

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №2*

2020



УДК 543.42.062:615.07

14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.26

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ И СТАБИЛЬНОСТЬ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «МЕТРОНИДАЗОЛЬ»**© **Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И.***Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54**Резюме*

**Цель.** Изучить оптические свойства лекарственной формы «Метронидазоль», приготовленной на титансодержащей основе; определить влияние геля «Тизоль» на спектральные характеристики, устойчивость мази, полноту высвобождения препарата в этиловый спирт и применить спектрофотометрический метод анализа для количественного определения метронидазола в объекте исследования.

**Методика.** В работе использовали этанольные растворы метронидазола, 0,1 моль/л растворы хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия, мазь под условным наименованием «Метронидазоль», содержащей 1,0% метронидазола в геле «Тизоль». Для осуществления исследования применяли спектрофотометрию в ультрафиолетовой области на спектрофотометре марки СФ-2000.

**Результаты.** На основании проведенного исследования установлено, что на спектре поглощения метронидазола в этаноле наблюдается две полосы поглощения. Первая менее выражена, имеет максимум при длине волны 226 нм, вторая полоса более интенсивная с максимальным поглощением при  $\lambda=312$  нм. Минимум поглощения на кривой находится в области 261 нм. На спектрах поглощения лекарственного препарата совместно с гелем «Тизоль» наблюдаются аналогичные максимумы и минимумы, как и случае отсутствия основы. Для анализа метронидазола рационально использовать область 308-315 нм, в которой не поглощают световую энергию многие растворители, кислоты и основания. Спектр поглощения метронидазола в присутствии геля «Тизоль» в данной области изменяется незначительно. Следовательно, мазевая основа, частично перешедшая в этанольную среду, не будет оказывать существенное влияние на результаты количественного определения лекарственного препарата. Чувствительность анализа метронидазола, выраженная через открываемый минимум, равна 0,291 мкг/мл при  $A_{\min}=0,02$ . Анализ метронидазола в субстанции и лекарственной форме предлагаемым спектрофотометрическим методом при длине волны 312 нм способом калибровочного графика или по его уравнению можно проводить с относительной погрешностью  $\pm 1,82\%$ . Исследование показало, что лекарственная форма «Метронидазоль» сохраняет свою стабильность в течение одного года.

**Заключение.** Результаты исследования могут быть использованы для установления доброкачественности мази на этапе изготовления, а также в процессе хранения, и рекомендованы для включения в нормативную документацию в раздел количественного определения метронидазола в лекарственном препарате «Метронидазоль».

*Ключевые слова:* метронидазол, тизоль, спектрофотометрия, количественное определение, стабильность мази

**QUANTITATIVE ANALYSIS AND STABILITY OF THE NEW DOSAGE FORM "METRONIDAZOLE»**

Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I.

*Tyumen State Medical University, 54, Odessa St., 625023, Tyumen, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the optical properties of the dosage form "Metronidazole", prepared on a titanium-containing basis; to determine the effect of the gel "Tizol" on the spectral characteristics, stability of the ointment, the completeness of the release of the drug into ethyl alcohol and apply the spectrophotometric method of analysis for the quantitative determination of metronidazole in the object of study.

**Methods.** The study used ethanol solutions of metronidazole, 0.1 mol/l solutions of hydrochloric acid and sodium hydroxide, ointment under the conditional name "Metronidazole" containing 1.0% metronidazole

in the gel "Tizol". To carry out the study, spectrophotometry was used in the ultraviolet region on a SF-2000 spectrophotometer.

**Results.** Based on the study, it was found that two absorption bands are observed in the absorption spectrum of metronidazole in ethanol. The first one is less pronounced, has a maximum at a wavelength of 226 nm, the second band is more intense with a maximum absorption at  $\lambda=312$  nm. The absorption minimum on the curve is in the region of 261 nm. On the absorption spectra of the drug together with the gel "Tizol", similar maxima and minima are observed, as in the case of the absence of a base. For the analysis of metronidazole, it is rational to use the region of 308-315 nm, in which many solvents, acids and bases do not absorb light energy. The absorption spectrum of metronidazole in the presence of gel "Tizol" in this area varies slightly. Consequently, the ointment base, partially transferred to an ethanol medium, will not significantly affect the results of the quantitative determination of the drug. The sensitivity of the analysis of metronidazole, expressed through the opening minimum, is equal to 0.291 mcg/ml at  $A_{\min}=0.02$ . The analysis of metronidazole in substance and dosage form by the proposed spectrophotometric method at a wavelength of 312 nm using the calibration graph or its equation can be carried out with a relative error of  $\pm 1.82\%$ . The study showed that the dosage form "Metronidazole" remains stable for one year.

**Conclusions.** The results of the study can be used to establish the goodness of the ointment at the manufacturing stage, as well as during storage, and are recommended for inclusion in the regulatory documentation in the section of quantitative determination of metronidazole in the drug "Metronidazole".

*Keywords:* metronidazole, tizol, spectrophotometry, quantitative determination, stability of ointment

## Введение

Несмотря на присутствие достаточно большого количества медикаментов на фармацевтическом рынке, поиск и разработка новых лекарственных препаратов на сегодняшний день является актуальной задачей [1, 9]. Нами предложена мягкая лекарственная форма, состоящая из 0,1 г метронидазола и геля «Тизоль» до 10,0 г. Метронидазол оказывает противомикробное действие, поэтому данная мазь может найти применение в дерматологии, стоматологии и гинекологии, как бактерицидное средство. При этом гелевая структура Тизоля будет обеспечивать хорошую проводимость метронидазола через ткани и кожу, а также оказывать противовоспалительное, анальгетическое, антисептическое и противозудное действие [5-8]. Создание новых препаратов предусматривает разработку современных, достаточно точных и объективных способов анализа, позволяющих осуществлять стандартизацию лекарственных форм и устанавливать их стабильность [2-4].

Цель исследования – изучить оптические свойства лекарственной формы «Метронидазол», приготовленной на титансодержащей основе; определить влияние геля «Тизоль» на спектральные характеристики, устойчивость мази, полноту высвобождения препарата в этиловый спирт и применить спектрофотометрический метод анализа для количественного определения метронидазола в объекте исследования.

## Методика

Новая мягкая лекарственная форма под условным названием «Метронидазол», представляет собой 1,0% метронидазол в геле «Тизоль». Для выбора оптимальных условий анализа использовали этанольные растворы метронидазола, 0,1 моль/л растворы хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия. Исследование осуществляли с применением современного спектрофотометрического метода на приборе марки СФ-2000. Оптическую плотность растворов лекарственного препарата измеряли в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см через 5 нм, вблизи максимумов и минимумов светопоглощения – через 1 нм. Для определения чувствительности анализа измерения проводили при длине волны 312 нм.

Для изучения стабильности лекарственной формы готовили мазь с точным содержанием метронидазола и геля «Тизоль». Рассчитывали теоретическую массу мази и готовили из нее 50 мл этанольного раствора, в котором концентрация метронидазола составляла  $5,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л. Смесь фильтровали, используя бумажный фильтр, делали пятикратное разбавление фильтра, измеряли оптические плотности полученного раствора в области 210-360 нм и строили спектр поглощения метронидазола.

Количественное определение метронидазола осуществляли спектрофотометрически способом калибровочного графика и его уравнения. Для построения графика готовили 0,02 % раствор препарата в этаноле. Далее, 0,2, 0,4, 0,6...1,2 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, этиловым спиртом доводили общий объем до метки и измеряли оптические плотности растворов при длине волны 312 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. По полученным данным опытов строили график зависимости оптической плотности от концентрации метронидазола.

Для определения метронидазола в искусственной смеси (1,0% раствор его в этаноле) поступали следующим образом: в мерную колбу вместимостью 25 мл ( $V_{\text{общ}}$ ) вносили 0,5 мл этанольного раствора ( $V$ ) и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки. Далее, 0,8 мл полученного раствора ( $V_n$ ) переносили в мерную колбу на 25 мл ( $V_1$ ), этанолом доводили общий объем до метки и измеряли относительно этилового спирта оптическую плотность смеси при длине волны 312 нм с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. По калибровочному графику или его уравнению находили массу метронидазола ( $C_x$ , мкг/мл) и рассчитывали его содержание в 10 г искусственной смеси по формуле:

$$m = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_1 \cdot 10}{1 \cdot 10^6 \cdot V \cdot V_n}$$

На основании проведенного исследования, анализ мягкой лекарственной формы предложено проводить по методике: точную навеску мази (около 0,10 г) помещают в стаканчик, прибавляют 25 мл этанола, перемешивают до получения дисперсной системы и фильтруют смесь через складчатый фильтр «белая лента», отбрасывая первую порцию фильтрата. Далее, к 1,6 мл полученного раствора прибавляют этанол до общего объема 10 мл и измеряют оптическую плотность смеси с помощью спектрофотометра при длине волны 312 нм ( $l=1$  см). В качестве раствора сравнения используют этанольную вытяжку из 0,1 г геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию метронидазола. Содержание препарата в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{1 \cdot 10^6 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1}$$

где,  $a_{\text{мази}}$  – навеска мази, взятая на анализ, г;  $P$  – масса лекарственной формы, г;  $V_1$ ,  $V_2$  – фактор разбавления (1,6 мл и 10 мл, соответственно);  $V_{\text{общ}}$  – объем этанола, в котором растворена навеска мази (25 мл).

## Результаты исследования

Как показали экспериментальные данные, на спектре поглощения метронидазола в этаноле (рис. 1, кривая 1) наблюдается две полосы поглощения. Первая менее выражена, имеет максимум при длине волны 226 нм с молярным показателем поглощения равным 3413. Вторая полоса более резко выражена с максимальным поглощением при  $\lambda = 312$  нм ( $\epsilon = 8740$ ). Минимум поглощения на кривой находится в области 261 нм ( $\epsilon = 1826$ ). Спектр поглощения метронидазола в присутствии геля «Тизоль» (рис. 1-2, 3) в данной области изменяется незначительно.

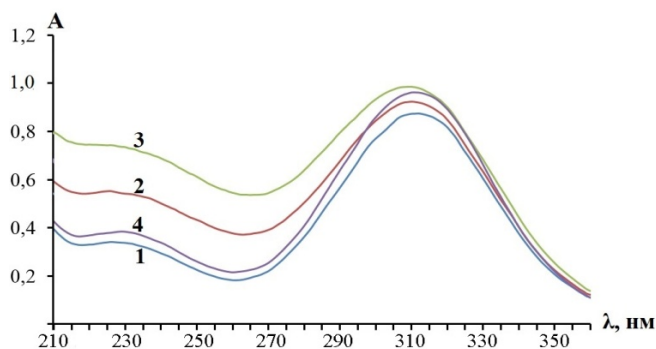


Рис. 1. Спектры поглощения метронидазола в этаноле (1) и в присутствии геля «Тизоль» (2, 3). 1 – концентрация метронидазола  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л; 2 – концентрация метронидазола  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л, геля «Тизоль»  $5,0 \times 10^{-5}$  моль/л; 3 – концентрация метронидазола  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л, геля «Тизоль»  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л; 4 – этанольная вытяжка метронидазола из мази ( $C = 1,0 \times 10^{-4}$  моль/л)

Таблица 1. Результаты определения показателей стабильности мази метронидазола в геле «Тизоль»

Показатель	Взято	Найдено		
		0 мес.	1 мес.	12 мес.
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$0,99 \times 10^{-4}$
W, %	100,0	99,40	99,60	99,40
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8688
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$9,96 \times 10^{-5}$
W, %	100,0	99,40	99,60	99,60
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8705
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4}$
W, %	100,0	99,40	99,60	100,0
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8740
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$9,95 \times 10^{-5}$
W, %	100,0	99,40	99,60	99,67
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8711

Стабильность мази метронидазола, полученную на геле «Тизоль», определяли спектрофотометрическим методом по таким показателям, как концентрация лекарственного препарата в этанольной вытяжке (C, моль/л), молярный коэффициент светопоглощения при длине волны 312 нм ( $\epsilon_{312}$ ) и массовая доля метронидазола в процентах (W, %). Данные показатели рассчитывали непосредственно при изготовлении лекарственной формы, а также через 1 и 12 мес. хранения мази (табл. 1).

Чувствительность анализа оценивали через открываемый минимум в мкг/мл. Объективным критерием которой является угол наклона калибровочного графика. Для определения данного параметра воспользовались теоремой о конечных превращениях Ж.Л. Лагранжа, согласно которой можно записать:

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

Принимая во внимание, что оптическая плотность раствора зависит от концентрации в пределах отрезка  $C_{\max} - C_{\min}$ , то после преобразований получим выражение:

$$C_{\min} = A_{\min} / b,$$

где b – угловой коэффициент, который находится по формуле:

$$b = \frac{\sum x_i y_i}{\sum x_i^2}$$

Во избежание субъективного характера в определении чувствительности анализа при нахождении углового коэффициента использовали не сам график, а его аналитическое выражение.

Таблица 2. Результаты расчета чувствительности анализа метронидазола спектрофотометрическим методом

$x_i$ , мкг/мл	$y_i$	$x_i y_i$	$x_i^2$	b	C, мкг/мл
1,6	0,11	0,176	2,56	0,0687	0,291
3,2	0,22	0,704	10,24		
4,8	0,33	1,584	23,04		
6,4	0,44	2,816	40,96		
8,0	0,56	4,480	64,0		
9,6	0,65	6,240	92,16		

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что чувствительность анализа метронидазола, выраженная через открываемый минимум, равна 0,291 мкг/мл при  $A_{\min}=0,02$ .

При спектрофотометрическом определении метронидазола концентрацию его находили способом калибровочного графика [3, 4]. Для его построения изучали зависимость оптической плотности от концентрации метронидазола (рис. 2).

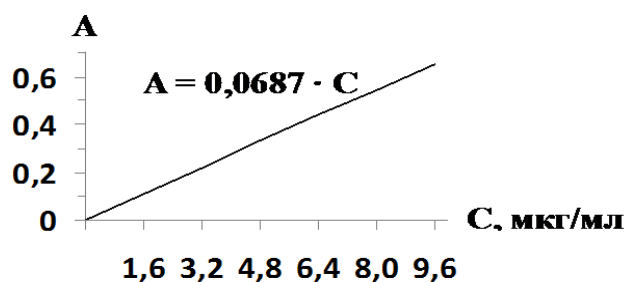


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации метронидазола

График выражается прямой линией, проходящей через начало координат. Это свидетельствует о подчинении растворов метронидазола основному закону светопоглощения в пределах концентраций 0,8-9,6 мкг/мл. Прямо пропорциональная зависимость оптической плотности от содержания препарата позволяет анализировать его спектрофотометрическим методом в мягкой лекарственной форме. Для получения достоверных результатов анализа провели восемь параллельных опытов, используя 0,8 мл исходного раствора, помещенного в мерную колбу вместимостью 25 мл. Массовую долю метронидазола в процентах рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_k \cdot 100}{1 \cdot 10^6 \cdot a_{\text{преп}} \cdot V_{\text{п}}}$$

где,  $C_x$  – масса лекарственного препарата, найденная по калибровочному графику, мкг/мл;  $V_{\text{общ}}$  – объем этанола, в котором растворена навеска метронидазола (100 мл);  $V_k$  – объем мерной колбы (25 мл);  $V_{\text{п}}$  – объем пипетки (0,8 мл);  $a_{\text{преп}}$  – навеска лекарственного препарата (0,02 г).

Полученные данные статистически обработали и установили, что относительная ошибка анализа составляет  $\pm 1,82\%$  (табл. 3).

Таблица 3. Результаты спектрофотометрического анализа метронидазола

A	C, мкг/мл	Найдено W, %	$\bar{w} - W$	$(\bar{w} - W)^2$	Метрологические характеристики
0,450	6,55	102,27	-2,55	6,5025	$\bar{w} = 99,72 \%$ $S = 2,1669$ $S_{\bar{w}} = 0,7661$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,82$ $A = \pm 1,82 \%$ $\Delta = 99,72 \pm 1,82 \%$
0,430	6,25	97,73	1,99	3,9601	
0,435	6,33	98,86	0,86	0,7396	
0,430	6,25	97,73	1,99	3,9601	
0,430	6,25	97,73	1,99	3,9601	
0,450	6,55	102,27	-2,55	6,5025	
0,435	6,33	98,86	0,86	0,7396	
0,435	6,33	98,86	0,862	0,7396	

Согласно полученным данным (табл. 4), найденное предлагаемым способом содержание метронидазола в искусственной смеси находится в пределе 0,1000-0,1092 г, а в мази «Метронидазол» – 0,1023-0,1104 г. Результаты опытов соответствуют допустимым отклонениям, представленным в приказе МЗ РФ от 16.10.1997 г. №305 «О нормах отклонений допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

### Обсуждение результатов исследования

В настоящее время известно более ста лекарственных композиций, изготовленных по мануальным прописям на основе геля «Гизоль», которые успешно применяются для местного и наружного применения в различных областях медицины [10]. Комбинированные препараты обладают высокой фармакологической активностью, экономичностью и удобством нанесения на кожу и слизистые [11, 12]. Для применения новых мягких лекарственных форм на титансодержащей основе в медицинской практике необходимо разрабатывать способы их анализа, позволяющих устанавливать качество приготовления и стабильность мазей.

Таблица 4. Результаты количественного определения метронидазола в искусственной смеси и мази «Метронидазол» способом уравнивания калибровочного графика ( $A=0,0687 \times C$ )

Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы			
		%	г	%	г		
Искусственная смесь							
0,46	6,70	1,05	0,1047	±15,0	0,085-0,115		
0,48	6,99	1,09	0,1092				
0,44	6,40	1,00	0,1000				
0,46	6,70	1,05	0,1047				
0,46	6,70	1,05	0,1047				
0,48	6,99	1,09	0,1092				
Мазь «Метронидазол»							
0,50	7,28	1,02	0,1023				
0,52	7,57	1,06	0,1054				
0,50	7,28	1,02	0,1023				
0,52	7,57	1,06	0,1036				
0,52	7,57	1,06	0,1062				
0,54	7,86	1,10	0,1104				

В результате проведенного эксперимента установили, что на спектрах поглощения метронидазола совместно с гелем «Тизоль» наблюдаются аналогичные субстанции максимумы и минимумы. Поэтому для анализа лекарственного препарата в мази рационально использовать область 308-315нм, в которой не поглощают световую энергию многие растворители, кислоты и основания. При этом, мазевая основа, частично перешедшая в этанольную среду (рис. 1, кривая 4), не будет оказывать существенное влияние на результаты количественного определения метронидазола.

Исследование показало, что количественное спектрофотометрическое определение метронидазола в лекарственной форме лучше всего осуществлять в этанольной среде. При этом, из мази в органическую фазу переходит не менее 99,40 % фармакологически активного вещества. Кроме того, в этаноле мазевая основа практически не растворима [13].

Данные по установлению чувствительности и погрешности анализа метронидазола показали, что спектрофотометрию в УФ-области можно использовать для количественного определения лекарственного препарата в мази. При этом, содержание фармакологически активного соединения в лекарственной форме можно устанавливать способом калибровочного графика в пределах допустимых норм отклонений.

Эксперимент по изучению стабильности позволяет сделать заключение, что лекарственная форма «Метронидазол» сохраняет свою фармакологическую активность в течение одного года. При этом, мазевая основа будет способствовать более полному и глубокому проникновению лекарственного соединения в патологический очаг, высвободить метронидазол и оказывать совместно с ним противомикробное, противовоспалительное, анальгезирующее, антисептическое и противозудное действие, что было доказано учеными Уральского государственного медицинского университета [14].

Таким образом, результаты исследования могут быть применены для количественного определения метронидазола в субстанции и лекарственном препарате «Метронидазол», приготовленном на титансодержащей основе. Предлагаемая методика может быть рекомендована для включения в нормативную документацию по анализу мази.

## Выводы

1. Установлено, что для количественного определения метронидазола следует использовать длину волны 312 нм.
2. Установлено, что чувствительность анализа метронидазола, выраженная через открываемый минимум, равна 0,291 мкг/мл при  $A_{\min}=0,02$ , что подтверждает возможность использования спектрофотометрии в УФ-области спектра для количественного анализа метронидазола в мази.

3. Разработана методика количественного спектрофотометрического определения метронидазола по калибровочному графику и его уравнению.
4. Установлено, что новая лекарственная форма, названная нами «Метронидазоль», сохраняет свою стабильность в течение одного года.

## Литература (references)

1. Аюпова Г.В. Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №5(65). – С. 87-90. [Ayupova G.V. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2016. – V.11, N5(65). – P. 87-90. (in Russian)]
2. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов // Российский химический журнал. – 2002. – Т. XLVI, №4. – С. 52-56. [Belikov V.G. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. Russian chemical journal. – 2002. – V. XLVI, N4. – P. 52-56. (in Russian)]
3. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразоль» // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №12. – С. 55-59. [Evstafieva T.G., Bessonova N.S., Kobleleva T.A., Sichko A.I. *Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke*. Health and education in the twenty-first century. – 2018. – V.20, N12. – P. 55-59. (in Russian)]
4. Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамиозоль» и «Фенилбутазоль» // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т.19, №3(95). – С. 56-62. [Evstafieva T.G., Bacheva N.N., Bessonova N.S., Kobleleva T.A., Sichko A.I. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. Medical science and education in the Urals. – 2018. – V.19, N3(95). – P. 56-62. (in Russian)]
5. Емельянова И.В., Смирнова М.В., Петров А.Ю. О механизме взаимодействия титансодержащего металлокомплекса Тизоль геля с лекарственными веществами // Человек и лекарство: Тезисы докладов XIX-го Российского национального конгресса. – Москва, 2012. – С. 373. [Emelyanova I.V., Smirnova M.V., Petrov A.Yu. *Chelovek i lekarstvo: Tezisy dokladov XIX-go Rossiyskogo natsionalnogo kongressa*. Man and medicine: Abstracts of the XIX-th Russian national Congress. – Moscow, 2012. – P. 373. (in Russian)]
6. Замятин А.В. К вопросу о проводниковых свойствах лекарственного препарата для местного и наружного применения Тизоль // Фармация и общественное здоровье: Материалы ежегодной конференции, 19 мая 2011. – Екатеринбург, 2011. – С. 36-38. [Zamyatin A.V. *Farmatsiya i obshchestvennoye zdorovye: Materialy ezhegodnoy konferentsii. 19 maya 2011*. Pharmacy and public health: Proceedings of the annual conference, may 19, 2011. – Yekaterinburg, 2011. – P. 36-38. (in Russian)]
7. Кобелева Т.А., Илиев К.И., Сичко А.И., Ларионов Л.П. Фармацевтические и фармакологические аспекты исследования новой мягкой лекарственной формы «Лидодиклозоль» // Евразийское Научное Объединение. – 2015. – Т.1, №5(5). – С. 59-62. [Kobleleva T.A., Iliev K.I., Sichko A.I., Larionov L.P. *Evraziyskoye Nauchnoye Obyedineniye*. Eurasian Scientific Association. – 2015. – V.1, N5(5). – P. 59-62. (in Russian)]
8. Махотина М.В., Петров А.Ю. Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе Тизоля // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: Материалы XIV-й международной научно-практической конференции. – North Charleston, USA, 2018. – Т.2. – С. 96-98. [Makhotina M.V., Petrov A.Yu. *Fundamentalnaya nauka i tekhnologii – perspektivnyye razrabotki: Materialy XIV-y mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Fundamental science and technology-promising developments: Materials of the XIV international scientific and practical conference. – North Charleston, USA, 2018. – V.2. – P. 96-98. (in USA)]
9. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №10. – С. 31-35. [Sabirzhan R.R., Egorova S.N. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Scientific Bulletin of the Belgorod state University. – 2012. – N10. – P. 31-35. (in Russian)]
10. Емельянов А.С., Филатова Е.А., Емельянова И.В. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль: Сб. научных статей. – 2010. – С. 7. [Emelyanov A.S., Filatova E.A., Emelyanova I.V. *Novye tekhnologii v medicine i farmacii. Tizol': Sb. nauchnyh statej*. New technologies in medicine and pharmacy. Tizol: Sat scientific articles. – 2010. – P. 7.]



11. Махотина М.В., Сысуев Б.Б., Петров А.Ю., Емельянова И.В. Исследование реологических характеристик оригинальной основы тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3 (16). – С. 44-47. [Makhotina M.V., Sysuev B.B., Petrov A.Yu., Emelyanova I.V. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. Development and registration of medicines. – 2016. – N3 (16). – P. 44-47. (in Russian)]
12. Тизоль® – инструкция по медицинскому применению: РУ № Р N001667/01 от 2007-08-01. [Tizol'® – *instrukciya po medicinskomu primeneniyu*. Tizol® – instructions for medical use: RU N P N001667 / 01 from 2007-08-01. (in Russian)]
13. ФСП 42-3157-06. Тизоль [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [FSP 42-3157-06. Tizol' [Elektronnyj resurs]. FSP 42-3157-06. Tizol [Electronic resource]. – 2006. – Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. (in Russian)]
14. Ларионов Л.П. О проведении фармакологических исследований нового противовоспалительного препарата состава Тизоль, диклофенак натрия, лидокаина гидрохлорид для местного и наружного применения / Л.П. Ларионов, В.В. Алтухов [и др.] // Отчет. – Екатеринбург: УГМА, 2010. – 45 с. [Larionov L.P. *O provedenii farmakologicheskikh issledovanij novogo protivovospalitel'nogo preparata sostava Tizol', diklofenak natriya, lidokaina gidrohlorid dlya mestnogo i naruzhnogo primeneniya: Otchet*. On pharmacological studies of a new anti-inflammatory drug Tizol, diclofenac sodium, lidocaine hydrochloride for local and external use / L.P. Larionov, V.V. Altukhov [et al.] // Report. – Yekaterinburg: UGMA, 2010. – 45 p. (in Russian)]

#### Информация об авторах

*Замараева Анна Игоревна* – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [anuyta.zamaraeva@yandex.ru](mailto:anuyta.zamaraeva@yandex.ru)

*Бессонова Наталья Сергеевна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [Bessonova@tyumsmu.ru](mailto:Bessonova@tyumsmu.ru)

*Кобелева Татьяна Алексеевна* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [kobeleva@tyumsmu.ru](mailto:kobeleva@tyumsmu.ru)

*Сичко Алик Иванович* – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [sichko@tyumsmu.ru](mailto:sichko@tyumsmu.ru)