

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ТЮМЕНСКИЙ ГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Попова Марина Игоревна

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В
КОМБИНИРОВАННЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ С
ГЕЛЕМ «ТИЗОЛЬ»**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
профессор **Кобелева Татьяна Алексеевна**

Тюмень – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В СУБСТАНЦИЯХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Современные позиции бета-адреноблокаторов в разработке лекарственных препаратов для лечения сосудистых новообразований	13
1.2. Потенциал геля «Тизоль» в разработке новых мягких лекарственных форм .	18
1.3. Качественный анализ бета-адреноблокаторов.....	19
1.3.1. Идентификация исследуемых соединений в фармацевтических субстанциях	20
1.3.2. Идентификация бета-адреноблокаторов в лекарственных формах.....	23
1.4. Количественный анализ бета-адреноблокаторов.....	25
1.4.1. Количественное определение бета-адреноблокаторов в фармацевтических субстанциях	25
1.4.2. Анализ бета-адреноблокаторов в лекарственных формах.....	27
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1	30
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Объекты исследования	32
2.2. Оборудование, приборы и вспомогательные материалы.....	36
2.3. Химические реактивы.....	37
2.4. Методы исследования.....	38
2.4.1. Установление идентификационных показателей объектов исследования	38
2.4.2. Количественный анализ объектов исследования	40
2.4.3. Оценка физико-химических характеристик мягких лекарственных форм с бета-адреноблокаторами	42
2.4.4. Исследование стабильности мазей.....	44
2.4.5. Валидация методик и статистическая обработка результатов	45

ГЛАВА 3. КАЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Применение метода прямой спектрофотометрии при анализе бета- адреноблокаторов в мазях	46
3.1.1. Идентификация активных фармацевтических субстанций	46
3.1.2. Анализ исследуемых соединений в мягких лекарственных формах.....	52
3.2. Использование производной спектрофотометрии для анализа бета- адреноблокаторов в мягких лекарственных формах	54
3.2.1. Выбор оптимальных условий анализа	55
3.2.2. Идентификация бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мазях	57
3.2.3. Качественный анализ лекарственных средств в трехкомпонентных мазях	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3	67
ГЛАВА 4. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ГЕЛЯ «ТИЗОЛЬ».....	69
4.1. Определение содержания бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мягких лекарственных формах	69
4.1.1. Выбор оптимальных условий количественного анализа бета- адреноблокаторов методом абсолютной градуировки.....	69
4.1.2. Апробация методик количественного определения бета-адреноблокаторов на примере модельных смесей.....	77
4.1.3. Разработка и валидационная оценка методик количественного определения бета-адреноблокаторов в мазях.....	79
4.2. Анализ бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия в трехкомпонентных мазях	84
4.2.1. Выбор условий количественного анализа лекарственных средств методом многоволновой спектрофотометрии	84
4.2.2. Апробация методик количественного анализа бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия на примере модельных смесей.....	87

4.2.3. Разработка и метрологическая оценка методик количественного определения бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия в мазях	91
4.3. Спектрофотометрический анализ геля «Тизоль»	97
4.3.1. Выбор условий количественного определения геля «Тизоль»	98
4.3.2. Разработка и валидационная оценка методики количественного анализа геля «Тизоль».....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4	106
ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МАЗЕЙ ...	109
5.1. Применение метода потенциометрии	109
5.2. Использование метода прямой спектрофотометрии для установления фармакокинетической активности мазей	110
5.3. Применение метода флуоресцентного анализа для установления трансдермальных свойств мазей.....	120
5.4. Исследование стабильности мазей с бета-адреноблокаторами методами потенциометрии и прямой спектрофотометрии	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5	126
ВЫВОДЫ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Развитие системы здравоохранения и повышение качества жизни граждан Российской Федерации являются одними из стратегических целей в области обеспечения национальной безопасности [Указ Президента РФ № 400 от 02.07.2021 г.]. В связи с этим, расширение ассортимента отечественных эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов (ЛП) для реализации концепции персонифицированной медицины [Указ Президента РФ № 145 от 28.02.2024 г.] является важнейшей задачей, стоящей перед современной фармацевтической наукой. Для её решения необходимы научные исследования по разработке новых лекарственных средств (ЛС) и совершенствованию процессов контроля качества фармацевтической продукции.

Перспективными направлениями в фармацевтической разработке лекарственных препаратов являются включение активных фармацевтических субстанций (АФС) в состав альтернативных лекарственных форм (ЛФ) и исследование новых клинико-фармакологических эффектов известных лекарственных средств, что позволяет расширить спектр действия существующих ЛС и применять их в новых схемах лечения нозологий [Домнина Ю.М. и др, 2021; Голованенко А.Л. и др., 2022; Veldman, A. et al., 2022; Романтеева Ю.В. и др., 2023]. Так, у бета-адреноблокаторов (БАБ), лекарственных средств с гипотензивным, антиаритмическим и антиангинальным действием, был обнаружен антиангиогенный эффект, заключающийся в уменьшении пролиферации эндотелиальных клеток [Пат. RU 2471500 C2, 2013]. Исследование данного механизма легло в основу разработки методов фармакотерапии бета-адреноблокаторами самых распространенных сосудистых опухолей у детей – инфантильных гемангиом (ИГ), характеризующихся кожными проявлениями [Léaute-Labrèze, C. et al., 2016; Пат. RU 2617516 C1, 2017; Поляев Ю.А. и др., 2020; Сафронов А.Д. и др., 2020; Гавеля Е.Ю. и др., 2021; Nagata, E. et al., 2022].

Инструментом расширения ассортимента отечественных лекарственных препаратов для целей прецизионной медицины является изготовление их в

аптечных организациях. Экстемпоральная рецептура решает задачи индивидуального дозирования, подбора состава ЛС и оптимальной лекарственной формы в зависимости от возраста, массы, особенностей организма пациента [Смехова И.Е. и др., 2021; Кугач В.В., 2021; Петров А.Ю. и др., 2022].

Значительный научный задел и потенциал в разработке новых ЛП представляет применение трансдермального проводника геля «Тизоль» (аквакомплекс глицеросольвата титана) в качестве химически индифферентной и биологически активной мазевой основы. Аквакомплекс глицеросольвата титана (АГТ) позволяет сохранить ЛС в составе мягкой лекарственной формы (МЛФ) в неизменном виде, усилить их фармакологическое действие и обеспечить пролонгирование терапевтического эффекта [Пат. RU 2483721 С1, 2013; Махотина М.В., 2018; Пат. RU 2720459 С1, 2020; Соколова Л.А. и др., 2021; Емельянов А.А. и др., 2021; Лосенкова С.О. и др., 2022; Федотова Ю.М. и др., 2022]. Благодаря этому, гель «Тизоль» в настоящее время широко используется в качестве основы-носителя при изготовлении мазей в условиях производственных аптек.

В XV издании Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) впервые были утверждены подходы и требования к качеству лекарственных препаратов, которые могут быть изготовлены аптечными организациями. Процесс изготовления ЛП осуществляется при наличии разработанных методик химического контроля, указанных в общих фармакопейных статьях (ОФС), фармакопейных статьях (ФС), документах в области контроля качества. Согласно положениям ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления» ГФ РФ 15 издания, исходя из номенклатуры ЛС и технического обеспечения аптечной организации, для проведения химического контроля ЛП допускается применение физико-химических методов анализа, в частности спектрофотометрии. Вследствие этого разработка универсальных, простых в исполнении и аппаратном оснащении, экспрессных, специфичных, достаточно чувствительных методик оценки качества новых мягких лекарственных форм бета-адреноблокаторов с гелем «Тизоль» представляет собой перспективное направление научных исследований.

Степень разработанности темы исследования

Научные изыскания по разработке, установлению качественного и количественного составов мягких лекарственных форм на основе транскутанного проводника гидрогеля «Тизоль» с местными анестетиками, экстрактами лекарственного растительного сырья, противомикробными, антифунгицидными и нестероидными противовоспалительными средствами нашли своё отражение в ряде патентов, монографий, диссертационных работ и научных статей [Пат. RU 2483721 С1, 2013; Илиев К.И., 2018; Пат. RU 2711643 С1, 2020; Накарякова Н.И. и др., 2021; Кобелева Т.А. и др., 2023; Анисимова Т.Г., 2023; Копылова А.И., 2023].

Технология изготовления мазей с бета-адреноблокаторами на основе гидрогеля «Тизоль» разработана научными сотрудниками ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и ООО «ОЛИМП», г. Екатеринбург. На основании официального запроса от ООО «ОЛИМП» о проведении фармацевтического анализа и исследования биодоступности перспективных составов бета-адреноблокаторов (атенолол, бетаксолола гидрохлорид, бисопролола фумарат, карведилол, метопролола тартрат, небиволола гидрохлорид, пропранолола гидрохлорид, соталола гидрохлорид) с гидрогелем «Тизоль» выбрана тема, определена цель и сформулированы задачи настоящего диссертационного исследования.

Цель и задачи

Целью настоящей работы является разработка методик установления подлинности и количественного определения бета-адреноблокаторов в комбинированных мягких лекарственных формах с гидрогелем «Тизоль».

Для реализации поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. Установить идентификационные показатели (величины молярных показателей поглощения (МПП) в минимумах и максимумах электронных спектров поглощения (ЭСП), положения экстремумов на спектрах производных второго порядка, значения молярных показателей поглощения второй производной) бета-адреноблокаторов при различных значениях рН среды и разработать методики качественного анализа изучаемых соединений в мазях на основе геля «Тизоль».

2. Произвести выбор аналитических длин волн (АДВ) и разработать универсальные методики количественного спектрофотометрического анализа бета-адреноблокаторов и БАБ в комбинациях с диклофенаком натрия (ДН) в мазях на титансодержащей основе.

3. Разработать методику количественного определения аквакомплекса глицеросольвата титана методом спектрофотометрии.

4. Осуществить оценку физико-химических характеристик (рН, фармакокинетическая активность, стабильность) мазей, содержащих бета-адреноблокаторы.

Научная новизна

1. Установлены идентификационные показатели (величины молярных показателей поглощения при минимумах и максимумах поглощения, положения экстремумов на спектрах производных второго порядка, значения МПП второй производной) и предложены специфичные методики качественного анализа атенолола, бетаксолола гидрохлорида, биспролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, небиволола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида в мазях на основе АГТ методами прямой и производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

2. Предложены и валидированы методики количественного анализа бета-адреноблокаторов в МЛФ на геле «Тизоль» способом абсолютной градуировки, а также комбинаций БАБ с диклофенаком натрия в мазях на титансодержащей основе методом Фирордта.

3. Разработана и валидирована высокочувствительная методика количественного определения аквакомплекса глицеросольвата титана в ацетатном буферном растворе (рН = 4) с использованием метода спектрофотометрии.

4. Установлены физико-химические характеристики (рН, фармакокинетическая активность, стабильность) мазей, содержащих бета-адреноблокаторы, с применением методов прямой спектрофотометрии, равновесного диализа по Кривчинскому, флуоресцентного и потенциометрического анализа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны оптимальные методики идентификации и количественного анализа бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на гидрогеле «Тизоль», которые найдут применение на этапе химического контроля в условиях производственных аптек. Полученные результаты могут быть включены в фармакопейные статьи, устанавливающие требования к качеству ЛП аптечного изготовления, в разделы «Подлинность» и «Количественное определение».

На основе проведенных исследований разработаны и опубликованы методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах» (2023 г., Приложение 2) и методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль» (2024 г., Приложение 3), одобренные методическим советом по специальности 33.05.01 «Фармация» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Рекомендации внедрены в рабочий процесс ООО «ОЛИМП», г. Екатеринбург (Приложения 4 и 5) и фармацевтических организаций Уральского федерального округа: г. Тюмень – АО Аптекарский торговый дом «Панацея» (Приложения 6 и 7); г. Екатеринбург: ООО «Городская центральная аптека» и ООО «Здоровье» (Приложения 8–11).

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты внедрены и применяются в образовательном процессе ординаторов и аспирантов ряда ВУЗов. Получены акты внедрения от Казанского, Кемеровского, Омского, Оренбургского, Тюменского и Ярославского медицинских университетов Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приложения 12–22).

Патент Российской Федерации на изобретение – подтверждение научной новизны диссертационной работы (Приложение 1).

Методология и методы диссертационного исследования

Базирующаяся на системном анализе и консолидации данных существующих научных трудов в области стандартизации и фармацевтического анализа ЛС методология диссертационного исследования включала оценку состояния степени изученности объектов исследования, постановку цели и задач, осуществление

экспериментальной работы по фармацевтическому анализу мазей с бета-адреноблокаторами. В процессе исследования применялись фармакопейные химические и физико-химические методы анализа. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием методов математической статистики в соответствии с положениями ОФС.1.1.0013 ГФ РФ XV издания. Результаты опытов были обработаны с помощью пакета прикладных программ STATISTICA и MS Office 2016.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные идентификационные показатели (величины молярных показателей поглощения при минимумах и максимумах поглощения при различных значениях pH среды, положения экстремумов на спектрах производных второго порядка, значения МПП второй производной) бета-адреноблокаторов и методики качественного анализа изучаемых ЛС в мазях, изготовленных на основе гидрогеля «Тизоль».

2. Результаты разработки и метрологической оценки методик количественного спектрофотометрического анализа атенолола, бетаксолола гидрохлорида, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, небиволола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида, соталола гидрохлорида, а также бета-адреноблокаторов в комбинациях с диклофенаком натрия, в мазях на титансодержащей основе.

3. Разработанная и валидированная методика количественного определения геля «Тизоль» в ацетатном буферном растворе (pH = 4).

4. Результаты оценки физико-химических характеристик (pH, фармакокинетическая активность и стабильность) мягких лекарственных форм с бета-адреноблокаторами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных выводов и положений, выдвинутых в рамках диссертационного исследования, подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием сертифицированных приборов и оборудования и применения современных фармакопейных методов исследования.

Полученные результаты подвергнуты анализу с применением методов математической статистики и валидационной оценки, соответствующих стандартам и требованиям Государственной фармакопеи РФ XV издания.

Ключевые аспекты работы и результаты исследования доложены на региональной научно-практической конференции «Новые векторы развития науки и техники в Тюменской области», Тюмень, 2022; VI международной научно-практической конференции «Мировая наука 2022. Проблемы и перспективы развития. Международные коммуникации», Саратов, 2022; международном научно-исследовательском конкурсе «Молодой учёный года 2022», Пенза, 2022; международной научной конференции «Теоретические и практические аспекты развития науки в современном мире», Санкт-Петербург, 2023; всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки», Тюмень, 2022, 2023.

Личный вклад автора

Автором на разных этапах теоретических и экспериментальных исследований выполнен комплексный анализ и синтез данных нормативных документов и научной литературы по теме диссертационной работы, лично проведены аналитические виды работ, разработаны методики фармацевтического анализа бета-адреноблокаторов в комбинированных мазях, изготовленных на основе АГТ, проанализированы, статистически обработаны, валидированы и интерпретированы полученные результаты.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование проведено в соответствии с научным планом кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (ОГРН 1027200835859).

Соответствие паспорту научной специальности

Основные научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пункту 3 паспорта научной специальности.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 26 печатных работ, из них 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получен 1 патент на изобретение и опубликована 1 монография.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 176 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 35 таблицами и 34 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), результатов экспериментальной части (главы 3-5), выводов, списка литературы из 174 источников, из которых 54 – на иностранном языке, и приложений.

В первой главе представлен обзор актуальных исследований, посвященных вопросу фармацевтического анализа бета-адреноблокаторов в субстанциях и лекарственных препаратах. В главе 2 детально описаны объекты, оборудование, приборы, химические реактивы и методы, используемые в рамках диссертационной работы. Третья глава посвящена разработке методик подтверждения подлинности мазей бета-адреноблокаторов методами прямой и производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. Глава 4 содержит обоснование условий проведения количественного спектрофотометрического анализа объектов исследования и результаты оценки содержания бета-адреноблокаторов в двух- и трехкомпонентных мазях и геля «Тизоль» с использованием разработанных методик. В главе 5 приведены результаты исследования физико-химических характеристик (рН, фармакокинетическая активность, стабильность) мягких лекарственных форм бета-адреноблокаторов.

Благодарность

Автор выражает огромную благодарность и глубочайшую признательность профессору, доктору фармацевтических наук Кобелевой Татьяне Алексеевне за научное руководство и профессору, доктору фармацевтических наук Сичко Алику Ивановичу за наставничество, ценные советы и конструктивные замечания при выполнении диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В СУБСТАНЦИЯХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные позиции бета-адреноблокаторов в разработке лекарственных препаратов для лечения сосудистых новообразований

В 1948 году Raymond P. Ahlquist впервые классифицировал адренергические рецепторы (АР) на α -адренорецепторы (стимулирующие) и β -адренорецепторы (ингибирующие) в соответствии с их функциональными эффектами на сосудистый тонус: вазоконстрикция и вазодилатация соответственно [122]. Через 10 лет С.Е. Powell и I.H. Slater синтезировали дихлоризопротеренол (1-(3,4-дихлорфенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид) – хлорированное производное изопреналина (1-(3,4-дигидроксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид). Молекула конкурировала с эндогенными катехоламинами за домен связывания на β -адренорецепторах, что приводило к ослаблению позитивных инотропного и хронотропного эффектов медиаторов [162]. Однако первый бета-адреноблокатор имел выраженную внутреннюю симпатомиметическую активность, что препятствовало его использованию в медицинской практике.

Клиническое применение бета-адреноблокаторов началось в 1964 году после синтеза пропранолола – неселективного высоколипофильного бета-адреноблокатора – под руководством Джеймса Уайта Блэка [126], за что шотландский фармаколог был удостоен Нобелевской премии по медицине (1988).

В 1967 году Lands и его коллеги провели детальное исследование бета-адренорецепторов, классифицировав их на β_1 -АР и β_2 -АР [148]. И в 1973 году на основе структуры первого β_1 -селективного БАБ практолола (N-[4-[2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси]фенил]ацетамид) [135] был синтезирован атенолол (А.М. Barrett и др.) [125], а на основе алпренолола (1-(пропан-2-иламино)-3-(2-проп-2-енилфенокси)пропан-2-ол) – метопролол (В. Ablad и др.) [121]. В 1988 году А. Van de Water с коллегами успешно осуществил синтез небиволола, который является уникальным антагонистом бета-адренорецепторов, способным модулировать высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора [172].

Michael R. Bristow в 1998 году предложил классификацию бета-адреноблокаторов:

- 1 поколение (неселективные БАБ): пропранолол, тимолол;
- 2 поколение (β_1 -селективные БАБ): атенолол, бисопролол, метопролол;
- 3 поколение (БАБ с вазодилатирующими свойствами): буциндолол, карведилол, небиволол [127].

Современная классификация бета-адреноблокаторов [67] дополнена представителями неселективных БАБ (окспренолол, пиндолол, надолол, соталол) и β_1 -селективных БАБ (ацебутолол, бетаксолол, эсмолол, проксодолол, талинолол).

По состоянию на 15 января 2024 года на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 10 международных непатентованных наименований бета-адреноблокаторов (атенолол, бисопролол, бетаксолол, метопролол, карведилол, пропранолол, небиволол, соталол, тимолол, эсмолол), для которых насчитывается более 180 торговых наименований [20]. Ассортимент включает ЛП отечественного и зарубежного производства различных форм выпуска для перорального, парентерального и местного применения: таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, капли глазные, раствор для внутривенного введения, раствор для инфузий и раствор для приема внутрь.

За последние 60 лет бета-адреноблокаторы стали надежным инструментом фармакотерапии, особенно при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования подтверждают их высокую эффективность при различных формах ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и тахиаритмиях [137,161]. Однако в настоящее время исследуются новые терапевтические возможности бета-адреноблокаторов за пределами сердечно-сосудистой системы. Это включает использование БАБ для лечения приступов мигрени [131,140], глаукомы [130,141], эссенциального тремора [169,170], опухолей эпителиального происхождения (рак яичника, меланома, рак молочной железы) [133,138,139,167], доброкачественных новообразований кожи (пиогенная гранулема, инфантильная гемангиома) [132,146,151,156,168].

Инфантильная гемангиома, известная также как детская, младенческая, ювенильная или врожденная гемангиома, представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из самостоятельно инволюционирующих эндотелиальных клеток пролиферирующих сосудов и возникающую на стадии эмбрионального развития [92]. Согласно исследованиям, гиперплазия кровеносных сосудов выявляется у 3-10 % новорожденных и обычно диагностируется непосредственно после рождения (93 %) или в первые месяцы жизни [123,152,155,166]. Элементы ИГ могут появляться на любом участке тела, однако наиболее часто они образуются на коже верхней части: голове, лице и шее [50,63]. В начальной стадии гемангиомы могут проявляться как пятна на кожных покровах или слизистых оболочках от бледно-розового до ярко-красного цвета. При прогрессировании опухоли они могут увеличиваться в размере и приобретать выпуклую форму [102].

Отсутствие наблюдения и своевременного назначения лечения может иметь серьезные последствия для жизни пациента, включая изъязвления (в 10-20 % случаев), поражения глаз (синдром «ленивого» глаза в 40-60 % случаев), стеноз трахеи и бронхов [97,160]. Развитие ИГ связано с повышенным риском возникновения эстетических нарушений, что в свою очередь вызывает психологическое напряжение у детей и родителей [144,174].

Патогенез инфантильных гемангиом до сих пор не до конца изучен, однако установлено, что основным механизмом их образования лежит дисбалансированное активирование процесса ангиогенеза, что приводит к высокой пролиферативной активности сосудов и появлению сосудистого новообразования [13,26].

Группа французских ученых во главе с Léauté-Labrèze С. в 2008 году впервые обнаружила, что неселективный бета-адреноблокатор пропранолол способен ингибировать рост инфантильных капиллярных гемангиом [149]. Обоснованность применения БАБ складывается из нескольких механизмов: вазоконстрикция, снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF), а также инициирование процесса апоптоза эндотелиальных клеток капилляров. В результате этих процессов прекращаются

рост и пролиферация ангиоцитов, и гемангиома подвергается обратному развитию (инволюции).

Демонстрация терапевтического потенциала пропранолола в отношении инфантильных гемангиом стимулировала проведение дальнейших исследований в данной области [17,83,134]. В 2013 году был опубликован патент RU 2471500 C2, где в качестве агентов антиангиогенного действия предложены следующие бета-адреноблокаторы: ацебутолол, алпренолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, буциндолол, картеолол, карведилол, левобунолол, лабеталол, медроксолол, метипранолол, мепиндолол, метопролол, небиволол, надолол, окспренолол, пиндолол, пенбутолол, пропафенон, пропранолол, соталол, тимолол, эсмолол, целипролол [79].

Лекарственный препарат Гемангиол® (раствор для приема внутрь, действующее вещество – пропранолола гидрохлорид) является единственным препаратом β -адреноблокаторов, включенным в Государственный реестр лекарственных средств, показанием к применению которого является инфантильная гемангиома (производитель – Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция) [20,48]. Лечение Гемангиолом® приобрело статус нового стандарта терапии ИГ как в России, так и в мировой практике [64,150].

В последние десятилетия для целей персонифицированной медицины разрабатываются ЛП, основанные на выявленных новых клинико-фармакологических эффектах известных лекарственных средств [18,25,98,112, 113,173], поэтому в настоящее время активно проводятся исследования топических фармацевтических композиций на основе БАБ в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения ИГ. Наружное или местное применение ЛП БАБ обычно используется для лечения небольших, поверхностных гемангиом или у пациентов, у которых системная терапия нежелательна или противопоказана. Успешно применяются мази и кремы с различными концентрациями пропранолола (0,1 %, 1 %, 3 %, 5 %). Научные исследования подтверждают, что местное использование пропранолола способствует прекращению роста инфантильной гемангиомы и регрессу поражения [145,159,165]. Применение 0,5 % раствора

тимолола малеата также показало остановку пролиферации и индукцию ранней инволюции при лечении поверхностной ИГ [143,158]. Исследованы эффекты местного бетаксолола на сосудистые опухоли [153].

В рамках совместной работы сотрудников клиники детской хирургии и профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой детской хирургии Уральского государственного медицинского университета Цап Н.А. был разработан инновационный метод локального антиангиогенного воздействия на аномальную сосудистую сеть ИГ. В 2021 году были представлены результаты четырехлетнего исследования, в котором приняли участие 57 детей с клиническими признаками данного заболевания, выявленного при рождении или в первый год жизни.

В ходе применения разработанного алгоритма лечения фармацевтическая композиция, содержащая пропранолол в гидрогеле «Тизоль», наносилась 6-8 раз в сутки на пораженную область тонким слоем. За счет блокады процесса пролиферации эндотелиальных клеток прекращался прогрессирующий рост гемангиомы, что способствовало её более ранней инволюции [94]. Исследование показало, что сроки регресса ИГ варьировались от 5 до 16 месяцев. В 85 % случаев наблюдался устойчивый клинический регресс.

Технология консервативного лечения ИГ с использованием пропранолола в геле «Тизоль» является эффективным и безопасным методом лечения, который имеет ряд значительных преимуществ в сравнении с другими подходами. Процедура выполняется на амбулаторном уровне, легко осваивается родителями, не вызывает дискомфорта у ребенка и не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.

На основе проведенного анализа научной литературы выявлено, что бета-адреноблокаторы представляют собой перспективную группу лекарственных средств для фармацевтической разработки новых мягких лекарственных форм антиангиогенного действия.

1.2. Потенциал геля «Тизоль» в разработке новых мягких лекарственных форм

В настоящее время проводятся активные исследования свойств элементсодержащих глицерогидрогелей в качестве перспективных носителей активных фармацевтических субстанций в мягких лекарственных формах. Сочетание особенностей гидрофильных основ и транскутанных проводников (пенетрантов) является главным преимуществом таких гидрогелей [24,76,100]. Одним из наиболее изученных представителей является лекарственный препарат отечественного производства в форме геля для местного и наружного применения «Тизоль» (аквакомплекс глицеросольвата титана), выпускаемый предприятием ООО «ОЛИМП» в г. Екатеринбурге и активно применяемый в качестве основы при изготовлении мазей в условиях производственных аптек [49,66,91,104].

Аквакомплекс глицеросольвата титана является органическим металлокомплексным соединением, включающим четырехвалентный атом титана в качестве комплексообразующего центра для пропан-1,2,3-триола и воды [73]. Данное взаимодействие приводит к формированию гелевой структуры, которая в свою очередь обуславливает ряд преимущественных характеристик ЛП «Тизоль» как мазевой основы [28,29,71,85,105]:

1. Образование трансдермальной терапевтической системы с АФС, обеспечивающей целенаправленную доставку ЛС путем глубокого проникновения через кожу и слизистые оболочки;
2. Усиление фармакологического действия ЛС за счет создания высокой локальной концентрации, достижение продолжительного терапевтического эффекта;
3. Собственное фармакотерапевтическое действие, включающее дегидратирующее, местное анальгезирующее, противовоспалительное, противозудное, противомикробное, противоотечное, регенерирующее и увлажняющее свойства;
4. Устойчивость к свету, воздуху, влаге, микроорганизмам и температурным воздействиям;

5. Химическая индифферентность, позволяющая сочетать основу с АФС различного химического строения и обеспечивающая стабильность МЛФ в процессе хранения.

Использование свойства геля «Тизоль» как высокоэффективного проводника ЛС представляет собой перспективное направление в разработке новых МЛФ. В настоящее время широко применяются ЛП на основе АГТ в различных областях медицины, таких как дерматология [23], стоматология [27,114], хирургия [84,115], онкология [40], гинекология [86], патологии мочеполовой системы [80], проктологические нозологии [81].

АГТ предложен в качестве средства для активного транспорта в фотодинамической и лучевой терапии [87,88], а также в люминесцентной диагностике патологических изменений кожи и слизистых оболочек [82].

Результаты исследований фармакокинетических и фармакодинамических характеристик АГТ подтверждают значительную полноту и скорость высвобождения активных фармацевтических субстанций, включенных в гель «Тизоль» [35,39,54,61].

Для проведения оценки качества новых лекарственных композиций, изготовленных с использованием металлокомплексной гелевой основы, научными сотрудниками в области фармации и медицины изучаются физико-химические свойства МЛФ, разрабатываются методы идентификации и количественного определения компонентов ЛП [3,8,46,55,56,60,77,90].

Результаты анализа литературных источников свидетельствуют о перспективности использования геля «Тизоль» (аквакомплекса глицеросольвата титана) в фармацевтической разработке мягких лекарственных форм для эффективной местной и наружной фармакотерапии.

1.3. Качественный анализ бета-адреноблокаторов

Анализ научной литературы и нормативных документов, включая Государственную Фармакопею Российской Федерации XV издания (ГФ РФ), зарубежные современные фармакопеи (Британская фармакопея (ВР 2022), Европейская фармакопея 10.0 (Ph. Eur. 10.0) и Фармакопея Соединенных Штатов

(USP 43)), позволил определить, что для идентификации бета-адреноблокаторов в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах применяются химические, физические и физико-химические методы контроля.

1.3.1. Идентификация исследуемых соединений в фармацевтических субстанциях

При проведении обзора фармакопейных статей (ГФ РФ 15 издания) и монографий (mon.) (Ph. Eur. 10.0, ВР 2022, USP 43) на фармацевтические субстанции бета-адреноблокаторов было установлено, что для идентификации АФС применяются следующие физико-химические методы: спектрометрия в инфракрасной области (ИК-спектроскопия), спектрофотометрия в УФ-области (УФ-спектрофотометрия), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и тонкослойная хроматография (ТСХ).

ГФ РФ XV издания регламентирован метод ИК-спектроскопии (ОФС.1.2.1.1.0002 «Спектрометрия в средней инфракрасной области») для подтверждения подлинности АФС атенолола (ФС.2.1.0059), бисопролола fumarата (ФС.2.1.0071), карведилола (ФС.2.1.0433), метопролола сукцината (ФС.2.1.0134), метопролола тартрата (ФС.2.1.0135), пропранолола гидрохлорида (ФС.2.1.0170) и соталола (ФС.2.1.0573). ИК-спектр фармацевтической субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в диапазоне от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца [19]. Европейской фармакопеей 10.0 рекомендуется метод ИК-спектроскопии для установления подлинности субстанции бетаксолола гидрохлорида.

Для идентификации бета-адреноблокаторов осуществляется определение температуры плавления ($t_{\text{пл}}$): атенолол ($t_{\text{пл}} = 152\text{-}155^\circ \text{C}$), бетаксолола гидрохлорид ($t_{\text{пл}} = 113\text{-}117^\circ \text{C}$) и пропранолола гидрохлорид ($t_{\text{пл}} = 163\text{-}166^\circ \text{C}$) [136].

Хроматографированием в тонком слое сорбента (Ph. Eur. 10.0) проводится качественный анализ фармацевтических субстанций атенолола (mon. 0703), бетаксолола (mon. 1072) и пропранолола (mon. 0568). После сушки на воздухе (атенолол и бетаксолол) или в сушильном шкафу при 100-105° C (пропранолол)

определяется соответствие основного пятна стандартного образца и исследуемого образца в УФ-лучах диапазона С (атенолол и бетаксолол), в видимом свете после реакции с ванилином (бетаксолол) или анисовым альдегидом (пропранолол) при нагревании ($t = 100-105^{\circ} \text{C}$). В качестве стационарной фазы предлагается использование ТСХ пластин со слоем силикагеля F_{254} силанизированного (атенолол), силикагеля F_{254} октадецилсилильного (бетаксолол) и силикагеля G (пропранолол). Подвижными фазами (ПФ) выступают смеси аммиака концентрированного–метанола 1:99 (атенолол, пропранолол) и кислоты хлорной–метанола–воды 0,5:50:50 (бетаксолол).

Для проведения разделения и идентификации бетаксолола, атенолола, метопролола, бисопролола, пропранолола и талинолола с использованием метода тонкослойного хроматографического анализа на пластинках «Сорбфил ПТСХ-А-УФ» Кокориной Н.О. были разработаны системы растворителей и определены хромогенные проявляющие реагенты. Пропранолол при воздействии серной кислоты концентрированной проявляется в виде пятна оранжевого цвета с зеленым ободком, переходящего в зеленый цвет, с азотной кислотой концентрированной – в виде пятна зеленого цвета, переходящего в желтый. Реактивом Драгендорфа исследуемые БАБ определяются в виде пятен коричневого цвета, раствором калия перманганата 2 % – желтого цвета на розовом фоне [59]. Реактивом Фреде и Марки выявляются бисопролол (сиреневый цвет пятна), бетаксолол (бежевый), пропранолол (коричневый, переходящий в зеленый). Реактивом Манделина в виде пятна сиреневого цвета обнаруживаются метопролол (предел обнаружения – 1 мкг/мл) и талинолол (3 мкг/мл), серо-сиреневого – атенолол (1 мкг/мл), зеленого – пропранолол (1 мкг/мл), малинового – бисопролол (1 мкг/мл). Бетаксолол проявляется этим реагентом как пятно сиреневого цвета, переходящего в оранжевый, затем в коричневый (3 мкг/мл). Реактивом Либермана проявляются БАБ: атенолол (пятно серо-сиреневого цвета, предел обнаружения – 5 мкг/мл), бетаксолол (кирпично-коричневый, 10 мкг/мл), метопролол (сиреневый, 3 мкг/мл), пропранолол (зеленый, 1 мкг/мл), бисопролол (малиновый, 3 мкг/мл), талинолол (сиреневый, переходящий в желтый, 5 мкг/мл). Последние два реактива были

определены как наиболее информативные для исследования бета-адреноблокаторов.

В исследованиях атенолола, бисопролола и карведилола Онучак Л.А. и др. предлагают методы нормально-фазовой ТСХ и обращенно-фазовой ТСХ с денситометрическим детектированием [78].

Фармацевтический анализ субстанций бетаксолола гидрохлорида, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида проводится методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями монографий [171].

В работе Кокориной Н.О. было проведено исследование некоторых бета-адреноблокаторов с использованием метода обращенно-фазовой ВЭЖХ на микроколоночном хроматографе «Миличром А-02» с ультрафиолетовым детектором на колонке с сорбентом Nucleosil C18. В результате опытов было установлено время удерживания (t_R) для атенолола ($t_R = 5,85$ мин), бетаксолола ($t_R = 10,13$ мин), бисопролола ($t_R = 9,76$ мин), метопролола ($t_R = 8,53$ мин), пропранолола ($t_R = 10,30$ мин), талинолола ($t_R = 10,04$ мин), тимолола ($t_R = 7,94$ мин) [59]. Методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке с октадецилсиликагелем проводится анализ карведилола (ПФ – фосфатный буферный раствор (pH = 2,25)–ацетонитрил состава 50:50 % об. [78].

Согласно ГФ РФ XV издания идентификацию атенолола, бисопролола фумарата и пропранолола гидрохлорида проводят методом спектрофотометрии в УФ-области (ОФС.1.2.1.1.0003). Спектр поглощения 0,01 мг/мл раствора атенолола (0,02 мг/мл раствора пропранолола и 0,1 мг/мл раствора бисопролола) в метаноле должен иметь максимум поглощения при 275 нм и 282 нм (для пропранолола – максимумы при 290 нм, 306 нм и 319 нм, для бисопролола – $\lambda_{\max} = 222$ нм) [19]. Отношение оптических плотностей при экстремумах атенолола (A_{275}/A_{282}) должно быть от 1,15 до 1,20.

Фармацевтические субстанции бетаксолола, пропранолола и соталола являются гидрохлоридами, поэтому дают положительную реакцию на хлорид-ионы (ГФ РФ XV, Ph. Eur. 10.0). Используются также химические реакции с

реактивами Либермана, Марки, Манделина, серной кислотой концентрированной, раствором железа (III) хлорида [129].

1.3.2. Идентификация бета-адреноблокаторов в лекарственных формах

Подтверждение подлинности метопролола тартрата в таблетках и растворе для инъекций проводится по времени удерживания основных пиков хроматограмм, полученных на жидкостном хроматографе высокого давления (ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография») с УФ-спектрофотометрическим детектором (280 нм). В качестве подвижной фазы выступает триэтиламин–фосфорная кислота–уксусная кислота безводная–ацетонитрил–раствор аммония ацетата 0,48 % 2:3:10:146:810 [19]. Время удерживания метопролола составляет 7 минут.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ-детектированием является ведущим методом качественного анализа таблеток бисопролола и карведилола, суспензии метопролола, глазных капель бетаксолола гидрохлорида, комбинированного препарата атенолола и хлорталидона в форме таблеток (Co-tenidone) [128].

В Фармакопее Соединенных Штатов приведены методики подтверждения качественного состава таблеток соталола и бетаксолола, растворов для инъекций и таблеток атенолола и пропранолола, таблеток с пролонгированным высвобождением метопролола сукцината, комбинированных препаратов гидрохлортиазида с бисопролола фумаратом и метопролола тартратом в форме таблеток методом жидкостной хроматографии высокого давления.

Стрилец О.П. была разработана методика идентификации бисопролола в комбинированных таблетках методом ВЭЖХ [106].

Анализ ИК-спектров используется для идентификации пропранолола гидрохлорида, метопролола тартрата и атенолола в растворах для инъекций и таблетках, пропранолола в растворе для приема внутрь, карведилола в таблетках [128].

Качественный анализ методом ТСХ проводится для глазных капель бетаксолола, таблеток бисопролола, метопролола тартрата и соталола. При

использовании хроматографических пластинок Silica gel 60 GF₂₅₄ для идентификации атенолола в комбинации с хлорталидоном в таблетках в качестве подвижной фазы используют смесь 18 М раствора аммиака и бутанола-1 (соотношение 30:150), пропранолола в капсулах с пролонгированным высвобождением – 18 М раствор аммиака и метанол (1:99), соталола в растворе для инъекций – метанол и хлороформ (30:70) в соответствии с рекомендациями Британской фармакопеи.

Кабинова Л.Р. и ее коллеги предлагают новый подход к идентификации лекарственных препаратов атенолола, используя вольтамперометрическую мультисенсорную систему (МСС) на основе стеклоуглеродных электродов (СУЭ), модифицированных полифталидилиденфлуореном и полифталидилидендифенилом, так называемыми «умными» полимерами [51]. Исследователями также показана возможность использования вольтамперометрических сенсоров на основе СУЭ, модифицированных композитами полиэлектролитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов для электрохимического определения энантиомеров пропранолола и атенолола [52,119]. Зильберг Р.А. рассмотрены возможности вольтамперометрии с использованием вольтамперометрической МСС типа «электронный язык» на основе модифицированных полиарилфталидами СУЭ для идентификации бисопролола в таблетках и ЛФ пропранолола [41,42]. Циклическая вольтамперометрия используется в анализе ЛП карведилола и тимолола с пределами обнаружения 0,10 мкг/мл и 1,58 нг/мл соответственно [6].

Ивановой В.Э., Жиликовой Е.Т. и Сазоновой В.Е. для определения бетаксолола гидрохлорида в комбинированных глазных каплях с таурином методом тонкослойной хроматографии разработана система растворителей (толуол–изопропиловый эфир–раствор аммиака 25 % в соотношении 5:4:1), детектирование производится под действием ультрафиолетового излучения с длиной волны 254 нм [43,44]. Авторами также проводились спектрофотометрические исследования биофармацевтических показателей глазных капель бетаксолола методом Л. Крувчинского [45].

Испытание на подлинность метопролола тартрата в растворе для инъекций (таблетках) по ГФ РФ XV издания проводится путем сравнения электронного спектра поглощения испытуемого водного раствора метопролола с концентрацией 0,15 мг/мл (раствора с концентрацией 0,1 мг/мл, приготовленного из одной таблетки в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты) со спектром раствора стандартного образца метопролола тартрата.

Согласно ВР 2022 спектр поглощения щелочного раствора соталола гидрохлорида из таблеток и раствора для инъекций должен иметь один максимум ($\lambda_{\max} = 249$ нм). Для раствора пролонгированных капсул пропранолола в метаноле при длинах волн 290 и 319 нм установлены максимумы поглощения, а также плечо при 306 нм [128].

Требования USP 43 предъявляются к оценке качественного состава таблеток метопролола, бетаксолола, карведилола и раствора для инъекций метопролола методом спектрофотометрии в УФ-области.

1.4. Количественный анализ бета-адреноблокаторов

Для количественной оценки бета-адреноблокаторов в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах применяются титриметрические (титрование в среде неводных растворителей, алкалиметрическое титрование) и физико-химические методы анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-спектрофотометрия).

1.4.1. Количественное определение бета-адреноблокаторов в фармацевтических субстанциях

Количественное определение атенолола, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола сукцината и метопролола тартрата, проявляющих слабые основные свойства, согласно требованиям ГФ РФ XV издания проводят методом ацидиметрического титрования в неводной среде, используя в качестве растворителя уксусную кислоту безводную (смесь муравьиной кислоты безводной и уксусного ангидрида в соотношении 1:4 при анализе соталола). Титрантом

служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, точка эквивалентности определяется потенциометрически.

Методом потенциометрической алкаиметрии по Европейской фармакопее 10.0 проводится анализ бетаксолола гидрохлорида и пропранолола гидрохлорида. В качестве титранта используют 0,1 М раствор натрия гидроксида, растворитель – спирт этиловый 96 %.

По ГФ РФ XV издания биспролол в фармацевтической субстанции определяют титриметрически по фумаровой кислоте (растворитель – этанол, титрант – 0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида).

Фармакопея Соединенных Штатов 2020 предлагает метод ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием для анализа содержания АФС атенолола, бетаксолола гидрохлорида, биспролола фумарата, карведилола, метопролола сулцината, метопролола тартрата, пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида.

Разработан спектрофлуориметрический метод анализа атенолола, основанный на тушащем действии ЛС на фотолюминесценцию наночастиц золота при длине волны 705 нм. Предел обнаружения и предел количественного определения атенолола составили 0,87 и 2,64 мг/мл соответственно [124].

Описан метод УФ-фотолизного разложения небиволола, с помощью которого фторорганическое вещество превращают в свободный фторид-ион, определяемый спектрофотометрическим методом на основе обесцвечивания Zr-ксиленолового комплекса оранжевого цвета [157].

Известны способы количественного определения бетаксолола методом прямой УФ-спектрофотометрии в нейтральной и сильнокислой средах с регистрацией оптической плотности при длине волны 274 нм (растворитель – вода очищенная) и длинах волн 221 нм, 274 нм, 280 нм (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты) [32].

1.4.2. Анализ бета-адреноблокаторов в лекарственных формах

ГФ РФ XV издания предлагает проводить определение содержания метопролола тартрата в таблетках с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в области $\lambda = 280$ нм. В качестве подвижной фазы применяется смесь, указанная в разделе 1.3.2.

Количественный анализ по методикам ВЭЖХ-определения Британской Фармакопеи проводят с применением УФ-детектора для таблеток Co-tenidone ($\lambda = 275$ нм), глазных капель бетаксолола гидрохлорида ($\lambda = 220$ нм), таблеток бисопролола фумарата ($\lambda = 225$ нм) и карведилола ($\lambda = 285$ нм), раствора для приема внутрь пропранолола гидрохлорида ($\lambda = 292$ нм).

Фармакопеей США в качестве аналитического метода, используемого для исследования лекарственных форм бета-адреноблокаторов, регламентирована исключительно высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовой детекцией. Данный подход используется для анализа ЛФ БАБ:

- ателолола: таблетки ($\lambda = 226$ нм), раствор для инъекций ($\lambda = 275$ нм), суспензия (ПФ – ацетонитрил и фосфатный буферный раствор (pH = 3,0) 15:85, $\lambda = 227$ нм) [171];
- бетаксолола гидрохлорида: таблетки (ПФ – ацетонитрил, метанол и фосфатный буферный раствор (pH = 3,0) 175:175:650, $\lambda = 222$ нм);
- бисопролола фумарата: комбинация с гидрохлоротиазидом в таблетках ($\lambda = 225$ нм);
- метопролола тартрата: раствор для приема внутрь, таблетки, раствор для инъекций и суспензия ($\lambda = 254$ нм), комбинация с гидрохлоротиазидом в таблетках ($\lambda = 223$ нм);
- метопролола сукцината: таблетки пролонгированного действия (ПФ – ацетонитрил и фосфатный буферный раствор (pH = 3,0) 250:750, $\lambda = 280$ нм);
- пропранолола гидрохлорида: раствор для инъекций и таблетки ($\lambda = 290$ нм), комбинация с гидрохлоротиазидом в форме таблеток (ПФ – метанол и фосфатный буферный раствор (pH = 2,5±0,1) 150:850, $\lambda = 270$ нм), капсулы с

пролонгированным высвобождением (ПФ – ацетонитрил и буферный раствор калия фосфата моноосновного 7:13, $\lambda = 220$ нм);

- соталола гидрохлорида: таблетки ($\lambda = 238$ нм), суспензия для приема внутрь (ПФ – смесь (рН = 3,2) ацетонитрила и раствора 5 мМ октансульфокислоты (25:75), $\lambda = 235$ нм).

Метод ВЭЖХ в сочетании с флуоресцентным детектированием позволяет количественно определять комбинацию атенолола и гидрохлоротиазида в таблетках. В качестве ПФ используется смесь спирта этилового и калия дигидрофосфата (рН = 3) 65:35. Для атенолола определено положение максимума флуоресценции при длинах волн возбуждения 230 и 310 нм [142].

Для количественного определения пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида предлагается использовать метод кондуктометрического титрования. В качестве титранта применяется раствор серебра нитрата [72].

Фармакопея Великобритании помимо ВЭЖХ-методик предлагает также методики спектрофотометрического количественного определения бета-адреноблокаторов. При анализе атенолола в таблетках и растворе для инъекций измеряется абсорбция метанольных растворов, содержащих 0,01 % атенолола, в максимуме при длине волны 275 нм (величина удельного показателя поглощения $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ составляет 53,7). Количественное определение раствора для инъекций и таблеток соталола выполняется путем измерения оптической плотности щелочных 0,001 % растворов в экстремальной точке ($\lambda_{\text{max}} = 249$ нм, $A_{1\text{ см}}^{1\%} = 480$, раствор сравнения – 1 М раствор натрия гидроксида). Для количественной оценки действующих компонентов в капсулах пропранолола пролонгированных, растворе для инъекций и таблетках измеряют абсорбцию метанольных растворов ($C = 0,02$ – $0,04$ мг/мл) при 290 нм ($A_{1\text{ см}}^{1\%} = 206$). Метопролол в таблетках и таблетках с пролонгированным высвобождением количественно определяют способом сравнения со стандартом, измеряя оптическую плотность 0,015 % растворов в абсолютном этаноле при 274 нм.

Для количественного определения метопролола тартрата в растворе для инъекций согласно ГФ РФ XV издания проводится регистрация оптической плотности в максимуме поглощения ($\lambda_{\max} = 274$ нм) (раствор сравнения – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты). Якушевым В.А. проведены биофармацевтические исследования таблеток метопролола сукцината при $\lambda_{\max} = 222$ нм (оптический образец сравнения – фосфатный буферный раствор $\text{pH} = 6,8$) [118].

Вислоус О.А. с соавторами разработала способ количественного спектрофотометрического определения атенолола в комбинированном лекарственном препарате «Тонорма», основанный на реакции гидролитического расщепления амидной группы атенолола, образования производного гидроксамовой кислоты, а затем гидроксамата железа (III). Измерение оптической плотности окрашенного соединения производилось при $\lambda = 500$ нм [15]. Жеребцовой Е.Ю. с коллегами разработана методика количественного анализа лекарственного препарата Тенорик® (атенолол+хлорталидон). Для разделения ЭСП ЛС между собой применялся 5 % раствор магния сульфата, в качестве растворителя – 0,01 М раствор серной кислоты [31].

Известен спектрофотометрический метод количественного определения карведилола в таблетках, основанный на образовании ионно-парного комплекса с тетрабром-м-крезол-сульфоталеином в хлороформе [107]. Количественно бисопролол в таблетках определяется методом спектрофотометрии при длине волны 224 нм (среда растворения – вода очищенная) [34] или $\lambda = 273$ нм (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты) [47]. Разработана методика спектрофотометрического определения метопролола в видимой области спектра, основанная на реакции бета-адреноблокатора с бромкрезоловым пурпурным в ацетоне с образованием окрашенного продукта с максимумом светопоглощения при 399 нм [33]. Методом дифференциальной спектрофотометрии определяют бисопролол [163] и атенолол [147] в комбинированных таблетированных ЛФ.

Посредством анализа существующих методов контроля качества бета-адреноблокаторов в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах было

установлено, что наиболее распространенными методами считаются высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрофотометрия в ультрафиолетовой области.

Метод ВЭЖХ предлагает широкий аналитический потенциал, благодаря своей универсальности, высокой чувствительности, селективности и точности. Однако для применения данного метода необходима трудоемкая и многоэтапная подготовка образцов, а также использование летучих высокотоксичных органических растворителей. Кроме того, разработка методик и проведение анализа требуют значительных временных и финансовых затрат, а также наличия высококвалифицированного персонала для эксплуатации и технического обслуживания оборудования [4,30,62,74]. Недостатки данного метода ограничивают его применение в небольших лабораториях, включая контрольно-аналитические кабинеты в производственных аптеках, или лабораториях с ограниченным бюджетом.

УФ-спектрофотометрия представляет собой универсальный инструмент для анализа органических соединений различных химических классов. Метод характеризуется высокой чувствительностью, достаточной селективностью и специфичностью. В отличие от ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия обладает высокой скоростью измерения и низкой стоимостью оборудования, что делает её более доступной для проведения исследований. Простота метода снижает потребность в дорогостоящих расходных материалах, что еще больше способствует его экономической эффективности [5,68,99,108,110]. Согласно положениям ОФС.1.8.0001 ГФ РФ 15 издания метод спектрофотометрии предлагается для проведения химического контроля ЛП аптечного изготовления [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1

1. Проведенный анализ данных научной литературы показал, что бета-адреноблокаторы представляют собой группу лекарственных средств, которые помимо гипотензивного, антиангинального и антиаритмического действия также обладают антиангиогенным эффектом, основанным на блокировании действия фактора роста кровеносных сосудов. Исследования показывают, что включение

бета-адреноблокаторов в высокоэффективный проводник лекарственных средств – гель «Тизоль» (аквакомплекс глицеросольвата титана) – может быть перспективным вариантом фармацевтической разработки лекарственных препаратов для лечения инфантильных гемангиом.

2. Результаты обзора научной российской и зарубежной литературы демонстрируют широкое применение методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии в ультрафиолетовой области для качественного и количественного анализа бета-адреноблокаторов в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах.

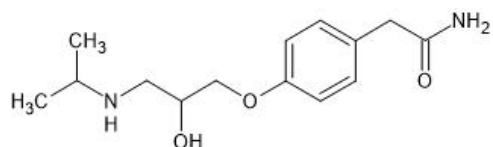
3. Для разработки универсальных и специфических методик контроля качества мазей, содержащих бета-адреноблокаторы, на основе гидрогеля «Тизоль» представляется перспективным применение метода спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, характеризующегося высокой чувствительностью и достаточной селективностью. Спектрофотометрический метод анализа рекомендован Государственной Фармакопеей РФ XV издания для химического контроля лекарственных препаратов аптечного изготовления.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

На основании литературного обзора для проведения исследования были отобраны активные фармацевтические субстанции из группы бета-адреноблокаторов, которые соответствуют требованиям, изложенным в частных фармакопейных статьях ГФ РФ XV издания и монографиях Европейской Фармакопеи 10.0.

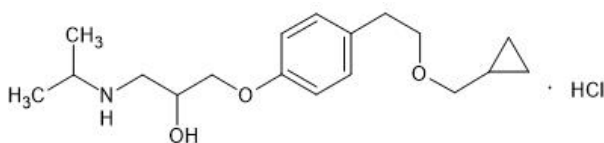
Атенолол (Atenololum, CAS № 29122-68-7) (ГФ XV, ФС.2.1.0059), субстанция производства Ипка Лабораториз Лимитед, Индия (серия 21124A2RП).



2-{4-[(2RS)-2-гидрокси-3-[(пропан-2-иламино)пропокси]фенил}ацетамид, молекулярная формула: $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

Белый или почти белый порошок. Умеренно растворим в воде, растворим или умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде [19].

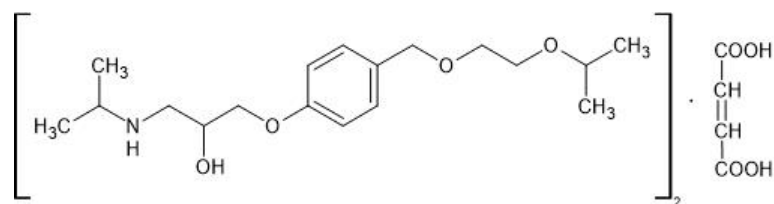
Бетаксолола гидрохлорид (Betaxololi hydrochloridum, CAS № 63659-19-8) (Ph. Eur., mon. 1072), субстанция производства Пайонир Агро Индастриз, Индия (серия ВХ/004/09/19).



2(RS)-1-(пропан-2-иламино)-3-{4-[2-(циклопропилметокси)этил]фенокси}-пропан-2-ола гидрохлорид, молекулярная формула: $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$.

Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, растворим в метиленхлориде [136].

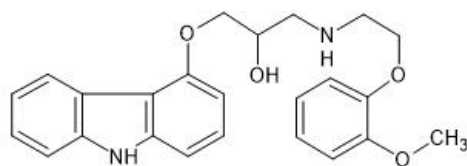
Бисопролола фумарат (Bisoprololi fumaras, CAS № 104344-23-2) (ГФ XV, ФС.2.1.0071), субстанция производства Ипка Лабораториз Лимитед, Индия (серия 19007BIARП).



(2RS)-3-[(пропан-2-ил)амино)]-1-[4-(2-[(пропан-2-ил)окси]этокси)метил]-фенокси]пропан-2-ола (E)-бутендиоат (2:1), молекулярная формула: $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм. Очень легко или легко растворим в воде, легко растворим или растворим в спирте 96 % и хлороформе [19].

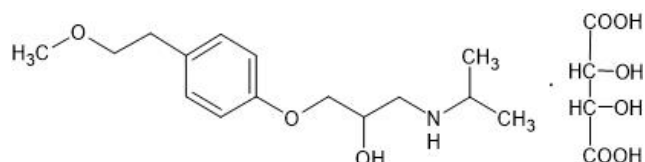
Карведилол (Carvedilolum, CAS № 72956-09-3) (ГФ XV, ФС.2.1.0433), субстанция производства Акционерное общество «Активный Компонент» (АО «Активный компонент»), Россия (серия 130420).



(2RS)-1-(9H-карбазол-4-илокси)-3-[2-(2-метоксифенокси)этиламино]пропан-2-ол, молекулярная формула: $C_{24}H_{26}N_2O_4$.

Белый или почти белый кристаллический порошок. Проявляет полиморфизм. Умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде [19].

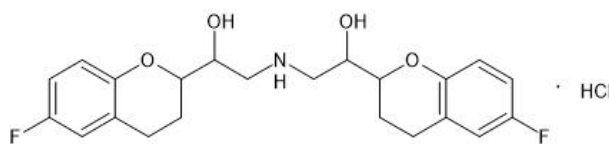
Метопролола тартрат (Metoprololi tartras, CAS № 56392-17-7) (ГФ XV, ФС.2.1.0135), субстанция производства Ипка Лабораториз Лимитед, Индия (серия 20017O5RII).



(2RS)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола (2R,3R)-2,3-дигидроксидибутандиоат (2:1), молекулярная формула: $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Обладает полиморфизмом. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим или практически нерастворим в ацетоне [19].

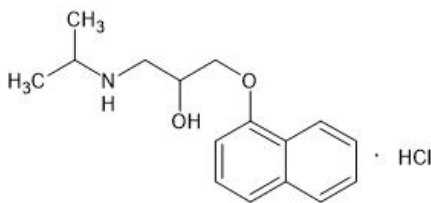
Небиволола гидрохлорид (Nebivololi hydrochloridum, CAS № 152520-56-4), субстанция производства Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия (серия 19NL145).



(1S)-1-[(2R)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-хромен-2-ил]-2-[[[(2S)-2-[(2S)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-хромен-2-ил]-2-гидроксиэтил]амино}] этанола гидрохлорид, молекулярная формула: $C_{22}H_{25}F_2NO_4 \cdot HCl$.

Белый или почти белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в диметилформамиде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

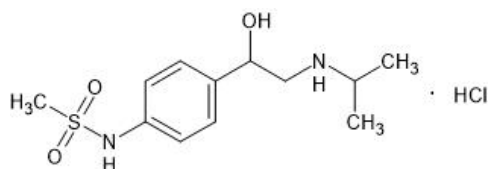
Пропранолола гидрохлорид (Propranololi hydrochloridum, CAS № 318-98-9) (ГФ XV, ФС.2.1.0170), субстанция производства Акционерное общество «Активный Компонент» (АО «Активный компонент»), Россия (серия 10420).



(2RS)-1-(нафталин-1-илокси)-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола гидрохлорид, молекулярная формула: $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

Белый или почти белый порошок. Легко растворим в метаноле, растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в хлороформе [19].

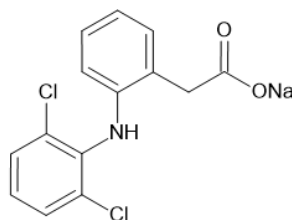
Соталолола гидрохлорид (Sotaloli hydrochlolidum, CAS № 959-24-0) (ГФ XV, ФС.2.1.0573), субстанция производства ООО «Технология лекарств», Россия (серия 70318).



N-{4-[(1RS)-1-гидрокси-2-(пропан-2-иламино)этил]фенил}метансульфон-амида гидрохлорид, молекулярная формула: $C_{12}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$.

Белый или почти белый порошок. Легко (медленно) растворим в воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде [19].

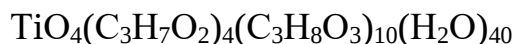
Диклофенак натрия (Diclofenacum natricum, CAS № 15307-79-6) (ГФ XV, ФС.2.1.0094), субстанция производства АО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод», Россия (серия 11122).



2-[2-(2,6-дихлоранилино)фенил]ацетат натрия, молекулярная формула: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде [19].

Тизоль® гель для наружного и местного применения (ФСП-42-3157-06), лекарственное средство и основа для приготовления лекарственных средств производства ООО «ОЛИМП» (серия 50920).



Аквакомплекс глицеросольвата титана, молекулярная формула: $C_{42}H_{188}O_{82}Ti$.

Густая непрозрачная масса белого цвета с сероватым оттенком [85]. Образует мутные растворы с водой очищенной в соотношении 1:10, спиртом этиловым (1:1 – 1:3) и пропан-1,2,3-триолом (1:1 – 1:100).

Технология изготовления мягких лекарственных форм, содержащих бета-адреноблокаторы, на основе гидрогеля «Тизоль» разработана исследователями

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и ООО «ОЛИМП». Сотрудниками кафедры химии и фармакогнозии Тюменского государственного медицинского университета предложены условные наименования исследуемых мягких лекарственных форм, составы которых представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Двух- и трехкомпонентные мягкие лекарственные формы с бета-адреноблокаторами

Название мази	Состав, г	Название мази	Состав, г
«Атенолозол»	Атенолола 0,05 АГТ до 10,0	«Атенодиклозол»	Атенолола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Бетаксолозол»	Бетаксолола 0,05 АГТ до 10,0	«Бетадиклозол»	Бетаксолола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Бисопролозол»	Бисопролола 0,05 АГТ до 10,0	«Бисодиклозол»	Бисопролола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Карведилозол»	Карведилола 0,05 АГТ до 10,0	«Карведиклозол»	Карведилола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Метопролозол»	Метопролола 0,05 АГТ до 10,0	«Методиклозол»	Метопролола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Небиволозол»	Небиволола 0,05 АГТ до 10,0	«Небиводиклозол»	Небиволола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Пропранозол»	Пропранолола 0,05 АГТ до 10,0	«Пропрадиклозол»	Пропранолола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0
«Соталозол»	Соталолола 0,05 АГТ до 10,0	«Сотадиклозол»	Соталолола 0,05 ДН 0,1 АГТ до 10,0

2.2. Оборудование, приборы и вспомогательные материалы

1. УВИ-спектрофотометр СФ-2000 (ООО «ОКБ СПЕКТР», г. Санкт-Петербург);
2. Весы неавтоматического действия GR-120, дискретность – 0,1 мг (Фирма «A&D Company, Limited», Япония);
3. Облучатель хроматографический УФС – 254/365;
4. Ультратермостат УТ-15 («Одесский завод медицинского оборудования», г. Одесса);

5. рН-метр рН-150МИ (ООО «Измерительная техника», г. Москва);
6. Баня водяная лабораторная;
7. Термометр ртутный стеклянный лабораторный ТЛ-2 № 2;
8. Колбы мерные стеклянные лабораторные на 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 мл;
9. Цилиндры стеклянные лабораторные на 10, 50, 100 мл;
10. Пикнометры стеклянные типа ПЖ 2 вместимостью 10 мл;
11. Стаканы стеклянные лабораторные вместимостью 25, 50, 100, 500 мл;
12. Чашки микробиологические стеклянные 100×20 мм;
13. Чаши выпарительные, d – 70 мм;
14. Ступки фарфоровые № 3, пест для ступки;
15. Пробирки лабораторные (серологические, ПС-2-12×120 мм);
16. Пипетки градуированные стеклянные 1, 2, 5, 10, 25 мл;
17. Пипетки для переноса жидкостей (Пастера) 3,5 мл;
18. Стекла для микропрепаратов, d – 60 мм;
19. Фильтры обеззоленные «Белая лента», «Синяя лента» (d – 110 мм);
20. Целлофановая полупроницаемая мембрана Cuprophane[®] (толщина 15 мкм);
21. Пластины для тонкослойной хроматографии «Silufol UV 254».

2.3. Химические реактивы

1. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0002);
2. 0,1 М раствор натрия гидроксида (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0002);
3. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0002);
4. 1 М раствор натрия гидроксида (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0002);
5. 2 М раствор хлористоводородной кислоты (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0002);
6. Агар (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
7. Аммония ванадата раствор 0,5 % в серной кислоте концентрированной (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
8. Вазелин (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);

9. Вода очищенная (ГФ РФ XV, раздел 2.2, ФС.2.2.0020);
10. Водорода пероксид (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
11. Глицин (ГФ РФ XV, раздел 2.1, ФС 2.1.0086);
12. Диметилсульфоксид (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
13. Ланолин водный (ГФ РФ XV, раздел 2.1, ФС.2.1.0121);
14. Натрия хлорида раствор 0,9 % (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
15. Спирт 95 % (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
16. Титанил сульфат, 2-водный (ТУ 6-09-01-279-85);
17. Уксусной кислоты раствор 1 М (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001);
18. Формальдегида раствор в серной кислоте (ГФ РФ XV, раздел 1.3, ОФС 1.3.0001).

2.4. Методы исследования

2.4.1. Установление идентификационных показателей объектов исследования

Идентификационные показатели изучаемых лекарственных средств устанавливали методами прямой (положения минимумов и максимумов поглощения на электронных спектрах поглощения, величины молярных показателей поглощения) и производной (положения экстремумов на спектрах производных второго порядка, значения МПП второй производной) спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

Прямая спектрофотометрия в ультрафиолетовой области

Регистрацию электронных спектров поглощения растворов фармацевтических субстанций, модельных смесей АФС с АГТ, этанольных экстрактов исследуемых мазей при $pH = 1$ и $pH = 13$ проводили при помощи спектрофотометра марки СФ-2000 в диапазоне длин волн от 190 нм до 370 нм. На полученных ЭСП отмечали положения минимумов и максимумов поглощения, регистрировали значения оптической плотности (A) при экстремумах.

Для серии растворов активных фармацевтических субстанций с известными концентрациями (C , моль/л) на основании закона Бугера-Ламберта-Бера вычисляли молярный показатель поглощения (ϵ) по формуле 2.1 [19,34,47,56,101]:

$$\varepsilon = \frac{A}{C \cdot l} \quad (2.1)$$

Рассчитывали среднее значение МПП, выполняли статистическую обработку полученных результатов, определяли граничные значения доверительного интервала среднего результата [19].

Производная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области

Производная спектрофотометрия представляет собой перспективный метод анализа, рекомендованный Государственной Фармакопеей Российской Федерации 15 издания (ОФС.1.2.1.1.0003) для идентификации лекарственных средств. Для получения спектров производных первого, второго и более высоких порядков к исходным электронным спектрам поглощения применяются различные математические алгоритмы, такие как метод Savitzky-Golay, преобразование Фурье или методы конечных разностей [11,103,111].

Метод производной спектрофотометрии позволяет рассчитывать производные спектров различного порядка с более четким разделением соседних полос электронных переходов, выявлять истинные положения экстремумов ЭСП и определять молярные (удельные) коэффициенты поглощения производной. Целью применения производных является увеличение чувствительности спектральных измерений и повышение точности обнаружения веществ в многокомпонентных смесях [14,19,53,154,164].

Идентификационные показатели изучаемых ЛС определяли на основании расчета производных второго порядка от нулевых ЭСП растворов фармацевтических субстанций, модельных смесей АФС, этанольных экстрактов исследуемых МЛФ в 0,1 М растворах хлористоводородной кислоты.

Спектры поглощения нулевого порядка исследуемых растворов с известными концентрациями лекарственных средств (С, моль/л) регистрировали при помощи спектрофотометра марки СФ-2000 в диапазоне длин волн от 190 нм до 370 нм с выбранным шагом разделения полосы поглощения спектральной кривой ($\Delta\lambda$). При помощи программного обеспечения УВИ-спектрофотометра СФ-2000

«Сканирование для СФ-2000» вычисляли производные [10,14,19,56], на полученных кривых отмечали положения экстремумов.

Устанавливали значение производной второго порядка при минимуме ($\frac{d^2A}{d\lambda^2}$) и по формуле 2.2 вычисляли МПП второй производной ($\varepsilon''(\lambda)$) [19]:

$$\varepsilon''(\lambda) = \frac{\left| \frac{d^2A}{d\lambda^2} \right| \cdot d\lambda^2}{C \cdot l} \quad (2.2)$$

2.4.2. Количественный анализ объектов исследования

Для количественной оценки лекарственных средств применялись методы абсолютной градуировки (анализ двухкомпонентных мазей), Фирордта (анализ трехкомпонентных мазей) и сравнения со стандартным раствором (анализ геля «Тизоль») [9,10,12,57].

Метод абсолютной градуировки

Для построения калибровочного графика в качестве исходных растворов использовали растворы β -адреноблокаторов, приготовленные растворением 0,02 г навески АФС в 100 мл спирта этилового 95 % [55]. Далее 1, 2, 3 ... 8 мл исходного раствора (0,1-0,8 мл при анализе карведилола и соталола; 0,5-4,0 мл при анализе бетаксолола) переносили в мерную колбу и доводили объем до метки. Регистрацию оптических плотностей исследуемых растворов бета-адреноблокаторов в установленных максимумах проводили на спектрофотометре марки СФ-2000. На основе экспериментальных данных строили калибровочные графики в координатах А – С, мкг/мл. Содержание активных фармацевтических субстанций (W(ЛС), %) вычисляли по формуле 2.3:

$$W(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot 100}{10^6 \cdot a(\text{ЛС}) \cdot V_1} \quad (2.3)$$

где С(ЛС) – концентрация ЛС, определенная по уравнению калибровочного графика, мкг/мл;

а(ЛС) – навеска фармацевтической субстанции, г;

$V_{\text{общ}}$ – объем спирта этилового 95 %, в котором растворена навеска АФС, мл;

V_1 и V_2 – фактор разбавления, мл.

Модельные смеси воспроизводят состав исследуемых мазей, где в качестве матрицы использован растворитель – спирт этиловый 95 %.

Методика количественного определения АФС в двухкомпонентных модельных смесях (0,0500 г бета-адреноблокатора в 10,0 мл 95%-ного спирта этилового): в мерную колбу вместимостью 25,0 или 50,0 мл ($V_{\text{общ}}$) вносили 0,4-1,0 мл (V) полученной модельной смеси АФС ($V_3 = 10,0$ мл) и доводили спиртом этиловым 95 % объем жидкости в колбе до метки. Затем отбирали аликвотную часть пробы (V_1), помещали в мерную колбу объемом 10,0 мл (V_2), доводили объем до метки и измеряли оптическую плотность раствора при максимуме поглощения на спектрофотометре марки СФ-2000 [56]. По уравнению калибровочного графика рассчитывали концентрацию ЛС (C (ЛС), мкг/мл), по формуле 2.4 – массу АФС в модельной смеси (m (ЛС), г):

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot V_3}{10^6 \cdot V \cdot V_1} \quad (2.4)$$

Метод многоволновой спектрофотометрии (метод Фирордта)

Для анализа комбинаций бета-адреноблокаторов с диклофенаком натрия в исследуемых трехкомпонентных мазях (Таблица 2.1) применяли метод К. Фирордта, заключающийся в измерении оптических плотностей смесей при нескольких аналитических длинах волн [16,117,147].

Методика количественного определения АФС в трехкомпонентных модельных смесях (0,0500 г бета-адреноблокатора и 0,1000 г диклофенака натрия в 10,0 мл спирта этилового 95 %): в мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносили 0,5 мл или 1,0 мл трехкомпонентной модельной смеси и спиртом этиловым 95 % доводили объем жидкости в колбе до метки. Затем отбирали аликвотную часть пробы (0,4 – 1,2 мл) в мерную колбу объемом 10,0 или 25,0 мл и добавляли растворитель до общего объема [56].

Для определения молярных концентраций АФС ($C_1(\text{ЛС})$ и $C_2(\text{ЛС})$) регистрировали оптические плотности растворов при соответствующих длинах волн ($A(\lambda_1)$ и $A(\lambda_2)$) при помощи спектрофотометра марки СФ-2000. После решения системы уравнений (2.5) по формулам 2.6 и 2.7 с учетом величин МПП

$(\varepsilon_1(\lambda_1), \varepsilon_1(\lambda_2), \varepsilon_2(\lambda_1), \varepsilon_2(\lambda_2))$ для каждого компонента смеси рассчитывали содержание в моль/л:

$$\begin{aligned} A(\lambda_1) &= \varepsilon_1(\lambda_1) \cdot C_1(\text{ЛС}) + \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot C_2(\text{ЛС}) \\ A(\lambda_2) &= \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot C_1(\text{ЛС}) + \varepsilon_2(\lambda_2) \cdot C_2(\text{ЛС}) \end{aligned} \quad (2.5)$$

$$C_1(\text{ЛС}) = \frac{\varepsilon_2(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)} \quad (2.6)$$

$$C_2(\text{ЛС}) = \frac{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)} \quad (2.7)$$

Массу каждого компонента ($m(\text{ЛС})$, г) вычисляли по формуле 2.8:

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot M(\text{ЛС}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot V_3}{V \cdot V_1 \cdot 1000} \quad (2.8)$$

где $C(\text{ЛС})$ – концентрация ЛС, определенная по системе уравнений Фирордта, моль/л;

$M(\text{ЛС})$ – молярная масса ЛС, г/моль;

$V_{\text{общ}}$ – объем спирта этилового 95 %, мл;

V – аликвотная часть пробы, мл;

V_1, V_2 – фактор разбавления, мл;

V_3 – объем трехкомпонентной модельной смеси, мл.

2.4.3. Оценка физико-химических характеристик мягких лекарственных форм с бета-адреноблокаторами

Потенциометрический анализ

Значение водородного показателя (рН) определяли в соответствии с положениями ГФ РФ XV издания (ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия») для модельных смесей АФС, исследуемых мазей, их этанольных экстрактов [8,19,21,36]. Измерение рН производили с использованием рН-метра модели рН-150МИ. Проводили пять параллельных определений, результаты которых усредняли.

Диффузия через полупроницаемую мембрану

Для изучения кинетики диффузии АФС из основ-носителей проводили исследования в условиях *in vitro* с использованием метода диффузии через

полупроницаемую мембрану и специального прибора для равновесного диализа [7, 109,120].

Методика определения степени высвобождения АФС из МЛФ: на купрофановую мембрану с величиной пор 100 мкм равномерным слоем наносили точную навеску (а(МЛФ)) исследуемой мази (от 0,2000 г до 2,000 г). Целлофановую пленку соединяли с диализатором (d – 30 мм), который погружали в камеру с диализной средой ($V_{\text{общ}} = 50,0$ мл) на глубину не более 2-4 мм. Установку помещали в термостат, в котором поддерживали температуру 37° С. В течение 6 часов отбирали определенный объем диализата (V) каждые 0,5 часа, который восполняли аналогичным объемом диализной жидкости, и прибавляли спирт этиловый 95 % до общего объема 8,0 или 10,0 мл (V_1). При помощи спектрофотометра СФ-2000 измеряли оптические плотности растворов диализатов при АДВ. Опыты проводили с трехкратными повторениями на двух навесках МЛФ, полученные результаты усредняли [38,56,93,94,96].

Концентрацию АФС (С, мкг/мл), диффундировавших в диализную среду, устанавливали способом абсолютной градуировки. Массу каждого лекарственного средства (m (ЛС), г) в диализате рассчитывали по формуле 2.9:

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_1 \cdot 10}{a(\text{МЛФ}) \cdot V \cdot 10^6} \quad (2.9)$$

Диффузия в агаровый носитель

Для исследования составов мягких лекарственных форм готовили 0,5 % растворы агара на 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты («чистый» агаровый гель). Для проведения анализа с использованием индикаторного метода дополнительно готовили раствор агара с добавлением 3 % раствора водорода пероксида [56]. Агаровую среду разливали толщиной 5-8 мм в биологические чашки с диаметром 100 мм. После застывания геля цилиндром (d – 12 мм) вырезали лунки.

Методика изучения кинетики диффузии АФС из МЛФ: в предварительно приготовленные лунки агарового геля вводили по 0,2 г МЛФ, после чего в течение 12 часов отмечали изменения через каждые 2 часа. При применении

безындикаторного метода помещали биологические чашки в хроматографический облучатель и обрабатывали УФ-излучением ($\lambda = 254$ нм), измеряли от центра лунок миллиметровой бумагой радиусы зон фиолетовой флуоресценции [35].

При использовании индикаторного метода в агаре с 3 % индикатора измеряли от центра лунок радиусы окрашенных зон. Для определения наличия ЛС в «чистом» агаровом геле отмеряли аналогичные расстояния от центра лунок.

Через установленные временные интервалы скальпелем вырезали гель, переносили его в фарфоровую чашку, выпаривали содержимое на водяной бане и обнаруживали ЛС в сухом остатке при помощи специфических химических реакций.

Качественные химические реакции на β -адреноблокаторы: к полученному сухому остатку добавляли 3-5 капель свежеприготовленного раствора формальдегида в серной кислоте (реактив Марки), помешивали стеклянной палочкой, наблюдали сине-зеленое окрашивание при анализе пропранолола и светло-розовое – в случае карведилола и бисопролола. При действии на сухой остаток раствора аммония ванадата 0,5 % в серной кислоте концентрированной (реактив Манделина) появлялась красно-фиолетовая окраска при исследовании бетаксолола, метопролола и небиволола [35,56].

2.4.4. Исследование стабильности мазей

Стабильность мазей, содержащих бета-адреноблокаторы, контролировали в соответствии с ОФС.1.1.0009 ГФ РФ XV издания [19,21,22,56]. Опытные образцы МЛФ, расфасованные по 10,0 г, сохраняли в банках из полимерных материалов в защищенном от света месте при температуре не выше 25° С и с относительной влажностью 60 ± 5 %. Доброкачество мазей контролировали в день изготовления и в процессе хранения (ежеквартально на протяжении 12 месяцев), оценивая следующие параметры: описание, pH и подлинность.

Определение величин МПП и значений масс ЛС в исследуемых мягких лекарственных формах выполняли в момент изготовления, а также спустя 6 месяцев и 1 год хранения с использованием метода спектрофотометрии в

ультрафиолетовой области согласно методикам качественного и количественного анализа β -адреноблокаторов в мазях на основе гидрогеля «Тизоль» (главы 3 и 4).

2.4.5. Валидация методик и статистическая обработка результатов

Для анализа экспериментальных результатов применяли математико-статистические методы и валидационные процедуры в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012 и ОФС.1.1.0013 ГФ РФ XV издания. Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли методами вариационной статистики, регрессионного анализа в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2016. Валидационную оценку методик проводили по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность на уровнях повторяемости и промежуточной прецизионности [19,58,77,116].

ГЛАВА 3. КАЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно нормативной документации (ФСП-42-3157-06) и научной литературе установлено, что АГТ растворим в растворах минеральных кислот, легко растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов, очень мало растворим в воде очищенной и 95%-ном спирте этиловом [8,46,55]. На этом основании при разработке методик определения подлинности β -адреноблокаторов в мазях нами были проведены исследования по установлению способа пробоподготовки исследуемых мягких лекарственных форм. В результате опытов определены идентификационные показатели изучаемых лекарственных средств (значения молярных показателей поглощения при минимумах и максимумах поглощения методом прямой спектрофотометрии, положения экстремумов на спектрах производных второго порядка и величины молярных показателей поглощения второй производной методом производной спектрофотометрии).

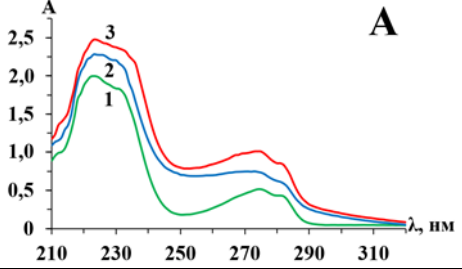
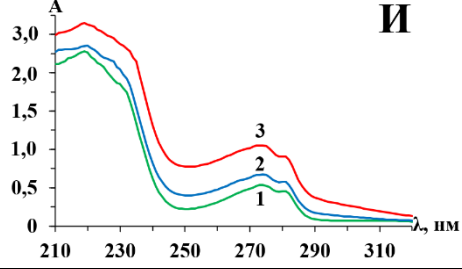
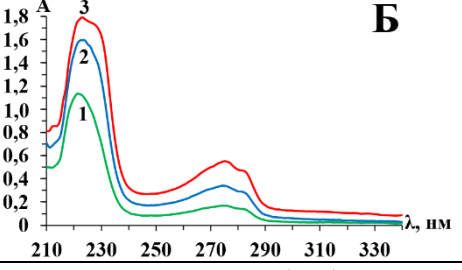
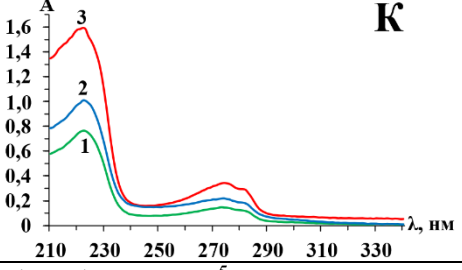
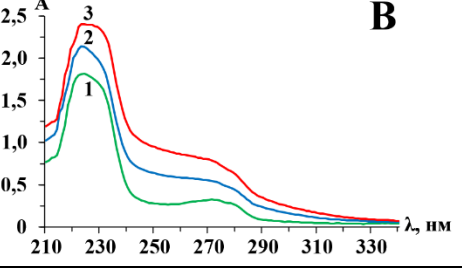
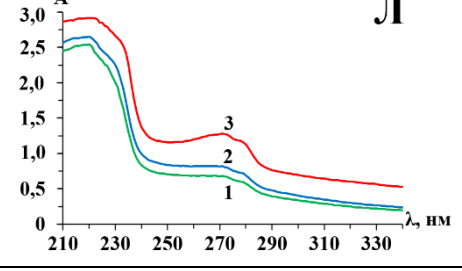
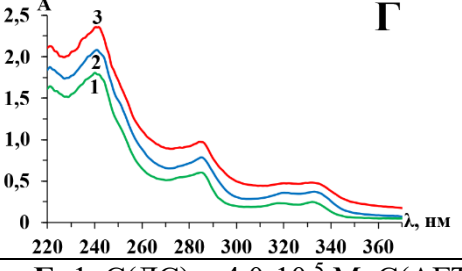
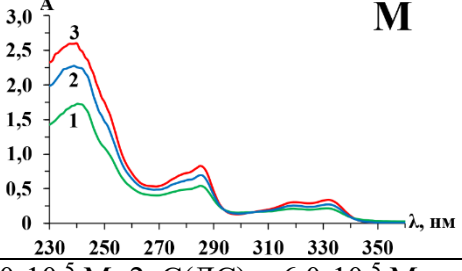
3.1. Применение метода прямой спектрофотометрии при анализе бета-адреноблокаторов в мазях

3.1.1. Идентификация активных фармацевтических субстанций

Известно, что изменение рН среды может обуславливать ионизацию молекул лекарственных средств, что приводит к перераспределению электронной плотности в цепи сопряжения и, соответственно, изменению характера ЭСП. При изучении бета-адреноблокаторов учитывалось распределение ионных и молекулярных форм при различных значениях рН, исходя из литературных значений рКа (7,97–9,76) соединений (The Merck Index Online). Установлено, что в средах с высокой кислотностью (рН = 1) преобладает катионная форма БАБ, в щелочных растворах (рН = 13) – молекулярная форма соединений [60].

Нами зарегистрированы электронные спектры поглощения растворов бета-адреноблокаторов и модельных смесей активных фармацевтических субстанций с аквакомплексом глицеросольвата титана в 0,1 М растворах натрия гидроксида и хлористоводородной кислоты (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Электронные спектры поглощения растворов бета-адреноблокаторов и модельных смесей АФС с АГТ при рН = 1 и рН = 13

Лекарственное средство	0,1 М раствор NaOH	0,1 М раствор HCl
Атенолол	 А	 И
	А: 1. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-4}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 5,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; И: 1. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-4}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 5,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М.	
Бетаксолола гидрохлорид	 Б	 К
	Б: 1. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 3,0 \cdot 10^{-4}$ М; К: 1. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-4}$ М.	
Бисопролола фумарат	 В	 Л
	В: 1. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; Л: 1. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{АГТ}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-4}$ М.	
Карведилол	 Г	 М
	Г: 1. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ М; М: 1. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5}$ М; 2. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ М; 3. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ М.	

Метопролола тарtrat	Д	Н
	Д: 1. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; Н: 1. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$.	
Небиволола гидрохлорид	Е	О
	Е: 1. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; О: 1. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$.	
Пропранолола гидрохлорид	Ж	П
	Ж: 1. $C(\text{ЛС}) = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; П: 1. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$.	
Соталола гидрохлорид	З	Р
	З: 1. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; Р: 1. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 2. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; 3. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$.	

Примечание: М – моль/л

С целью определения идентификационных показателей исследуемых ЛС вычисляли МПП в точках экстремума электронных спектров поглощения

β -адреноблокаторов в 0,1 М растворах натрия гидроксида и хлористоводородной кислоты согласно формуле из раздела 2.4.1 второй главы. Исходя из анализа статистических данных (ОФС.1.1.0013), устанавливали граничные значения доверительного интервала ($\Delta\bar{x}$, Таблица 3.2) и определяли МПП-интервалы (Таблица 3.3).

Таблица 3.2 – Результаты статистической обработки данных расчета молярных показателей поглощения бета-адреноблокаторов

Среда	$\varepsilon(\lambda)$	Метрологические характеристики (n = 6, P = 95 %)				
		$\bar{x}$	S	S $\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$, %
Атенолол						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\varepsilon(223)$	5001,25	71,42	29,16	79,94	1,50
	$\varepsilon(275)$	1292,50	25,30	10,33	26,54	2,05
	$\varepsilon(281)$	1085,75	22,99	9,38	24,12	2,22
	$\varepsilon(250)$	457,75	10,12	4,13	10,62	2,32
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\varepsilon(220)$	5688,50	74,86	30,56	78,54	1,38
	$\varepsilon(273)$	1336,25	34,43	14,05	36,12	2,70
	$\varepsilon(280)$	1132,00	28,26	11,54	29,65	2,62
	$\varepsilon(250)$	554,25	11,80	4,82	12,38	2,23
Бетаксолола гидрохлорид						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\varepsilon(223)$	5974,33	91,24	37,25	95,73	1,60
	$\varepsilon(275)$	1839,33	44,98	18,36	47,19	2,57
	$\varepsilon(247)$	894,33	21,76	8,88	22,83	2,55
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\varepsilon(222)$	7959,50	113,07	46,16	118,63	1,49
	$\varepsilon(274)$	1720,50	40,52	16,54	42,51	2,47
	$\varepsilon(245)$	795,00	15,35	6,27	16,11	2,03
Бисопролола фумарат						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\varepsilon(224)$	18161,00	249,04	101,67	261,29	1,44
	$\varepsilon(271)$	3234,00	74,52	30,42	78,19	2,42
	$\varepsilon(255)$	2653,00	64,93	26,51	68,12	2,57
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\varepsilon(220)$	14566,00	212,82	86,88	223,29	1,53
	$\varepsilon(271)$	6400,50	131,33	53,61	137,79	2,15
	$\varepsilon(254)$	5799,00	101,33	41,37	106,31	1,83
Карведилол						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\varepsilon(241)$	34676,67	747,55	305,19	784,33	2,26
	$\varepsilon(285)$	13118,33	331,47	135,32	347,78	2,65
	$\varepsilon(333)$	6216,67	150,79	61,56	158,21	2,54
	$\varepsilon(271)$	10893,33	253,41	103,45	265,88	2,44
	$\varepsilon(304)$	4776,67	112,01	45,73	117,52	2,46
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\varepsilon(240)$	32497,50	638,86	260,81	670,29	2,06
	$\varepsilon(285)$	10413,75	227,92	93,05	239,13	2,30
	$\varepsilon(320)$	3852,50	89,22	36,43	93,61	2,43

	$\epsilon(269)$	6687,50	136,68	55,80	143,40	2,14
	$\epsilon(299)$	1656,25	40,02	16,34	41,99	2,54
Метопролола тартрат						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\epsilon(223)$	14875,00	221,53	90,44	232,43	1,56
	$\epsilon(275)$	3684,00	88,37	36,08	92,72	2,52
	$\epsilon(248)$	1411,00	32,01	13,07	33,59	2,38
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\epsilon(222)$	16319,00	213,76	87,27	224,27	1,37
	$\epsilon(274)$	4101,00	102,80	41,97	107,86	2,63
	$\epsilon(243)$	1852,00	30,24	12,35	31,73	1,71
Небиволола гидрохлорид						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\epsilon(221)$	7314,50	123,11	50,26	129,17	1,77
	$\epsilon(282)$	5080,50	106,14	43,33	111,37	2,19
	$\epsilon(248)$	898,50	22,69	9,26	23,81	2,65
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\epsilon(206)$	9366,50	143,86	58,73	150,94	1,61
	$\epsilon(280)$	5076,50	120,92	49,36	126,86	2,50
	$\epsilon(247)$	1140,50	25,77	10,52	27,03	2,37
Пропранолола гидрохлорид						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\epsilon(221)$	32916,00	456,46	186,35	478,92	1,45
	$\epsilon(290)$	7522,00	179,78	73,39	188,62	2,51
	$\epsilon(251)$	2646,00	49,75	20,31	52,20	1,97
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\epsilon(215)$	47245,00	570,01	232,71	598,05	1,27
	$\epsilon(290)$	7430,00	167,75	68,48	176,00	2,37
	$\epsilon(250)$	3775,00	75,96	31,01	79,70	2,11
Соталола гидрохлорид						
0,1 М раствор натрия гидроксида	$\epsilon(218)$	13947,50	343,12	140,08	360,00	2,58
	$\epsilon(248)$	16690,00	426,36	174,06	447,33	2,68
	$\epsilon(228)$	10147,50	183,58	74,95	192,61	1,90
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	$\epsilon(203)$	15095,00	287,14	117,23	301,27	2,00
	$\epsilon(228)$	14417,50	333,99	136,35	350,42	2,43
	$\epsilon(211)$	8180,00	134,34	54,84	140,95	1,72

Таблица 3.3 – Значения молярных показателей поглощения бета-адреноблокаторов при рН = 1 и рН = 13

Лекарственное средство	Молярные показатели поглощения в максимумах $\lambda_{\max}(\epsilon \pm \Delta\bar{\lambda})$ и минимумах $\lambda_{\min}(\epsilon \pm \Delta\bar{\lambda})$ поглощения	
	0,1 М раствор NaOH	0,1 М раствор HCl
Атенолол	223($\epsilon = 5001,25 \pm 79,94$), 250($\epsilon = 457,75 \pm 10,62$), 275($\epsilon = 1292,50 \pm 26,54$), 281($\epsilon = 1085,75 \pm 24,12$)	220($\epsilon = 5688,50 \pm 78,54$), 250($\epsilon = 554,25 \pm 12,38$), 273($\epsilon = 1336,25 \pm 36,12$), 280($\epsilon = 1132,00 \pm 29,65$)
Бетаксолола гидрохлорид	223($\epsilon = 5974,33 \pm 95,73$), 247($\epsilon = 894,33 \pm 22,83$), 275($\epsilon = 1839,33 \pm 47,19$)	222($\epsilon = 7959,50 \pm 118,63$), 245($\epsilon = 795,00 \pm 16,11$), 274($\epsilon = 1720,50 \pm 42,51$)

Бисопролола фумарат	224(ε = 18161,00±261,29), 255(ε = 2653,00±68,12), 271(ε = 3234,00±78,19)	220(ε = 14566,00±223,29), 254(ε = 5799,00±106,31), 271(ε = 6400,50±137,79)
Карведилол	241(ε = 34676,67±784,33), 271(ε = 10893,33±265,88), 285(ε = 13118,33±347,78), 304(ε = 4776,67±117,52), 333(ε = 6216,67±158,21)	240(ε = 32497,50±670,29), 269(ε = 6687,50±143,40), 285(ε = 10413,75±239,13), 299(ε = 1656,25±41,99), 320(ε = 3852,50±93,61)
Метопролола тартрат	223(ε = 14875,00±232,43), 248(ε = 1411,00±33,59), 275(ε = 3684,00±92,72)	222(ε = 16319,00±224,27), 243(ε = 1852,00±31,73), 274(ε = 4101,00±107,86)
Небиволола гидрохлорид	221(ε = 7314,50±129,17), 248(ε = 898,50±23,81), 282(ε = 5080,50±111,37)	206(ε = 9366,50±150,94), 247(ε = 1140,50±27,03), 280(ε = 5076,50±126,86)
Пропранолола гидрохлорид	221(ε = 32916,00±478,92), 251(ε = 2646,00±52,20), 290(ε = 7522,00±188,62)	215(ε = 47245,00±598,05), 250(ε = 3775,00±79,70), 290(ε = 7430,00±176,00)
Соталола гидрохлорид	218(ε = 13947,50±360,00), 228(ε = 10147,50±192,61), 248(ε = 16690,00±447,33)	203(ε = 15095,00±301,27), 211(ε = 8180,00±140,95), 228(ε = 14417,50±350,42)

При изучении влияния геля «Тизоль» на характер спектральных кривых бета-адреноблокаторов регистрировали электронные спектры модельных смесей АФС с АГТ (Таблица 3.1). Установлено, что ЭСП модельных смесей АФС с АГТ в сравнении со спектральными кривыми фармацевтических субстанций имеют одинаковую форму с аналогичными значениями положений минимумов и максимумов. При этом оптическая плотность при экстремумах изменяется в зависимости от концентрации геля «Тизоль» в растворе, поэтому при дальнейшей разработке методики качественного анализа ЛС в мазях необходимо учитывать поглощение самой мазовой основы.

Таким образом, идентификацию бета-адреноблокаторов в исследуемых мягких лекарственных формах возможно проводить по соответствию положений минимумов и максимумов на спектрах поглощения и рассчитанным при длинах волн экстремумов молярным показателям поглощения.

3.1.2. Анализ исследуемых соединений в мягких лекарственных формах

Идентификацию β -адреноблокаторов в изучаемых мягких лекарственных формах проводили по рассчитанным цифровым значениям МПП при экстремумах в 0,1 М растворах натрия гидроксида и хлористоводородной кислоты. Предварительно извлекали ЛС из мазевой основы в этанольную среду, в которой аквакомплекс глицеросольвата титана очень мало растворим. В исследовании использовали разработанную нами методику с учетом данных Таблицы 3.4.

Методика качественного анализа бета-адреноблокаторов в мазях: к помещенной в стеклянный стаканчик точной навеске мази (около 0,5 – 2,0 г) добавляли 25,0 мл спирта этилового 95 %, перемешивали до получения дисперсной системы и фильтровали смесь через складчатый фильтр (синяя лента), удаляя первую порцию фильтрата. При анализе мазей «Небиволозол», «Метопролозол» и «Бисопролозол» в первоначальный объем этанола вводили 2,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до общего объема смеси 25,0 мл.

К 0,6-5,3 мл полученного фильтрата добавляли 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты или 0,1 М раствор натрия гидроксида до общего объема 10,0 мл и измеряли оптические плотности растворов в точках экстремума при помощи СФ-2000. Этанольный экстракт АГТ, полученный аналогично исследованию мази, использовали в качестве оптического образца сравнения. Расчет МПП при экстремумах проводили по формуле 3.1.

$$\varepsilon(\lambda) = \frac{A(\lambda) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot M(\text{ЛС}) \cdot P}{b \cdot a(\text{МЛФ}) \cdot V_1 \cdot 10^3} \quad (3.1)$$

где $A(\lambda)$ – оптическая плотность фотометрируемых растворов в точках экстремума;

$V_{\text{общ}}$ – объем спирта этилового 95 %, мл;

V_1, V_2 – фактор разбавления, мл;

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

P – масса лекарственной формы по прописи, г;

b – масса лекарственного средства по прописи, г;

$a(\text{МЛФ})$ – навеска мази, взятая на анализ, г.

Таблица 3.4 – Данные для вычисления МПП при анализе АФС в мазях

АФС	М, г/моль	а (МЛФ), г	V ₁ , мл	V ₂ , мл	V _{общ} , мл	V (0,01 М НСl), мл
«Атенолозол»						
Атенолол	266,34	1,0	5,3	10,0	25,0	–
«Бетаксолозол»						
Бетаксолола гидрохлорид	343,90	1,0	3,4	10,0	25,0	–
«Бисопролозол»						
Бисопролола фумарат	766,96	2,0	3,8	10,0	25,0	2,0
«Карведилозол»						
Карведилол	406,47	0,5	2,4	10,0	25,0	–
«Метопролозол»						
Метопролола тартрат	684,81	1,0	3,4	10,0	25,0	2,0
«Небиволозол»						
Небиволола гидрохлорид	441,90	1,0	2,0	10,0	25,0	2,0
«Пропранолозол»						
Пропранолола гидрохлорид	295,80	0,5	0,6	10,0	25,0	–
«Соталолозол»						
Соталолола гидрохлорид	308,82	0,5	1,2	10,0	25,0	–

С помощью предложенной методики определены значения молярных показателей поглощения, которые сравнены с установленными интервалами (Таблица 3.3). Результаты экспериментов представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Результаты идентификационной оценки мазей бета-адреноблокаторов методом прямой спектрофотометрии (n = 6)

0,1 М раствор NaOH			0,1 М раствор НСl		
λ, нм	Установленные пределы МПП	$\bar{x}$	λ, нм	Установленные пределы МПП	$\bar{x}$
«Атенолозол»					
223	4921,31 – 5081,19	5000,75	220	5609,96 – 5767,04	5687,50
275	1265,96 – 1319,04	1302,25	273	1300,13 – 1372,37	1339,25
281	1061,63 – 1109,87	1086,75	280	1102,35 – 1161,65	1134,50
250	447,13 – 468,37	459,25	250	541,87 – 566,63	549,75

«Бетаксолозол»					
223	5878,60 – 6070,06	5976,00	222	7840,87 – 8078,13	7975,00
275	1792,14 – 1886,52	1842,67	274	1677,99 – 1763,01	1724,00
247	871,50 – 917,16	886,33	245	778,89 – 811,11	793,50
«Биспролозол»					
224	17899,71 – 18422,29	18167,00	220	14342,71 – 14789,29	14569,50
271	3155,81 – 3312,19	3238,00	271	6262,71 – 6538,29	6405,50
255	2584,88 – 2721,12	2659,00	254	5692,69 – 5905,31	5797,00
«Карведилозол»					
241	33892,34 – 35461,00	34693,00	240	31827,21 – 33167,79	32508,75
285	12770,55 – 13466,11	13125,00	285	10174,62 – 10652,88	10432,5
333	6058,46 – 6374,88	6206,67	320	3758,89 – 3946,11	3865,00
271	10627,45 – 11159,21	10903,33	269	6544,10 – 6830,90	6746,25
304	4659,15 – 4894,19	4783,33	299	1614,26 – 1698,24	1682,50
«Метопролозол»					
223	14642,57 – 15107,43	14871,00	222	16094,73 – 16543,27	16323,00
275	3591,28 – 3776,72	3692,00	274	3993,14 – 4208,86	4121,00
248	1377,41 – 1444,59	1398,00	243	1820,27 – 1883,73	1856,00
«Небиволозол»					
221	7185,33 – 7443,67	7319,00	206	9215,56 – 9517,44	9372,50
282	4969,13 – 5191,87	5076,00	280	4949,64 – 5203,36	5079,00
248	874,69 – 922,31	910,50	247	1113,47 – 1167,53	1136,50
«Пропранолозол»					
221	32437,08 – 33394,92	32964,00	215	46646,95 – 47843,05	47270,00
290	7333,38 – 7710,62	7500,00	290	7254,00 – 7606,00	7480,00
251	2593,80 – 2698,20	2662,00	250	3695,30 – 3854,70	3835,00
«Соталолозол»					
218	13587,50 – 14307,50	13695,00	203	14793,73 – 15396,27	15122,50
248	16242,67 – 17137,33	16675,00	228	14067,08 – 14767,92	14472,50
228	9954,89 – 10340,11	10107,50	211	8039,05 – 8320,95	8152,50

Таким образом, при проведении идентификации бета-адреноблокаторов в исследуемых мазях на основе АГТ ($n = 6$), все вычисленные величины МПП соответствуют диапазонам значений, приведенных в Таблице 3.3. Следовательно, разработанную методику можно рекомендовать для определения подлинности ЛС в исследуемых мягких лекарственных формах.

3.2. Использование производной спектрофотометрии для анализа бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах

Электронные спектры поглощения бета-адреноблокаторов состоят из нескольких широких полос и не имеют узких пиков (глава 3, раздел 3.1.1, Таблица 3.1). Для выявления истинных положений экстремумов ЭСП, а также

идентификации соединений с перекрывающимися полосами поглощения в многокомпонентных смесях (мази бета-адреноблокаторов в комбинации с диклофенаком натрия) применяли метод производной спектрофотометрии.

3.2.1. Выбор оптимальных условий анализа

Характер спектров производных определяется величиной шага разделения полос поглощения ($\Delta\lambda = \lambda_2 - \lambda_1$). Для выявления оптимального интервала получали спектры производных первого и второго порядка (раздел 2.4.1 главы 2) на примере растворов соталола гидрохлорида с концентрацией $5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л и диклофенака натрия ($C = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л), приготовленных на 0,1 М растворе HCl [37,56,60]. Первичные спектры поглощения ЛС и их производные приведены на рисунках 3.1–3.4.

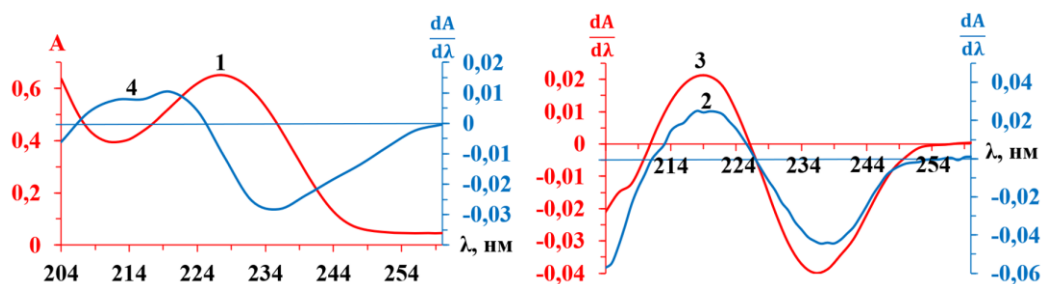


Рисунок 3.1– ЭСП соталола (1) и его производная 1-го порядка, рассчитанная с интервалом разделения 1 нм (2), 2 нм (3) и 4 нм (4)

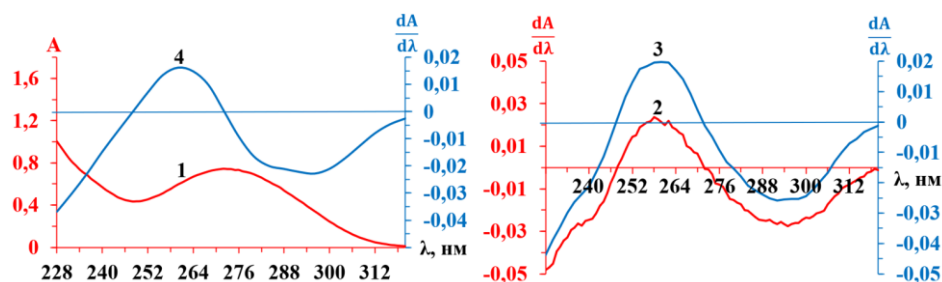


Рисунок 3.2 – ЭСП диклофенака натрия (1) и его производная 1-го порядка, рассчитанная с интервалом разделения 1 нм (2), 2 нм (3) и 4 нм (4)

Анализ экспериментальных данных показал, что минимум первой производной смещается в длинноволновую область спектра ($\lambda = 236$ - 238 нм, Рисунок 3.1, кривые 2-4) относительно максимума исходной спектральной кривой соталола ($\lambda_{\max} = 226$ - 228 нм). Точка пересечения кривой первой производной с осью длин волн ($\lambda = 208$ - 218 нм) соответствует минимуму электронного спектра

поглощения соталола нулевого порядка [56].

На Рисунке 3.2 наблюдается минимум на кривой первой производной катионной формы диклофенака натрия при 292-296 нм (кривые 2-4), который смещен батохромно по отношению к максимуму поглощения лекарственного средства ($\lambda_{\max} = 272 \pm 2$ нм). Минимуму поглощения в исходной спектральной кривой диклофенака натрия соответствует точка пересечения кривой первой производной с осью абсцисс ($\lambda_{\min} = 248$ нм).

Спектры второй производной (Рисунки 3.3 и 3.4) более точно отражают форму недифференцированных спектров соталола и диклофенака натрия, чем кривые первой производной. Длины волн, при которых вторая производная достигает минимальных значений, соответствуют максимумам поглощения АФС.

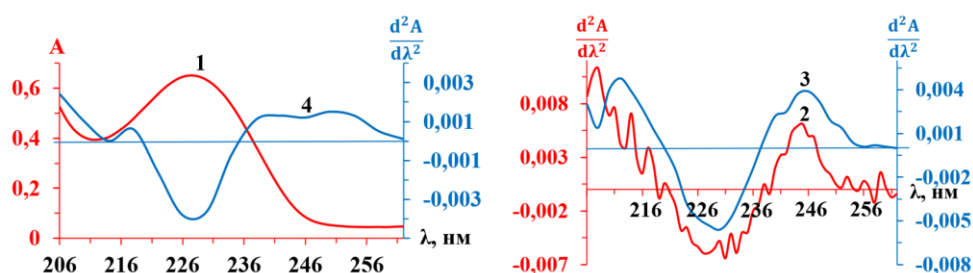


Рисунок 3.3 – ЭСП соталола (1) и его производная 2-го порядка, рассчитанная с интервалом разделения 1 нм (2), 2 нм (3) и 4 нм (4)

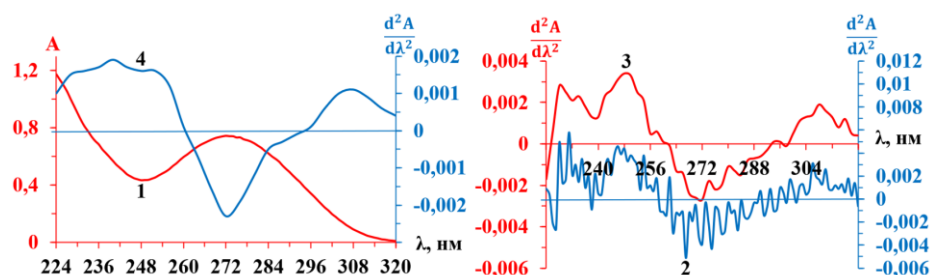


Рисунок 3.4 – ЭСП диклофенака натрия (1) и его производная 2-го порядка, рассчитанная с интервалом разделения 1 нм (2), 2 нм (3) и 4 нм (4)

Обнаружено, что выбор шага сканирования спектров поглощения на уровнях 1 нм и 2 нм ограничивает точность измерения оптических плотностей из-за влияния фоновых шумов и ошибок (кривые 2-3 Рисунков 3.3 и 3.4), что приводит к недостаточной детализации спектральных кривых. При расширении интервала разделения полосы поглощения до 4 нм (кривые 4 Рисунков 3.3 и 3.4) уменьшается

влияние ошибок при измерении оптических плотностей и повышается дифференцирование экстремумов [56].

Следовательно, для оперативного сопоставления и интерпретации спектральных кривых второго порядка рекомендуется регистрировать спектры с шагом $\Delta\lambda = 4$ нм. Полученные результаты коррелируют с изложенными в научной литературе данными [14].

3.2.2. Идентификация бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мазях

При разработке методики качественного анализа ЛС в мазях рассчитывали производные второго порядка с шагом разделения длин волн в 4 нм для кислых растворов АФС бета-адреноблокаторов и этанольных экстрактов исследуемых двухкомпонентных мазей с равной концентрацией действующего компонента (раздел 2.4.1 главы 2). Для полученных дифференцированных спектров катионных форм бета-адреноблокаторов отмечали положения минимумов (Рисунок 3.5).

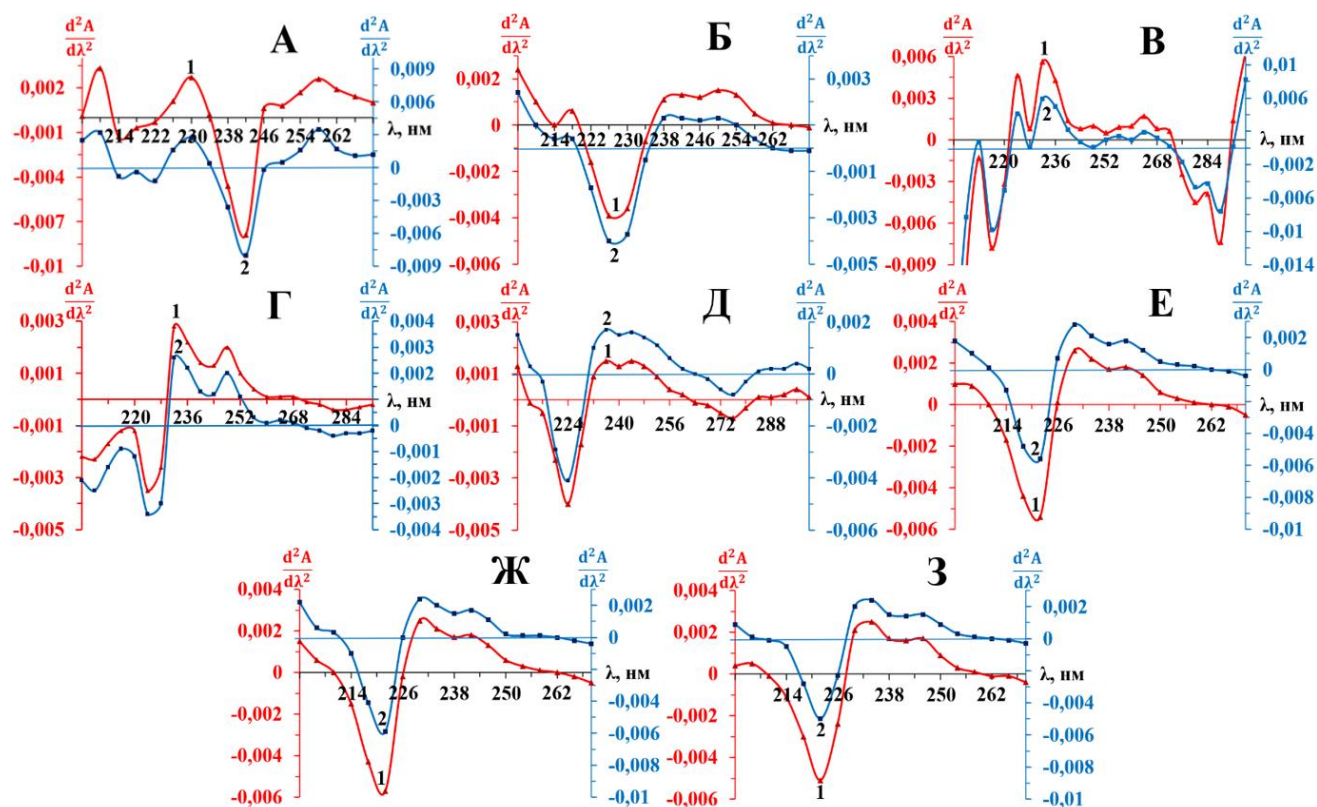


Рисунок 3.5 – Вторая производная спектров поглощения АФС бета-адреноблокаторов (1) и этанольных экстрактов мазей (2) в 0,1 М растворах хлористоводородной кислоты: А – карведилол; Б – соталол; В – небиволол; Г – пропранолол; Д – атенолол; Е – метопролол; Ж – бетаксолол; З – бисопролол

На графиках вторых производных спектров катионных форм карведилола и соталола гидрохлорида наблюдаются минимумы при длинах волн $240 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ и $228 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ соответственно. Анализ спектров вторых производных бетаксолола гидрохлорида, биспролола фумарата, атенолола и метопролола тартрата показал экстремальные точки в области $\lambda_{\min} = 222 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$. Обнаруженные экстремумы на кривых вторых производных соответствуют максимумам поглощения в исходных ЭСП катионных форм β -адреноблокаторов (глава 3, раздел 3.1.1, Таблица 3.1, И–Р). Кроме того, вторая производная приводит к сужению пиков по сравнению с их шириной в исходных спектрах ЛС, что способствует более точному определению подлинности анализируемых веществ [56].

В процессе изучения небиволола гидрохлорида и пропранолола гидрохлорида (Рисунок 3.5, В и Г) выявлены новые ярко выраженные минимумы на кривых производных второго порядка при длинах волн 288 нм и 224 нм соответственно. Эти полосы поглощения отсутствуют в исходных УФ-спектрах лекарственных средств (глава 3, раздел 3.1.1, Таблица 3.1, О и П), растворенных в $0,1 \text{ М}$ растворе хлористоводородной кислоты. По указанным длинам волн скрытых максимумов возможно осуществлять идентификацию данных ЛС.

С целью определения идентификационных показателей лекарственных средств нами проведены расчеты молярных показателей поглощения в минимумах спектральных кривых второго порядка ($\epsilon''(\lambda)$) для кислых растворов АФС по формуле 2.2. Полученные результаты представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Значения молярных показателей поглощения бета-адреноблокаторов в минимумах спектральных кривых второго порядка

АФС	С, моль/л	$\lambda_{\min}$, нм	$\epsilon''(\lambda)$	
			Раствор АФС	Этанольный экстракт мази
Атенолол	$8,0 \cdot 10^{-5}$	224	776,00 – 824,00	800,00
Бетаксолола гидрохлорид	$9,0 \cdot 10^{-5}$	222	982,93 – 1043,73	1013,33
Биспролола фумарат	$3,0 \cdot 10^{-5}$	222	2638,40 – 2801,60	2720,00
Карведилол	$2,0 \cdot 10^{-5}$	240	6130,40 – 6509,60	6320,00
Метопролола тартрат	$4,0 \cdot 10^{-5}$	222	2095,20 – 2224,80	2160,00
Небиволола гидрохлорид	$1,0 \cdot 10^{-4}$	288	1148,48 – 1219,52	1184,00

Пропранолола гидрохлорид	$2,0 \cdot 10^{-5}$	224	2716,00 – 2884,00	2800,00
Соталола гидрохлорид	$5,0 \cdot 10^{-5}$	228	1210,56 – 1285,44	1248,00

Идентификацию β -адреноблокаторов в исследуемых МЛФ проводили по рассчитанным цифровым значениям молярных показателей поглощения в минимумах спектральных кривых второго порядка. Полученные значения сравнивали с интервалами, установленными для растворов АФС (Таблица 3.6).

Разработанная методика качественного анализа бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мазях: к помещенной в стеклянный стаканчик точной навеске мази (около 0,2–0,5 г) добавляли 25,0 мл спирта этилового 95 %, тщательно перемешивали и фильтровали смесь через складчатый фильтр (синяя лента), удаляя первую порцию фильтрата. При анализе мазей «Небиволозол», «Метопролозол» и «Бисопролозол» в первоначальный объем этанола вводили 2,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до общего объема смеси 25,0 мл.

К 1,5–4,4 мл полученного фильтрата (Таблица 3.7) добавляли 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до общего объема 10,0 мл и регистрировали ЭСП нулевого порядка с шагом сканирования 4 нм при помощи спектрофотометра марки СФ-2000. Этанольный экстракт АГТ, полученный аналогично исследованию мази, использовали в качестве оптического образца сравнения. С применением программного обеспечения «Сканирование для СФ-2000» дифференцировали спектры поглощения и определяли значение второй производной при минимуме. По формуле 3.2 вычисляли МПП второй производной:

$$\varepsilon''(\lambda) = \frac{\left| \frac{d^2 A}{d\lambda^2} \right| \cdot d\lambda^2 \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot M(\text{ЛС}) \cdot P}{b \cdot a(\text{МЛФ}) \cdot V_1 \cdot 10^3} \quad (3.2)$$

где $\left| \frac{d^2 A}{d\lambda^2} \right|$ – модуль значения второй производной;

$d\lambda^2$ – квадрат шага сканирования спектров;

$V_{\text{общ}}$ – объем спирта этилового 95 %, мл;

V_1, V_2 – фактор разбавления, мл;

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

P – масса лекарственной формы по прописи, г;

b – масса лекарственного средства по прописи, г;

a (МЛФ) – навеска мази, взятая на анализ, г.

Таблица 3.7 – Данные для идентификации бета-адреноблокаторов в мазях с применением МПП второй производной

Анализируемый БАБ	M , г/моль	a (МЛФ), г	V_1 , мл	V (0,01 М НСl), мл	V_2 , мл	$V_{\text{общ}}$, мл
«Атенолозол»						
Атенолол	266,34	0,4	2,7	–	10,0	25,0
«Бетаксолозол»						
Бетаксолола гидрохлорид	343,90	0,4	3,9	–	10,0	25,0
«Бисопролозол»						
Бисопролола фумарат	766,96	0,4	2,9	2,0	10,0	25,0
«Карведилозол»						
Карведилол	406,47	0,2	2,0	–	10,0	25,0
«Метопролозол»						
Метопролола тартрат	684,81	0,4	3,4	2,0	10,0	25,0
«Небиволозол»						
Небиволола гидрохлорид	441,90	0,5	4,4	2,0	10,0	25,0
«Пропранолозол»						
Пропранолола гидрохлорид	295,80	0,2	1,5	–	10,0	25,0
«Соталолозол»						
Соталолола гидрохлорид	308,82	0,2	3,9	–	10,0	25,0

При проведении качественного анализа бета-адреноблокаторов в исследуемых мазях на основе АГТ вычисленные МПП производной второго порядка соответствуют диапазонам, приведенным в Таблице 3.6. Это свидетельствует о пригодности предложенной методики для подтверждения подлинности исследуемых МЛФ.

Спектры вторых производных демонстрируют пики меньшей ширины по сравнению с пиками анализируемых веществ на исходных ЭСП, что позволяет идентифицировать лекарственные средства с близкими максимумами поглощения в составе многокомпонентных смесей.

3.2.3. Качественный анализ лекарственных средств в трехкомпонентных мазях

Для определения подлинности БАБ и диклофенака натрия в составах трехкомпонентных мягких лекарственных формах нами приготовлены модельные смеси ЛС на 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и зарегистрированы их УФ-спектры поглощения (Рисунок 3.6). На всех спектральных кривых наблюдаются экстремумы в пределах 270-276 нм, которые соответствуют пику в ЭСП диклофенака натрия в кислой среде (272 ± 2 нм). Использование нулевых спектров поглощения не позволяет идентифицировать бета-адреноблокаторы в смеси, поэтому для качественного анализа лекарственных средств был применен метод производной спектрофотометрии.

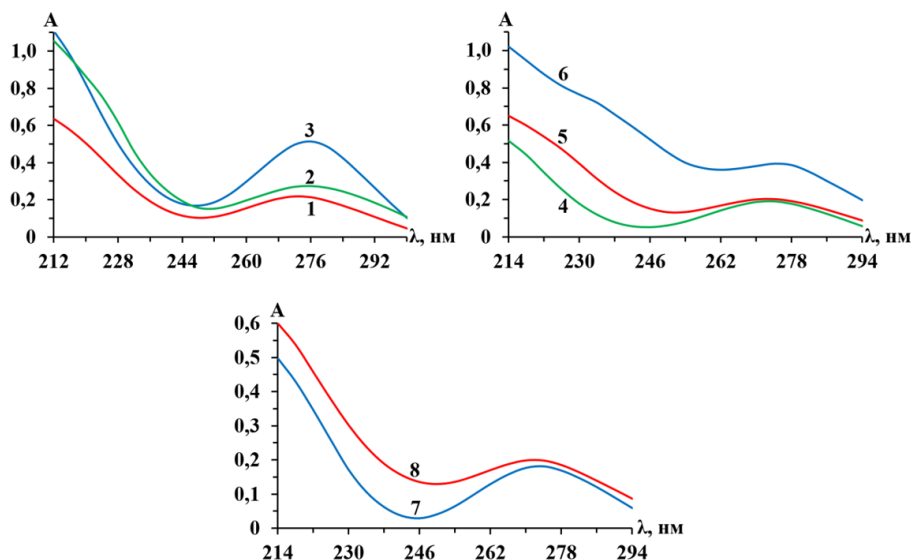


Рисунок 3.6 – Графики зависимости поглощения света бета-адреноблокаторами и диклофенаком натрия, содержащихся в модельных смесях, от длины волны

1. Атенолол и ДН; 2. Пропранолол и ДН; 3. Небиволол и ДН; 4. Бетаксолол и ДН; 5. Соталол и ДН; 6. Карведилол и ДН; 7. Бисопролол и ДН; 8. Метопролол и ДН

Методом спектрофотометрии второй производной нами идентифицированы отдельные ЛС в мазях, содержащих β -адреноблокаторы и диклофенак натрия. Для сравнения положения экстремумов использовали растворы АФС бета-адреноблокаторов с концентрациями в пределах $C = 2,0 \cdot 10^{-5} - 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л и диклофенака натрия ($C = 5,0 \cdot 10^{-5} - 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л), а также модельные смеси исследуемых соединений и этанольные экстракты изучаемых мазей. Спектры

поглощения регистрировали с оптимальным шагом сканирования $\Delta\lambda = 4$ нм. Для дифференцирования спектров использовали специальное программное обеспечение спектрофотометра. На рисунках 3.7–3.10 представлены полученные спектральные кривые второго порядка для катионных форм отдельных компонентов, модельных смесей и этанольных экстрактов мазей.

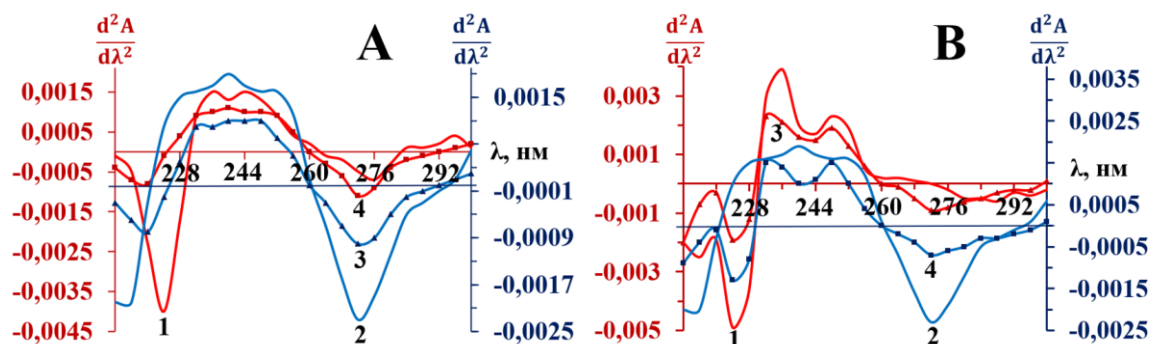


Рисунок 3.7 – Вторая производная спектров поглощения атенолола (А) и пропранолола (В) совместно с диклофенаком натрия

А: 1. АФС атенолола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Атенодиклозоль»;

В: 1. АФС пропранолола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Пропрадиклозоль»

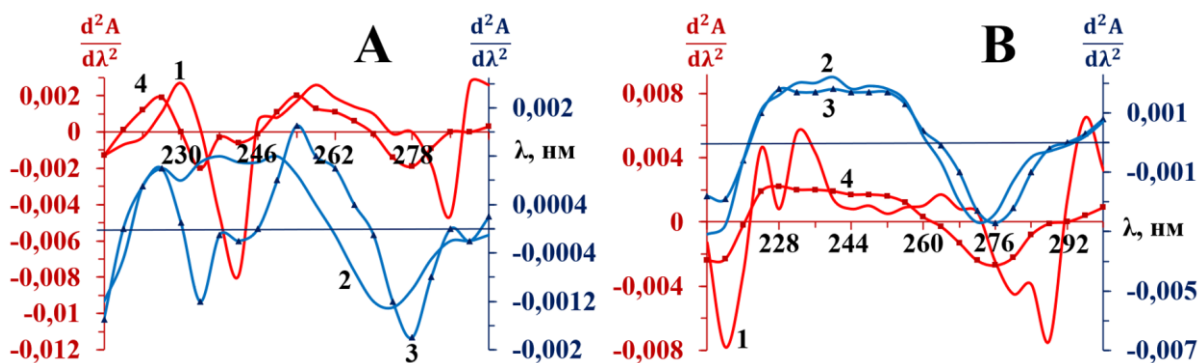


Рисунок 3.8 – Вторая производная спектров поглощения карведилола (А) и небиволола (В) совместно с диклофенаком натрия

А: 1. АФС карведилола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Карведиклозоль»;

В: 1. АФС небиволола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Небиводиклозоль»

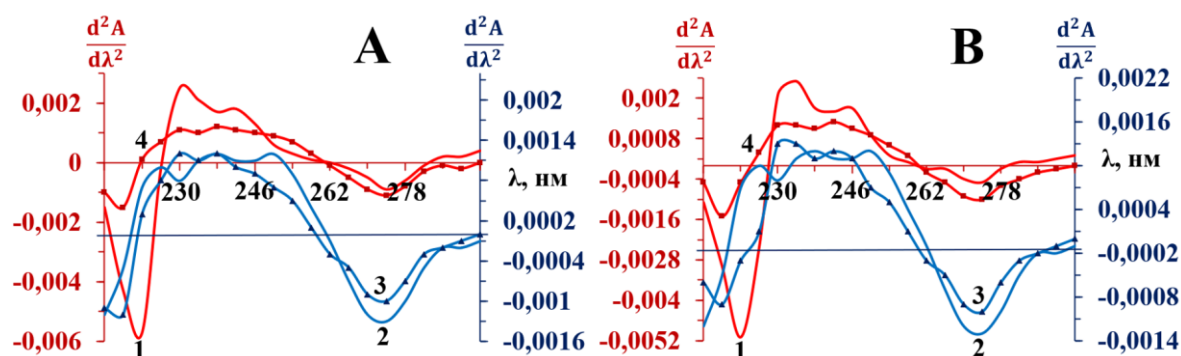


Рисунок 3.9 – Вторая производная спектров поглощения бетаксолола (А) и бисопролола (В) совместно с диклофенаком натрия

А: 1. АФС бетаксолола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Бетадиклозоль»;

В: 1. АФС бисопролола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Бисодиклозоль»

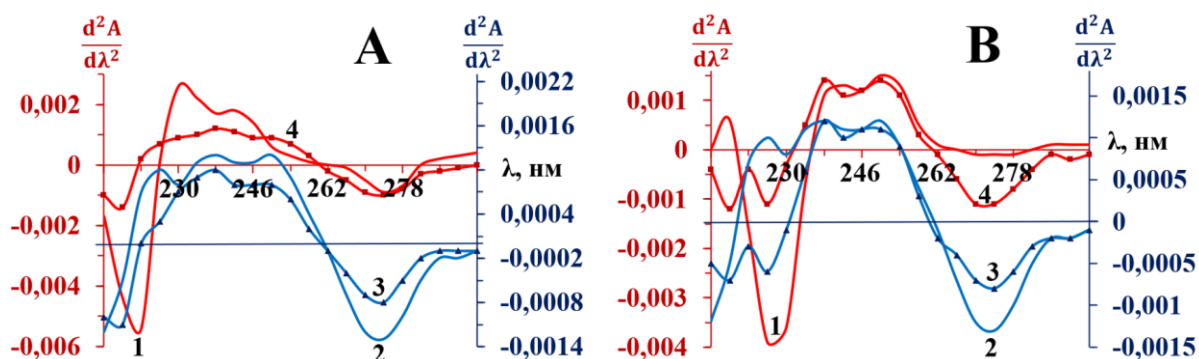


Рисунок 3.10 – Вторая производная спектров поглощения метопролола (А) и соталола (В) совместно с диклофенаком натрия

А: 1. АФС метопролола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Методиклозоль»;

В: 1. АФС соталола; 2. АФС ДН; 3. Модельная смесь; 4. Этанольный экстракт мази «Сотадиклозоль»

Положения экстремумов (максимумов и минимумов) изучаемых лекарственных средств в модельных смесях на спектрах производных второго порядка представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Результаты определения положений экстремумов на ЭСП катионных форм β -адреноблокаторов и диклофенака натрия и кривых второй производной

Лекарственные средства	$\lambda_{\max}$ и $\lambda_{\min}$ на ЭСП, нм	$\lambda_{\max}$ и $\lambda_{\min}$ на кривых второй производной, нм		
	Раствор АФС	Раствор АФС	Модельная смесь	Экстракт МЛФ
Пропись № 1. «Атенодиклозол»				
Атенолол	222±2, 274±2	222±2, 276±2	220, 240, 272	220, 240, 272
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 2. «Бетадиклозол»				
Бетаксолол	220±2, 246±2, 274±2	222±2, 230±2, 274±2	218, 230, 238, 274	218, 230, 238, 274
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 3. «Бисодиклозол»				
Бисопролол	220±2, 254±2, 271±2	222±2, 234±2, 274±2	218, 234, 242, 274	218, 234, 242, 274
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 4. «Карведиклозол»				
Карведилол	240±2, 268±2, 285±2	230±2, 240±2, 256±2, 286±2	226, 234, 254, 278	226, 234, 254, 278
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 5. «Методиклозол»				
Метопролол	220±2, 243±2, 274±2	222±2, 230±2, 274±2	218, 238, 274	218, 238, 274
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 6. «Небиводиклозол»				
Небиволол	246±2, 280±2	216±2, 224±2, 228±2, 232±2, 280±2, 288±2	216, 228, 240, 276	216, 228, 240, 276
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 7. «Пропрадиклозол»				
Пропранолол	215±2, 250±2, 290±2	220±2, 224±2, 236±2, 248±2	220, 224, 232, 248, 272	220, 224, 232, 248, 272
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		
Пропись № 8. «Сотадиклозол»				
Соталол	211±2, 228±2	218±2, 228±2, 242±2, 250±2	218, 226, 238, 250, 274	218, 226, 238, 250, 274
ДН	250±2, 272±2	240±2, 272±2		

Для диклофенака натрия в модельных смесях (кривая 3 Рисунков 3.7–3.10, Таблица 3.8) с бета-адреноблокаторами характерно наличие на спектрах производных второго порядка минимума при 272 нм (Прописи № 1 и № 7), 274 нм

(Прописи № 2, № 3, № 5 и № 8), 276 нм (Пропись № 6) и 278 нм (Пропись № 4), который соответствует максимуму поглощения АФС лекарственного средства (272 ± 2 нм).

Пропранолол качественно анализируется по минимуму и максимуму при 224 нм и 232 нм соответственно (Рисунок 3.7, В, кривая 3) на спектрах производной второго порядка модельной смеси (Пропись № 7, Таблица 3.8). Данные длины волн соответствуют экстремумам на спектральной кривой второй производной АФС лекарственного средства ($\lambda_{\min} = 224 \pm 2$; $\lambda_{\max} = 236 \pm 2$).

Метопролол (Рисунок 3.10, А, кривая 3), бетаксолол (Рисунок 3.9, А, кривая 3) и биспролол (Рисунок 3.9, В, кривая 3) в модельных смесях идентифицируются по минимуму при 218 нм на графиках вторых производных. Кроме того, биспролол можно определить по $\lambda_{\max} = 242$ нм, бетаксолол – $\lambda_{\max} = 238$ нм. Указанные значения длин волн соответствуют экстремумам в спектрах производных второго порядка лекарственных средств в субстанциях (Таблица 3.8, прописи № 2, № 3 и № 5).

Соталол (Рисунок 3.10, В, кривая 3) качественно открывается по минимуму при 226 нм и двум максимумам, наблюдающихся при 238 нм и 250 нм, на спектрах вторых производных; атенолол (Рисунок 3.7, А, кривая 3) обнаруживается по $\lambda_{\min} = 220$ нм (Таблица 3.8, прописи № 1 и № 8).

На графиках вторых производных модельных смесей карведилола (Рисунок 3.8, А, кривая 3) и небиволола (Рисунок 3.8, В, кривая 3) совместно с диклофенаком натрия наблюдаются минимумы поглощения при 234 нм и 216 нм соответственно. Для надежности анализа необходимо проводить дополнительную идентификацию по максимуму на спектре второй производной карведилола ($\lambda_{\max} = 254$ нм).

Для подтверждения подлинности трехкомпонентных МЛФ, изготовленных на геле «Тизоль», использовали разработанную нами методику, основанную на анализе положений экстремумов спектров вторых производных.

Разработанная методика качественного анализа АФС в трехкомпонентных мазях: к помещенной в стеклянный стаканчик точной навеске мази (около 0,20 – 0,25 г) добавляли 25,0 мл ($V_{\text{общ}}$) спирта этилового 95 %,

перемешивали до получения дисперсной системы и фильтровали смесь через складчатый фильтр (синяя лента), удаляя первую порцию фильтрата. При анализе мазей «Небиводиклозоль», «Методиклозоль» и «Бисодиклозоль» в первоначальный объем этанола вводили 2,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты (Таблица 3.9) до общего объема смеси 25,0 мл.

К 1,0-2,0 мл полученного фильтрата (V_1) добавляли 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до общего объема 10,0 мл (V_2) и регистрировали ЭСП нулевого порядка с шагом сканирования 4 нм при помощи спектрофотометра марки СФ-2000. Этанольный экстракт АГТ, полученный аналогично исследованию мази, использовали в качестве оптического образца сравнения. С применением программного обеспечения «Сканирование для СФ-2000» дифференцировали спектры поглощения и на основании положения экстремумов идентифицировали лекарственные средства в составе мягких лекарственных форм.

Таблица 3.9 – Условия для идентификации АФС в трехкомпонентных мазях с применением второй производной ЭСП

Мягкая лекарственная форма	а (МЛФ), г	V_1 , мл	V (0,01 М HCl), мл	V_2 , мл	$V_{\text{общ}}$, мл
«Атенодиклозоль»	0,20	1,0	-	10,0	25,0
«Бетадиклозоль»	0,25	1,0	-	10,0	25,0
«Бисодиклозоль»	0,20	1,0	2,0	10,0	25,0
«Карведиклозоль»	0,20	1,2	-	10,0	25,0
«Методиклозоль»	0,20	1,0	2,0	10,0	25,0
«Небиводиклозоль»	0,20	2,0	2,0	10,0	25,0
«Пропрадиклозоль»	0,20	1,0	-	10,0	25,0
«Сотадиклозоль»	0,25	1,0	-	10,0	25,0

Проведенный качественный анализ мазей, содержащих бета-адреноблокаторы и диклофенак натрия, по положениям экстремумов на спектрах производной второго порядка показал соответствие результатов значениям, полученным для модельных смесей (Таблица 3.8, Рисунки 3.7–3.10). Это подтверждает, что разработанная нами методика может быть рекомендована для определения подлинности исследуемых многокомпонентных МЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3

1. Зарегистрированы электронные спектры поглощения активных фармацевтических субстанций атенолола, бетаксолола гидрохлорида, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, небиволола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида, а также модельных смесей АФС с аквакомплексом глицеросольвата титана при $pH = 1$ и $pH = 13$. Установлено соответствие положений экстремумов (минимумов и максимумов поглощения) на УФ-спектрах поглощения активных фармацевтических субстанций и модельных смесей АФС с АГТ, что позволяет идентифицировать бета-адреноблокаторы в двухкомпонентных мазях, изготовленных на основе гидрогеля «Тизоль», методом прямой спектрофотометрии.

2. Установлены значения молярных показателей поглощения β -адреноблокаторов в минимумах и максимумах поглощения и разработаны методики качественного их анализа в двухкомпонентных мазях, основанные на сопоставлении положений экстремумов на электронных спектрах поглощения при различных значениях pH и сравнении рассчитанных значений МПП с установленными интервалами.

3. Для идентификации бета-адреноблокаторов в МЛФ предложен метод производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. Получены производные первого и второго порядков электронных спектров поглощения, зарегистрированных с интервалом разделения полос в 1, 2 и 4 нм. Экспериментально установлено, что спектры второй производной с шагом разделения 4 нм наиболее точно отражают форму недифференцированных спектров поглощения ЛС и позволяют обнаружить скрытые пики на спектрах нулевого порядка небиволола гидрохлорида и пропранолола гидрохлорида.

4. Определены значения молярных показателей поглощения вторых производных β -адреноблокаторов при $pH = 1$ в точках экстремума ($\lambda_{min} = 222$ нм для бисопролола фумарата, бетаксолола гидрохлорида и метопролола тартрата; 224 нм – пропранолола гидрохлорида и атенолола; 228 нм – соталола гидрохлорида; 240 нм – карведилола, 288 нм – небиволола гидрохлорида) и разработаны методики

качественного анализа двухкомпонентных исследуемых мазей, основанные на сопоставлении положений минимумов спектров вторых производных и сравнении рассчитанных величин МПП вторых производных с установленными интервалами.

5. Подтверждено, что применение метода производной спектрофотометрии позволяет идентифицировать β -адреноблокаторы и диклофенак натрия при совместном присутствии их в составах мягких лекарственных форм. Для определения подлинности многокомпонентных мазей разработаны методики, основанные на анализе положений экстремумов спектров вторых производных.

ГЛАВА 4. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ГЕЛЯ «ТИЗОЛЬ»

4.1. Определение содержания бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мягких лекарственных формах

4.1.1. Выбор оптимальных условий количественного анализа бета- адреноблокаторов методом абсолютной градуировки

Согласно литературным данным, активные фармацевтические субстанции β -адреноблокаторов растворимы в воде очищенной и 95%-ном спирте этиловом, растворимы (или умеренно растворимы) в минеральных кислотах [19,56,136]. С учетом одинаковой растворимости АФС бета-адреноблокаторов и геля «Тизоль» в минеральных кислотах и различной в этаноле, целесообразно использовать 95-процентный спирт этиловый в роли растворяющей среды при разработке методик количественного определения ЛС в мазях на основе гидрогеля «Тизоль».

Нами зарегистрированы электронные спектры поглощения этанольных растворов бета-адреноблокаторов, модельных смесей активных фармацевтических субстанций с АГТ в 95-процентном спирте этиловом, а также этанольных экстрактов исследуемых мазей (рисунки 4.1–4.8).

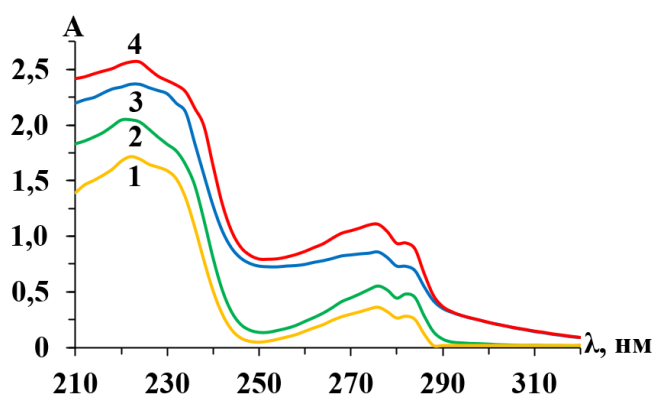


Рисунок 4.1 – ЭСП этанольного экстракта мази «Атенолозол» (1), раствора атенолола (2), модельных смесей АФС с АГТ (3 и 4)

1. $C(\text{ЛС}) = 2,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 2. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 3. $C(\text{ЛС}) = 3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 4. $C(\text{ЛС}) = 5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Электронный спектр поглощения атенолола в этанольной среде (Рисунок 4.1, кривая 2) характеризуется тремя экстремальными полосами поглощения, наиболее

интенсивная имеет максимум в области 222-224 нм ($\epsilon = 5118,75$), а вторая и третья полосы менее выражены с экстремумами в областях 275-276 нм ($\epsilon = 1378,50$) и 282-283 нм ($\epsilon = 1198,25$) соответственно.

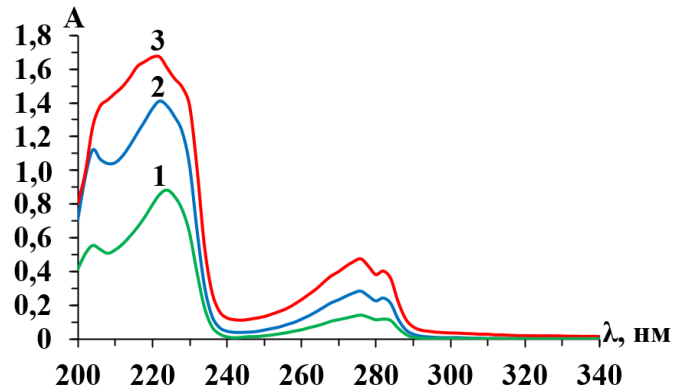


Рисунок 4.2 – ЭСП этанольного экстракта мази «Бетаксолозоль» (1), раствора бетаксолола (2), модельной смеси АФС с АГТ (3)

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

Для ЭСП этанольного раствора бетаксолола гидрохлорида (Рисунок 4.2, кривая 2) в ультрафиолетовой области характерно наличие двух экстремальных полос. Первая полоса имеет максимум поглощения при $\lambda = 222\text{-}224$ нм ($\epsilon = 7045,50$), вторая полоса при 275-276 нм ($\epsilon = 1422,50$). На спектральной кривой также наблюдается минимум поглощения при 242-244 нм ($\epsilon = 196,50$).

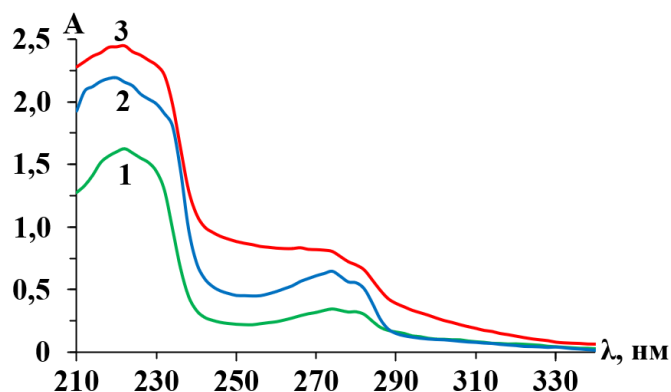


Рисунок 4.3 – ЭСП этанольного экстракта мази «Бисопролозоль» (1), раствора бисопролола (2), модельной смеси АФС с АГТ (3)

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

При исследовании бисопролола фумарата (Рисунок 4.3, кривая 2) выявлено, что его абсорбционный спектр характеризуется двумя экстремальными полосами. Первая имеет максимум в диапазоне длин волн 222-223 нм ($\epsilon = 10774,50$), вторая, менее интенсивная, в области 273-275 нм ($\epsilon = 3232,50$). Также на спектральной кривой наблюдается минимум поглощения при 253-255 нм ($\epsilon = 2235,0$).

У абсорбционного спектра этанольного раствора карведилола (Рисунок 4.4, кривая 2) отмечаются две резко выраженные экстремальные полосы при 241-243 нм ($\epsilon = 37246,67$) и 286 нм ($\epsilon = 13833,83$). Кроме того, на спектре присутствуют два менее интенсивных максимума при длинах волн 325-326 нм ($\epsilon = 4051,67$) и 332-333 нм ($\epsilon = 5433,33$). В диапазоне длин волн 269-270 нм ($\epsilon = 6943,33$) и 297-298 нм ($\epsilon = 1473,33$) наблюдаются минимумы поглощения света.

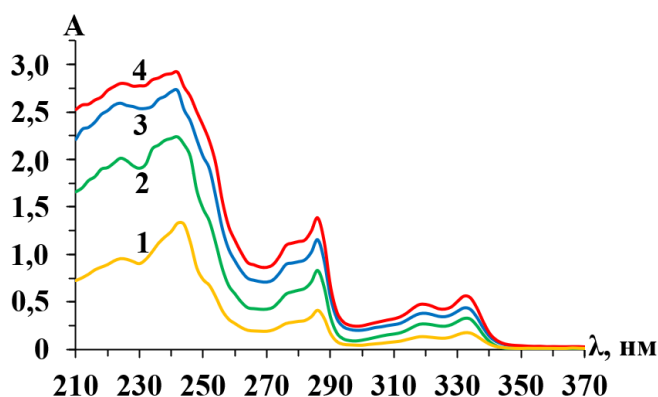


Рисунок 4.4 – ЭСП этанольного экстракта мази «Карведилозол» (1), раствора карведилола (2), модельных смесей АФС с АГТ (3 и 4)

1. $C(\text{ЛС}) = 4 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

В спектре этанольного раствора метопролола тартрата (Рисунок 4.5, кривая 2) наблюдаются две полосы поглощения, максимумы которых находятся в интервалах длин волн 222-223 нм ($\epsilon = 15046,0$) и 275-276 нм ($\epsilon = 3721,0$). ЭСП метопролола имеет один минимум при $\lambda = 244$ нм ($\epsilon = 824,0$).

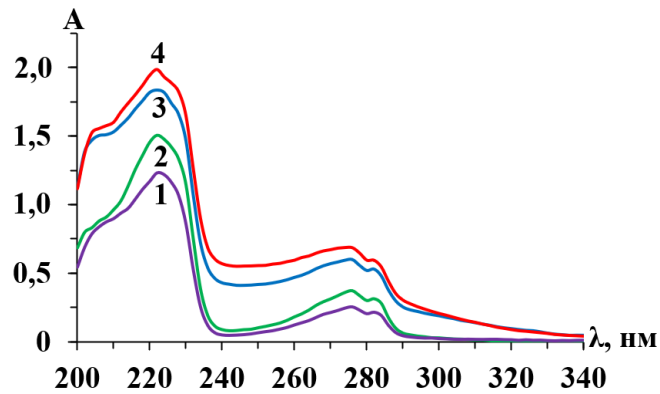


Рисунок 4.5 – ЭСП этанольного экстракта мази «Метопролозоль» (1), раствора метопролола (2), модельных смесей АФС с АГТ (3 и 4)

1. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 3. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

УФ-спектр небиволола гидрохлорида в этаноле (Рисунок 4.6, кривая 2) имеет две экстремальные полосы с максимумами поглощения при 205-206 нм ($\epsilon = 13077,78$) и 282-283 нм ($\epsilon = 5831,11$), а также минимум при 246-248 нм ($\epsilon = 706,67$).

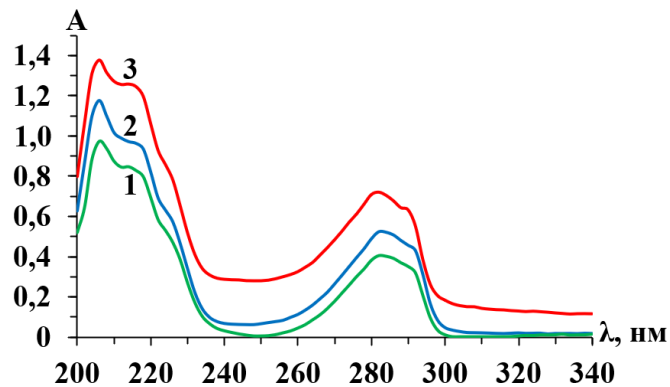


Рисунок 4.6 – ЭСП этанольного экстракта мази «Небиволозоль» (1), раствора небиволола (2), модельной смеси АФС с АГТ (3)

1. $C(\text{ЛС}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2. $C(\text{ЛС}) = 9,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3. $C(\text{ЛС}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

В результате регистрации ЭСП пропранолола гидрохлорида в спирте этиловом 95 % (Рисунок 4.7, кривая 1) определены два максимума поглощения при длинах волн 215 нм ($\epsilon = 48970,0$) и 290-291 нм ($\epsilon = 9230,0$). В области 248-249 нм ($\epsilon = 5040,0$) на спектральной кривой наблюдается минимум поглощения.

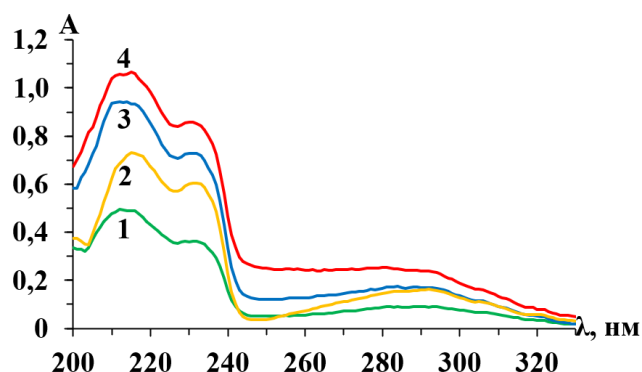


Рисунок 4.7 – ЭСП этанольного раствора пропранолола (1), этанольного экстракта мази «Пропранозоль» (2), модельных смесей АФС с АГТ (3 и 4)

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

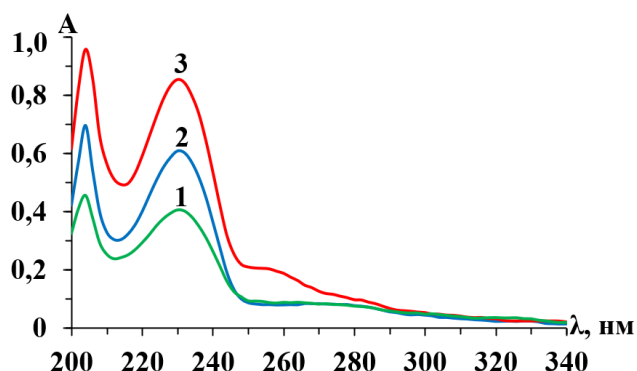


Рисунок 4.8 – ЭСП этанольного экстракта мази «Соталозоль» (1), раствора соталола (2), модельной смеси АФС с АГТ (3)

1. $C(\text{ЛС}) = 3 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2. $C(\text{ЛС}) = 4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3. $C(\text{ЛС}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{АГТ}) = 2,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л

На ЭСП соталола гидрохлорида (Рисунок 4.8, кривая 2) зарегистрированы пики поглощения при длинах волн 204 нм ($\epsilon = 17405,0$) и 230-231 нм ($\epsilon = 15212,5$), а также минимум в области 213-215 нм ($\epsilon = 7580,0$).

В результате регистрации ЭСП модельных смесей АФС с АГТ (кривая 3 Рисунков 4.2, 4.3, 4.6, 4.8 и кривые 3,4 Рисунков 4.1, 4.4, 4.5, 4.7) и этанольных экстрактов исследуемых мазей (кривая 1 Рисунков 4.1–4.6, 4.8 и кривая 2 Рисунка 4.7) доказано отсутствие смещения положений экстремумов в сравнении со спектральными кривыми растворов фармацевтических субстанций. Поэтому выбор аналитических длин волн осуществляли на основе определенных максимумов на

электронных спектрах поглощения бета-адреноблокаторов в этаноле с учетом данных нормативных документов и научной литературы по спектрофотометрическому анализу БАБ в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах (глава 1, раздел 1.4). В связи с этим для количественного определения атенолола выбрана длина волны $\lambda = 275$ нм, бетаксолола – 224 нм, бисопролола – 274 нм, карведилола – 243 нм, метопролола – 276 нм, небиволола – 283 нм, пропранолола – 290 нм, соталола – 231 нм.

Для установления диапазона применения, в котором наблюдается прямолинейная зависимость между оптической плотностью и концентрацией, строили калибровочные графики этанольных растворов активных фармацевтических субстанций бета-адреноблокаторов (Рисунок 4.9) по методике, описанной в разделе 2.4.2 главы 2.

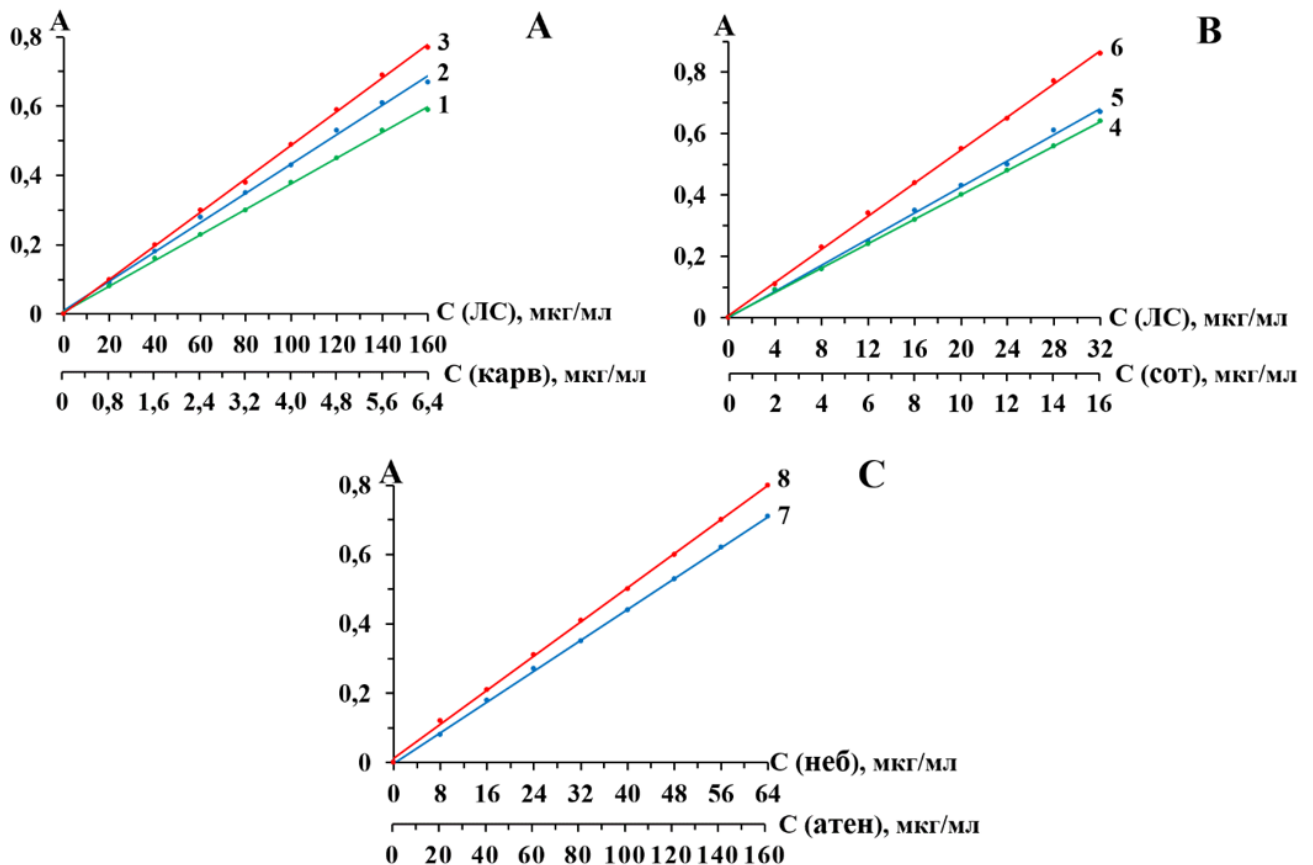


Рисунок 4.9 – Калибровочные графики этанольных растворов изучаемых ЛС
 1. Бисопролол ($\lambda_{\max} - 274$ нм); 2. Метопролол ($\lambda_{\max} - 276$ нм); 3. Карведилол ($\lambda_{\max} - 243$ нм); 4. Пропранолол ($\lambda_{\max} - 290$ нм); 5. Соталол ($\lambda_{\max} - 231$ нм); 6. Бетаксолол ($\lambda_{\max} - 224$ нм); 7. Атенолол ($\lambda_{\max} - 275$ нм); 8. Небиволол ($\lambda_{\max} - 283$ нм)

Выполняли не менее пяти параллельных определений, по результатам которых с помощью метода регрессионного анализа выводили уравнения линейной регрессии калибровочных графиков, вычисляли коэффициенты корреляционной зависимости и проверяли статистическую незначимость свободного члена уравнения (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Результаты оценки параметров линейной регрессии

АФС	r	Уравнение линейной регрессии	$ a \leq \Delta a$	Уравнение прямой	Диапазон применения, мкг/мл
Атенолол	0,9996	$y = 0,0044 \cdot x + 0,0027$	$0,0027 < 0,1005$	$y = 0,0044 \cdot x$	20,0 – 160,0
Бетаксолола гидрохлорид	0,9996	$y = 0,0275 \cdot x + 0,0106$	$0,0106 < 0,0172$	$y = 0,0275 \cdot x$	4,0 – 32,0
Бисопролола фумарат	0,9998	$y = 0,0038 \cdot x + 0,0086$	$0,0086 < 0,0365$	$y = 0,0038 \cdot x$	20,0 – 160,0
Карведилол	0,9994	$y = 0,1224 \cdot x + 0,0033$	$0,0033 < 0,0240$	$y = 0,1224 \cdot x$	0,8 – 6,4
Метопролола тарtrat	0,9988	$y = 0,0044 \cdot x + 0,008$	$0,0080 < 0,0378$	$y = 0,0044 \cdot x$	20,0 – 160,0
Небиволола гидрохлорид	0,9999	$y = 0,0127 \cdot x + 0,0213$	$0,0213 < 0,0252$	$y = 0,0127 \cdot x$	8,0 – 64,0
Пропранолола гидрохлорид	0,9998	$y = 0,0200 \cdot x + 0,0067$	$0,0067 < 0,0422$	$y = 0,0200 \cdot x$	4,0 – 32,0
Соталола гидрохлорид	0,9985	$y = 0,0424 \cdot x + 0,0007$	$0,0007 < 0,0142$	$y = 0,0424 \cdot x$	2,0 – 16,0

В ходе проведения эксперимента установили, что значения коэффициентов корреляционной зависимости удовлетворяют условию, согласно которому их абсолютные значения должны составлять не менее 0,99 [19]. Величины свободных членов уравнений линейной регрессии не превышают их доверительных интервалов, что позволяет вывести уравнения прямых, проходящих через начало координат (Таблица 4.1).

Для оценки метрологических характеристик результатов анализа проводили шесть параллельных определений. Этанольные растворы бета-адреноблокаторов готовили в концентрациях, обеспечивающих оптимальные значения оптических плотностей [12,101]. Концентрацию активных фармацевтических субстанций (С(ЛС), мкг/мл) определяли с использованием уравнений калибровочных графиков (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Данные для расчета концентрации АФС бета-адреноблокаторов в этанольных растворах

АФС	a (ЛС), г	λ , нм	Уравнение калибровочного графика	V ₁ , мл	V ₂ , мл	V _{общ} , мл
Атенолол	0,0200	275	$A = 0,0044 \cdot C$	5,0	10,0	100,0
Бетаксолола гидрохлорид	0,0200	224	$A = 0,0275 \cdot C$	2,0	25,0	100,0
Бисопролола фумарат	0,0200	274	$A = 0,0038 \cdot C$	5,0	10,0	100,0
Карведилол	0,0200	243	$A = 0,1224 \cdot C$	0,5	25,0	100,0
Метопролола тартрат	0,0200	276	$A = 0,0044 \cdot C$	5,0	10,0	100,0
Небиволола гидрохлорид	0,0200	283	$A = 0,0127 \cdot C$	4,0	25,0	100,0
Пропранолола гидрохлорид	0,0200	290	$A = 0,0200 \cdot C$	5,0	50,0	100,0
Соталола гидрохлорид	0,0200	231	$A = 0,0424 \cdot C$	0,5	10,0	100,0

Расчет массовой доли активных фармацевтических субстанций в 95-процентном спирте этиловом проводили по формуле 2.3 (глава 2, раздел 2.4.2), результаты произведенных вычислений подвергали статистической обработке (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Результаты статистической обработки данных количественного определения АФС ($n = 6$; $f = 5$; $P = 95 \%$, $t(P, f) = 2,5706$)

АФС	Метрологические характеристики				
	$\bar{x}$, %	S	S $\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$, %
Атенолол	100,64	1,198	0,489	1,26	$\pm 1,25$
Бетаксолола гидрохлорид	101,17	1,136	0,464	1,19	$\pm 1,18$
Бисопролола фумарат	100,35	1,219	0,498	1,28	$\pm 1,28$
Карведилол	101,27	1,470	0,600	1,54	$\pm 1,52$
Метопролола тартрат	99,81	1,404	0,573	1,47	$\pm 1,48$

Небиволола гидрохлорид	101,50	1,390	0,567	1,46	$\pm 1,44$
Пропранолола гидрохлорид	100,88	1,104	0,451	1,16	$\pm 1,15$
Соталола гидрохлорид	100,12	1,237	0,505	1,30	$\pm 1,30$

При спектрофотометрическом количественном определении АФС бета-адреноблокаторов относительные ошибки среднего результата составляют $\pm 1,15$ – $1,52$ %, что свидетельствует о достаточной точности измерений при выбранных аналитических длинах волн. Это позволяет применять метод абсолютной градуировки для количественного анализа бета-адреноблокаторов в лекарственных формах.

4.1.2. Апробация методик количественного определения бета-адреноблокаторов на примере модельных смесей

В соответствии с оптимальными условиями количественного определения фармацевтических субстанций бета-адреноблокаторов в этанольной среде (раздел 4.1.1) нами разработана и апробирована методика спектрофотометрического анализа содержания ЛС в модельных смесях (раздел 2.4.2 главы 2). В Таблице 4.4 приведены уравнения калибровочных графиков, а также разведения, необходимые для получения заданных концентраций фотометрируемых растворов БАБ ($C(\text{ЛС}) = 100$ мкг/мл для атенолола, бисопролола, метопролола; 16 мкг/мл – бетаксолола; 4 мкг/мл – карведилола; 32 мкг/мл – небиволола; 20 мкг/мл – пропранолола; 10 мкг/мл – соталола). С использованием предложенной методики по формуле 2.4 рассчитаны массы лекарственных средств в модельных смесях ($m(\text{ЛС})$, г). Полученные данные статистически обработаны и представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.4 – Данные для вычисления масс АФС в модельных смесях

АФС	Уравнение калибровочного графика	V, мл	V ₁ , мл	V ₂ , мл	V ₃ , мл	V _{общ} , мл
Модельная смесь «Атенолозол»						
Атенолол	$A = 0,0044 \cdot C$	1,0	5,0	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Бетаксолозол»						
Бетаксолол	$A = 0,0275 \cdot C$	0,4	2,0	10,0	10,0	25,0

Модельная смесь «Биспролозол»						
Биспролол	$A = 0,0038 \cdot C$	1,0	5,0	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Карведилозол»						
Карведилол	$A = 0,1224 \cdot C$	0,4	1,0	10,0	10,0	50,0
Модельная смесь «Метопролозол»						
Метопролол	$A = 0,0044 \cdot C$	1,0	5,0	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Небиволозол»						
Небиволол	$A = 0,0127 \cdot C$	0,4	4,0	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Пропранолозол»						
Пропранолол	$A = 0,0200 \cdot C$	1,0	1,0	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Соталолозол»						
Соталол	$A = 0,0424 \cdot C$	1,0	0,5	10,0	10,0	25,0

Таблица 4.5 – Результаты статистической обработки количественного анализа бета-адреноблокаторов в модельных смесях ($n = 6$; $f = 5$; $P = 95 \%$, $t(P, f) = 2,5706$)

A	Найдено m (ЛС), г	Метрологические характеристики	A	Найдено m (ЛС), г	Метрологические характеристики
Модельная смесь «Атенолозол»			Модельная смесь «Метопролозол»		
0,430	0,0489	$\bar{x} = 0,0494$ $S = 0,000812$ $S\bar{x} = 0,000331$ $\Delta\bar{x} = 0,00085$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,72 \%$	0,451	0,0513	$\bar{x} = 0,0509$ $S = 0,000896$ $S\bar{x} = 0,000366$ $\Delta\bar{x} = 0,00094$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,85 \%$
0,437	0,0497		0,444	0,0505	
0,445	0,0506		0,441	0,0501	
0,431	0,0490		0,442	0,0502	
0,440	0,0500		0,449	0,0510	
0,426	0,0484		0,462	0,0525	
Модельная смесь «Бетаксолозол»			Модельная смесь «Небиволозол»		
0,453	0,0515	$\bar{x} = 0,0514$ $S = 0,000783$ $S\bar{x} = 0,000320$ $\Delta\bar{x} = 0,00082$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,60 \%$	0,410	0,0504	$\bar{x} = 0,0491$ $S = 0,000834$ $S\bar{x} = 0,000341$ $\Delta\bar{x} = 0,00088$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,79 \%$
0,442	0,0502		0,394	0,0485	
0,455	0,0517		0,400	0,0492	
0,450	0,0511		0,392	0,0482	
0,452	0,0514		0,404	0,0497	
0,463	0,0526		0,395	0,0486	
Модельная смесь «Биспролозол»			Модельная смесь «Пропранолозол»		
0,379	0,0499	$\bar{x} = 0,0493$ $S = 0,000813$ $S\bar{x} = 0,000332$ $\Delta\bar{x} = 0,00085$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,73 \%$	0,386	0,0483	$\bar{x} = 0,0491$ $S = 0,000741$ $S\bar{x} = 0,000303$ $\Delta\bar{x} = 0,00078$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,59 \%$
0,371	0,0488		0,389	0,0486	
0,373	0,0491		0,399	0,0499	
0,374	0,0492		0,399	0,0499	
0,366	0,0482		0,387	0,0484	
0,384	0,0505		0,395	0,0494	
Модельная смесь «Карведилозол»			Модельная смесь «Соталолозол»		
0,482	0,0492	$\bar{x} = 0,0491$ $S = 0,000830$ $S\bar{x} = 0,000339$ $\Delta\bar{x} = 0,00087$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,77 \%$	0,444	0,0489	$\bar{x} = 0,0492$ $S = 0,000656$ $S\bar{x} = 0,000268$ $\Delta\bar{x} = 0,00069$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,40 \%$
0,476	0,0486		0,447	0,0493	
0,486	0,0496		0,456	0,0503	
0,470	0,0480		0,438	0,0483	
0,494	0,0504		0,445	0,0490	
0,479	0,0489		0,446	0,0492	

Относительные ошибки среднего результата при спектрофотометрическом количественном определении бета-адреноблокаторов в модельных смесях находятся в пределах $\pm 1,40$ – $1,85$ %. Это подтверждает точность методики, лежащей в основе разработки способа количественного анализа бета-адреноблокаторов в мазях.

4.1.3. Разработка и валидационная оценка методик количественного определения бета-адреноблокаторов в мазях

Для анализа содержания β -адреноблокаторов в мягких лекарственных формах применяли экстракцию этиловым спиртом в концентрации 95 %. В результате экспериментов установлено, что массовая доля биспролола фумарата, небиволола гидрохлорида и метопролола тартрата в полученных экстрактах увеличивается при добавлении малых количеств 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты. В связи с этим, для количественного определения этих ЛС использовали оптимальные объемы HCl, добавляемые в этанольные экстракты (Таблица 4.6).

Нами разработана и апробирована методика количественного определения бета-адреноблокаторов в мазях на основе гидрогеля «Тизоль».

Методика количественного определения АФС в двухкомпонентных МЛФ: к помещенной в стеклянный стаканчик точной навеске МЛФ (около 0,1–0,5 г) прибавляли 10,0 – 25,0 мл спирта этилового 95%, перемешивали до получения дисперсной системы и фильтровали через обеззоленный бумажный фильтр (синяя лента), удаляя первую порцию фильтрата, для получения этанольного экстракта из исследуемых МЛФ. При анализе мазей «Небиволозол», «Метопролозол» и «Биспролозол» в первоначальный объем этанола вводили 2,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до общего объема смеси 10,0 или 25,0 мл.

К 1,0 – 2,5 мл полученного этанольного экстракта прибавляли спирт этиловый 95 % до общего объема 5,0 мл и измеряли оптические плотности растворов при АДВ по отношению к раствору сравнения (этанольный экстракт АГТ, полученный аналогичным способом) при помощи спектрофотометра марки СФ-2000. По полученным значениям оптических плотностей, используя уравнение

калибровочного графика, находили концентрацию активной фармацевтической субстанции (С(ЛС), мкг/мл) и рассчитывали массу β-адреноблокатора в мягкой лекарственной форме (m(ЛС), г) по формуле 4.1. Время воспроизведения методики колеблется от 12 до 15 минут.

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a(\text{МЛФ}) \cdot V_1} \quad (4.1)$$

где С (ЛС) – концентрация ЛС, определенная по уравнению калибровочного графика, мкг/мл;

P – масса мази по прописи, г;

a(МЛФ) – навеска мази, взятая на анализ, г;

V_{общ} – объем спирта этилового 95 %, в котором растворена навеска мази, мл;

V₁, V₂ – фактор разбавления, мл.

В Таблице 4.6 представлены уравнения калибровочных графиков и условия, необходимые для реализации методики.

Таблица 4.6 – Данные для расчета масс лекарственных средств в МЛФ с гелем
«Тизоль»

Анализируемый БАБ	Уравнение калибровочного графика	a (МЛФ), г	V ₁ , мл	V (0,01 М HCl), мл	V ₂ , мл	V _{общ} , мл
«Атенолозоль»						
Атенолол	A = 0,0044·C	0,5	2,0	–	5,0	10,0
«Бетаксолозоль»						
Бетаксолола гидрохлорид	A = 0,0275·C	0,2	2,0	–	5,0	25,0
«Бисопролозоль»						
Бисопролола фумарат	A = 0,0038·C	0,5	2,0	2,0	5,0	10,0
«Карведилозоль»						
Карведилол	A = 0,1224·C	0,1	1,0	–	5,0	25,0
«Метопролозоль»						
Метопролола тартрат	A = 0,0044·C	0,5	2,0	2,0	5,0	10,0
«Небиволозоль»						
Небиволола гидрохлорид	A = 0,0127·C	0,4	2,0	2,0	5,0	25,0

«Пропранозоль»						
Пропранолола гидрохлорид	$A = 0,0200 \cdot C$	0,2	2,5	–	5,0	25,0
«Соталозоль»						
Соталолола гидрохлорид	$A = 0,0424 \cdot C$	0,1	2,5	–	5,0	25,0

Процедуре валидации подвергаются методики количественного определения по параметрам специфичности, линейности, аналитической области, правильности, сходимости и промежуточной прецизионности [19].

Анализ специфичности проводили с использованием растворов «плацебо» (этиловый спирт 95 % и раствор АГТ в этаноле), ЭСП которых регистрировали на спектрофотометре СФ-2000. Установлено, что фоновое поглощение растворов «плацебо» является незначимым, и методика характеризуется надлежащей специфичностью.

Для оценки линейности методик проводили измерения оптических плотностей растворов БАБ в диапазоне концентраций от 20,0 до 160,0 мкг/мл для атенолола, бисопролола фумарата, метопролола тартрата; 4,0 – 32,0 мкг/мл – бетаксолола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида; 0,8 – 6,4 мкг/мл – карведилола; 2,0 – 16,0 мкг/мл – соталолола гидрохлорида; 8,0 – 64,0 мкг/мл – небиволола гидрохлорида. Рисунок 4.1 иллюстрирует калибровочные графики, отражающие линейность регрессий. Линейность считали оптимальной при значениях коэффициента корреляционной зависимости $|r| \geq 0,99$ (Таблица 4.1) [19].

Повторяемость (сходимость) валидируемых методик оценивали в короткий промежуток времени в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории при шести повторностях. Относительные стандартные отклонения (RSD), не превышающие 5 %, считаются приемлемыми и свидетельствуют о валидности методики по показателю «Повторяемость» [1,2,69,75]. Результаты определения сходимости представлены в Таблице 4.7.

Исходя из результатов количественного анализа бета-адреноблокаторов в мазях рассчитывали коэффициент Стьюдента ($t_{\text{выч}}$) и сопоставляли с табличным значением $t(95 \%, 5) = 2,5706$ [70].

Таблица 4.7 – Результаты оценки методик количественного определения бета-адреноблокаторов в мазах по показателям правильность и сходимость
($n = 6$; $f = 5$; $P = 95 \%$, $t(P, f) = 2,5706$)

А	Найдено m (ЛС), г	Метрологические характеристики	А	Найдено m (ЛС), г	Метрологические характеристики
«Атенолозол»			«Метопролозол»		
0,435	0,0493	$\bar{x} = 0,0497$ $S = 0,000865$ $RSD = 1,74 \%$ $S\bar{x} = 0,000353$ $\Delta\bar{x} = 0,00091$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,82 \%$ $t_{\text{выч}} = 0,803$	0,435	0,0490	$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000932$ $RSD = 1,88 \%$ $S\bar{x} = 0,000380$ $\Delta\bar{x} = 0,00098$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,97 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,285$
0,441	0,0501		0,454	0,0511	
0,434	0,0493		0,432	0,0487	
0,443	0,0503		0,438	0,0493	
0,426	0,0484		0,433	0,0488	
0,447	0,0508		0,445	0,0501	
«Бетаксолозол»			«Небиволозол»		
0,436	0,0491	$\bar{x} = 0,0496$ $S = 0,000959$ $RSD = 1,93 \%$ $S\bar{x} = 0,000392$ $\Delta\bar{x} = 0,00101$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,03 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,054$	0,406	0,0491	$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000956$ $RSD = 1,93 \%$ $S\bar{x} = 0,000390$ $\Delta\bar{x} = 0,00100$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,03 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,212$
0,443	0,0499		0,414	0,0500	
0,429	0,0483		0,396	0,0479	
0,436	0,0491		0,410	0,0496	
0,453	0,0510		0,413	0,0499	
0,446	0,0502		0,419	0,0507	
«Биспролозол»			«Пропранолозол»		
0,389	0,0510	$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000970$ $RSD = 1,96 \%$ $S\bar{x} = 0,000396$ $\Delta\bar{x} = 0,00102$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,06 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,267$	0,405	0,0503	$\bar{x} = 0,0492$ $S = 0,000886$ $RSD = 1,80 \%$ $S\bar{x} = 0,000362$ $\Delta\bar{x} = 0,00093$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,89 \%$ $t_{\text{выч}} = 2,241$
0,376	0,0493		0,397	0,0493	
0,376	0,0493		0,404	0,0501	
0,380	0,0498		0,394	0,0489	
0,366	0,0480		0,388	0,0482	
0,379	0,0497		0,389	0,0483	
«Карведилозол»			«Соталолозол»		
0,529	0,0496	$\bar{x} = 0,0504$ $S = 0,000878$ $RSD = 1,74 \%$ $S\bar{x} = 0,000358$ $\Delta\bar{x} = 0,00092$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,83 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,191$	0,438	0,0483	$\bar{x} = 0,0493$ $S = 0,000873$ $RSD = 1,77 \%$ $S\bar{x} = 0,000357$ $\Delta\bar{x} = 0,00092$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,86 \%$ $t_{\text{выч}} = 2,045$
0,537	0,0504		0,445	0,0490	
0,532	0,0499		0,444	0,0489	
0,542	0,0508		0,462	0,0509	
0,555	0,0520		0,446	0,0492	
0,532	0,0499		0,447	0,0493	

Для всех исследуемых образцов мазей было установлено, что $t_{\text{выч}} < t(95 \%, 5)$. Это свидетельствует об отсутствии систематической погрешности в полученных результатах и соответствии методик показателю «Правильность» (Таблица 4.7).

Для подтверждения промежуточной прецизионности проводили измерения

на 6 параллельных навесках мазей. Рассчитывали критерий Фишера ($F_{\text{выч}}$) и соотносили результат с табличным значением $F(95 \%, 5, 5)$. Критерий приемлемости определялся соблюдением условия $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$. Результаты определения промежуточной прецизионности двух провизоров-аналитиков в разные дни приведены в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Результаты оценки методик количественного определения бета-адреноблокаторов в мазах по показателю промежуточная прецизионность

Первый исследователь		Второй исследователь		Первый исследователь		Второй исследователь	
А	Найдено м, г	А	Найдено м, г	А	Найдено м, г	А	Найдено м, г
«Атенолозол»				«Метопролозол»			
0,435	0,0493	0,426	0,0483	0,435	0,0490	0,432	0,0485
0,441	0,0501	0,449	0,0509	0,454	0,0511	0,429	0,0482
0,434	0,0493	0,430	0,0487	0,432	0,0487	0,438	0,0492
0,443	0,0503	0,434	0,0492	0,438	0,0493	0,423	0,0475
0,426	0,0484	0,442	0,0501	0,433	0,0488	0,431	0,0484
0,447	0,0508	0,445	0,0504	0,445	0,0501	0,443	0,0497
$\bar{x} = 0,0497$ $S = 0,000865$ $RSD = 1,74 \%$		$\bar{x} = 0,0496$ $S = 0,001024$ $RSD = 2,06 \%$		$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000932$ $RSD = 1,88 \%$		$\bar{x} = 0,0486$ $S = 0,000773$ $RSD = 1,59 \%$	
$F_{\text{выч}} = 1,409, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$				$F_{\text{выч}} = 1,482, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$			
«Бетаксолозол»				«Небиволозол»			
0,436	0,0491	0,427	0,0478	0,406	0,0491	0,413	0,0505
0,443	0,0499	0,440	0,0493	0,414	0,0500	0,407	0,0497
0,429	0,0483	0,430	0,0481	0,396	0,0479	0,408	0,0498
0,436	0,0491	0,445	0,0498	0,410	0,0496	0,412	0,0503
0,453	0,0510	0,430	0,0481	0,413	0,0499	0,398	0,0486
0,446	0,0502	0,449	0,0503	0,419	0,0507	0,397	0,0485
$\bar{x} = 0,0496$ $S = 0,000959$ $RSD = 1,93 \%$		$\bar{x} = 0,0489$ $S = 0,001041$ $RSD = 2,13 \%$		$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000956$ $RSD = 1,93 \%$		$\bar{x} = 0,0496$ $S = 0,000843$ $RSD = 1,70 \%$	
$F_{\text{выч}} = 1,123, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$				$F_{\text{выч}} = 1,323, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$			
«Биспролозол»				«Пропранозол»			
0,389	0,0510	0,378	0,0494	0,405	0,0503	0,404	0,0494
0,376	0,0493	0,372	0,0486	0,397	0,0493	0,410	0,0501
0,376	0,0493	0,368	0,0481	0,404	0,0501	0,408	0,0499
0,380	0,0498	0,359	0,0469	0,394	0,0489	0,421	0,0515
0,366	0,0480	0,379	0,0495	0,388	0,0482	0,399	0,0488
0,379	0,0497	0,364	0,0476	0,389	0,0483	0,406	0,0497

$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000970$ $RSD = 1,96 \%$		$\bar{x} = 0,0484$ $S = 0,001021$ $RSD = 2,11 \%$		$\bar{x} = 0,0492$ $S = 0,000886$ $RSD = 1,80 \%$		$\bar{x} = 0,0499$ $S = 0,000906$ $RSD = 1,81 \%$	
$F_{\text{выч}} = 1,112, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$				$F_{\text{выч}} = 1,012, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$			
«Карведилозол»				«Соталозоль»			
0,529	0,0496	0,512	0,0490	0,438	0,0483	0,444	0,0494
0,537	0,0504	0,508	0,0486	0,445	0,0490	0,458	0,0510
0,532	0,0499	0,518	0,0496	0,444	0,0489	0,438	0,0487
0,542	0,0508	0,519	0,0497	0,462	0,0509	0,452	0,0503
0,555	0,0520	0,529	0,0506	0,446	0,0492	0,435	0,0484
0,532	0,0499	0,534	0,0511	0,447	0,0493	0,443	0,0493
$\bar{x} = 0,0504$ $S = 0,000878$ $RSD = 1,74 \%$		$\bar{x} = 0,0498$ $S = 0,000944$ $RSD = 1,90 \%$		$\bar{x} = 0,0493$ $S = 0,000873$ $RSD = 1,77 \%$		$\bar{x} = 0,0495$ $S = 0,000979$ $RSD = 1,98 \%$	
$F_{\text{выч}} = 1,112, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$				$F_{\text{выч}} = 1,185, F(95 \%, 5, 5) = 5,050$ $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$			

Значения критерия Фишера, полученные в результате расчетов, не превышают табличные величины, различие дисперсий не может быть признано статистически значимым с $P = 95 \%$. RSD для параллельных определений в 6 опытах составили не более 5 %. Результаты экспериментов указывают на приемлемую промежуточную прецизионность валидируемых методик.

Следовательно, разработанные методики соответствуют требованиям ГФ РФ 15 издания в отношении валидационных показателей (специфичность, линейность, правильность, прецизионность на уровнях повторяемости и промежуточной прецизионности), и могут быть использованы для проведения количественного анализа атенолола, бетаксолола гидрохлорида, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, небиволола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида, соталола гидрохлорида, содержащихся в МЛФ.

4.2. Анализ бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия в трехкомпонентных мазях

4.2.1. Выбор условий количественного анализа лекарственных средств методом многоволновой спектрофотометрии

Для проведения количественного анализа трехкомпонентных МЛФ с диклофенаком натрия, составы которых приведены в главе 2 (Таблица 2.1),

проанализировали ЭСП лекарственных средств, содержащихся в мазях. Бета-адреноблокаторы и диклофенак натрия поглощают УФ-излучение в диапазоне длин волн от 210 до 310 нм. Количественное определение каждого индивидуального соединения в смеси с использованием основного закона светопоглощения невозможно, так как ЭСП перекрываются и не содержат областей индивидуального поглощения (Рисунок 4.10).

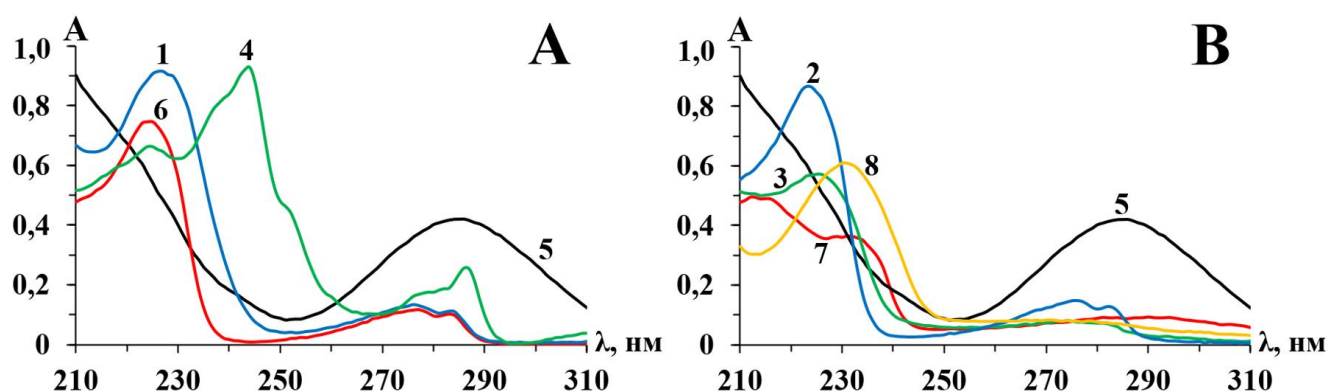


Рисунок 4.10 – ЭСП этанольных растворов активных фармацевтических субстанций изучаемых лекарственных средств

1. Атенолол ($C = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$); 2. Бетаксолол ($C = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$);
3. Бисопролол ($C = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$); 4. Карведилол ($C = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$);
5. Диклофенак натрия ($C = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$); 6. Метопролол ($C = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$);
7. Пропранолол ($C = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$); 8. Соталол ($C = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$)

Примечание: М – моль/л

Проведенные исследования показали, что растворы отдельных компонентов подчиняются закону Бугера-Ламберта-Бера, а их смеси обладают аддитивностью оптических плотностей. Поэтому для определения содержания β -адреноблокаторов и диклофенака натрия в составе МЛФ с гидрогелем «Тизоль» нами выбран метод многоволновой спектрофотометрии (метод Фирордта), который дает возможность анализировать содержание нескольких ЛС в смеси, не прибегая к их предварительному разделению.

Для определения аналитических длин волн строили кривые зависимости разницы (ϵ (ЛС) – ϵ (ДН) или ϵ (ДН) – ϵ (ЛС)) молярных показателей поглощения бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия от длины волны (Рисунок 4.11).

На кривых рисунка 4.11 наблюдаются точки экстремума, представляющие собой максимумы или минимумы в диапазонах длин волн 287-289 нм и 228-234 нм, которые близки к пикам поглощения соответственно диклофенака натрия ($\lambda_{\max} = 286$ нм) и β -адреноблокаторов (раздел 4.1.1 главы 4) в этанольной среде.

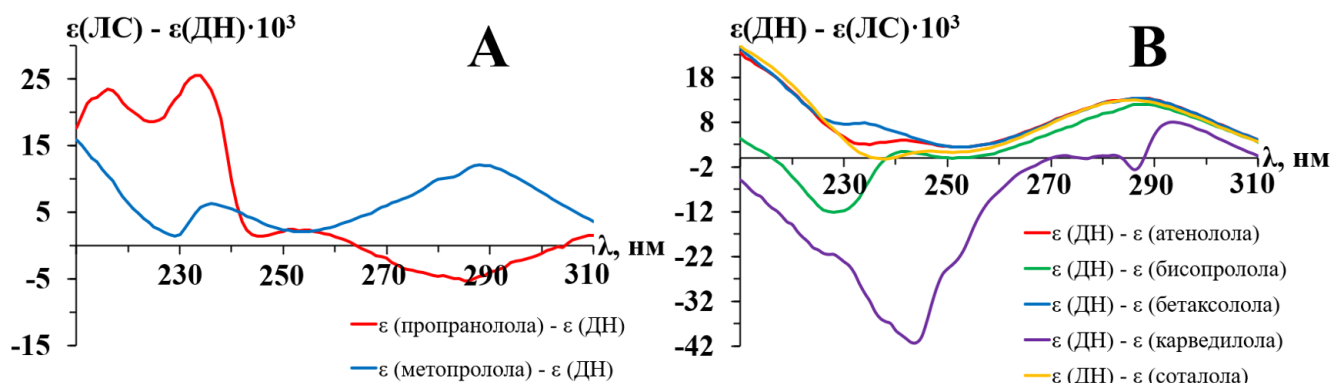


Рисунок 4.11 – Графики зависимости $\epsilon(\text{ЛС}) - \epsilon(\text{ДН})$ или $\epsilon(\text{ДН}) - \epsilon(\text{ЛС})$ от длины волны

В подтверждение опытных данных строили кривые зависимости частного ($\epsilon(\text{ЛС}) / \epsilon(\text{ДН})$) молярных показателей поглощения бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия от длины волны (Рисунок 4.12). На исследуемых кривых также имеются точки экстремума в областях длин волн 286-300 нм и 226-237 нм.

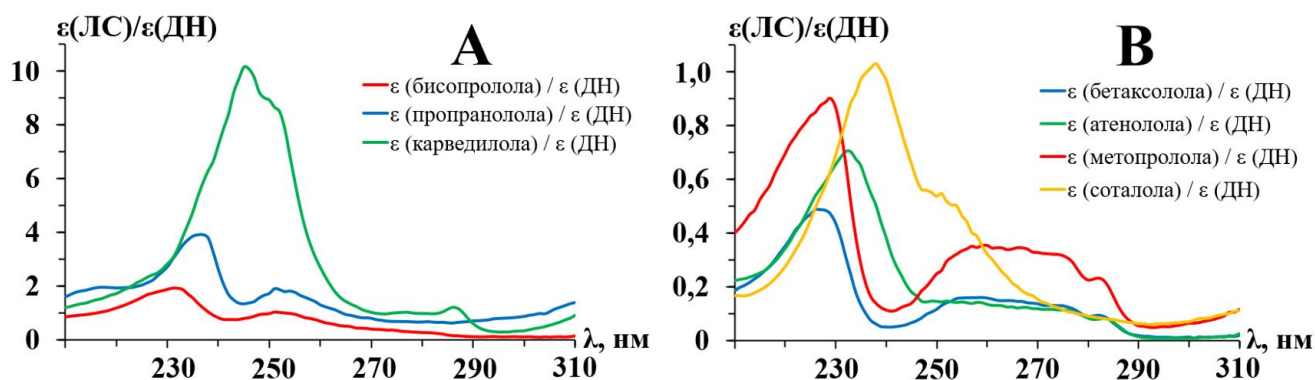


Рисунок 4.12 – Графики зависимости $\epsilon(\text{ЛС}) / \epsilon(\text{ДН})$ от длины волны

Таким образом, на основании кривых зависимости разности или частного МПП от длины волны в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств в смесях за АДВ нами выбраны максимумы поглощения β -адреноблокаторов (λ_1) и диклофенака натрия (λ_2). Таблица 4.9 содержит цифровые величины МПП в максимумах поглощения ЛС в 95%-ном этиловом спирте.

Таблица 4.9 – Значения молярных показателей поглощения бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия при аналитических длинах волн

«Атенодиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(227 нм)	А(286 нм)	ε(227 нм)	ε(286 нм)
Атенолол	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,195	0,020	9750,0	1000,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,486	0,420	16200,0	14000,0
«Бетадиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(223 нм)	А(286 нм)	ε(223 нм)	ε(286 нм)
Бетаксолол	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,206	0,030	10300,0	1500,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,610	0,420	20333,0	14000,0
«Бисодиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(225 нм)	А(286 нм)	ε(225 нм)	ε(286 нм)
Бисопролол	$6,0 \cdot 10^{-6}$	0,181	0,012	30167,0	2000,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,542	0,420	18067,0	14000,0
«Карведиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(243 нм)	А(286 нм)	ε(243 нм)	ε(286 нм)
Карведилол	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,479	0,127	47900,0	12700,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,150	0,420	5000,0	14000,0
«Методиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(222 нм)	А(286 нм)	ε(222 нм)	ε(286 нм)
Метопролол	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,190	0,004	19000,0	400,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,625	0,420	20833,0	14000,0
«Пропрадиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(231 нм)	А(286 нм)	ε(231 нм)	ε(286 нм)
Пропранолол	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,364	0,086	36400,0	8600,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,366	0,420	12200,0	14000,0
«Сотадиклозоль»					
ЛС	С, моль/л	А(231 нм)	А(286 нм)	ε(231 нм)	ε(286 нм)
Соталол	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,285	0,012	14250,0	600,0
ДН	$3,0 \cdot 10^{-5}$	0,366	0,420	12200,0	14000,0

4.2.2. Апробация методик количественного анализа бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия на примере модельных смесей

Исследование модельной смеси является ключевым этапом в процессе разработки методик количественного определения лекарственных средств в трехкомпонентных мягких лекарственных формах. На данном этапе с учетом разведений (Таблица 4.10) достигаются оптимальные значения оптических плотностей (0,3–0,8) при АДВ, определяются молярные концентрации каждого лекарственного средства, рассчитываются их массы в граммах. Нами разработана

и апробирована методика спектрофотометрического анализа содержания ЛС в модельных смесях. Описание методики приведено в разделе 2.4.2 главы 2.

Таблица 4.10 – Условия для количественного определения АФС в модельных смесях

Лекарственные средства	М, г/моль	λ_1 , нм	λ_2 , нм	V, мл	V ₁ , мл	V ₂ , мл	V ₃ , мл	V _{общ} , мл
Модельная смесь «Атенодиклозол»								
Атенолол ДН	266,34 318,13	227	286	0,5	1,0	25,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Бетадиклозол»								
Бетаксолол ДН	343,90 318,13	223	286	0,5	0,5	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Бисодиклозол»								
Бисопролол ДН	766,96 318,13	225	286	1,0	1,0	10,0	50,0	25,0
Модельная смесь «Карведиклозол»								
Карведилол ДН	406,47 318,13	243	286	0,5	1,2	10,0	25,0	25,0
Модельная смесь «Методиклозол»								
Метопролол ДН	684,81 318,13	222	286	0,5	1,0	25,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Пропрадиклозол»								
Пропранолол ДН	295,80 318,13	231	286	0,5	0,4	10,0	10,0	25,0
Модельная смесь «Сотадиклозол»								
Соталол ДН	308,82 318,13	231	286	0,5	0,5	10,0	10,0	25,0

По предварительно вычисленным молярным показателям поглощения (Таблица 4.9) определяли молярные концентрации каждого ЛС (формулы 2.6 и 2.7) из систем уравнений, приведенных в Таблице 4.11, и рассчитывали массы бета-адреноблокаторов ($m_1(\text{ЛС})$, г) и диклофенака натрия ($m_2(\text{ЛС})$, г) по формуле 2.8.

Для оценки метрологических характеристик разработанной методики анализа выполняли шесть параллельных измерений. Полученные в ходе экспериментов результаты представлены в Таблице 4.12.

Таблица 4.11 – Решение системы уравнений Фирордта для расчета концентраций
КОМПОНЕНТОВ

Лекарственные средства	Система уравнений Фирордта	Концентрация, моль/л
«Атенодиклозол»		
Атенолол	$A(227) = \varepsilon_1(227) \cdot C_1 + \varepsilon_2(227) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(227) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(227)}{\varepsilon_1(227) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(227)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(227) - A(227) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(227) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(227)}$
«Бетадиклозол»		
Бетаксолол	$A(223) = \varepsilon_1(223) \cdot C_1 + \varepsilon_2(223) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(223) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(223)}{\varepsilon_1(223) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(223)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(223) - A(223) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(223) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(223)}$
«Бисодиклозол»		
Бисопролол	$A(225) = \varepsilon_1(225) \cdot C_1 + \varepsilon_2(225) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(225) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(225)}{\varepsilon_1(225) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(225)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(225) - A(225) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(225) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(225)}$
«Карведиклозол»		
Карведилол	$A(243) = \varepsilon_1(243) \cdot C_1 + \varepsilon_2(243) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(243) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(243)}{\varepsilon_1(243) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(243)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(243) - A(243) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(243) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(243)}$
«Методиклозол»		
Метопролол	$A(222) = \varepsilon_1(222) \cdot C_1 + \varepsilon_2(222) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(222) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(222)}{\varepsilon_1(222) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(222)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(222) - A(222) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(222) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(222)}$
«Пропрадиклозол»		
Пропранолол	$A(231) = \varepsilon_1(231) \cdot C_1 + \varepsilon_2(231) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(231) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(231)}{\varepsilon_1(231) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(231)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(231) - A(231) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(231) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(231)}$
«Сотадиклозол»		
Соталол	$A(231) = \varepsilon_1(231) \cdot C_1 + \varepsilon_2(231) \cdot C_2$	$C_1 = \frac{A(231) \cdot \varepsilon_2(286) - A(286) \cdot \varepsilon_2(231)}{\varepsilon_1(231) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(231)}$
ДН	$A(286) = \varepsilon_1(286) \cdot C_1 + \varepsilon_2(286) \cdot C_2$	$C_2 = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_1(231) - A(231) \cdot \varepsilon_1(286)}{\varepsilon_1(231) \cdot \varepsilon_2(286) - \varepsilon_1(286) \cdot \varepsilon_2(231)}$

Таблица 4.12 – Результаты статистической обработки количественного анализа
АФС в модельных смесях

A (λ_1)	A (λ_2)	Найдено		Метрологические характеристики (n = 6; f = 5; P = 95 %, t(P, f) = 2,5706)	
		m ₁ (ЛС), г	m ₂ (ЛС), г	Бета- адреноблокатор	Диклофенак натрия
Модельная смесь «Атенодиклозол»					
0,568	0,379	0,0502	0,1034	$\bar{x} = 0,0509$ $S = 0,000948$ $S\bar{x} = 0,000387$ $\Delta\bar{x} = 0,0010$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,95 \%$	$\bar{x} = 0,1019$ $S = 0,001860$ $S\bar{x} = 0,000760$ $\Delta\bar{x} = 0,0020$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,92 \%$
0,554	0,365	0,0510	0,0993		
0,560	0,367	0,0524	0,0998		
0,571	0,379	0,0513	0,1033		
0,561	0,374	0,0497	0,1020		
0,569	0,379	0,0505	0,1033		
Модельная смесь «Бетадиклозол»					
0,798	0,472	0,0476	0,1025	$\bar{x} = 0,0493$ $S = 0,000969$ $S\bar{x} = 0,000396$ $\Delta\bar{x} = 0,0010$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,06 \%$	$\bar{x} = 0,0999$ $S = 0,002186$ $S\bar{x} = 0,000893$ $\Delta\bar{x} = 0,0023$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,30 \%$
0,809	0,475	0,0504	0,1029		
0,779	0,456	0,0494	0,0987		
0,779	0,455	0,0500	0,0984		
0,778	0,456	0,0490	0,0988		
0,774	0,453	0,0492	0,0981		
Модельная смесь «Бисодиклозол»					
0,620	0,372	0,0486	0,1028	$\bar{x} = 0,0497$ $S = 0,001076$ $S\bar{x} = 0,000439$ $\Delta\bar{x} = 0,0011$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,27 \%$	$\bar{x} = 0,0993$ $S = 0,002539$ $S\bar{x} = 0,001036$ $\Delta\bar{x} = 0,0027$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,68 \%$
0,594	0,350	0,0495	0,0965		
0,615	0,368	0,0487	0,1016		
0,601	0,351	0,0514	0,0967		
0,606	0,359	0,0496	0,0990		
0,610	0,360	0,0505	0,0993		
Модельная смесь «Карведиклозол»					
0,710	0,564	0,0497	0,0982	$\bar{x} = 0,0506$ $S = 0,000970$ $S\bar{x} = 0,000396$ $\Delta\bar{x} = 0,0010$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,01 \%$	$\bar{x} = 0,0997$ $S = 0,002096$ $S\bar{x} = 0,000856$ $\Delta\bar{x} = 0,0022$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,21 \%$
0,735	0,568	0,0520	0,0976		
0,727	0,573	0,0510	0,0994		
0,706	0,564	0,0493	0,0985		
0,728	0,587	0,0506	0,1030		
0,729	0,581	0,0509	0,1014		
Модельная смесь «Методиклозол»					
0,649	0,365	0,0492	0,1030	$\bar{x} = 0,0502$ $S = 0,000933$ $S\bar{x} = 0,000381$ $\Delta\bar{x} = 0,0010$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,95 \%$	$\bar{x} = 0,1002$ $S = 0,002070$ $S\bar{x} = 0,000845$ $\Delta\bar{x} = 0,0022$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,17 \%$
0,626	0,346	0,0517	0,0976		
0,632	0,352	0,0503	0,0993		
0,639	0,357	0,0501	0,1007		
0,628	0,349	0,0505	0,0985		
0,643	0,361	0,0492	0,1019		
Модельная смесь «Пропрадиклозол»					
0,778	0,453	0,0490	0,0963	$\bar{x} = 0,0502$ $S = 0,001303$ $S\bar{x} = 0,000532$	$\bar{x} = 0,1004$ $S = 0,002764$ $S\bar{x} = 0,001128$
0,814	0,479	0,0507	0,1025		
0,794	0,461	0,0502	0,0978		

0,821	0,474	0,0522	0,1002	$\Delta \bar{x} = 0,0014$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,72 \%$	$\Delta \bar{x} = 0,0029$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,89 \%$
0,794	0,475	0,0486	0,1028		
0,814	0,479	0,0507	0,1025		
Модельная смесь «Сотадиклозоль»					
0,625	0,459	0,0506	0,1021	$\bar{x} = 0,0497$ $S = 0,001047$ $S\bar{x} = 0,000427$ $\Delta \bar{x} = 0,0011$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,21 \%$	$\bar{x} = 0,0988$ $S = 0,001999$ $S\bar{x} = 0,000816$ $\Delta \bar{x} = 0,0021$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,12 \%$
0,592	0,432	0,0485	0,0960		
0,603	0,442	0,0490	0,0983		
0,604	0,441	0,0494	0,0980		
0,616	0,445	0,0513	0,0989		
0,609	0,447	0,0494	0,0994		

Согласно проведенным исследованиям, полученные относительные ошибки среднего результата при спектрофотометрическом количественном определении модельных смесей бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия методом Фирордта составляют $\pm 1,92$ - $2,89 \%$, что подтверждает точность разработанной методики. Таким образом, предлагаемый метод может быть применен для проведения количественного анализа трехкомпонентных лекарственных форм.

4.2.3. Разработка и метрологическая оценка методик количественного определения бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия в мазях

В соответствии с предварительно проведенными исследованиями нами разработана и апробирована методика для количественного анализа исследуемых лекарственных средств в составе комбинированных мазей.

Методика количественного определения АФС в исследуемых трехкомпонентных МЛФ: к помещенной в стеклянный химический стаканчик точной навеске МЛФ (около 0,2000 – 0,2500 г) добавляли 25,0 мл спирта этилового 95 %, перемешивали до получения дисперсной системы и фильтровали через обеззоленный бумажный фильтр (синяя лента), удаляя первую порцию фильтрата, для получения этанольного экстракта из исследуемых МЛФ. При анализе мази «Бисодиклозоль» в первоначальный объем этанола вводили 2,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до общего объема смеси 25,0 мл.

В мерную колбу вместимостью 10,0 мл вносили 1,0 – 1,2 мл полученного этанольного экстракта, спиртом этиловым 95 % довели объем жидкости в колбе до метки и регистрировали оптические плотности растворов при АДВ по отношению к раствору сравнения (этанольный экстракт АГТ, полученный

аналогичным способом) при помощи спектрофотометра марки СФ-2000. Для каждого компонента смеси рассчитывали содержание в моль/л по формулам 2.6 и 2.7 и массу в граммах по формуле 4.2.

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot M(\text{ЛС}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{a(\text{МЛФ}) \cdot V_1 \cdot 1000} \quad (4.2)$$

где $C(\text{ЛС})$ – концентрация ЛС, моль/л;

$M(\text{ЛС})$ – молярная масса ЛС, г/моль;

$V_{\text{общ}}$ – объем спирта этилового 95 %, в котором растворен испытуемый образец, мл;

V – аликвотная часть пробы, мл;

V_1, V_2 – фактор разбавления, мл;

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

P – масса мази по прописи, г.

Время воспроизведения методики колеблется от 12 до 15 минут. В Таблице 4.13 приведены параметры, необходимые для расчета содержания компонентов.

Таблица 4.13 – Данные для количественного определения АФС в трехкомпонентных мягких лекарственных формах

ЛС	М, г/моль	λ_1 , нм	λ_2 , нм	$a(\text{МЛФ})$, г	V_1 , мл	V_2 , мл	$V_{\text{общ}}$, мл
«Атенодиклозол»							
Атенолол ДН	266,34 318,13	227	286	0,20	1,0	10,0	25,0
«Бетадиклозол»							
Бетаксолол ДН	343,90 318,13	223	286	0,25	1,0	10,0	25,0
«Бисодиклозол»							
Бисопролол ДН	766,96 318,13	225	286	0,20	1,0	10,0	25,0
«Карведиклозол»							
Карведилол ДН	406,47 318,13	243	286	0,20	1,2	10,0	25,0
«Методиклозол»							
Метопролол ДН	684,81 318,13	222	286	0,20	1,0	10,0	25,0
«Пропрадиклозол»							
Пропранолол ДН	295,80 318,13	231	286	0,20	1,0	10,0	25,0
«Сотадиклозол»							
Соталол ДН	308,82 318,13	231	286	0,25	1,0	10,0	25,0

В рамках проведения метрологической оценки предложенной методики выполняли статистическую обработку полученных результатов экспериментов. Правильность оценивали на основании расчета значений критерия Стьюдента ($t_{\text{выч}}$) и сравнении их с табличным значением $t(95 \%, 5) = 2,5706$. Повторяемость и промежуточная прецизионность считались приемлемыми при значениях относительного стандартного отклонения (RSD) не более 5 процентов. Метрологические характеристики разработанных методик рассчитывали на основании результатов шести параллельных измерений ($n = 6$) с уровнем надежности $P = 95 \%$ (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Результаты оценки методик количественного определения ЛС в трехкомпонентных мазях по показателям правильность и сходимость

А (λ ₁)	А (λ ₂)	Найдено		Метрологические характеристики (n = 6; f = 5; P = 95 %, t(P, f) = 2,5706)	
		m ₁ (ЛС), г	m ₂ (ЛС), г	Бета-адреноблокатор	Диклофенак натрия
«Атенодиклозол»					
0,578	0,384	0,0510	0,1030	$\bar{x} = 0,0502$ $S = 0,001446$ $RSD = 2,88 \%$ $S\bar{x} = 0,000590$ $\Delta\bar{x} = 0,0015$ $\bar{\varepsilon} = \pm 3,02 \%$ $t_{\text{выч}} = 0,340$	$\bar{x} = 0,1019$ $S = 0,002000$ $RSD = 1,96 \%$ $S\bar{x} = 0,000817$ $\Delta\bar{x} = 0,0021$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,06 \%$ $t_{\text{выч}} = 2,324$
0,565	0,379	0,0482	0,1018		
0,562	0,368	0,0519	0,0985		
0,571	0,382	0,0492	0,1026		
0,585	0,389	0,0514	0,1044		
0,566	0,377	0,0495	0,1012		
«Бетадиклозол»					
0,786	0,457	0,0516	0,0984	$\bar{x} = 0,0504$ $S = 0,001261$ $RSD = 2,50 \%$ $S\bar{x} = 0,000515$ $\Delta\bar{x} = 0,0013$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,63 \%$ $t_{\text{выч}} = 0,771$	$\bar{x} = 0,1016$ $S = 0,002095$ $RSD = 2,06 \%$ $S\bar{x} = 0,000855$ $\Delta\bar{x} = 0,0022$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,16 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,909$
0,812	0,478	0,0497	0,1034		
0,803	0,473	0,0490	0,1023		
0,796	0,463	0,0522	0,0997		
0,806	0,473	0,0503	0,1022		
0,813	0,479	0,0495	0,1036		
«Бисодиклозол»					
0,652	0,385	0,0517	0,1017	$\bar{x} = 0,0494$ $S = 0,001306$ $RSD = 2,64 \%$ $S\bar{x} = 0,000533$ $\Delta\bar{x} = 0,0014$ $\bar{\varepsilon} = \pm 2,77 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,119$	$\bar{x} = 0,0983$ $S = 0,003298$ $RSD = 3,35 \%$ $S\bar{x} = 0,001346$ $\Delta\bar{x} = 0,0035$ $\bar{\varepsilon} = \pm 3,52 \%$ $t_{\text{выч}} = 1,280$
0,634	0,376	0,0495	0,0994		
0,637	0,378	0,0497	0,0999		
0,629	0,374	0,0487	0,0989		
0,594	0,349	0,0478	0,0921		
0,625	0,370	0,0491	0,0978		

«Карведиклозол»					
0,697	0,575	0,0479	0,1017	$\bar{x} = 0,0493$	$\bar{x} = 0,0992$
0,709	0,562	0,0495	0,0975	$S = 0,001069$	$S = 0,002065$
0,714	0,565	0,0499	0,0979	$RSD = 2,17 \%$	$RSD = 2,08 \%$
0,697	0,557	0,0485	0,0970	$S\bar{x} = 0,000436$	$S\bar{x} = 0,000843$
0,708	0,577	0,0489	0,1015	$\Delta\bar{x} = 0,0011$	$\Delta\bar{x} = 0,0022$
0,729	0,576	0,0509	0,0998	$\bar{\varepsilon} = \pm 2,27 \%$	$\bar{\varepsilon} = \pm 2,18 \%$
				$t_{\text{выч}} = 1,687$	$t_{\text{выч}} = 0,910$
«Методиклозол»					
0,649	0,360	0,0510	0,0984	$\bar{x} = 0,0505$	$\bar{x} = 0,1009$
0,678	0,378	0,0520	0,1033	$S = 0,001433$	$S = 0,002640$
0,645	0,360	0,0492	0,0984	$RSD = 2,84 \%$	$RSD = 2,62 \%$
0,678	0,380	0,0507	0,1039	$S\bar{x} = 0,000585$	$S\bar{x} = 0,001078$
0,646	0,362	0,0483	0,0989	$\Delta\bar{x} = 0,0015$	$\Delta\bar{x} = 0,0028$
0,674	0,376	0,0516	0,1028	$\bar{\varepsilon} = \pm 2,98 \%$	$\bar{\varepsilon} = \pm 2,75 \%$
				$t_{\text{выч}} = 0,835$	$t_{\text{выч}} = 0,871$
«Пропрадиклозол»					
0,806	0,470	0,0493	0,0972	$\bar{x} = 0,0494$	$\bar{x} = 0,0991$
0,813	0,476	0,0495	0,0987	$S = 0,001053$	$S = 0,002999$
0,822	0,482	0,0500	0,1000	$RSD = 2,13 \%$	$RSD = 3,03 \%$
0,803	0,484	0,0474	0,1023	$S\bar{x} = 0,000430$	$S\bar{x} = 0,001224$
0,809	0,463	0,0504	0,0945	$\Delta\bar{x} = 0,0011$	$\Delta\bar{x} = 0,0031$
0,827	0,489	0,0498	0,1021	$\bar{\varepsilon} = \pm 2,24 \%$	$\bar{\varepsilon} = \pm 3,17 \%$
				$t_{\text{выч}} = 1,395$	$t_{\text{выч}} = 0,713$
«Сотадиклозол»					
0,616	0,457	0,0485	0,1008	$\bar{x} = 0,0496$	$\bar{x} = 0,0996$
0,611	0,446	0,0496	0,0982	$S = 0,001548$	$S = 0,002236$
0,626	0,468	0,0486	0,1032	$RSD = 3,12 \%$	$RSD = 2,25 \%$
0,619	0,440	0,0525	0,0968	$S\bar{x} = 0,000632$	$S\bar{x} = 0,000913$
0,618	0,452	0,0500	0,0996	$\Delta\bar{x} = 0,0016$	$\Delta\bar{x} = 0,0023$
0,608	0,448	0,0485	0,0987	$\bar{\varepsilon} = \pm 3,28 \%$	$\bar{\varepsilon} = \pm 2,36 \%$
				$t_{\text{выч}} = 0,609$	$t_{\text{выч}} = 0,495$

Значения RSD не превышают 5 процентов, что свидетельствует об отсутствии влияния случайных ошибок на проведение анализа. Установлено, что полученные результаты не подвержены систематическим ошибкам, поскольку для всех предложенных методик соблюдается условие $t_{\text{выч}} < t(95 \%, 5)$. Относительные ошибки среднего результата не превышают 5 %. Таким образом, можно сделать вывод, что методики количественного анализа трехкомпонентных мазей обладают удовлетворительными сходимостью и правильностью.

Для оценки промежуточной прецизионности проводили измерения на 6 параллельных навесках мазей. Рассчитывали критерий Фишера ($F_{\text{выч}}$) и сравнивали

с табличным значением $F(95 \%, 5, 5)$. Критерием приемлемости считалось выполнение условия $F_{\text{выч}} < F(95 \%, 5, 5)$. Результаты определения промежуточной прецизионности двух провизоров-аналитиков в разные дни представлены в Таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Результаты оценки методик количественного определения лекарственных средств в трехкомпонентных мазях по показателю промежуточная прецизионность

Первый исследователь				Второй исследователь			
А (λ ₁)	А (λ ₂)	Найдено		А (λ ₁)	А (λ ₂)	Найдено	
		m ₁ (ЛС), г	m ₂ (ЛС), г			m ₁ (ЛС), г	m ₂ (ЛС), г
«Атенодиклозол»							
0,578	0,384	0,0510	0,1030	0,575	0,380	0,0506	0,0999
0,565	0,379	0,0482	0,1018	0,573	0,384	0,0481	0,1012
0,562	0,368	0,0519	0,0985	0,581	0,389	0,0489	0,1025
0,571	0,382	0,0492	0,1026	0,566	0,371	0,0511	0,0974
0,585	0,389	0,0514	0,1044	0,590	0,393	0,0506	0,1034
0,566	0,377	0,0495	0,1012	0,579	0,388	0,0486	0,1022
Атенолол X̄ = 0,0502 S = 0,001446 RSD = 2,88 %		ДН X̄ = 0,1019 S = 0,002000 RSD = 1,96 %		Атенолол X̄ = 0,0497 S = 0,001263 RSD = 2,54 %		ДН X̄ = 0,1011 S = 0,002173 RSD = 2,15 %	
Атенолол: F _{выч} = 1,352 < F(95 %, 5, 5) = 5,050 ДН: F _{выч} = 1,196 < F(95 %, 5, 5) = 5,050							
«Бетадиклозол»							
0,786	0,457	0,0516	0,0984	0,760	0,443	0,0491	0,0952
0,812	0,478	0,0497	0,1034	0,788	0,466	0,0468	0,1006
0,803	0,473	0,0490	0,1023	0,775	0,453	0,0493	0,0974
0,796	0,463	0,0522	0,0997	0,812	0,479	0,0489	0,1033
0,806	0,473	0,0503	0,1022	0,809	0,475	0,0501	0,1023
0,813	0,479	0,0495	0,1036	0,815	0,477	0,0514	0,1026
Бетаксолол X̄ = 0,0504 S = 0,001261 RSD = 2,50 %		ДН X̄ = 0,1016 S = 0,002095 RSD = 2,06 %		Бетаксолол X̄ = 0,0493 S = 0,001516 RSD = 3,08 %		ДН X̄ = 0,1002 S = 0,003249 RSD = 3,24 %	
Бетаксолол: F _{выч} = 1,492 < F(95 %, 5, 5) = 5,050 ДН: F _{выч} = 2,455 < F(95 %, 5, 5) = 5,050							
«Бисодиклозол»							
0,652	0,385	0,0517	0,1017	0,632	0,375	0,0496	0,0998
0,634	0,376	0,0495	0,0994	0,652	0,386	0,0516	0,1027
0,637	0,378	0,0497	0,0999	0,654	0,389	0,0509	0,1035
0,629	0,374	0,0487	0,0989	0,629	0,367	0,0521	0,0974
0,594	0,349	0,0478	0,0921	0,622	0,368	0,0493	0,0979
0,625	0,370	0,0491	0,0978	0,632	0,376	0,0492	0,1001

<i>Бисопролол</i> $\bar{X} = 0,0494$ $S = 0,001306$ $RSD = 2,64 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,0983$ $S = 0,003298$ $RSD = 3,35 \%$				<i>Бисопролол</i> $\bar{X} = 0,0504$ $S = 0,001253$ $RSD = 2,48 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,1002$ $S = 0,002467$ $RSD = 2,46 \%$			
<i>Бисопролол: F_{выч} = 1,064 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i> <i>ДН: F_{выч} = 1,774 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i>															
«Карведиклозол»															
0,697	0,575	0,0479	0,1017	0,690	0,564	0,0476	0,0993								
0,709	0,562	0,0495	0,0975	0,693	0,562	0,0479	0,0986								
0,714	0,565	0,0499	0,0979	0,708	0,591	0,0484	0,1051								
0,697	0,557	0,0485	0,0970	0,711	0,574	0,0493	0,1005								
0,708	0,577	0,0489	0,1015	0,725	0,569	0,0508	0,0982								
0,729	0,576	0,0509	0,0998	0,719	0,572	0,0501	0,0994								
<i>Карведилол</i> $\bar{X} = 0,0493$ $S = 0,001069$ $RSD = 2,17 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,0992$ $S = 0,002065$ $RSD = 2,08 \%$				<i>Карведилол</i> $\bar{X} = 0,0490$ $S = 0,001270$ $RSD = 2,59 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,1002$ $S = 0,002534$ $RSD = 2,53 \%$			
<i>Карведилол: F_{выч} = 1,366 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i> <i>ДН: F_{выч} = 1,529 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i>															
«Методиклозол»															
0,649	0,360	0,0510	0,0984	0,671	0,373	0,0522	0,1019								
0,678	0,378	0,0520	0,1033	0,674	0,370	0,0556	0,1011								
0,645	0,360	0,0492	0,0984	0,679	0,379	0,0518	0,1036								
0,678	0,380	0,0507	0,1039	0,629	0,347	0,0507	0,0948								
0,646	0,362	0,0483	0,0989	0,655	0,364	0,0511	0,0995								
0,674	0,376	0,0516	0,1028	0,669	0,371	0,0527	0,1014								
<i>Метопролол</i> $\bar{X} = 0,0505$ $S = 0,001433$ $RSD = 2,84 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,1009$ $S = 0,002640$ $RSD = 2,62 \%$				<i>Метопролол</i> $\bar{X} = 0,0524$ $S = 0,001749$ $RSD = 3,34 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,1004$ $S = 0,003038$ $RSD = 3,03 \%$			
<i>Метопролол: F_{выч} = 1,508 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i> <i>ДН: F_{выч} = 1,334 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i>															
«Пропранидлозол»															
0,806	0,470	0,0493	0,0972	0,811	0,475	0,0492	0,0983								
0,813	0,476	0,0495	0,0987	0,800	0,483	0,0470	0,1019								
0,822	0,482	0,0500	0,1000	0,820	0,474	0,0505	0,0972								
0,803	0,484	0,0474	0,1023	0,813	0,478	0,0492	0,0991								
0,809	0,463	0,0504	0,0945	0,826	0,479	0,0507	0,0984								
0,827	0,489	0,0498	0,1021	0,782	0,455	0,0478	0,0937								
<i>Пропранолол</i> $\bar{X} = 0,0494$ $S = 0,001053$ $RSD = 2,13 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,0991$ $S = 0,002999$ $RSD = 3,03 \%$				<i>Пропранолол</i> $\bar{X} = 0,0491$ $S = 0,001458$ $RSD = 2,97 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,0981$ $S = 0,002674$ $RSD = 2,73 \%$			
<i>Пропранолол: F_{выч} = 1,854 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i> <i>ДН: F_{выч} = 1,241 < F(95 %, 5, 5) = 5,050</i>															
«Сотадиклозол»															
0,616	0,457	0,0485	0,1008	0,624	0,456	0,0505	0,1004								
0,611	0,446	0,0496	0,0982	0,606	0,448	0,0481	0,0988								

0,626	0,468	0,0486	0,1032	0,597	0,442	0,0472	0,0974
0,619	0,440	0,0525	0,0968	0,627	0,457	0,0510	0,1006
0,618	0,452	0,0500	0,0996	0,594	0,432	0,0485	0,0951
0,608	0,448	0,0485	0,0987	0,598	0,440	0,0478	0,0970
<i>Соталол</i> $\bar{X} = 0,0496$ $S = 0,001548$ $RSD = 3,12 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,0996$ $S = 0,002236$ $RSD = 2,25 \%$			
<i>Соталол</i> $\bar{X} = 0,0489$ $S = 0,001540$ $RSD = 3,15 \%$				<i>ДН</i> $\bar{X} = 0,0982$ $S = 0,002128$ $RSD = 2,17 \%$			
<i>Соталол:</i> $F_{\text{выч}} = 1,003 < F(95 \%, 5, 5) = 5,050$							
<i>ДН:</i> $F_{\text{выч}} = 1,102 < F(95 \%, 5, 5) = 5,050$							

Рассчитанные значения F-критерия Фишера не превышают соответствующие табличные величины, различие дисперсий не может быть признано статистически значимым с доверительной вероятностью $P = 95 \%$. RSD для параллельных определений в 6 опытах не превышают 5 %. Полученные результаты подтверждают, что валидируемые методики характеризуются удовлетворительной промежуточной прецизионностью.

Таким образом, для разработанных методик количественного анализа, основанных на применении метода многоволновой спектрофотометрии, определены метрологические характеристики, подтверждающие их пригодность для оценки содержания лекарственных средств в трехкомпонентных составах МЛФ, изготовленных на основе гидрогеля «Тизоль».

4.3. Спектрофотометрический анализ геля «Тизоль»

Гель «Тизоль» в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (Р N001667/01) может использоваться как основа-носитель с выраженными проводниковыми свойствами или как самостоятельный лекарственный препарат. Для стандартизации и контроля качества ЛП необходимо разрабатывать новые и совершенствовать имеющиеся способы анализа.

Известен гравиметрический способ (способ I) количественного определения геля «Тизоль» (ФСП 42-3157-06), согласно которому АГТ определяется по наличию в нем массовой доли титана (IV) в процентах (норма – от 2,23 до 2,48 %). Недостаток способа состоит в его малой чувствительности, длительности, многостадийности, а также в большой затрате реактивов и исследуемого вещества

(около 1,0 г). Основное время (более 2,0 ч.) тратится на двукратное озоление и прокаливание, фильтрование и охлаждение лекарственного препарата.

Существует спектрофотометрический способ количественного определения АГТ (способ II), основанный на реакции образования хелатного титан-салицилатного комплекса при $\text{pH} = 3-4$ [65]. Регистрация оптической плотности проводится при длине волны 360 нм, массовую долю титана в процентах находят по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0039 + 0,0989 \cdot C$). Затрата времени на анализ составляет 50-60 мин. Несмотря на достаточную точность и чувствительность анализа данный способ имеет существенный недостаток, заключающийся в использовании концентрированной серной кислоты в качестве растворителя при приготовлении стандартного раствора титана.

Целью разработки нового способа количественного определения геля «Тизоль» являлось уменьшение затрат исследуемого лекарственного препарата и времени на проведение исследования, повышение чувствительности, селективности и точности анализа, не требующего многостадийности и использования в качестве растворителей концентрированных кислот.

4.3.1. Выбор условий количественного определения геля «Тизоль»

В целях разработки способа количественного определения АГТ получали электронные спектры поглощения при различных значениях pH среды, создаваемых 0,01 М растворами HCl и NaOH , ацетатными ($\text{pH} = 2-6$) и аминокетатными ($\text{pH} = 10-12$) буферными растворами.

На Рисунке 4.13 приведены спектры поглощения растворов АГТ с концентрацией $8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л в кислой среде. УФ-спектр поглощения АГТ в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты характеризуется одним максимумом поглощения при $\lambda = 198$ нм (Рисунок 4.13, кривая 1).

Электронные спектры поглощения АГТ зависят от состава буферного раствора. Изучены УФ-спектры лекарственного препарата в ацетатных буферных растворах при $\text{pH} = 2-6$ (Рисунок 4.13, кривые 2-6). Максимумы на спектрах АГТ при $\text{pH} = 2$ и 3 наблюдаются при длинах волн 242 нм и 246 нм, которые смещены

батохромно на 44 нм и 46 нм соответственно с гипохромным эффектом в сравнении с пиком поглощения изучаемого препарата в 0,01 М растворе HCl. Спектры поглощения растворов АГТ в ацетатных буферных растворах с $\text{pH} = 4\text{--}6$ характеризуются максимумами поглощения при $\lambda = 238$ нм ($\text{pH} = 4$) и $\lambda = 228$ нм ($\text{pH} = 5$ и 6).

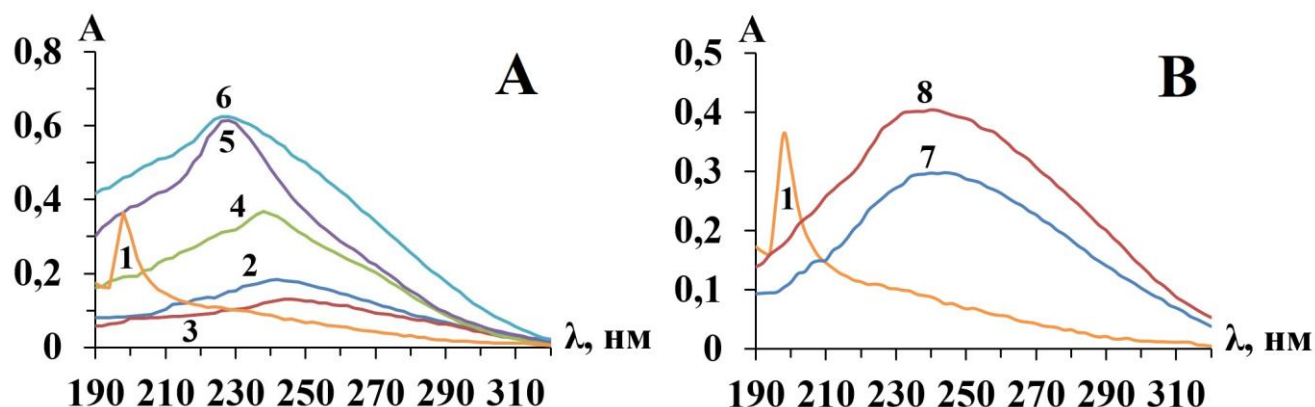


Рисунок 4.13 – ЭСП геля «Тизоль» в кислой среде ($C(\text{АГТ}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1. $\text{pH} = 2$; А. Ацетатные буферные растворы: 2. $\text{pH} = 2$; 3. $\text{pH} = 3$; 4. $\text{pH} = 4$;
5. $\text{pH} = 5$; 6. $\text{pH} = 6$; В. Аминоацетатные буферные растворы: 7. $\text{pH} = 2$; 8. $\text{pH} = 3$

Гель «Тизоль» в аминокетатных буферных растворах с $\text{pH} = 2$ и 3 (Рисунок 4.13, кривые 7 и 8) максимально поглощает свет при $\lambda = 240\text{--}244$ нм и $\lambda = 239\text{--}241$ нм. Максимум поглощения лекарственного препарата при $\text{pH} = 2$ смещен батохромно на 42 нм с гиперхромным эффектом относительно спектральной кривой его в растворе 0,01 М хлористоводородной кислоты.

На УФ-спектре поглощения раствора геля «Тизоль» в 0,01 М растворе NaOH (Рисунок 4.14, кривая 1) наблюдается пик поглощения при $\lambda = 212$ нм, который смещен в длинноволновую область спектра на 4 нм по сравнению с максимумом лекарственного препарата в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты (Рисунок 4.13, кривая 1) с ярко выраженным гиперхромным эффектом.

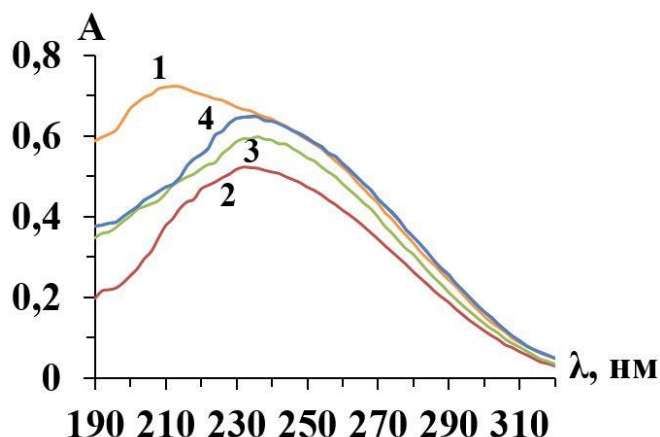


Рисунок 4.14 – ЭСП геля «Тизоль» в щелочной среде

1. pH = 12 ($C(\text{АГТ}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 0,01 М NaOH);

Аминоацетатные буферные растворы: 2. pH = 10 ($C(\text{АГТ}) = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л);

3. pH = 11 ($C(\text{АГТ}) = 9,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л); 4. pH = 12 ($C(\text{АГТ}) = 9,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

При введении геля «Тизоль» в аминоацетатные буферные растворы с pH = 10–12 наблюдается смещение максимумов поглощения ввиду образования комплексных соединений иона титана (IV) с аминокислотой (Рисунок 4.14, кривые 2-4). В результате опытов установлено, что при растворении лекарственного препарата в более щелочной среде максимум поглощения на спектре смещается с $\lambda = 232$ нм (pH = 10) до $\lambda = 236$ –238 нм (pH = 11 и 12).

Изучена стабильность растворов геля «Тизоль» при различных значениях pH среды, создаваемых 0,01 М и 0,1 М растворами HCl, 0,1 М раствором NaOH, ацетатными (pH = 4–6) и аминоацетатными (pH = 10–12) буферными растворами. Опыты проводили спектрофотометрическим методом в УФ-области спектра при максимумах поглощения. Наблюдали изменение оптических плотностей растворов геля «Тизоль» во времени. На Рисунках 4.15 и 4.16 приведены результаты исследований стабильности испытуемых растворов геля «Тизоль».

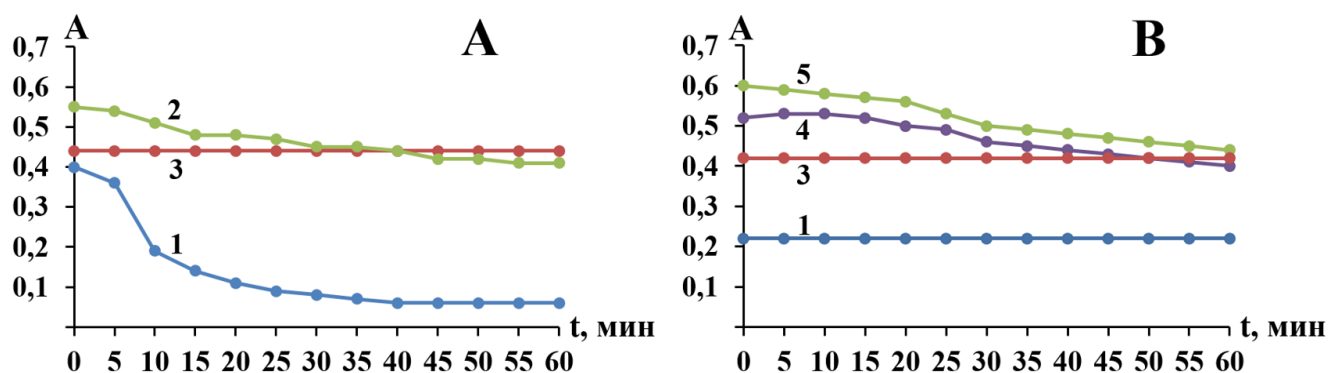


Рисунок 4.15 – Кривые зависимости оптической плотности растворов геля

«Тизоль» (А) и титанила сульфата (В) от времени

в кислой среде ($C = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1. pH = 1 (0,1 М раствор HCl, $\lambda = 202$ нм); 2. pH = 2 (0,01 М раствор HCl, $\lambda = 198$ нм); Ацетатные буферные растворы: 3. pH = 4 ($\lambda = 238$ нм); 4. pH = 5 ($\lambda = 228$ нм); 5. pH = 6 ($\lambda = 228$ нм)

В 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (pH = 1) растворы геля «Тизоль» стабильны 5–6 мин. Через 20 мин оптическая плотность раствора геля уменьшается в 3,6 раз, а через 60 мин – в 6,7 раз (Рисунок 4.15, А, кривая 1). АГТ разлагается в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты при pH = 2 (Рисунок 4.15, А, кривая 2). В ацетатном буферном растворе с pH = 4 оптическая плотность раствора лекарственного препарата не изменяется в пределах опыта (Рисунок 4.15, А, кривая 3).

При pH = 13 (0,1 М раствор гидроксида натрия) оптическая плотность раствора геля «Тизоль» уменьшается на протяжении 60 мин (Рисунок 4.16, А, кривая 1). При изучении стабильности АГТ в аминокетатных буферных растворах во времени с pH = 10, 11 и 12 установлено, что оптическая плотность растворов лекарственного препарата не изменяется в течение 1 часа (Рисунок 4.16, А, кривые 2-4).

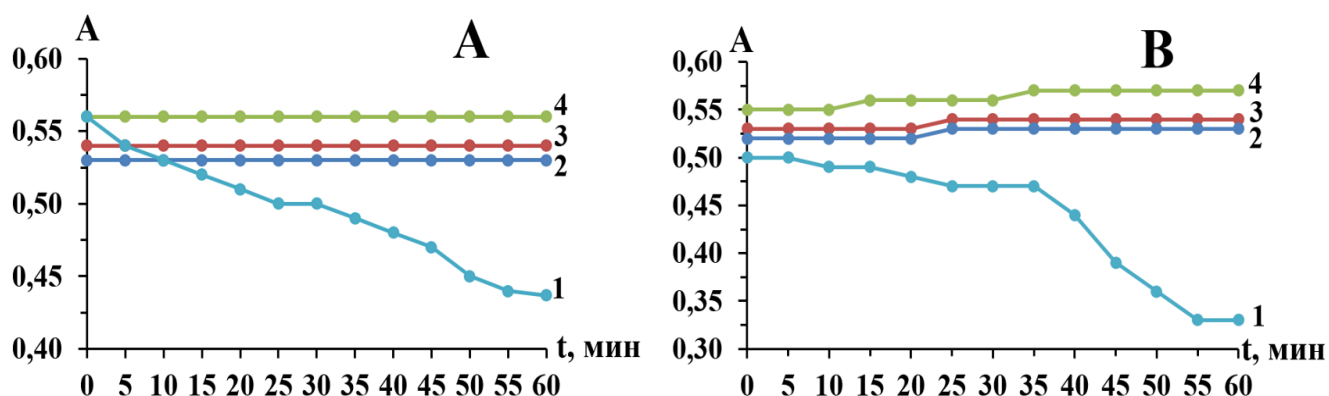


Рисунок 4.16 – Кривые зависимости оптической плотности растворов геля «Тизоль» (А) и титанила сульфата (В) от времени в щелочной среде ($C = 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

1. pH = 13 (0,1 М раствор гидроксида натрия, $\lambda = 230$ нм);

Аминоацетатные буферные растворы: 2. pH = 10 ($\lambda = 232$ нм);

3. pH = 11 ($\lambda = 236$ нм); 4. pH = 12 ($\lambda = 238$ нм)

Нами проведены опыты по исследованию стабильности растворов титанила сульфата ($\text{TiOSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), используемом в качестве исходного вещества для приготовления стандартного раствора. Показано, что при pH = 1 и 4 (Рисунок 4.15, В, кривые 1 и 3) растворы соли стабильны во времени в пределах опыта. Растворы титанила сульфата в ацетатных буферных растворах с pH = 5 и 6 не стабильны, и оптическая плотность их через 60 мин уменьшается на 23,08 % и 26,67 % соответственно (Рисунок 4.15, В, кривые 4 и 5).

Оптические плотности растворов соли титана (IV) в аминоацетатных буферных растворах при pH = 10, 11 и 12 (Рисунок 4.16, В, кривые 2-4) не изменяются в течение 60 мин, а раствор титанила сульфата при pH = 13 (Рисунок 4.16, В, кривая 1) не стабилен (оптическая плотность уменьшается в 10 раз).

Следовательно, количественный анализ геля «Тизоль» можно проводить в ацетатных (pH = 4) и аминоацетатных (pH = 10, 11 и 12) буферных растворах.

4.3.2. Разработка и валидационная оценка методики количественного анализа геля «Тизоль»

В соответствии с оптимальными условиями количественного определения геля «Тизоль» (раздел 4.3.1) нами разработана и апробирована методика

спектрофотометрического анализа содержания аквакомплекса глицеросольвата титана (IV) в процентах в ацетатном буферном растворе (pH = 4) [89].

Методика количественного определения геля «Тизоль»: около 0,1 г (точная масса) навески геля «Тизоль» (а(АГТ)) помещали в лабораторный химический стаканчик и при тщательном перемешивании растворяли в 50,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты ($V_{\text{общ}}$). Далее 2,0 мл (V_1) полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25,0 мл (V_2), объем раствора доводили до метки ацетатным буферным раствором с pH = 4 и перемешивали. Оптическим образцом сравнения служил раствор, полученный следующим образом: в мерную колбу емкостью 25 мл помещали 2,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводили до метки ацетатным буферным раствором с pH = 4.

Измеряли оптическую плотность аналитической пробы на спектрофотометре при длине волны 238 нм. Согласно данным оптических плотностей рассчитывали концентрацию титана (IV) в АГТ (C_x , мкг/мл) по отношению к стандартному раствору титанила сульфата ($A_{\text{ст}}/A_x = C_{\text{ст}}/C_x$).

Приготовление стандартного раствора титанила сульфата: в мерной колбе емкостью 100,0 мл растворяли точную навеску соли ($\text{TiOSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), равную 0,0386 г, в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и тем же растворителем доводили объем в колбе до метки. Далее 1,0 мл разведения переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем в колбе до метки ацетатным буферным раствором с pH = 4 и фотометрировали смесь при длине волны 238 нм. Концентрация титана в растворе – 3,776 мкг/мл.

Массовую долю титана в АГТ ($W(\text{Ti})$, %) вычисляли по формуле 4.3:

$$W(\text{Ti}) = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot 100}{10^6 \cdot V_1 \cdot a(\text{АГТ})} \quad (4.3)$$

Для получения достоверных результатов количественного анализа геля «Тизоль» проводили 8 параллельных определений и полученные данные подвергали статистической обработке. В Таблицах 4.16 и 4.17 представлены полученные результаты исследования.

Таблица 4.16 – Результаты определения концентрации геля «Тизоль» и массовой доли титана

№ п/п	$A_{ст}$	A_x	$C_{ст}$, мкг/мл	C_x , мкг/мл	$W(Ti)$, %
1	0,438	0,429	3,776	3,734	2,32
2	0,438	0,439	3,776	3,821	2,37
3	0,438	0,435	3,776	3,787	2,35
4	0,438	0,446	3,776	3,882	2,41
5	0,438	0,432	3,776	3,760	2,34
6	0,438	0,442	3,776	3,847	2,39
7	0,438	0,428	3,776	3,726	2,31
8	0,438	0,433	3,776	3,769	2,34

Таблица 4.17 – Результаты статистической обработки данных количественного определения геля «Тизоль» ($n = 8$; $f = 7$; $P = 95\%$, $t(P, f) = 2,3646$)

Способ анализа	Допустимое содержание $W(Ti)$, %	Найдено $W(Ti)$, %	Метрологические характеристики				
			$\bar{x}$	S	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$, %
Предлагаемый	2,23-2,48	2,31-2,41	2,35	0,0339	0,0120	0,0284	$\pm 1,21$
Способ I	2,23-2,48	2,27-2,41	2,34	0,0013	0,0127	0,0302	$\pm 1,29$
Способ II	2,23-2,48	2,28-2,34	2,31	0,0015	0,0136	0,0323	$\pm 1,40$

На основании результатов количественного определения геля «Тизоль» установлены метрологические характеристики предлагаемого способа и известных способов I и II, представленные в Таблице 4.17. Массовая доля титана в процентах, найденная разработанным способом, в АГТ составляет 2,31–2,41 % и находится в пределах норм допустимых отклонений (2,23–2,48 %). Относительная ошибка среднего результата анализа с 95 % вероятностью не превышает $\pm 1,21\%$.

Методика количественного определения геля «Тизоль» была подвергнута валидационной оценке по следующим параметрам: специфичность, линейность в аналитической области, правильность, прецизионность. Установлено, что фоновое поглощение раствора «плацебо» (ацетатный буферный раствор $pH = 4$) является незначимым (Рисунок 4.17), и методика характеризуется надлежащей специфичностью.

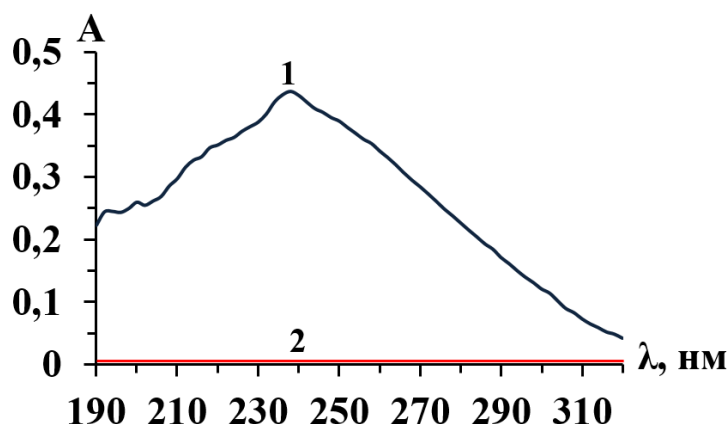


Рисунок 4.17 – ЭСП раствора геля «Тизоль» ($C(\text{Ti}) = 3,776$ мкг/мл) в ацетатном буферном растворе $\text{pH} = 4$ (1) и раствора «плацебо» (2)

При определении линейности регистрировали оптические плотности ряда растворов геля «Тизоль» в ацетатном буферном растворе $\text{pH} = 4$ при длине волны 238 нм с концентрациями титана (IV) 3,021 мкг/мл (80 %), 3,398 мкг/мл (90 %), 3,776 мкг/мл (100 %), 4,154 мкг/мл (110 %), 4,531 мкг/мл (120 %). Рассчитанный коэффициент корреляционной зависимости равен 0,9992, что подтверждает соответствие методики по параметру линейность требованиям ГФ XV издания. В результате опытов установлено, что аналитическая область методики с диапазоном концентраций 3,021–4,531 мкг/мл входит в пределы линейной зависимости, которая описывается уравнением регрессии $y = 0,1139 \cdot x + 0,0139$.

Правильность методики доказана неравенством значений вычисленного и табличного критериев Стьюдента $t_{\text{выч}} \leq t_{\text{табл}}$ ($0,420 < 2,5706$). Методика валидна по параметру прецизионность на уровнях повторяемости и промежуточной воспроизводимости, так как относительное стандартное отклонение, полученное в условиях повторяемости, составляет 1,44 %, а расчетное значение критерия Фишера ($F_{\text{выч}} = 1,071$) не превышает табличной величины ($F(95 \%, 7, 7) = 3,787$).

Проведена сравнительная оценка предлагаемого способа количественного определения геля «Тизоль» с известными способами I и II по чувствительности (C_{min} , мкг/мл), затрате времени (t , мин) и исследуемого лекарственного препарата ($a(\text{АГТ})$, г) на один анализ. Полученные результаты представлены в Таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Сравнительная оценка способов количественного анализа геля
«Тизоль»

Способ анализа	$\lambda_{\max}$, нм	$C_{\min}$, мкг/мл при $A = 0,02$	t, мин	a(АГТ), г
Предлагаемый	238	0,1724	15–20	0,1
Способ I	—	—	180–210	1,0
Способ II	360	0,2022	50–60	1,0

Установлено, что предлагаемый способ позволяет увеличить чувствительность анализа в 1,2 раза по сравнению со способом II, сократить время на проведение одного анализа в 10,5–12,0 раз в сравнении со способом I и в 3,0–3,3 раза – способом II, уменьшить расход лекарственного препарата в 10 раз и исключить применение концентрированных кислот.

Таким образом, разработанная методика количественного определения геля «Тизоль» может быть рекомендована для использования в мероприятиях по стандартизации аквакомплекса глицеросольвата титана и контроля качества лекарственных препаратов, изготовленных на его основе, научно-исследовательскими институтами, контрольно-аналитическими лабораториями аптечных организаций и фармацевтических заводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4

1. Зарегистрированы электронные спектры поглощения АФС бета-адреноблокаторов в спирте этиловом 95 %. Для разработки методик оценки содержания ЛС в двухкомпонентных мягких лекарственных формах установлены аналитические длины волн, соответствующие максимумам поглощения бета-адреноблокаторов в этаноле, и рассчитаны уравнения калибровочных графиков: $\lambda_{\max} = 275$ нм ($A = 0,0044 \cdot C$) – для атенолола; 224 нм ($A = 0,0275 \cdot C$) – бетаксолола гидрохлорида; 274 нм ($A = 0,0038 \cdot C$) – бисопролола фумарата; 243 нм ($A = 0,1224 \cdot C$) – карведилола; 276 нм ($A = 0,0044 \cdot C$) – метопролола тартрата; 283 нм ($A = 0,0127 \cdot C$) – небиволола гидрохлорида; 290 нм ($A = 0,0200 \cdot C$) – пропранолола гидрохлорида; 231 нм ($A = 0,0424 \cdot C$) – соталола гидрохлорида.

2. Разработаны методики количественного спектрофотометрического анализа бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мазях на геле «Тизоль»

методом абсолютной градуировки, время воспроизведения которых составляет 12-15 минут. Установлено, что аналитическая область методик находится в диапазоне 20,0-160,0 мкг/мл для атенолола, бисопролола фумарата, метопролола тартрата; 4,0-32,0 мкг/мл – бетаксолола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида; 0,8-6,4 мкг/мл – карведилола; 2,0-16,0 мкг/мл – соталола гидрохлорида; 8,0-64,0 мкг/мл – небиволола гидрохлорида. С использованием предложенных методик ($n = 6$, $P = 95 \%$) относительные стандартные отклонения (RSD) и относительные ошибки среднего определения ($\bar{\epsilon}$) составляют 1,74 % и 1,82 % соответственно при анализе атенолола; 1,93 % и 2,03 % – бетаксолола гидрохлорида; 1,96 % и 2,06 % – бисопролола фумарата; 1,74 % и 1,83 % – карведилола; 1,88 % и 1,97 % – метопролола тартрата; 1,93 % и 2,03 % – небиволола гидрохлорида; 1,80 % и 1,89 % – пропранолола гидрохлорида; 1,77 % и 1,86 % – соталола гидрохлорида. Доказано, что разработанные методики соответствуют требованиям ГФ РФ XV издания по валидационным показателям (специфичность, линейность, правильность, прецизионность на уровнях повторяемости и промежуточной прецизионности).

3. Для количественного анализа бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия в многокомпонентных мягких ЛФ на основе геля «Тизоль» предложен метод многоволновой спектрофотометрии (метод Фирордта). Для разработки методик оценки содержания лекарственных средств в трехкомпонентных мазях определены аналитические длины волн (227 нм для атенолола, 223 нм – бетаксолола гидрохлорида, 225 нм – бисопролола фумарата, 243 нм – карведилола, 222 нм – метопролола тартрата, 231 нм – пропранолола гидрохлорида, 231 нм – соталола гидрохлорида и 286 нм – диклофенака натрия), вычислены значения молярных показателей поглощения и на этом основании составлены системы уравнений Фирордта.

4. Разработаны методики количественного спектрофотометрического анализа ЛС в трехкомпонентных мазях на геле «Тизоль» методом многоволновой спектрофотометрии, время воспроизведения которых составляет 12-15 минут. Относительные стандартные отклонения и относительные ошибки

среднего результата с использованием предложенных методик ($n = 6$, $P = 95 \%$) составляют 1,96-2,88 % и 2,06-3,02 % соответственно при анализе мази «Атенодиклозол»; 2,06-2,50 % и 2,16-2,63 % – «Бетадиклозол»; 2,64-3,35 % и 2,77-3,52 % – «Бисодиклозол»; 2,08-2,17 % и 2,18-2,27 % – «Карведиклозол»; 2,62-2,84 % и 2,75-2,98 % – «Методиклозол»; 2,13-3,03 % и 2,24-3,17 % – «Пропрадиклозол»; 2,25-3,12 % и 2,36-3,28 % – «Сотадиклозол». Рассчитанные метрологические характеристики методик подтверждают их пригодность для оценки содержания ЛС в трехкомпонентных исследуемых мягких лекарственных формах.

5. Выбраны оптимальные условия и разработана методика количественного определения геля «Тизоль», позволяющая уменьшить затрату исследуемого образца (0,1 г) и время на проведение анализа (15-20 минут). Для этого осуществляется растворение навесок аквакомплекса глицеросольвата титана и титанила сульфата, используемого для приготовления стандартного раствора, в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты с добавлением ацетатного буферного раствора со значением $pH = 4$, измерение оптической плотности аналитической пробы при длине волны 238 нм. Предложенная методика валидна по параметрам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МАЗЕЙ

5.1. Применение метода потенциометрии

Значение водородного показателя (рН) определяли для модельных смесей АФС, исследуемых мазей, их этанольных экстрактов в лаборатории при температуре 22° С (глава 2, раздел 2.4.3). В Таблице 5.1 приведены результаты измерения физико-химических параметров анализируемых мазей.

Таблица 5.1 – Значения рН исследуемых мягких лекарственных форм

Объект исследования	рН		
	МЛФ	модельная смесь АФС	этанольный экстракт МЛФ
«Атенолозол»	6,43 – 6,83	7,78 – 8,26	7,28 – 7,74
«Бетаксолозол»	4,46 – 4,74	6,14 – 6,52	6,59 – 6,99
«Биспролозол»	5,30 – 5,62	7,28 – 7,74	6,87 – 7,29
«Карведилозол»	6,06 – 6,44	7,57 – 8,03	7,08 – 7,52
«Метопролозол»	5,27 – 5,59	7,23 – 7,68	6,82 – 7,24
«Небиволозол»	4,71 – 5,01	6,40 – 6,80	6,64 – 7,06
«Пропранолозол»	4,49 – 4,77	6,19 – 6,57	6,61 – 7,01
«Соталолозол»	4,44 – 4,72	6,05 – 6,43	6,55 – 6,95

Установлено, что величины рН для исследуемых мягких лекарственных форм с бета-адреноблокаторами варьируются в пределах от 4,44 до 6,83, что находится в диапазоне кислотности поверхности кожи (рН = 4,0–7,0). Полученные данные свидетельствуют о том, что добавление буферных систем в состав новых мазей не требуется.

Нами определены значения водородных показателей среды модельных смесей, полученных растворением АФС в спирте этиловом 95 %. Проводили сравнение показателей концентрации ионов водорода в этанольных растворах АФС со значениями рН этанольных экстрактов исследуемых МЛФ, полученных в аналогичных условиях и концентрациях [56]. Исследования показали, что кислотность этанольных экстрактов из мазей находится в пределах рН, характерных для модельных смесей (Таблица 5.1). Это свидетельствует о том, что содержащиеся в мазях АФС легко высвобождаются из основы, в то время как АГТ,

малорастворимый в спирте этиловом 95 %, не переходит в этанольный экстракт, поэтому не оказывает существенного влияния на значения рН.

5.2. Использование метода прямой спектрофотометрии для установления фармакокинетической активности мазей

Одним из ключевых показателей эффективности мягких лекарственных форм является их способность обеспечивать достаточную биологическую доступность лекарственных средств. Для оценки этого параметра проводили исследования, направленные на изучение степени и скорости высвобождения активных компонентов из мазевых основ. Для определения кинетики высвобождения АФС бета-адреноблокаторов из мазей, приготовленных на основе гидрогеля «Тизоль» (Таблица 5.2), использовали метод диффузии через полупроницаемую мембрану, описанный в разделе 2.4.3 главы 2. Количественно диализ оценивали спектрофотометрическим методом.

Таблица 5.2 – Выбор растворяющей среды для проведения равновесного диализа

№ п/п	Мягкая лекарственная форма	Растворимость АФС	Растворяющая среда
1	«Атенолозол»	Р или УР в этаноле, УР в воде	Натрия хлорида раствор 0,9 %
2	«Бетаксолозол»	Р в этаноле, Р в воде	Натрия хлорида раствор 0,9 %
3	«Бисопролозол»	ЛР или Р в этаноле, ОЛР или ЛР в воде	Натрия хлорида раствор 0,9 %
4	«Карведилозол»	ТР в этаноле, ПНР в воде	Спирт этиловый 95 % и вода очищенная (2:1)
5	«Метопролозол»	ЛР в этаноле, ОЛР в воде	Натрия хлорида раствор 0,9 %
6	«Небиволозол»	ТР в этаноле, Р в воде	Спирт этиловый 95 % и вода очищенная (2:1)
7	«Пропранолозол»	Р в этаноле, Р в воде	Натрия хлорида раствор 0,9 %
8	«Соталолозол»	Р в этаноле, Р в воде	Натрия хлорида раствор 0,9 %

Примечание: ОЛР – очень легко растворим; ЛР – легко растворим;

Р – растворим; УР – умеренно растворим; ПНР – практически нерастворим [19].

В ходе проведения исследования применяли разработанную методику количественного определения АФС в МЛФ (глава 4, раздел 4.1.3), в соответствии с которой подбирали массы навесок мазей (а(МЛФ), г), объемы растворяющих сред ($V_{\text{общ}} = 50,0$ мл), диализатов (V_1 , мл) и фотометрируемых растворов (V_2 , мл) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Условия количественного определения АФС при проведении равновесного диализа

Действующее вещество	λ_{max} , нм	а (МЛФ), г	Уравнение калибровочного графика	V_1 , мл	V_2 , мл
«Атенолозол»					
Атенолол	275	2,0	$A = 0,0044 \cdot C$	4,0	8,0
«Бетаксолозол»					
Бетаксолола гидрохлорид	224	0,4	$A = 0,0275 \cdot C$	4,0	10,0
«Бисопролозол»					
Бисопролола фумарат	274	2,0	$A = 0,0038 \cdot C$	4,0	8,0
«Карведилозол»					
Карведилол	243	0,2	$A = 0,1224 \cdot C$	2,0	10,0
«Метопролозол»					
Метопролола тартрат	276	2,0	$A = 0,0044 \cdot C$	4,0	8,0
«Небиволозол»					
Небиволола гидрохлорид	283	0,8	$A = 0,0127 \cdot C$	4,0	10,0
«Пропранолозол»					
Пропранолола гидрохлорид	290	0,5	$A = 0,0200 \cdot C$	4,0	10,0
«Соталолозол»					
Соталола гидрохлорид	231	0,5	$A = 0,0424 \cdot C$	2,0	10,0

Нами проведены исследования процесса высвобождения **атенолола** из анализируемой мази «Атенолозол»; 0,5 % МЛФ на основе ланолина и вазелина в соотношении 1:1 и мази из таблеток фирмы ООО «Озон» (г. Жигулевск). По результатам, полученным в процессе проведения диализа атенолола из мазей,

строили кривые диализа в системе координат: содержание атенолола (W , %) – время (t , мин) (Рисунок 5.1, А).

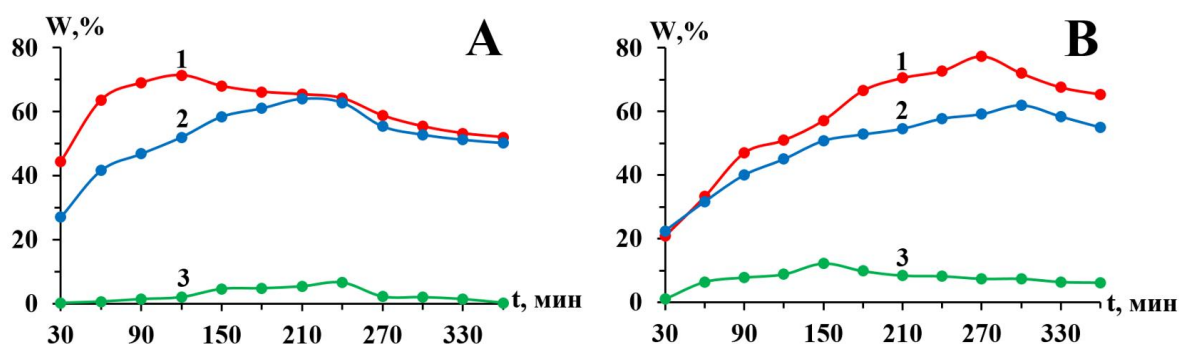


Рисунок 5.1 – Кривые диализа атенолола (А) и пропранолола (В) из МЛФ, приготовленных на различных мазевых основах

А: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ООО «Озон»;

3 – на вазелин-ланолиновой основе;

В: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток АО «ПФК Обновление»;

3 – на вазелин-ланолиновой основе

Как показали экспериментальные данные, высвобождение атенолола из мягких лекарственных форм зависит от природы матрицы – носителя вещества.

В процессе опытов установлено, что после проведения 30-минутного диализа из гидрогеля «Тизоль» высвобождается 44,4 % атенолола (из мази, приготовленной на заводских таблетках, – 27,0 %), в то время как из вазелин-ланолиновой основы диффундирует в диализную среду всего 0,2 % АФС. Максимальная концентрация атенолола в диализате, полученного в результате двухчасового эксперимента с мазью на АГТ, составляет 71,4 %. При исследовании мази из таблеток атенолола максимальная концентрация ЛС в диализате достигается через 3,5 часа (64,0 %).

При изучении диализа во временном интервале 120–360 мин в диализной жидкости содержится от 52,0 % до 71,4 % ЛС (от 64,0 % до 50,2 % – при получении мази из таблеток атенолола).

Введенные в таблетки атенолола вспомогательные вещества, такие как поливиниловый спирт (менее 1,5 % в таблетке), макрогол 4000 (< 1 %) и титана диоксид (< 0,7 %), не оказывают значительного влияния на процесс высвобождения

активной фармацевтической субстанции из изучаемых мазей (Рисунок 5.1, А, кривая 2). Поливинилпирролидон (повидон, ПВП) представляет собой высокомолекулярное вспомогательное вещество, которое содержится в таблетках в концентрации до 1,60 %. ПВП растворим в этаноле и воде очищенной. Нами установлено, что повидон практически не поглощает УФ-излучение при длине волны ($\lambda = 275$ нм), которая была выбрана для изучения высвобождения атенолола из мазевых основ (Рисунок 5.2). Исходя из этого можно сделать вывод, что поливинилпирролидон не оказывает существенного влияния на спектрофотометрическое изучение кинетики высвобождения атенолола.

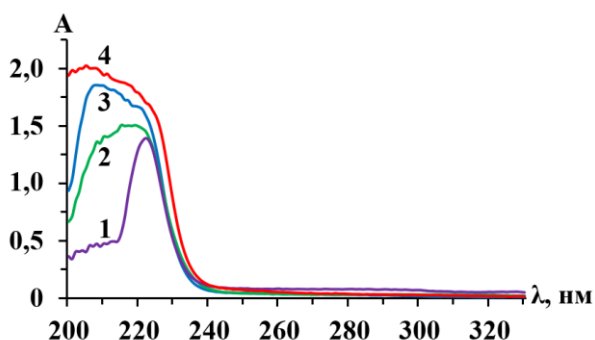


Рисунок 5.2 – ЭСП повидона

1. С(повидона) = 0,6 мг/мл (рН = 13); 2. С(повидона) = 0,6 мг/мл (спирт этиловый 95 %); 3. С(повидона) = 0,6 мг/мл (рН = 1); 4. С(повидона) = 1,2 мг/мл (вода очищенная)

Нами изучено высвобождение **пропранолола** из АГТ; 0,5 % мази пропранолола, приготовленной на вазелин-ланолиновой основе (1:1), и мази из таблеток фирмы АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление» (г. Новосибирск). На основании значений оптических плотностей, полученных в процессе проведения диализа пропранолола из мазей, строили графики в системе координат: содержание пропранолола (W, %) – время (t, мин) (Рисунок 5.1, В) [94].

Через полчаса от момента начала диализа в растворяющую среду переходит 20,8 % ЛС из геля «Тизоль» и 22,4 % – мази, полученной из таблеток АО «ПФК Обновление». Из вазелин-ланолиновой основы в изотонический раствор через полупроницаемую пленку происходит наименьший выход пропранолола (1,0 %).

Максимальное высвобождение АФС из мази на АГТ наблюдается спустя 4,5 часа (77,4 %), а МЛФ, приготовленной из таблеток, – через 5,0 часов (62,0 %). Максимальный выход лекарственного средства из основы вазелина и ланолина 1:1 достигается через 2,5 часа и составляет 12,2 %. Спустя 6,0 часов выход ЛС из исследуемой МЛФ и мази, полученной из таблеток АО «ПФК Обновление», в диализную среду составляет 65,4 % и 55,0 % соответственно.

Концентрация пропранолола в диализате, полученном из геля «Тизоль», в сравнении с вазелин-ланолиновой основой превосходит примерно в 6 раз, что свидетельствует о повышенной диффузии пропранолола из МЛФ на АГТ. Незначительное высвобождение пропранолола из дифильной вазелин-ланолиновой основы в гидрофильную среду может быть обусловлено слабым взаимодействием между основой и изотоническим раствором.

Вспомогательные вещества в таблетках (крахмал картофельный, сахараза, кальция стеарат и тальк), частично перешедшие в изотонический раствор, не оказывают существенного влияния на диализ пропранолола.

В ходе дополнительных экспериментальных исследований нами изучен процесс высвобождения пропранолола из ряда МЛФ, изготовленных на основах-проводниках ЛС и сравнен с диализом ЛС из гидрогеля «Тизоль». Состав компонентов и соответствующие номера МЛФ представлены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Мягкие лекарственные формы пропранолола, изготовленные на основах-проводниках ЛС

Компонент, г на 10,0 г МЛФ	Номера прописей и составы МЛФ							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пропранолол	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Гель «Тизоль»	–	–	–	–	–	–	–	9,95
Вазелин	–	–	5,55	9,45	–	–	5,67	–
Ланолин	–	–	3,70	–	–	–	3,78	–
Вода очищенная	1,53	2,21	–	–	1,24	2,06	–	–
Спирт этиловый 95 %	–	–	0,40	–	–	1,21	0,40	–
Диметилсульфоксид (ДМСО)	–	0,37	–	0,50	–	–	–	–
Полипропиленгликоль (ППГ)	3,83	–	–	–	4,57	1,54	0,1	–
Полиэтиленгликоль-3000 (ПЭГ-3000)	2,68	–	0,30	–	–	–	–	–
Полиэтиленгликоль-4000 (ПЭГ-4000)	1,91	7,37	–	–	4,14	4,11	–	–
Полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000)	–	–	–	–	–	1,03	–	–

Исследования показали, что высвобождение пропранолола из различных мягких лекарственных форм непосредственно зависит от свойств трансдермальных проводников (Рисунок 5.3). Как показали опытные данные, концентрация пропранолола в диализатах через 30 минут после введения его в гидрофильные среды (составы 1,2,5,6) варьируется от 6,76 % до 18,19 %. При введении в ПЭГ различной молекулярной массы ППГ, концентрация пропранолола в диализной среде составляет 14,80–18,19 % (Рисунок 5.3, кривые 1,5,6). При использовании дифильных основ (Рисунок 5.3, кривые 3,7) содержание лекарственного средства в диализатах равно 1,00–9,89 %. Из димексид-вазелиновой основы (Рисунок 5.3, кривая 4) высвобождается 3,47 % пропранолола.

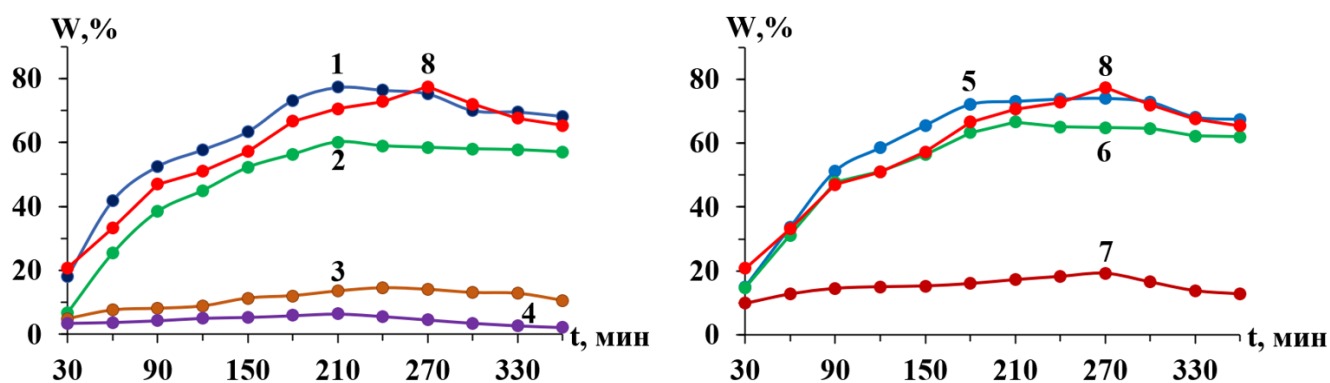


Рисунок 5.3 – Кривые диализа пропранолола из МЛФ, изготовленных на основах-проводниках ЛС

Примечание: номера кривых соответствуют номерам прописей из Таблицы 5.4.

В результате экспериментов наблюдалось увеличение выхода пропранолола в изотонический раствор с течением времени, при этом достижение максимального содержания АФС независимо от природы основы происходило через 3,5–4,5 часа диализа.

Наибольшее количество лекарственного средства (от 60,13 % до 77,31 %) обнаруживается в диализной среде при использовании гидрофильных основ, которые были приготовлены на основе полиэтиленгликолей в присутствии ДМСО и транскутанного гидрофильного проводника ППГ (Рисунок 5.3, кривые 1,2,5,6). Содержание пропранолола, высвободившегося из дифильных основ, составляет

12,20–19,28 % (Рисунок 5.3, кривые 3,7). Высвобождение пропранолола из геля «Тизоль» (Рисунок 5.3, кривая 8) не уступает выходу его из других гидрофильных основ-энхансеров и превосходит в 4 раза концентрацию, полученную из дифильных основ.

Изучена кинетика процесса высвобождения **метопролола** через полупроницаемую пленку в растворяющую среду из мази «Метопролозоль»; 0,5 % МЛФ, приготовленной из таблеток «Метопролол» (ООО «Велфарм»), и сравнен с диффузией ЛС из дифильной вазелин-ланолиновой основы [56,93].

В диализной жидкости через 30 минут от начала диализа обнаружено 35,0 % метопролола, высвободившегося из исследуемой МЛФ на АГТ, и 25,8 % ЛС – из мази, полученной на основе таблеток «Метопролол Велфарм» (Рисунок 5.4, А). При использовании вазелин-ланолиновой основы в диализной среде фиксируется наименьшая концентрация метопролола (23,4 процента).

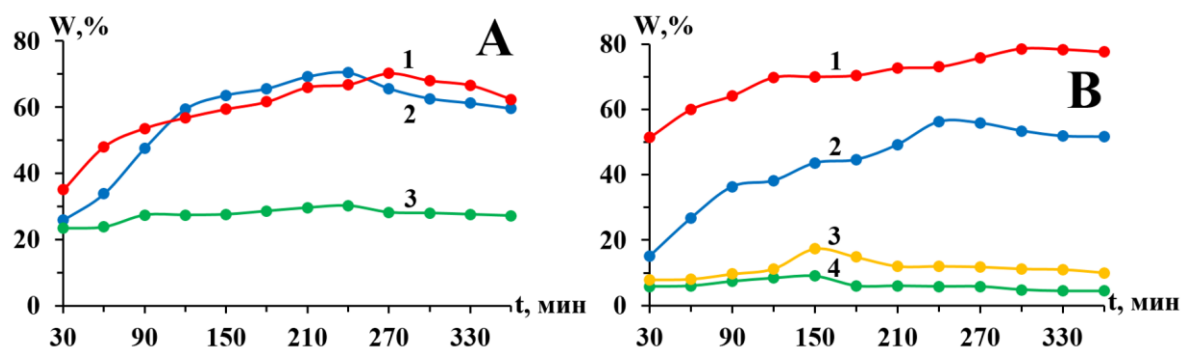


Рисунок 5.4 – Кривые диализа метопролола (А) и бисопролола (В) из МЛФ, приготовленных на различных мазевых основах

А: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ООО «Велфарм»;
3 – на вазелин-ланолиновой основе;

В: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ООО «Озон»;
3 – на вазелиновой основе с ДМСО 5 %; 4 – на вазелин-ланолиновой основе

Результаты экспериментов демонстрируют, что при проведении диализа количество ЛС, переходящее в диализную среду, практически одинаково для титансодержащих мазей, полученных из фармацевтической субстанции метопролола, и заводских таблеток. Это свидетельствует о том, что наполнители (целлюлоза, лактоза, магния стеарат, примеллоза, повидон К-25, кремния оксид)

практически не оказывают влияния на кинетику диализа метопролола. Во время проведения диализа в течение 4,0–4,5 часов в диализатах достигается максимальная концентрация метопролола (70,2 и 70,4 процента соответственно), высвободившегося из АГТ, что превышает концентрацию его, полученную из вазелин-ланолиновой основы, в 2,3 раза.

Изучена кинетика диффузии **бисопролола** через купрофановую пленку в 0,9 % раствор натрия хлорида во времени из АГТ; мази, полученной из таблеток фирмы ООО «Озон»; мази на основе вазелина и ланолина 1:1, а также МЛФ, содержащей 5 % димексида в вазелине [56,93].

Результаты экспериментов продемонстрировали значительное уменьшение скорости диффузии ЛС из димексидной мази и вазелин-ланолиновой основы по сравнению с титансодержащей (Рисунок 5.4, В). В течение 6 часов в диализном растворе, полученном из вазелин-ланолиновой основы, бисопролол содержится в концентрации от 4,4 до 5,8 процента; димексид-вазелиновой основы – от 7,8 % до 10,0 %; титансодержащей основы – от 51,4 % до 77,6 %; мази, полученной из таблеток – от 15,2 до 51,6 процента.

Проведены исследования диффузии **бетаксолола** через полупроницаемую мембрану из мази «Бетаксолозоль» и мази, приготовленной из таблеток производства ООО «Велфарм» на основе АГТ. Полученные данные были сравнены с результатами диффузии бетаксолола из димексид-вазелиновой основы [56,95].

Максимальная концентрация бетаксолола в диализате достигается после трехчасового диализа и составляет 79,0 процентов (Рисунок 5.5, А). При изучении биофармацевтических свойств мази, полученной из таблеток фирмы ООО «Велфарм», было установлено, что выход бетаксолола составляет 86,4 процента. Сравнительный анализ показал, что степень высвобождения бетаксолола из димексид-вазелиновой основы в 10 раз ниже, чем из титансодержащей основы. После шестичасового эксперимента обнаружено, что концентрация бетаксолола в диализате составляет около 65,0 %.

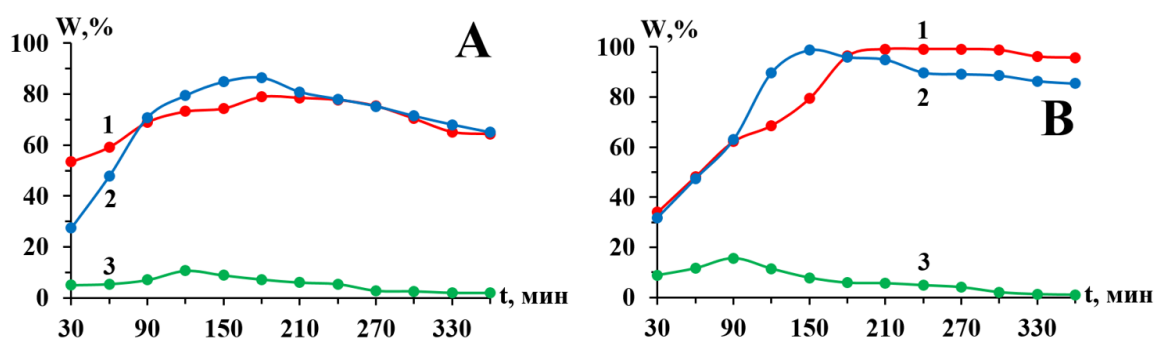


Рисунок 5.5 – Кривые диализа бетаксолола (А) соталолола (В) из МЛФ, приготовленных на различных мазевых основах

А: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ООО «Велфарм»;
3 – на вазелиновой основе с ДМСО 5 %;

В: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ООО «Озон»;
3 – на вазелин-ланолиновой основе

Исследованы процессы диффузии **соталолола** (Рисунок 5.5, В) сквозь полупроницаемую мембрану из мягкой лекарственной формы, полученной на геле «Тизоль», мази соталолола из таблеток фирмы ООО «Озон» и мази, полученной на базе вазелина и ланолина [38,56].

В результате проведенных исследований установлено, что в течение первых 30 минут в диализат переходит 34,0 % соталолола из мази «Соталозоль»; 31,8 % ЛС – мази, полученной из таблеток «Соталол». Скорость диффузии соталолола в изотонический раствор из вазелин-ланолиновой основы оказалась значительно ниже, по сравнению с исследуемой мазью, приготовленной на основе АГТ (в результате анализа диализата обнаружено 8,8 % высвобожденного соталолола). В течение временного интервала от 2,5 до 3,5 часов в диализатах обнаруживается максимальная концентрация соталолола (98,8–99,2 %), независимо от способа приготовления мазей на базе АГТ. После окончания диализа в растворяющей среде содержится 85,4 – 95,8 % ЛС относительно введенной концентрации соталолола в диализатор.

Изучена диффузия **небиволола** из мазевых основ в среду, состоящую из спирта этилового 95 % и воды очищенной в соотношении 2:1, через полупроницаемую мембрану в различные временные интервалы. Исследования

проводили с использованием титансодержащей и вазелиновой основы с добавлением димексида. Мази готовили из фармацевтической субстанции небиволола гидрохлорида, а также из таблеток производства компании ЗАО «Березовский фармацевтический завод» [56,96]. На Рисунке 5.6, А представлены результаты проведенных исследований.

В процессе диализа через полупроницаемую мембрану спустя полчаса в диализную среду переходит 24,2 % субстанции небиволола из титансодержащей основы (15,2 % из мази, полученной на заводских таблетках фирмы ЗАО «Березовский фармацевтический завод») и 7,85 % лекарственного средства высвобождается из димексид-вазелиновой основы. Через 3 часа достигается максимальная концентрация небиволола. В диализате содержится 71,2 % ЛС, от помещенного до диализа в АГТ, и 51,8 % небиволола, высвободившегося из мази, приготовленной на заводских таблетках. Способность димексида проводить лекарственные средства примерно в 2,7 – 3,7 раза ниже, чем у геля «Тизоль». Через 6 часов в диализной среде из АГТ сохраняется примерно 50,0 % лекарственного средства, что демонстрирует положительный результат.

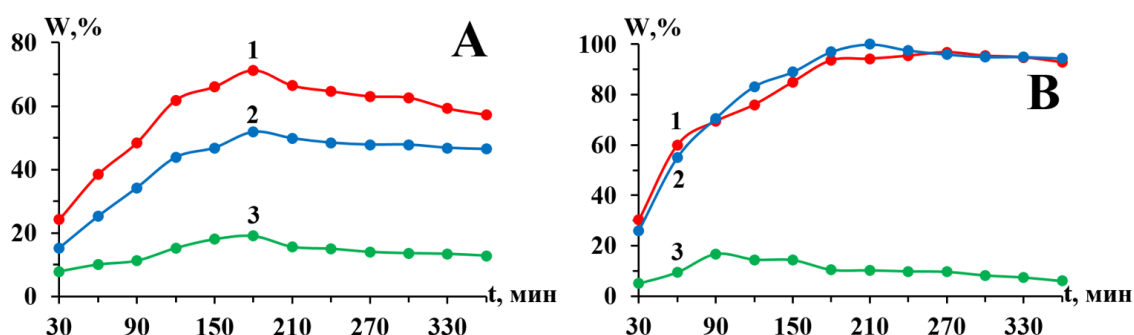


Рисунок 5.6 – Кривые диализа небиволола (А) и карведилола (В) из МЛФ, приготовленных на различных мазевых основах

А: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ЗАО «Березовский фармацевтический завод»; 3 – на вазелиновой основе с ДМСО 5 %;

В: 1 – на основе АГТ; 2 – с использованием таблеток ООО «Озон»; 3 – на вазелиновой основе с ДМСО 5 %

Диализ **карведилола** был осуществлен из МЛФ на базе АГТ, мази с использованием таблеток «Карведилол» от компании ООО «Озон», а также из

гидрофобной димексид-вазелиновой основы [56,96]. На Рисунке 5.6, В представлены результаты экспериментов.

В растворяющей среде пиковая концентрация продиффундировавшего карведилола наблюдается спустя 4,5 часа (96,8 %) для мази, полученной на геле «Тизоль», и через 3,5 часа (100,0 %) для мази, приготовленной из таблеток фирмы ООО «Озон». При дальнейшем проведении эксперимента эффективность диффузии ЛС в диализную среду уменьшается и через 6 часов составляет 92,8 % (94,4 % при исследовании мази, приготовленной из заводских таблеток). Использование димексид-вазелиновой основы демонстрирует значительно меньшее высвобождение ЛС, колеблющееся от 5,0 % до 16,6 %.

На основании исследования фармакокинетических свойств мазей бета-адреноблокаторов установлено, что динамика высвобождения действующих веществ зависит от природы матрицы – носителя ЛС. Экспериментальные данные показали, что наиболее полная (в пределах 70,0–100,0%) и продолжительная (до 6,0 часов) диффузия бета-адреноблокаторов в диализную жидкость достигается при использовании гидрогеля «Тизоль». Эти результаты подтверждают важную роль титансодержащей основы в качестве эффективного проводника АФС, обеспечивающего длительное поддержание высокой концентрации ЛС.

5.3. Применение метода флуоресцентного анализа для установления трансдермальных свойств мазей

Проведенные ранее исследования [35] показали, что проба геля «Тизоль», нанесенная на хроматографическую бумагу и помещенная в облучатель УФС-254/365, имеет фиолетовую флуоресценцию при возбуждении образца ультрафиолетовым излучением ртутной бактерицидной лампы ДКБ 9/254 нм. Возникновение флуоресценции предположительно связано с присутствием в молекуле АГТ иона Ti^{4+} .

Нами предложен способ исследования диффузии бета-адреноблокаторов из мазей с использованием тонкого слоя агарового геля. Методика изучения кинетики диффузии АФС в гель агара описана в разделе 2.4.3 главы 2.

При исследовании мягких лекарственных форм «Пропранозоль» и «Карведилозоль» образцы мазей вносили в подготовленный гель агара и наблюдали за диффузией АГТ и, следовательно, пропранолола гидрохлорида и карведилола, в агаровый носитель по флуоресценции фиолетового цвета титансодержащей основы при помещении чашек Петри в «Облучатель хроматографический УФС-254/365». Гель «Тизоль» проникает в агар и формирует цветные зоны при воздействии УФ-излучения ртутной бактерицидной лампы ДКБ-9/254 нм. Зоны представлены в виде фиолетовых колец, расположенных вокруг центральных углублений. Радиусы зон (r) определяли с помощью миллиметровой бумаги каждые 2 часа в течение 12 часов (Рисунок 5.7, А).

Для изучения процесса диффузии других ЛС из АГТ в тонкий слой агара использовали раствор водорода пероксида, содержащегося в агаровой среде в концентрации 3 %, в качестве индикатора. Титан (IV), находящийся в составе геля «Тизоль», образует с H_2O_2 комплексные ионы состава $[\text{TiO}(\text{H}_2\text{O}_2)]^{2+}$ желтого цвета.

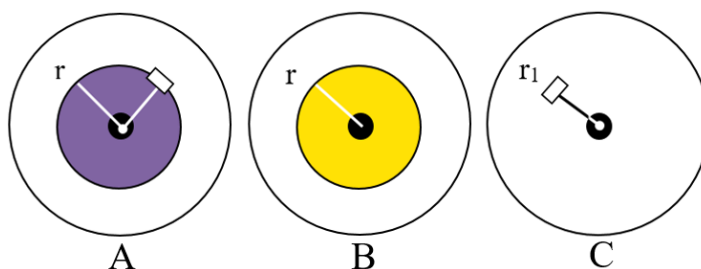


Рисунок 5.7 – Диффузия аквакомплекса глицеросольвата титана и лекарственных средств в тонкий слой агара

А – диффузия аквакомплекса глицеросольвата титана; В – диффузия АГТ с индикатором; С – диффузия лекарственного средства

Для оценки динамики высвобождения лекарственных средств в геле проводили измерение радиусов желтых зон от центра с помощью миллиметровой бумаги каждые 2 часа в течение 12 часов (Рисунок 5.7, В). По найденным значениям радиусов, на чашках Петри с чистым агаровым гелем отмеряли от центра лунок равные ($r = r_1$) расстояния (Рисунок 5.7, С). С использованием скальпеля вырезали гель, который затем переносили в выпарительные чашки. Пробы выпаривали на водяной бане, после этого в сухом остатке проводили идентификацию

лекарственных средств согласно методике, описанной в главе 2, разделе 2.4.3. Результаты изучения диффузии бета-адреноблокаторов из МЛФ в агаровый гель приведены в Таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Высвобождение бета-адреноблокаторов в тонких слоях агара

АФС	Время, час / радиус зоны флуоресценции (окрашивания), мм						Химический реактив	Аналитический эффект
	2	4	6	8	10	12		
«Атенолозол»								
Атенолол	8	10	12	13	15	16	–	–
«Бетаксолозол»								
Бетаксолола гидрохлорид	10	14	18	21	23	25	Манделина	красно-фиолетовое
«Биспролозол»								
Биспролола фумарат	7	9	10	12	14	15	Марки	бледно-розовое
«Карведилозол»								
Карведилол	10	12	14	15	18	19	Марки	бледно-розовое
«Метопролозол»								
Метопролола тартрат	7	10	12	14	15	16	Манделина	красно-фиолетовое
«Пропранолозол»								
Пропранолола гидрохлорид	11	13	15	16	19	21	Марки	сине-зеленое
«Соталозол»								
Соталола гидрохлорид	7	9	11	13	14	16	–	–
гель «Тизоль»								
АГТ	13	16	18	19	20	23	–	фиолетовая флуоресценция

Исследования, посвященные процессу диффузии АФС из мазей в тонкие агаровые слои, выявили, что аквакомплекс глицеросольвата титана, благодаря своей гелевой структуре, обеспечивает быструю проницаемость ЛС через модель клеточной мембраны.

Эксперименты *in vitro* подтверждают, что гель «Тизоль» обладает высокой трансдермальной активностью, это делает его эффективным инструментом для целенаправленной доставки лекарственных средств в очаг поражения.

5.4. Исследование стабильности мазей с бета-адреноблокаторами методами потенциометрии и прямой спектрофотометрии

Для исследования стабильности мазей, содержащих бета-адреноблокаторы, использовали методику, описанную в разделе 2.4.4 главы 2. Данные о стабильности, полученные в условиях долгосрочных испытаний, отражены в Таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Результаты оценки показателей качества мазей бета-адреноблокаторов при изучении стабильности

Срок хранения, мес	Описание	Подлинность	pH мази	t° C
«Атенолозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	6,43 – 6,83	22
3	– // –	– // –	6,63	23
6	– // –	– // –	6,64	22
9	– // –	– // –	6,66	22
12	– // –	– // –	6,68	24
«Бетаксолозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	4,46 – 4,74	22
3	– // –	– // –	4,60	23
6	– // –	– // –	4,62	22
9	– // –	– // –	4,64	22
12	– // –	– // –	4,67	24
«Биспролозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	5,30 – 5,62	22
3	– // –	– // –	5,46	23
6	– // –	– // –	5,48	22
9	– // –	– // –	5,49	22
12	– // –	– // –	5,51	24
«Карведилозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	6,06 – 6,44	22
3	– // –	– // –	6,25	23
6	– // –	– // –	6,26	22
9	– // –	– // –	6,29	22
12	– // –	– // –	6,31	24

«Метопролозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	5,27 – 5,59	22
3	– // –	– // –	5,43	23
6	– // –	– // –	5,44	22
9	– // –	– // –	5,45	22
12	– // –	– // –	5,48	24
«Небиволозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	4,71 – 5,01	22
3	– // –	– // –	4,86	23
6	– // –	– // –	4,88	22
9	– // –	– // –	4,89	22
12	– // –	– // –	4,92	24
«Пропранозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	4,49 – 4,77	22
3	– // –	– // –	4,63	23
6	– // –	– // –	4,66	22
9	– // –	– // –	4,67	22
12	– // –	– // –	4,70	24
«Соталозол»				
0	Однородная мазь от белого до белого с сероватым оттенком цвета, не содержащая механических включений	Соответствует	4,44 – 4,72	22
3	– // –	– // –	4,58	23
6	– // –	– // –	4,60	22
9	– // –	– // –	4,63	22
12	– // –	– // –	4,65	24

Установлено, что на протяжении 12 месяцев все образцы мягких лекарственных форм не претерпели органолептических изменений (цвет, консистенция и др.). Значение pH находилось в пределах допустимого диапазона, указанного в Таблице 5.6.

Для проведения оценки стабильности мазей с использованием разработанных методик спектрофотометрического качественного и количественного анализа мазей с бета-адреноблокаторами (главы 3 и 4), рассчитывали МПП (ϵ) и массы ЛС (m (ЛС), г) при АДВ. При исследовании выполняли три параллельных опыта, результаты которых подвергались усреднению и представлению в Таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Результаты оценки величин МПП и количественного содержания ЛС в мазях в условиях долгосрочных испытаний стабильности

Оцениваемые показатели	Цифровые значения	Найдено		
		0 мес	6 мес	12 мес
«Атенолозол»				
ε (275) m (ЛС), г	1378,50 0,0500	1375,67 0,0501	1372,91 0,0500	1371,40 0,0498
«Бетаксолозол»				
ε (224) m (ЛС), г	7045,50 0,0500	7034,78 0,0499	7026,18 0,0499	7006,46 0,0497
«Бисопролозол»				
ε (274) m (ЛС), г	3232,50 0,0500	3220,90 0,0498	3222,91 0,0498	3216,35 0,0498
«Карведилозол»				
ε (243) m (ЛС), г	37246,67 0,0500	37119,61 0,0499	37152,87 0,0500	37091,28 0,0499
«Метопролозол»				
ε (276) m (ЛС), г	3721,00 0,0500	3713,03 0,0501	3706,98 0,0499	3699,93 0,0499
«Небиволозол»				
ε (283) m (ЛС), г	5831,11 0,0500	5822,03 0,0500	5817,01 0,0498	5797,93 0,0498
«Пропранолозол»				
ε (290) m (ЛС), г	9230,00 0,0500	9228,96 0,0499	9219,10 0,0499	9214,17 0,0498
«Соталолозол»				
ε (231) m (ЛС), г	15212,50 0,0500	15167,23 0,0499	15151,79 0,0498	15128,63 0,0498

Исходя из анализа данных, полученных в ходе однолетнего исследования, можно сделать вывод о стабильности изучаемых МЛФ с бета-адреноблокаторами, так как количественное содержание лекарственных средств составляет не менее 0,0497, а наблюдаемые отклонения величин МПП от среднего минимальны. Это позволяет рекомендовать новые мази бета-адреноблокаторов для индивидуального изготовления в аптечных организациях.

Таким образом, для гарантирования стабильности исследуемых мягких лекарственных форм в течение срока годности (12 месяцев) предлагаются форма выпуска (по 10,0 г в пластиковых банках) и условия хранения (в защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5

1. Установлено, что показатели концентрации ионов водорода для исследуемых мазей находятся в диапазоне от 4,44 до 6,83. Следовательно, мази с бета-адреноблокаторами, изготовленные на основе АГТ, не требуют корректировки значения pH.

2. Изучена кинетика диффузии исследуемых ЛС из мазей в опытах *in vitro* по методу Кривчинского (равновесного диализа). Показано, что применение геля «Тизоль» в качестве мазовой основы обеспечивает наиболее полную (в пределах 70-100 %) и продолжительную (до 6,0 часов) диффузию изучаемых веществ в диализную среду по сравнению с другими носителями лекарственных средств.

3. Безындикаторным методом с применением флуоресцентного анализа изучены трансдермальные свойства мягких лекарственных форм «Пропранозоль» и «Карведилозоль». Установлено, что аквакомплекс глицеросольвата титана, обнаруживаемый после УФ-облучения ($\lambda = 254$ нм) по фиолетовой флуоресценции, способен проникать в гель агара, транспортируя лекарственные средства на расстояния от 19 до 23 мм. При изучении свойств мазей «Атенолозоль», «Бетаксолозоль», «Бисопролозоль», «Метопролозоль», «Небиволозоль» и «Соталозоль» индикаторным методом доказана высокая фармакокинетическая активность объектов исследования, проявляющаяся в способности ЛС проникать из мазовой основы в тонкие слои агара на расстояния, варьирующие от 15 до 25 мм.

4. С использованием потенциометрического метода и прямой спектрофотометрии установлено, что мягкие лекарственные формы бета-адреноблокаторов стабильны на протяжении 12 месяцев и, в связи с этим, их можно рекомендовать для изготовления в аптечных организациях.

ВЫВОДЫ

1. Установлены значения молярных показателей поглощения атенолола, бетаксолола гидрохлорида, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, небиволола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида в минимумах и максимумах поглощения при $pH = 1$ и $pH = 13$. Определены истинные положения экстремумов ЭСП бета-адреноблокаторов ($\lambda = 222$ нм для метопролола тартрата, бетаксолола гидрохлорида и бисопролола фумарата, 224 нм – атенолола, 228 нм – соталола гидрохлорида, 240 нм – карведилола), обнаружены скрытые максимумы пропранолола гидрохлорида и небиволола гидрохлорида при длинах волн 224 нм и 288 нм соответственно с применением метода производной спектрофотометрии. Вычислены величины молярных показателей поглощения второй производной при $pH = 1$.

2. Разработаны методики качественного анализа бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мазях методами прямой и производной спектрофотометрии, основанные на сопоставлении длин волн минимумов и максимумов электронных спектров поглощения при различных значениях pH среды и сравнении положений минимумов спектров вторых производных. Для идентификации бета-адреноблокаторов и диклофенака натрия в трехкомпонентных мягких лекарственных формах разработаны методики, основанные на анализе положений экстремумов спектров производных второго порядка.

3. Выбраны аналитические длины волн, соответствующие максимумам поглощения БАБ в этанольной среде, и рассчитаны уравнения калибровочных графиков: $\lambda_{\max} = 275$ нм ($A = 0,0044 \cdot C$) – для атенолола; 224 нм ($A = 0,0275 \cdot C$) – бетаксолола гидрохлорида; 274 нм ($A = 0,0038 \cdot C$) – бисопролола фумарата; 243 нм ($A = 0,1224 \cdot C$) – карведилола; 276 нм ($A = 0,0044 \cdot C$) – метопролола тартрата; 283 нм ($A = 0,0127 \cdot C$) – небиволола гидрохлорида; 290 нм ($A = 0,0200 \cdot C$) – пропранолола гидрохлорида; 231 нм ($A = 0,0424 \cdot C$) – соталола гидрохлорида.

4. Установлены аналитические длины волн для разработки методик оценки содержания ЛС в трехкомпонентных мазях с диклофенаком натрия с использованием метода многоволновой спектрофотометрии: $\lambda = 227$ нм для

атенолола, 223 нм – бетаксолола гидрохлорида, 225 нм – бисопролола фумарата, 243 нм – карведилола, 222 нм – метопролола тартрата, 231 нм – пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида, 286 нм – диклофенака натрия в этаноле.

5. Разработаны, апробированы и валидированы методики количественного спектрофотометрического анализа исследуемых соединений в мазях на основе гидрогеля «Тизоль» методами абсолютной градуировки и Фирордта. Относительные ошибки среднего определения бета-адреноблокаторов в двухкомпонентных мягких лекарственных формах ($n = 6$, $P = 95\%$) составляют $\pm 1,82\%$ при анализе атенолола; $\pm 2,03\%$ – бетаксолола гидрохлорида; $\pm 2,06\%$ – бисопролола фумарата; $\pm 1,83\%$ – карведилола; $\pm 1,97\%$ – метопролола тартрата; $\pm 2,03\%$ – небиволола гидрохлорида; $\pm 1,89\%$ – пропранолола гидрохлорида; $\pm 1,86\%$ – соталола гидрохлорида. Относительная погрешность среднего результата ($n = 6$, $P = 95\%$) при количественном определении ЛС в мази «Атенодиклозоль» находится в пределах $\pm 2,06$ – $3,02\%$, «Бетадиклозоль» – $\pm 2,16$ – $2,63\%$, «Бисодиклозоль» – $\pm 2,77$ – $3,52\%$, «Карведиклозоль» – $\pm 2,18$ – $2,27\%$, «Методиклозоль» – $\pm 2,75$ – $2,98\%$, «Пропрадиклозоль» – $\pm 2,24$ – $3,17\%$, «Сотадиклозоль» – $\pm 2,36$ – $3,28\%$. Время анализа составляет от 12 до 15 минут при использовании рассчитанных уравнений калибровочных графиков и констант уравнений Фирордта.

6. Выбраны оптимальные условия и разработана методика количественного определения геля «Тизоль» спектрофотометрическим методом, отличающаяся высокой чувствительностью ($C_{\min} = 0,1724$ мкг/мл) и точностью ($\bar{\epsilon} = \pm 1,21\%$), незначительной затратой испытуемого образца (0,1 г) и времени на проведение анализа (15-20 минут). Исследование осуществляется путем растворения навески аквакомплекса глицеросольвата титана и титанила сульфата, используемого для приготовления стандартного раствора, в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты с добавлением ацетатного буферного раствора со значением $pH = 4$ и измерения оптической плотности аналитической пробы при длине волны 238 нм. Предложенная методика валидна по параметрам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

7. Определены физико-химические характеристики исследуемых мазей (рН, фармакокинетическая активность, стабильность). Безындикаторным методом с применением флуоресцентного анализа изучены трансдермальные свойства мягких лекарственных форм «Пропранозоль» и «Карведилозоль». Показано, что аквакомплекс глицеросольвата титана, обнаруживаемый после УФ-облучения ($\lambda = 254$ нм) по фиолетовой флуоресценции, способен проникать в тонкий слой агара и транспортировать ЛС на расстояния от 19 мм до 23 мм за 12 часов. С использованием потенциометрического метода и прямой спектрофотометрии установлено, что мягкие лекарственные формы бета-адреноблокаторов стабильны на протяжении 12 месяцев и, в связи с этим, их можно рекомендовать для изготовления в аптечных организациях.

8. Изучена кинетика диффузии исследуемых ЛС из мазей в опытах *in vitro* по методу Кривчинского (равновесного диализа). Показано, что применение геля «Тизоль» в качестве мазевой основы обеспечивает наиболее полную (в пределах 70-100 %) и продолжительную (до 6,0 часов) диффузию изучаемых веществ в диализную среду по сравнению с другими носителями лекарственных средств.

Практические рекомендации. Полученные в рамках диссертационного исследования результаты имеют практическое значение для усовершенствования методов контроля качества ЛП бета-адреноблокаторов и могут быть применены не только в контрольно-аналитических кабинетах производственных аптек, но и в деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при разработке общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на лекарственные препараты аптечного изготовления. Кроме того, результаты представляют интерес при изучении дисциплины «Фармацевтическая химия» для ординаторов и аспирантов.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с продолжением экспериментально-аналитического обоснования и совершенствования стандартов качества лекарственных средств БАБ, а также дальнейшем проведении исследований по фармацевтическому анализу комбинированных лекарственных препаратов, включающих бета-адреноблокаторы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГТ	—	аквакомплекс глицеросольвата титана
АДВ	—	аналитическая длина волны
АР	—	адренергические рецепторы
АФС	—	активная фармацевтическая субстанция
БАБ	—	бета-адреноблокатор (β -адреноблокатор)
ВЭЖХ	—	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ РФ	—	Государственная фармакопея Российской Федерации
ДМСО	—	диметилсульфоксид (димексид)
ДН	—	диклофенак натрия
ИГ	—	инфантильная гемангиома
ИК	—	инфракрасное излучение
ЛП	—	лекарственный препарат
ЛС	—	лекарственное средство
ЛФ	—	лекарственная форма
МЛФ	—	мягкая лекарственная форма
МПП	—	молярный показатель поглощения
ОФС	—	общая фармакопейная статья
ПФ	—	подвижная фаза
СУЭ	—	стеклоуглеродные электроды
ТСХ	—	тонкослойная хроматография
УФ	—	ультрафиолетовое излучение
ФС	—	фармакопейная статья
ЭСП	—	электронный спектр поглощения
ВР	—	British Pharmacopoeia – британская фармакопея
mon.	—	monograph – монография
Ph. Eur.	—	European Pharmacopoeia – европейская фармакопея
USP	—	United State Pharmacopoeia – фармакопея Соединенных Штатов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амандусова, А.Х. Разработка и валидация методики количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме / А.Х. Амандусова, А.Е. Коваленко, А.В. Морозов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 95-102.
2. Андреева, В.Ю. Разработка и валидация методики количественного определения суммы фенолокислот в надземной части зизифоры клиноподиевидной (*Ziziphora clinopodioides* Lam.) / В.Ю. Андреева, Г.И. Калинкина, В.В. Ли // Химия растительного сырья. – 2019. – № 3. – С. 161-168.
3. Анисимова, Т.Г. Фармацевтический анализ некоторых противогрибковых и противовоспалительных лекарственных средств в мазях, изготовленных на титансодержащей основе: дис. ... канд. фарм. наук: 3.4.2 / Анисимова Татьяна Геннадьевна. – Пермь, 2023. – 188 с.
4. Антонова, Н.П. Применение метода ВЭЖХ для экспертизы и стандартизации лекарственного растительного сырья «Боярышника цветки» / Н.П. Антонова, Е.П. Шефер, Н.Е. Семенова [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 177-183.
5. Антонова, Н.П. Современные подходы к стандартизации настойки валерианы по показателю «Количественное определение» / Н.П. Антонова, Е.П. Шефер, А.М. Калинин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 265-271.
6. Аронбаев, С.Д. Циклическая вольтамперометрия в анализе фармпрепаратов антигипертензивного действия мини-обзор / С.Д. Аронбаев, Г.З. Нармаева, Д.М. Аронбаев // *Universum: химия и биология*. – 2017. – № 12(42). – С. 10-18.
7. Барсукова, Ю.Н. Изучение высвобождения действующих веществ из гемостатического средства на гидрофильной основе / Ю.Н. Барсукова, О.А. Мельникова // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2020. – № 1. – С. 100-107.

8. Бачева, Н.Н. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль / Н.Н. Бачева, К.И. Илиев, Т.А. Кобелева [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 721-725.

9. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учебн. Пособие / В.Г. Беликов. – 4-е изд., перераб и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.

10. Берштейн, И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / И.Я. Берштейн, Ю.Л. Каминский // Ленинград: Химия: Ленинградское отделение, 1986. – 198 с.

11. Бехтерев, А.Н. Выбор параметров цифровых фильтров при спектрофотометрических исследованиях / А.Н. Бехтерев, А.Ю. Леднов, Н.А. Савинова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Математика. Механика. Физика. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 52-57.

12. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – 5-е изд., перераб. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.

13. Васильев, И.С. Ангиогенез (литературный обзор) / И.С. Васильев, С.А. Васильев, И.А. Абушкин [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 36-45.

14. Вергейчик, Е.Н. Разработка методов производной и дифференциальной спектрофотометрии для анализа лекарственных средств: дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / Вергейчик Евгений Николаевич. – Москва, 1988. – 260 с.

15. Вислоус, О.А. Количественное определение атенолола в таблетках Тонорма методом спектрофотометрии / О.А. Вислоус, Н.Ю. Бевз, Н.В. Живора [и др.] // Вестник фармации. – 2014. – № 4(66). – С. 68-73.

16. Власова, И.В. Возможность определения компонентов бинарных смесей методом Фирордта с погрешностями, не превышающими заданный предел / И.В. Власова, В.И. Вершинин // Журнал аналитической химии. – 2009. – Т. 64. – № 6. – С. 571-576.

17. Гавеля, Е.Ю. Комплексное лечение детей с различными поражениями кровеносных сосудов головы и шеи / Е.Ю. Гавеля, В.В. Рогинский, А.Г. Надточий [и др.] // Стоматология. – 2021. – Т. 100. – № 5. – С. 30-37.
18. Голованенко, А.Л. Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм с ацизолом / А.Л. Голованенко, И.П. Рудакова, Е.С. Березина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – № 4(1). – С. 105-109.
19. Государственная фармакопея Российской Федерации: [Электронный ресурс]. – 15 изд. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 15.01.2024).
20. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 15.01.2024).
21. Грих, В.В. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Грих Виктория Владимировна. – Москва, 2018. – 151 с.
22. Грих, В.В. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии / В.В. Грих, И.И. Краснюк Мл, О.И. Степанова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1(22). – С. 36-38.
23. Грицкова, И.А. Применение Карипаин Scar-ультрафонофореза у пациентов с рубцовыми изменениями кожи / И.А. Грицкова, И.Г. Пономаренко // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 38-42.
24. Долинина, Е.С. Гидрогели диоксида кремния как основа новых мягких лекарственных форм и косметических композиций / Е.С. Долинина, Е.В. Парфенюк // Журнал неорганической химии. – 2022. – Т. 67. – № 3. – С. 423-430.
25. Домнина, Ю.М. Подходы к разработке препарата низкодозированного налтрексона в форме спрея назального (обзор) / Ю.М. Домнина, В.В. Суслов, С.А. Кедик [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 37-47.

26. Дубенский, В.В. Этиология, патогенез и морфология ювенильных гемангиом / В.В. Дубенский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 4. – С. 8-12.

27. Еловикова, Т.М. Вариабельность жидкокристаллических агрегатов десневой жидкости при терапии воспалительных заболеваний пародонта аквакомплексом глицеросольвата титана / Т.М. Еловикова, С.Н. Саблина, А.С. Кошечев [и др.] // West Kazakhstan Medical Journal. – 2022. – № 3(64). – С. 155-159.

28. Емельянов, А.А. Аквакомплекс глицеросольвата титана (Тизоль®) - оригинальная основа (вспомогательное вещество) для получения лекарственных средств / А.А. Емельянов, М.В. Махотина, А.Ю. Петров [и др.] // Результаты современных научных исследований и разработок: сборник статей XIII Всероссийской научно-практич. конф. (27 мая 2021 г.). – Пенза, 2021. – С. 220-225.

29. Емельянов, А.С. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации. Новые технологии в медицине и фармации / А.С. Емельянов, Е.А. Филатова, И.В. Емельянова // Тизоль: сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практич. конф. (10 декабря 2009 г.). – Екатеринбург, 2010. – С. 7-19.

30. Жебентяев, А.И. Инструментальные методы анализа в образовательном процессе на фармацевтическом факультете / А.И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 93-102.

31. Жеребцова, Е.Ю. Унификация спектрофотометрической методики количественного определения хлорталидона в лекарственных препаратах / Е.Ю. Жеребцова, М.В. Музырин, С.В. Терентьева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 12.

32. Жиликова, Е.Т. Методы фармацевтического анализа бетаксолола гидрохлорида и латанопроста / Е.Т. Жиликова, А.В. Агарина, О.О. Новиков [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 3(67). – С. 56-59.

33. Жук, Ю.Н. Спектрофотометрическое определение метопролола тартрата в таблетках / Ю.Н. Жук, С.А. Васюк // Вестник фармации. – 2014. – № 2(64). – С. 64-70.

34. Жукова, О.В. Влияние вспомогательных веществ на показатели «Распадаемость» и «Прочность на раздавливание» (на примере таблеток бисопролола различных производителей) / О.В. Жукова, Е.В. Грубова, М.А. Будникова [и др.] // Медицинский альманах. – 2022. – № 3(72). – С. 29-37.

35. Замараева, А.И. Изучение диффузии новых титансодержащих комплексных препаратов некоторых производных 5-нитроимидазола и бета-адреноблокаторов на твёрдых и гелевых носителях / А.И. Замараева, М.И. Попова, Т.А. Кобелева [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 2-1. – С. 1-6.

36. Замараева, А.И. Изучение физико-химических параметров новых мазей с некоторыми химиотерапевтическими препаратами / А.И. Замараева, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко [и др.] // Интернаука. – 2022. – № 9-1(232). – С. 28-32.

37. Замараева, А.И. Использование производной спектрофотометрии для качественного анализа 5-нитроимидазолов в мягких лекарственных формах / А.И. Замараева, Т.Н. Цокова, Т.А. Кобелева [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 6-1. – С. 60-66.

38. Замараева, А.И. Исследования кинетики диффузии орнидазола и соталола из новых мягких лекарственных форм, приготовленных на аквагеле титана / А.И. Замараева, М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Актуальные исследования. – 2021. – № 51(78). – С. 56-61.

39. Замараева, А.И. Перспективы использования спектрофотометрии и химических методов в анализе и изучении свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на глицерогидрогеле «Тизоль» / А.И. Замараева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25. – № 9. – С. 26-33.

40. Замятин, А.В. Адьювантная внутрипузырная химиотерапия с аквакомплексом глицеросольвата титана в сравнении с БЦЖ-терапией у больных

немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска / А.В. Замятин, В.О. Магер, А.С. Орлов [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 126-134.

41. Зильберг, Р.А. Вольтамперометрическое определение энантиомеров пропранолола в модельных растворах лекарственных форм и биологических жидкостях / Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркая, Ю.Р. Проворова [и др.] // Аналитика и контроль. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 292-302.

42. Зильберг, Р.А. Идентификация лекарственных средств на основе биспролола с использованием вольтамперометрического «электронного языка» / Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников, Ю.А. Яркая [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22. – № 2. – С. 356-363.

43. Иванова, В.Э. Выбор компонентов глазной лекарственной формы для лечения и профилактики глаукомы, осложненной миопией / В.Э. Иванова, В.Е. Сазонова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – № 9. – С. 47-50.

44. Иванова, В.Э. Разработка экспресс-анализа глазных капель для контроля при различных технологических операциях / В.Э. Иванова, Е.Т. Жиликова, В.Е. Сазонова // Ремедиум. – 2022. – Т. 26. – № 3. – С. 209-211.

45. Иванова, В.Э. Физико-химические свойства пролонгаторов, входящих в состав глазных капель / В.Э. Иванова, Е.Т. Жиликова, В.Е. Сазонова // Ремедиум. – 2022. – Т. 26. – № 1. – С. 17-20.

46. Илиев, К.И. Анализ мягких лекарственных форм анестетиков на основе геля «Тизоль»: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Илиев Константин Иванов. – Пермь, 2018. – 200 с.

47. Илларионова, Е.А. Сравнительная оценка качества таблетированных лекарственных форм, содержащих биспролол / Е.А. Илларионова, А.И. Сученкова // Инновационные технологии в фармации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию образования фармацевтического факультета ИГМУ (10 июня 2021 г.). – Иркутск, 2021. – С. 103-108.

48. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гемангиол® ЛП-№(000326)-(РГ-RU)-280721.
49. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизоль® РУ № Р N001667/01-010807.
50. Исакулова, А.Н. Современные аспекты в лечении гемангиом ЧЛО / А.Н. Исакулова // Scientist (Russia). – 2022. – № 4(22). – С. 71.
51. Кабирова, Л.Р. Контроль качества ателолола с помощью вольтамперометрических сенсоров на основе «умных» полимеров / Л.Р. Кабирова, Д.И. Дубровский, Н.А. Никонова [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2018. – Т. 23. – № 4. – С. 1088-1095.
52. Кабирова, Л.Р. Оптимизация условий регистрации вольтамперограмм окисления ателолола на электродах, модифицированных композитами полиэлектролитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов / Л.Р. Кабирова, Д.И. Дубровский, А.И. Хаблетдинова [и др.] // Доклады Башкирского университета. – 2018. – Т. 3. – № 3. – С. 269-274.
53. Квачахия, Л.Л. Определение мексидола в таблетках методом производной спектрофотометрии / Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Е.В. Максина // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 80-85.
54. Кобелева, Т.А. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: Монография / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, К.И. Илиев. – Тамбов: ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. – 88 с.
55. Кобелева, Т.А. Глава 15. Актуальность применения геля «Тизоль» в изготовлении мазей и спектрофотометрии в исследовании лекарственных форм, приготовленных на титансодержащей основе. Монография «Инновационное развитие: потенциал науки, бизнеса, образования» / Т.А. Кобелева, А.И. Замараева, А.И. Сичко [и др.]. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2021. – С. 186-240.
56. Кобелева, Т.А. Исследование биофармацевтической доступности и анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах с гелем «Тизоль», используемых в педиатрической практике: Монография / Т.А. Кобелева, М.И.

Попова, А.И. Сичко. – Тамбов: ООО «Консалтинговая компания Юком», 2023. – 118 с. – URL: <https://ukonf.com/doc/mon.2023.01.03.pdf> (дата обращения: 23.04.2023). – Текст : электронный.

57. Кобелева, Т.А. Исследования в области спектрофотометрического анализа нового лекарственного препарата «Метроклотримазоль», приготовленного на титансодержащей основе / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, А.И. Замараева [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2020. – № 1. – С. 89-95.

58. Кобелева, Т.А. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль» / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, А.И. Замараева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 70-75.

59. Кокорина, Н.О. Исследования по разработке методов анализа некоторых β -адреноблокаторов в биологических объектах: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Кокорина Наталья Олеговна. – Самара, 2013. – 110 с.

60. Копылова, А.И. Контроль качества мягких лекарственных форм с производными имидазола, триазола и фторхинолона: дис. ... канд. фарм. наук: 3.4.2 / Копылова Анна Игоревна. – Самара, 2023. – 203 с.

61. Копылова, А.И. Сравнительная оценка кинетики диффузии метронидазола и пропранолола из мягких лекарственных форм, изготовленных на некоторых современных трансдермальных проводниках / А.И. Копылова, М.И. Попова, Т.А. Кобелева [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 11-1. – С. 293-299.

62. Косман, В.М. Влияние условий пробоподготовки и режима хроматографирования на уровень фонового сигнала при ВЭЖХ-УФ-анализе плазмы крови / В.М. Косман, М.В. Карлина, О.Н. Пожарицкая // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 121-128.

63. Котлукова, Н.П. Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России / Н.П. Котлукова, Т.С. Бельшева, Л.И. Шац [и

др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 2. – С. 22-28.

64. Котлукова, Н.П. Современная системная фармакотерапия младенческих гемангиом / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова, И.И. Трунина [и др.] // Практика педиатра. – 2021. – № 1. – С. 52-56.

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

66. Кугач, В.В. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом / В.В. Кугач // Вестник фармации. – 2021. – № 2(92). – С. 64-79.

67. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология: учебник / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1024 с. : ил. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-6807-4. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html> (дата обращения: 08.08.2023). – Режим доступа: по подписке.

68. Кукурека, А.В. Разработка спектрофотометрического метода анализа меропенема / А.В. Кукурека, Л.Е. Сипливая, В.К. Шорманов [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 160-166.

69. Кучинская, А.А. Валидация методики УФ-спектрофотометрического определения действующего вещества в лекарственном средстве «Хлоропирамин, крем» / А.А. Кучинская, Н.И. Заяц // Труды БГТУ. №4. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2016. – № 4(186). – С. 133-136.

70. Ларский, М.В. Разработка и валидация методики количественного определения активных фармацевтических субстанций в спреях назальном / М.В. Ларский, А.Е. Позднякова, З.Д. Хаджиева [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 266-277.

71. Лосенкова, С.О. Современный ассортимент трансдермальных лекарственных форм на фармацевтическом рынке России / С.О. Лосенкова, Е.Д.

Тюнина, Н.А. Павлюченкова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 152-159.

72. Магеррамова, Л.М. Применение метода кондуктометрического титрования в биомедицине / Л.М. Магеррамова // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. – 2022. – № 3(64). – С. 166-172.

73. Махотина, М.В. Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Махотина Мария Вячеславовна. – Пермь, 2018. – 197 с.

74. Минеро, А.С. Обзор методов определения соединений углеводной природы в биологических лекарственных препаратах / А.С. Минеро, О.Б. Рунова, О.Б. Устинникова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2023. – Т. 23. – № 2. – С. 194-202.

75. Молохова, Е.И. Валидация методики определения серпистена в мягкой лекарственной форме / Е.И. Молохова, Д.Е. Липин, Р.В. Кириллова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 3(20). – С. 98-102.

76. Мурашова, У.А. Разработка состава и технологии получения мягкой лекарственной формы тербинафина гидрохлорида / У.А. Мурашова, Л.В. Скалкина, Ю.В. Антипова // Химия и технология органических веществ. – 2022. – № 2(22). – С. 52-64.

77. Накарякова, Н.И. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в мази с экстрактом пиона садовых сортов сухого / Н.И. Накарякова, Е.Н. Люст, М.В. Махотина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – № 9. – С. 24-29.

78. Онучак, Л.А. Колоночная и тонкослойная жидкостная хроматография гипотензивных лекарственных средств каптоприл, карведилол, бисопролол, атенолол и амлодипин / Л.А. Онучак, М.В. Васильева, Е.В. Кудашкина [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – Т. 12. – № 3. – С. 355-362.

79. Пат. 2471500 С2, Российская Федерация, МПК: А61К 45/00, А61К 31/138, А61Р 35/00. Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного

средства для лечения гемангиом / К. Леоте-Лабрезе [и др.] (FR). – №2010112816/15; заявл. 16.10.2008; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1.

80. Пат. 2479331 С1, Российская Федерация, МПК: А61N 7/00, А61К 33/24, А61Р 15/08. Способ лечения хронического абактериального простатита / В.В. Третьяков (RU). – № 2012101408/15; заявл. 13.01.2012; опубл. 20.04.2013, Бюл. № 11.

81. Пат. 2483721 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 31/21, А61К 31/4422, А61К 31/167. Лекарственная композиция на основе тизоля для лечения анальных трещин / А.А. Демин, И.В. Емельянова (RU). – № 2012120436/15; заявл. 17.05.2012; опубл. 10.06.2013, Бюл. № 16.

82. Пат. 2617045 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 31/40. Фармацевтическая композиция для люминесцентной диагностики патологических изменений кожи и слизистых оболочек / В.Д. Румянцева, А.Ф. Миронов, В.П. Чернышев [и др.] (RU). – № 2016107576; заявл. 02.03.2016; опубл. 19.04.2017, Бюл. № 11.

83. Пат. 2617516 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 31/165, А61Р 17/00, А61Р 35/00. Способ лечения младенческих гемангиом / Романов Д.В. [и др.] (RU). – №2016110844; заявл. 24.03.2016; опубл. 25.04.2017, Бюл. № 12.

84. Пат. 2711643 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 9/06, А61К 31/635, А61К 33/38. Противомикробная и ранозаживляющая лекарственная форма (варианты) и способ ее получения / О.А. Мельникова, Н.С. Скосырева, А.Ю. Петров [и др.] (RU). – № 2019100961; заявл. 10.01.2019; опубл. 17.01.2020, Бюл. №2.

85. Пат. 2720459 С1, Российская Федерация. МПК: С07F 7/28. Способ получения аквакомплекса глицеросольвата титана – Тизоля / И.В. Емельянова, М.В. Махотина, А.А. Емельянов [и др.] (RU). – № 2019121502; заявл. 08.07.2019; опубл. 30.04.2020, Бюл. № 13.

86. Пат. 2729647 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 9/02, А61К 31/522, А61К 47/60. Вагинальные суппозитории, обладающие противовирусным, противовоспалительным, обезболивающим, противозудным действием / А.В.

Болотова, А.Ю. Петров, И.Я. Куль [и др.] (RU). – № 2019128867; заявл. 12.09.2019; опубл. 11.08.2020, Бюл. № 23.

87. Пат. 2755762 C1, Российская Федерация, МПК: A61N 5/067, A61K 33/00, A61P 19/00. Способ лечения спастичности с фиброзом мышц у детей / Л.А. Плеханов, Ю.С. Захарчук, С.В. Москвин [и др.] (RU). – № 2020139992; заявл. 06.12.2020; опубл. 21.09.2021, Бюл. № 27.

88. Пат. 2770517 C1, Российская Федерация, МПК: A61K 9/107, A61K 9/127, A61K 31/409. Средство на основе липосомной формы фотосенсибилизатора и способ его получения для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, носоглотки и верхних дыхательных путей / А.В. Решетников, А.О. Каличкин, Л.А. Панина (RU). – № 2021124324; заявл. 17.08.2021; опубл. 18.04.2022, Бюл. № 11.

89. Пат. 2812613 C1, Российская Федерация, МПК G01N 21/33, G01N 1/28. Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль[®] геля / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, А.И. Копылова, М.И. Попова (RU). – № 2023117934; заявл. 07.07.2023; опубл. 30.01.2024, Бюл. № 4.

90. Пескова, А.А. Изучение величины рН в мазевых композициях с растительным экстрактом в зависимости от его количества в препарате / А.А. Пескова, В.В. Соловьева, Е.Н. Люст // Символ науки: международный научный журнал. – 2021. – № 7. – С. 91-94.

91. Петров, А.Ю. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонифицированной фармации в Российской Федерации и за рубежом / А.Ю. Петров, И.Н. Айро, Е.С. Бережная [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 77-84.

92. Поляев, Ю.А. Российская ассоциация детских хирургов. Диагностика и лечение младенческих гемангиом. Проект согласительного документа / Ю.А. Поляев, А.А. Мыльников, И.А. Абушкин [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24. – № 3. – С. 142-156.

93. Попова, М.И. Изучение диффузии биспролола и метопролола из некоторых мягких лекарственных форм / М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Е.М. Шаповалова // *Мировая наука* 2022. Проблемы и перспективы развития. Международные коммуникации. Материалы VI международной научно-практической конференции (12-19 января 2022 г.). – Саратов, 2022. – С. 70-75.

94. Попова, М.И. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» / М.И. Попова, Н.А. Цап, Т.А. Кобелева [и др.] // *Интернаука*. – 2021. – № 46-1(222). – С. 56-61.

95. Попова, М.И. Использование метода равновесного диализа для изучения интенсивности высвобождения бетаксолола из лекарственного препарата «Бетаксолозол» / М.И. Попова // *Молодой учёный года 2022: сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса* (25 марта 2022 г.). – Пенза, 2022. – С. 154-158.

96. Попова, М.И. Рассмотрение кинетики высвобождения карведилола и небиволола из мазей для лечения гемангиом / М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // *Проблемы современной науки и образования*. – 2022. – № 2(171). – С. 74-78.

97. Резолюция Совета экспертов «Лекарственное обеспечение системной терапии инфантильных гемангиом в Российской Федерации. Задачи, пути решения» с участием главных внештатных детских специалистов Минздрава России, ведущих научных ассоциаций в области терапии инфантильных гемангиом и специалистов ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2021. – Т. 8. – № 3. – С. 127-130.

98. Романтеева, Ю.В. Противоопухолевая активность видов рода полынь (*Artemisia* L.): современное состояние и перспективы (обзор) / Ю.В. Романтеева, М.А. Березуцкий, М.Н. Курчатова // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 40-51.

99. Рябов, Н.А. Методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого *Quercus robur* L. / Н.А. Рябов, В.М. Рыжов, В.А. Куркин // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – № 5. – С. 356-366.

100. Самошина, Е.А. Противовоспалительные наружные лекарственные средства: использование в стоматологии / Е.А. Самошина, Э.Ф. Степанова, С.В. Поройский // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2022. – № 1. – С. 55-69.

101. Саушкина, А.С. Способы расчета в фармацевтическом анализе: учебное пособие / А.С. Саушкина. – Санкт-Петербург: Лань, 2019. – 428 с.

102. Сафронов, А.Д. Результаты использования аппликаций β -адреноблокаторов при младенческих гемангиомах кожи / А.Д. Сафронов, У.А. Гордиенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – Т. 10. – № 10. – С. 262.

103. Севастьянов, Л.А. Обработка данных методом преобразования значений производных функций на сетке в коэффициенты Фурье / Л.А. Севастьянов, М.Г. Кокотчикова, Д.С. Кулябов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Математика, информатика, физика. – 2009. – № 1. – С. 62-70.

104. Смехова, И.Е. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения / И.Е. Смехова, Ю.М. Ладутько, О.В. Калинина // Вестник фармации. – 2021. – № 1(91). – С. 48-52.

105. Соколова, Л.А. Противовоспалительный гель для местного и наружного применения Тизоль® для реабилитации больных с ревматическими заболеваниями / Л.А. Соколова, О.Н. Халилов, М.В. Махотина [и др.] // Наука и инновации в XXI веке: актуальные вопросы, открытия и достижения: сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции (25 апреля 2021 г.). – Пенза, 2021. – С. 180-186.

106. Стрилец, О.П. Разработка методов анализа новых комбинированных таблеток для лечения артериальной гипертензии / О.П. Стрилец // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2015. – № 3. – С. 121-125.

107. Сулейманова, Э.И. Определение органических соединений в лекарственных препаратах методом экстрактивной спектрофотометрии / Э.И. Сулейманова // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. – 2022. – № 3(64). – С. 228-236.

108. Сулейманова, Э.И. Применение метода спектрофотометрии для определения аминокислот / Э.И. Сулейманова // Вестник Башкирского университета. – 2023. – Т. 28. – № 1. – С. 100-104.

109. Сушинская, О.А. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм / О.А. Сушинская, Н.С. Голяк, В.М. Царенков // Вестник фармации. – 2019. – № 4(86). – С. 86-96.

110. Тютрина, В.А. Спектрофотометрический анализ линезолида / В.А. Тютрина, Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 148-152.

111. Уварова, Н.Б. Расчет изгибаемых плит с использованием обобщенных уравнений метода конечных разностей относительно вторых производных искомой функции / Н.Б. Уварова, Е.Е. Парамонов // Вестник Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова. – 2018. – № 6. – С. 46-50.

112. Указ Президента РФ от 2 июля 2021 г. № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации». Режим доступа: <https://base.garant.ru/401425792/> (дата обращения: 02.02.2024).

113. Указ Президента РФ от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408518353/> (дата обращения: 29.02.2024).

114. Федотова, Ю.М. Использование аквакомплекса титана гидросольвата при лечении красного плоского лишая полости рта / Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы VI международной научно-практической конференции Прикаспийских государств (7-8 октября 2021 г.). – Астрахань, 2022. – С. 75-81.

115. Цап, Н.А. Активные компоненты противовоспалительной терапии на основе наночастиц титана / Н.А. Цап, В.В. Рубцов, С.И. Огнев // Медицинский альманах. – 2019. – № 5-6(61). – С. 46-50.

116. Цечеев, А.Т. Метод УФ-спектрофотометрии в анализе нового производного 2-аминопиррола с противоопухолевой активностью / А.Т. Цечеев, Ю.Н. Карпенко, Н.М. Игидов // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2022. – № 2(36). – С. 4-10.

117. Цокова, Т.Н. Определение концентрации лекарственных смесей, содержащих пропифеназон, парацетамол, кофеин, методом Фирордта / Т.Н. Цокова, Л.И. Котлова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 4. – С. 76-81.

118. Якушев, В.А. Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината: дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.06, 14.04.02 / Якушев Вадим Александрович. – Волгоград, 2015. – 201 с.

119. Яркаяева, Ю.А. Энантиоселективное распознавание пропранолола на стеклоуглеродном электроде, модифицированном циклодекстринами / Ю.А. Яркаяева, Л.Р. Кабирова, Ю.Р. Проворова [и др.] // Доклады Башкирского университета. – 2017. – Т. 2. – № 3. – С. 375-379.

120. Ярковой, М.А. Разработка состава и технологии фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта из каллусной ткани *Psoralea corylifolia* / М.А. Ярковой, О.Г. Струсовская // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 163-169.

121. Ablad, B. Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic beta-receptor antagonists / B. Ablad, E. Carlsson, L. Ek // Life sciences. Pt. 1: Physiology and pharmacology. – 1973. – Vol. 12(3). – P. 107-119.

122. Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors / R.P. Ahlquist // The American journal of physiology. – 1948. – Vol. 153. – №3. – P. 586–600.

123. Anderson, K.R. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight / K.R.

Anderson, J.J. Schoch, C.M. Lohse et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – Vol. 74. – № 1. – P. 120-126.

124. Bakir, E. Spectrofluorimetric method for atenolol determination based on gold nanoparticles / E. Bakir, M. Gouda, A. Alnajjar et al. // Acta pharmaceutica. – 2018. – Vol. 68. – № 2. – P. 243-250.

125. Barrett, A.M. A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug / A.M. Barrett, J. Carter, J.D. Fitzgerald et al. // British journal of pharmacology. – 1973. – Vol. 48. – №2. – 340P.

126. Black, J.W. A new adrenergic betareceptor antagonist / J.W. Black, A.F. Crowther, R.G. Shanks et al. // Lancet. – 1964. – Vol. 1(7342). – P. 1080-1081.

127. Bristow, M.R. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure / M.R. Bristow, R.L. Roden, B.D. Lowes et al. // Clinical cardiology. – 1998. – Vol. 21 (Supl 1). – P. 1-3–1-13.

128. British Pharmacopoeia. – London, 2022.

129. Віслоус, О.О. Методи ідентифікації та кількісного визначення В-адреноблокаторів (огляд літератури) / О.О. Віслоус, Н.Ю. Бевз, В.А. Георгіянц // ScienceRise. – 2015. – Т. 10. – № 4(15). – С. 56-70.

130. Cuggino, J.C. Mucoadhesive and responsive nanogels as carriers for sustainable delivery of timolol for glaucoma therapy / J.C. Cuggino, L.I. Tártara, L.M. Gugliotta et al. // Materials science & engineering. C, Materials for biological applications. – 2021. – Vol. 118. – Art. 111383.

131. Danesh, A. Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article / A. Danesh, P.C.H. Gottschalk // Current treatment options in neurology. – 2019. – Vol. 21. – №4. – Art. 20.

132. Dany, M. Beta-Blockers for Pyogenic Granuloma: A Systematic Review of Case Reports, Case Series, and Clinical Trials / M. Dany // Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2019. – Vol. 18. – № 10. – P. 1006-1010.

133. De Giorgi, V. The Role of β -Blockers in Melanoma / V. De Giorgi, P. Geppetti, C. Lupi et al. // Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology. – 2020. – Vol. 15. – №1. – P. 17-26.

134. Drolet, B.A. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference / B.A. Drolet, P.C. Frommelt, S.L. Chamlin et al. // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – № 1. – P. 128-140.
135. Dunlop, D. Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart / D. Dunlop, R.G. Shanks // *British journal of pharmacology and chemotherapy*. – 1968. – Vol. 32. – №1. – P. 201-218.
136. European Pharmacopoeia. 10th ed. – Strasbourg, 2020.
137. Fumagalli, C. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine / C. Fumagalli, N. Maurizi, N. Marchionni et al. // *Pharmacological research*. – 2020. – Vol. 151. – 104587.
138. Goldust, M. The Potential Efficacy of β -Blockers on Melanoma Survival: A Narrative Review / M. Goldust, Z. Apalla, J.C. Szepietowski et al. // *Journal of drugs in dermatology: JDD*. – 2021. – Vol. 20. – №4. – P. 380-383.
139. Gonzalez, R. Multivariable analysis of association of beta-blocker use and survival in advanced ovarian cancer / R. Gonzalez, A.A. Gockley, A. Melamed et al. // *Gynecologic oncology*. – 2020. – Vol. 157. – №3. – P. 700-705.
140. Hagan, J.C. 3rd. Compounded Beta-blocker Nasal Spray for Treatment of Acute Migraine: A New Therapeutic Modality / J.C. Hagan 3rd, E. Everett, T. Chamberlain // *International journal of pharmaceutical compounding*. – 2020. – Vol. 24. – №3. – P. 194-197.
141. Heijl, A. Long-term Impact of Immediate Versus Delayed Treatment of Early Glaucoma: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial / A. Heijl, D. Peters, B. Bengtsson // *American journal of ophthalmology*. – 2023. – Vol. 252. – P. 286-294.
142. Hemdan, A. Development of a multivariate model with desirability-based optimization for determination of atenolol and hydrochlorothiazide by eco-friendly HPLC method with fluorescence detection / A. Hemdan, N.F. Al-Tannak, E.H. Mohamed // *Journal of separation science*. – 2022. – Vol. 45. – № 4. – P.824-831.
143. Hutchinson, A.K. The Use of β -Blockers for the Treatment of Periocular Hemangiomas in Infants: A Report by the American Academy of Ophthalmology / A.K.

Hutchinson, R.T. Kraker, S.L. Pineles et al. // *Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 126. – № 1. – P. 146-155.

144. Jung, H.L. Update on infantile hemangioma / H.L. Jung // *Clinical and experimental pediatrics*. – 2021. – Vol. 64. – № 11. – P. 559-572.

145. Kashiwagura, Y. Topical Formulations of Propranolol for Infantile Hemangiomas: Characteristics of Formulations and Three Cases of Infants Administered Topical Propranolol Cream / Y. Kashiwagura, A. Hakamata, M. Shirai et al. // *Chemical & pharmaceutical bulletin*. – 2022. – Vol. 70. – № 4. – P. 277-282.

146. Koh, S.P. β -blocker therapy for infantile hemangioma / S.P. Koh, P. Leadbitter, F. Smithers et al. // *Expert review of clinical pharmacology*. – 2020. – Vol. 13. – № 8. – P. 899-915.

147. Lamie, N.T. Spectrophotometric Methods for Simultaneous Determination of Amlodipine Besylate and Atenolol in Their Tablet Dosage Form / N.T. Lamie // *Guang pu*. – 2015. – Vol. 35. – № 12. – P. 3538-3543.

148. Lands, A.M. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines / A.M. Lands, A. Arnold, J.P. McAuliff et al. // *Nature*. – 1967. – Vol. 214. – № 5088. – P. 597-598.

149. Léauté-Labrèze, C. Propranolol for severe hemangiomas of infancy / C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, T. Hubiche et al. // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 358. – № 24. – P. 2649-2651.

150. Léaute-Labrèze, C. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review / C. Léaute-Labrèze, O. Boccara, C. Degrugillier-Chopin et al. // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138. – № 4. – e20160353.

151. Lee, J.C. Propranolol Therapy in Infantile Hemangioma: It Is Not Just About the Beta / J.C. Lee, O. Modiri, R.W. England et al. // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2021. – Vol. 147. – № 4. – P. 875-885.

152. Leung, A.K.C. Infantile Hemangioma: An Updated Review / A.K.C. Leung, J.M. Lam, K.F. Leong et al. // *Current pediatric reviews*. – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 55-69.

153. Li, C.X. Application of topical betaxolol to cure superficial infantile hemangioma: A pilot study / C.X. Li, H. Li, Y.C. Zhou et al. // *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. – 2022. – Vol. 64. – № 1. – e15384.

154. Lopes, F.C.C. Development and validation of methods using derivative spectrophotometry for determination of dipyrone in pharmaceutical formulations / F.C.C. Lopes, L. Fonseca, G.C. Moita et al. // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – Vol. 9. – № 6. – P. 2201-2210.

155. Mariani, L.G. Infantile hemangiomas: risk factors for complications, recurrence and unaesthetic sequelae / L.G. Mariani, L.M. Ferreira, D.L. Rovaris et al. // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2022. – Vol. 97. – № 1. – P. 37-44.

156. Mashiah, J. Effectiveness of topical propranolol 4% gel in the treatment of pyogenic granuloma in children / J. Mashiah, S. Hadj-Rabia, D. Slodownik et al. // *The Journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 46. – № 3. – P. 245-248.

157. Mullapudi, V.B.K. A novel UV-photolysis approach with acetone and isopropyl alcohol for the rapid determination of fluoride in organofluorine-containing drugs by spectrophotometry / V.B.K. Mullapudi, K. Dheram // *Journal of food and drug analysis*. – 2018. – Vol. 26. – № 1. – P. 385-392.

158. Muñoz-Garza, F.Z. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial / F.Z. Muñoz-Garza, M. Ríos, E. Roé-Crespo et al. // *JAMA dermatology*. – 2021. – Vol. 157. – № 5. – P. 583-587.

159. Nagata, E. Efficacy and safety of propranolol cream in infantile hemangioma: A prospective pilot study / E. Nagata, Y. Kashiwagura, E. Okada et al. // *Journal of pharmacological sciences*. – 2022. – Vol. 149. – № 2. – P. 60-65.

160. Nguyen, K. Multifocal infantile hemangioma of the eyelid causing amblyopia requiring surgical resection / K. Nguyen, A. Epstein, D. S. Reed et al. // *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. – 2022. – Vol. 36. – № 2. – P. 243-245.

161. Pathak, A. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? / A. Pathak, S. Mrabeti // Vascular health and risk management. – 2021. – Vol. 17. – P. 337-348.

162. Powell, C.E. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol / C.E. Powell, I.H. Slater // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 1958. – Vol. 122. – №4. – P. 480–488.

163. Ramzy, S. Quantitative Analysis of Two Pharmaceutical Combinations Containing Amlodipine with Either Bisoprolol or Candesartan Using Different UV Spectrophotometric Methods / S. Ramzy, A.H. Abdelazim, M. Shahin // Journal of AOAC International. – 2022. – Vol. 105. – № 4. – P. 1200-1204.

164. Redasani, V.K. A review on derivative UV-spectrophotometry analysis of drugs in pharmaceutical formulations and biological samples review / V.K. Redasani, P.R. Patel, D.Y. Marathe et al. // Journal of the Chilean Chemical Society. – 2018. – Vol. 63. – № 3. – P. 4126-4134.

165. Rikihisa, N. Efficacy and Safety of Propranolol Gel for Infantile Hemangioma: A Randomized, Double-Blind Study / N. Rikihisa, H. Takatsuka, T. Suzuki et al. // Biological & pharmaceutical bulletin. – 2022. – Vol. 45. – № 1. – P. 42-50.

166. Rodríguez Bandera, A.I. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment / A.I. Rodríguez Bandera, D.F. Sebaratnam, O. Wargon et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2021. – Vol. 85. – № 6. – P. 1379-1392.

167. Scott, O. W. Post-diagnostic beta blocker use and breast cancer-specific mortality: a population-based cohort study / O.W. Scott, S. Tin Tin, J.M. Elwood et al. // Breast cancer research and treatment. – 2022. – Vol. 193. – №1. – P. 225-235.

168. Sebaratnam, D.F. Infantile hemangioma. Part 2: Management / D.F. Sebaratnam, A.L. Rodríguez Bandera, L.F. Wong et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2021. – Vol. 85. – № 6. – P. 1395-1404.

169. Shanker, V. Essential tremor: diagnosis and management / V. Shanker // BMJ (Clinical research ed.). – 2019. – Vol. 366. – Art. 14485.

170. Sharma, S. Treatment of essential tremor: current status / S. Sharma, S. Pandey // *Postgraduate medical journal*. – 2020. – Vol. 96. – № 1132. – P. 84-93.
171. United States Pharmacopeia. 43rd Ed. USP 43 – NF 38. – Rockville, 2020.
172. Van de Water, A. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist / A. Van de Water, W. Janssens, J. Van Neuten et al. // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 1988. – Vol. 11(5). – P. 552-563.
173. Veldman, A. The Use of Off-Label Medications in Newborn Infants Despite an Approved Alternative Being Available-Results of a National Survey / A. Veldman, E. Richter, C. Hacker et al. // *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – 19.
174. Yu, L. Clinical characteristics of lip infantile haemangiomas and main risk factors for ulceration: an 8-year retrospective study of 69 Chinese infants / L. Yu, L.L. Li, P. Yan et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. – 2020. – Vol. 34. – № 9. – P. 2135-2139.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2812613

**Способ количественного определения лекарственного
препарата Тизоль® геля**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тюменский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Кобелева Татьяна Алексеевна (RU), Сичко Алик
Иванович (RU), Копылова Анна Игоревна (RU), Попова
Марина Игоревна (RU)*

Заявка № 2023117934

Приоритет изобретения 07 июля 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 30 января 2024 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 07 июля 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



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

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

КАЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

г. Тюмень, 2023

Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах / Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. // Методические рекомендации. – Тюмень, 2023. – 16 с.

Методические рекомендации написаны аспирантом кафедры химии и фармакогнозии **Поповой М.И.**, заведующим кафедрой химии и фармакогнозии, доктором фармацевтических наук, профессором **Кобелевой Т.А.**, профессором кафедры химии и фармакогнозии, доктором фармацевтических наук, профессором **Сичко А.И.**

В методических рекомендациях приводятся методики качественного анализа бета-адреноблокаторов в мазях, приготовленных на Тизоль геле.

Методические рекомендации могут быть использованы в контрольно-аналитических лабораториях для стандартизации и контроля качества лекарственных средств, Институтом фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также студентами, аспирантами и ординаторами медицинских ВУЗов, изучающих фармацевтическую химию.

Рецензент:

Доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, доцент **Т.А. Угрюмова.**

Рекомендовано методическим советом по специальности «Фармация» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (Протокол № 1 от «12» сентября 2023 г.).

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

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В МАЗЯХ НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ «ТИЗОЛЬ»

г. Тюмень, 2024

Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль» / Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. // Методические рекомендации. – Тюмень, 2024. – 16 с.

Методические рекомендации написаны аспирантом кафедры химии и фармакогнозии **Поповой М.И.**, заведующим кафедрой химии и фармакогнозии, доктором фармацевтических наук, профессором **Кобелевой Т.А.**, профессором кафедры химии и фармакогнозии, доктором фармацевтических наук, профессором **Сичко А.И.**

В методических рекомендациях приводятся методики количественного анализа бета-адреноблокаторов в мазях, приготовленных на геле «Тизоль».

Методические рекомендации могут быть использованы в контрольно-аналитических лабораториях для стандартизации и контроля качества лекарственных средств, Институтом фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также студентами, аспирантами и ординаторами медицинских ВУЗов, изучающих фармацевтическую химию.

Рецензент:

Доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, доцент **Т.А. Угрюмова.**

Рекомендовано методическим советом по специальности «Фармация» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (Протокол № 5 от «11» января 2024 г.).



А.А. Емельянов

«20» 09 2023 г.

Л.Г. Боровикова

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ООО «ОЛИМП»

А.А. Емельянов

«22»

июня

2024 г.



АКТ АПРОБАЦИИ

материалов научного исследования в практику

Учреждение, где проходит апробация: Общество с ограниченной ответственностью «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов» (ООО «ОЛИМП»).

Наименование предложения: Методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».

Авторы: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Методические рекомендации написаны по результатам диссертационной работы аспиранта Поповой М.И. «Фармацевтический анализ бета-адреноблокаторов в комбинированных мягких лекарственных формах с гелем «Тизоль».

Результаты апробации: В методических рекомендациях представлены методы количественного определения бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах на основе геля «Тизоль». В результате апробации аналитических методик установлено, что они обеспечивают воспроизводимые и статистически достоверные результаты. Предлагаемые способы анализа могут быть использованы для оценки качества изготовления представленных комбинаций на геле «Тизоль». В перспективе, при изготовлении мазей в рецептурно-производственных отделах аптечных организаций, приведенные методики должны быть включены в нормативную документацию.

Технический директор
ООО «ОЛИМП», кандидат
химических наук

И.В. Емельянова

Начальник ОКК
ООО «ОЛИМП»

Л.Г. Боровикова

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора
АО Аптекарский торговый дом «Панацея»

О.Д. Филатова
« 29 » сентября 2023 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

материалов научного исследования в практику

Наименование предложения для внедрения: Методики, приведенные в методических рекомендациях «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».

Авторы разработки: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Где и куда внедрено: Акционерное общество Аптекарский торговый дом «Панацея» (625000, Россия, г. Тюмень, ул. Ленина, д. 57).

Результаты внедрения: В методических рекомендациях представлены способы идентификации бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на геле «Тизоль». Для качественного анализа предложено применение метода спектрофотометрии. Методики дают воспроизводимые, статистически достоверные результаты и признаны пригодными для проведения анализа представленных комбинаций на геле «Тизоль» в условиях аптечного изготовления.

Провизор-аналитик
АО Аптекарский
торговый дом «Панацея»

И.В. Губанова
Губанова Ирина Викторовна

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора
АО Аптекарский торговый дом «Панацея»
О.Д. Филатова



2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в практику

Наименование предложения для внедрения: Методики, приведенные в методических рекомендациях «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».

Авторы разработки: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Где и куда внедрено: Акционерное общество Аптекарский торговый дом «Панацея» (625000, Россия, г. Тюмень, ул. Ленина, д. 57).

Результаты внедрения: В методических рекомендациях представлены способы количественной оценки бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на геле «Тизоль». Для количественного анализа предложены методы уравнивания градуировочного графика и К. Фирордта. Методики дают воспроизводимые, статистически достоверные результаты и признаны пригодными для проведения анализа представленных комбинаций на геле «Тизоль» в условиях аптечного изготовления.

Провизор-аналитик
АО Аптекарский
торговый дом «Панацея»

Губанова Ирина Викторовна

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ООО «Городская центральная аптека»
Т.С. Новоселова
«22» сентября 2023 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в практику

Наименование предложения для внедрения: Методики, приведенные в методических рекомендациях «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».

Авторы разработки: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Где и куда внедрено: Общество с ограниченной ответственностью «Городская центральная аптека» (620014, Россия, г. Екатеринбург, проспект Ленина, д. 24/8).

Результаты внедрения: В методических рекомендациях представлены методики качественного анализа бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах на геле «Тизоль». Для идентификации предложены методы прямой и второй производной спектрофотометрии. Методики обеспечивают воспроизводимые, статистически достоверные результаты и признаны пригодными для проведения анализа представленных композиций на геле «Тизоль» в аптечных условиях.

Провизор-аналитик ООО «Городская центральная аптека»
Ананьева Наталья Ивановна
Ананьева Наталья Ивановна



УТВЕРЖДАЮ

Директор

г. Екатеринбург

С.В. Софонов

«22» 09 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в практику

Наименование предложения для внедрения: Методики, приведенные в методических рекомендациях «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».

Авторы разработки: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Где и куда внедрено: Общество с ограниченной ответственностью «Здоровье», аптека № 231

620062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Гагарина, д. 22.

Результаты внедрения: В методических рекомендациях представлены способы идентификации бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на Тизоль геле. Для качественного анализа предложены методы прямой и производной спектрофотометрии. Методики дают воспроизводимые, статистически достоверные результаты и признаны пригодными для использования в условиях аптеки при анализе комбинаций на Тизоль геле.

Заместитель заведующей
аптекой № 231 ООО «Здоровье»

Гнетова Елена Михайловна

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ООО «Городская центральная аптека»
Т.С. Новоселова



«26» ЯНВАРЯ 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в практику

Наименование предложения для внедрения: Методики, приведенные в методических рекомендациях «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».

Авторы разработки: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Где и куда внедрено: Общество с ограниченной ответственностью «Городская центральная аптека» (620014, Россия, г. Екатеринбург, проспект Ленина, д. 24/8).

Результаты внедрения: В методических рекомендациях представлены методики количественного спектрофотометрического анализа бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах на геле «Тизоль». Для оценки содержания предложены методы уравнивания градуировочного графика и Фирордта. Методики обеспечивают воспроизводимые, статистически достоверные результаты и признаны пригодными для проведения анализа представленных композиций на геле «Тизоль» в аптечных условиях.

Провизор-аналитик ООО «Городская центральная аптека»


Ананьева Наталья Ивановна

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ООО «Здоровье», г. Екатеринбург

С.В. Софронов

« 02 » февраля 2024 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в практику

Наименование предложения для внедрения: Методики, приведенные в методических рекомендациях «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».

Авторы разработки: аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.

Где и куда внедрено: Общество с ограниченной ответственностью «Здоровье», аптека № 231.

620062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Гагарина, д. 22.

Результаты внедрения: В методических рекомендациях представлены способы оценки количественного содержания бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на Тизоль геле. Для количественного анализа предложен метод спектрофотометрии. Методики дают воспроизводимые, статистически достоверные результаты и признаны пригодными для использования в условиях аптеки при анализе комбинаций на Тизоль геле.

Заместитель заведующей

аптекой № 231 ЕМУП «Здоровье»

Гнетова Елена Михайловна

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-методической работе
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Т.Н. Василькова

«17» сентября 2023 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России **Попова М.И.**, заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Кобелева Т.А.**, профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Сичко А.И.**
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта кафедры химии и фармакогнозии **Поповой М.И.**
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Кныш О.И.**, заведующая кафедрой фармации ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Бреднева Н.Д.**
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по качественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах на основе Тизоль геля внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, слушателей курсов повышения квалификации, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующая кафедрой
фармацевтических дисциплин,
д.фарм.н., профессор

О.И. Кныш

Заведующая кафедрой
фармации,
д.фарм.н., профессор

Н.Д. Бреднева

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор
Е.Б. Павлинова

«21» сентября 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой Марины Игоревны.
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, к.фарм.н., доцент Е.А. Лукша.
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по качественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль», внедрены в учебный процесс ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующий кафедрой фармацевтической,
аналитической и токсикологической химии
к. фарм. н., доцент

Лукша Елена Александровна



УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор ФГБОУ ВО
«Казанский ГМУ» Минздрава России
д.полит.н., профессор



Л.М. Мухарямова

2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** директор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, к.фарм.н., доцент Мустафин Р.И., профессор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент Абдуллина С.Г.
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по качественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе Тизоль геля, внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Директор Института фармации,
к.фарм.н., доцент

Р.И. Мустафин

Профессор Института фармации,
д.фарм.н., доцент

С.Г. Абдуллина

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Т.В. Чернышева

2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, д.б.н., доцент И.В. Михайлова.
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по качественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, приготовленных на основе Тизоль геля, внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующая кафедрой фармацевтической
химии, д.б.н., доцент

И.В. Михайлова



Д.Г. Шишканов

**УТВЕРЖДАЮ**
Проректор по образовательной деятельности
и цифровой трансформации
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
к.фарм.н., доцент
А.В. Смирнова
«26» сентября 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в учебный процесс

1. **Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».
3. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
4. **Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
5. **Форма внедрения:** методические рекомендации.
6. **Ответственные за внедрение:** заведующая кафедрой химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, к.х.н., доцент Е.Д. Кузнецова.
7. **Результаты внедрения:** методические рекомендации по качественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе Тизоль геля, внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующая кафедрой химии с курсом
фармацевтической и токсикологической химии
к.х.н., доцент



Е.Д. Кузнецова

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор *Е.В. Косыкина*

2023 г.

материалов научного исследования в учебный процесс

1. **Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах».
3. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
4. **Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
5. **Форма внедрения:** методические рекомендации.
6. **Ответственные за внедрение:** заведующая кафедрой фармацевтической и общей химии ФГБОУ ВО Кемеровский ГМУ Минздрава России, к.фарм.н., доцент Е.М. Мальцева.
7. **Результаты внедрения:** методические рекомендации по качественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах на основе геля «Тизоль» внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующая кафедрой фармацевтической и
общей химии, к.фарм.н., доцент

Е.М. Мальцева

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор ФГБОУ ВО
«Казанский ГМУ» Минздрава России,
профессор



Л.М. Мухарямова

02 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** директор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, к.фарм.н., доцент Мустафин Р.И., профессор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент Абдуллина С.Г.
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по количественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе Тизоль геля, внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Директор Института фармации,
к.фарм.н., доцент

Р.И. Мустафин

Профессор Института Фармации,
д.фарм.н., доцент

С.Г. Абдуллина



Ис. проректора по учебной работе
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России,
к.фарм.н., доцент

В.В. Большаков

«18» 2024 г.

материалов научного исследования в учебный процесс

1. **Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».
3. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
4. **Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
5. **Форма внедрения:** методические рекомендации.
6. **Ответственные за внедрение:** заведующий кафедрой фармацевтической и общей химии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, к.фарм.н., доцент Е.М. Мальцева.
7. **Результаты внедрения:** методические рекомендации по количественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль» внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующий кафедрой фармацевтической и
общей химии, к.фарм.н., доцент

Е.М. Мальцева

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

 Т.В. Чернышева
«15» января 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, д.б.н., доцент И.В. Михайлова.
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по спектрофотометрическому количественному анализу бета-адреноблокаторов в мазях, изготавливаемых на основе геля «Тизоль», внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующий кафедрой фармацевтической химии, д.б.н., доцент



И.В. Михайлова

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-методической работе
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Т.Н. Василькова

«15» _____ 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России **Попова М.И.**, заведующая кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Кобелева Т.А.**, профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Сичко А.И.**
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта кафедры химии и фармакогнозии **Поповой М.И.**
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор **Кныш О.И.**, заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор **Бреднева Н.Д.**
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по количественному спектрофотометрическому анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе геля «Тизоль», внедрены в учебный процесс ординаторов, обучающихся по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология» и магистрантов, обучающихся по направлению подготовки «Промышленная фармация».

Заведующий кафедрой
фармацевтических дисциплин,
д.фарм.н., профессор

О.И. Кныш

Заведующий кафедрой
фармации,
д.фарм.н., профессор

Н.Д. Бреднева

Проректор по образовательной деятельности
и цифровой трансформации
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
к.фарм.н., доцент

А.В. Смирнова
2024 г.

материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- 2. Наименование предложения:** Методические рекомендации «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль».
- 3. Авторы внедрения:** аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Попова М.И., заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Кобелева Т.А., профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор Сичко А.И.
- 4. Методические рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта Поповой М.И.
- 5. Форма внедрения:** методические рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующий кафедрой химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, к.х.н., доцент Е.Д. Кузнецова.
- 7. Результаты внедрения:** методические рекомендации по количественному анализу бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на основе Тизоль геля, методом спектрофотометрии внедрены в учебный процесс аспирантов, ординаторов, обучающихся по специальности «Фармация», образовательным программам дисциплин «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология».

Заведующий кафедрой химии с курсом
фармацевтической и токсикологической химии
К.Х.Н., доцент

Е.Д. Кузнецова

Л.Н.Губина

22 ЯНВ 2024