственной формы «Месазоль» // Вестник Российской военно-медицинской академии. X юбилейная Всерос. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». 2011. С-Петербург. № 1(33). С. 96-97.

47. Ткаченко С.Г. Современные представления о кислотности поверхности кожи // Дерматология в России. 2012.

URL: www.dermatology.ru/publications/derm.ross.2012.07/13345.

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