

*На правах рукописи*



**ЛАЗИЦКАЯ АННА МАРКОВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА  
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И ФЕНИЛАЛКИЛАМИНА**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук**

**Улан-Удэ - 2017**

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

**Научный руководитель:**

**Илларионова Елена Анатольевна** - доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Раднаева Лариса Доржиевна** - доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Байкальский институт природопользования» Сибирского отделения Российской академии наук / лаборатория химии природных систем, заведующий

**Шишмарева Татьяна Михайловна** - кандидат фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук / лаборатория химико-фармацевтических исследований, научный сотрудник

**Ведущая организация:** Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «13» декабря 2017 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.б.н, доцент

 Хобракова Валентина Бимбаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время в структуре хронических заболеваний тревожные расстройства, психозы, неврозы, фобии, депрессии и другие психические расстройства занимают одно из ведущих мест, часто влекущие за собой инвалидизацию и даже смертность населения (Кайшева Н.Ш., 2011).

Среди большого арсенала лекарственных веществ, действующих преимущественно на центральную нервную систему, широкое применение нашли производные бензодиазепа и фенилалкиламина.

Тофизопам и феназепам, являясь производными бензодиазепа, обладают как типичными для этой группы препаратов анксиолитическими эффектами, так и рядом уникальных свойств. Тофизопам не оказывает седативного, миорелаксирующего и противосудорожного эффектов, не потенцирует действие алкоголя, не нарушает внимания, не вызывает привыкания и зависимости, оказывает вегетостабилизирующее действие, что позволяет широко использовать его в амбулаторной практике (Бобров А.Е., 2012; Гайдук А.В., 2012; Иванов С.В., 2011; Ладыженский М.Я., 2014). Высокая эффективность, быстрое наступление эффекта и безопасность феназепама объясняет широкое применение его практически в любой области медицины при лечении психических расстройств с тревожными проявлениями, психосоматических расстройств и в ряде случаев - соматических заболеваний (Городничев А.В., 2007; Кайшева Н.Ш., 2011; Этингер А.М., 2014; Ноеберт J.М., 2012). Лидирующие позиции для лечения депрессивных состояний занимает антидепрессант флуоксетин (Дробижев М.Ю., 2003; Машковский М.Д., 2005).

Объектами настоящего исследования являются психотропные лекарственные средства, оказывающие влияние на психические функции, эмоциональную сферу и поведение человека - феназепам, тофизопам, флуоксетин, а также их сочетания с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неуплептилом, мелипрамином, rispеридоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном.

Критический анализ данных литературы, нормативных документов и зарубежных фармакопей показал, что методы анализа указанной группы препаратов несовершенны и не позволяют объективно оценить их качество. Количественное определение лекарственных веществ исследуемой группы препаратов проводится ацидиметрией в среде ледяной уксусной кислоты или уксусного ангидрида (Богатский А.В., 1980; Илларионова Е.А., 2014; ФСП № 15370-08; НД 42-2411-99; ФСП № 42-5293-08; ФСП № 42-0144603004; ФСП № 42-0550704805; ФСП № 42-0055529304; ФС 42-0285-07). Указанный метод имеет ряд недостатков: трудоемкость, длительность выполнения, применение токсичных органических растворителей. Анализ лекарственных форм препаратов исследуемой группы проводится спектрофотометрическим методом (НД № 42-260-06; НД № 42-260-01; ФС № 42-5293-08; ФСП № 42-0144603004; ФСП № 42-0550704805; ФСП № 42-0055529304; ФСП № 42-

0540621905), отличающимся доступностью, простотой методик анализа, экспрессностью, высокой чувствительностью, воспроизводимостью, низкой токсичностью (Арзамасцев А.П., 2004; Берштейн И.Я., 1986; Илларионова Е.А., 2004; Кузнецова А.Н., 2014). Более широкому использованию данного метода для анализа субстанций препятствует отсутствие государственных образцов сравнения. Выпуск таких стандартных образцов является дорогостоящим, поэтому они малодоступны для многих лабораторий. В связи с этим оптимизация спектрофотометрического определения объектов исследования с использованием внешних (оптических) образцов сравнения - перспективная задача.

Наиболее часто предлагаемыми и описанными в отечественной и, особенно, в зарубежной литературе для анализа тофизопама, феназепам и флуоксетина субстанций и лекарственных форм являются физико-химические методы ВЭЖХ и ГХ/МС (ФСП № 42- 0390435505-112; ФСП № 42- 0540621905114; ФСП № 42- 0511754206; ФСП № 42- 0341502604; НД 42-12604-02; Ну М., 2006; Samanidou V.F., 2009; Uřinová R., 2012). Предложенные методы предполагают использование дорогостоящего импортного оборудования, растворителей и реактивов. Целесообразно разработать унифицированные условия количественного определения исследуемых веществ физико-химическими методами с использованием отечественного оборудования, что позволило бы снизить стоимость анализа.

Относительная доступность и широкое использование данной группы препаратов в медицинской практике делает их частой причиной злоупотребления и передозировок, как у взрослых, так и у детей. На протяжении последних 8 лет число отравлений производными бензодиазепамина и фенилалкиламина не уменьшается и составляет 1,87-2,4% от общего количества отравлений (Борисевич С.Н., 2012; O'Connog L.C., 2016). Острые отравления часто связаны с использованием лекарственных средств для самолечения и с суицидальной целью. По данным (Спивак Л.И., 1998) от 25 до 40% случаев отравления психотропными препаратами наблюдаются у больных с психической патологией. Встречаются случаи отравления исследуемыми психотропными препаратами, а также отравления при сочетанном применении с другими психотропными лекарственными средствами.

Исследования в области химико - токсикологического анализа, в том числе изолирование тофизопама и флуоксетина из биологических жидкостей фрагментарны и имеют несистематический характер. В литературе недостаточно информации об анализе тофизопама, феназепам и флуоксетина в условиях сочетанного применения с другими психотропными лекарственными средствами.

Разработка методик изолирования, обнаружения и количественного определения феназепам, тофизопама, флуоксетина в биологических объектах для целей химико-токсикологического анализа с использованием

современных физико-химических методов является актуальным и имеет важное научно-практическое значение.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является совершенствование методов анализа и стандартизация феназепама, тофизопама, флуоксетина в лекарственных формах и субстанциях, а также разработка методик химико - токсикологического анализа исследуемых веществ в сочетании с психотропными лекарственными средствами с использованием методов хроматографии и спектрофотометрии.

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Аргументировать выбор оптимальных условий и предложить унифицированные методики определения количества тофизопама, феназепама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах методом спектрофотометрии с использованием оптических образцов сравнения, представить проекты изменений ФСП.

2. Осуществить выбор оптимальных условий и разработать методики количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ на отечественном микроколоночном хроматографе, провести их сравнительную оценку с методиками спектрофотометрического анализа по оптическим образцам сравнения; предложить проекты изменений ФСП.

3. Изучить влияние природы органического растворителя, рН среды, времени и кратности экстракции на извлечение тофизопама и флуоксетина из растворов и разработать методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи.

4. Обосновать условия разделения тофизопама, феназепама и флуоксетина в сочетании с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неуплептилом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном в извлечениях из модельных смесей мочи методом тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии; разработать методики их обнаружения при совместном присутствии.

**Научная новизна работы.** Теоретически обоснованы и экспериментально определены оптимальные условия (рН среды, растворитель, аналитическая длина волны, оптимальная концентрация, оптический образец сравнения) спектрофотометрического анализа феназепама, тофизопама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах с использованием оптических образцов сравнения, позволяющие повысить воспроизводимость и точность анализа.

Обоснованы унифицированные условия количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах и в сочетаниях с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом ВЭЖХ с использованием отечественного микроколоночного жидкостного хроматографа с ультрафиолетовым спектрофотометрическим

детектором: колонка ProntoSIL-120-5-C18 AQ, элюент: 0,2 М раствор перхлората лития – хлорная кислота (рН 2,8) и ацетонитрил, режим элюирования – градиентный.

Определено влияние факторов, влияющих на изолирование тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции; установлено, что дихлорэтан является оптимальным органическим растворителем для экстракции тофизопама и флуоксетина при рН 5,0 и 10,0-11,0 соответственно, насыщенный раствор натрия сульфата обладает высаливающим действием для исследуемых веществ, максимальное извлечение достигается при двукратном экстрагировании в течение семи минут.

Аргументирован выбор оптимальных систем растворителей толуол – ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:0,7) и толуол – ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:4) для идентификации тофизопама, феназепама и флуоксетина соответственно в сочетании с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом ТСХ.

**Практическая значимость.** По результатам исследований разработаны и предложены: 14 методик количественного определения, а также однородности дозирования, теста растворения феназепама, тофизопама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах спектрофотометрическим методом с использованием в качестве оптических образцов сравнения калия дихромата, калия хромата, калия ферроцианида, метилового красного; 3 методики количественного определения феназепама, тофизопама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ; 2 методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции; методики качественного определения комбинированных сочетаний феназепама, тофизопама и флуоксетина с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неупетиллом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном из мочи методами ТСХ и ВЭЖХ.

**Степень внедрения.** Разработанные методики апробированы и внедрены в практику работы ОКК АО «Фармасинтез» (г. Иркутск), ГБУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» республики Бурятия (г. Улан-Удэ), судебно-химического отделения ГБУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Иркутск), судебно-химического отделения КГБУЗ «Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Барнаул), центра медико-биологических исследований ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Получено 46 актов апробации и внедрения результатов данной работы. На разработанную методику количественного определения

феназепама получен Патент РФ на изобретение «Способ определения феназепама». Предложены проекты изменений ФСП на изучаемые лекарственные средства.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- обоснование оптимальных условий и разработка методик спектрофотометрического анализа феназепама, тофизопама и флуоксетина с использованием оптических образцов сравнения;
- результаты исследований по разработке методик анализа феназепама, тофизопама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ и их валидационная оценка;
- оптимальные условия экстракции тофизопама и флуоксетина из растворов: в зависимости от рН среды, используемого органического растворителя, электролитов, времени и кратности экстракции и разработка методик изолирования тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи;
- разработка условий разделения и идентификации тофизопама, феназепама, флуоксетина в комбинированных сочетаниях с амитриптилином, аминазином, галоперидолом, неуплептилом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном в извлечениях из мочи методами ТСХ и ВЭЖХ.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены на: 71-й, 72-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (Пятигорск, 2016, 2017г.г.); XV Международной молодежной конференции «Люминесценция и лазерная физика» (Иркутск, 2015 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в фармации» (Иркутск, 2015, 2016, 2017г.г.); Международной научно-практической конференции «Современные научные исследования: теоретический и практический аспект» (Сызрань, 2016 г.); на III Всероссийской 14 Межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (Н. Новгород, 2017г.); 83-й, 84-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием им. И.И. Мечникова «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2016, 2017г.г.).

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИГМУ по проблеме «Контроль качества лекарственных средств с использованием современных методов анализа» (номер Госрегистрации 01.91.0008620) и соответствует направлению проблемной комиссии по фармации и фармакологии.

**Личный вклад автора.** Автором диссертационной работы проведен поиск и анализ данных по теме исследования, осуществлены планирование

экспериментов, проведение экспериментальных работ, обобщение полученных данных и их статистическая обработка. Согласно сформулированным задачам подготовлены публикации по основным положениям диссертационной работы; оформлена рукопись диссертация.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия». Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности.

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 25 работ, в том числе 5 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ и 1 Патент РФ на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 215 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав экспериментальной части, общих выводов, работа иллюстрирована 65 таблицами, 46 рисунками. Список литературы включает 173 источника, из них - 133 отечественных и 40 зарубежных. В приложениях представлены материалы по внедрению и апробации разработанных методик.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объекты и методы исследования**

Объектами исследования являлись субстанции феназепам, тофизопама, флуоксетина; лекарственные формы: таблетки «Грандаксин» с содержанием тофизопама 0,05 г, таблетки феназепам по 0,001 г, капсулы флуоксетина по 0,02 г, таблетки amitriptилина по 0,025 г, таблетки аминазина по 0,05 г, таблетки галоперидола по 0,005 г, таблетки неупептила по 0,01 г, таблетки мелипрамина по 0,025 г, таблетки rispеридона по 0,004 г, таблетки спитомина по 0,1 г, таблетки сульпирида по 0,2 г, таблетки трифтазина по 0,005 г, таблетки хлорпротиксена по 0,015 г., отвечающие требованиям НД.

Используемые органические растворители, неорганические кислоты и щелочи, а также исследуемые образцы сравнения отвечали требованиям ГОСТов и подвергались дополнительной очистке по ранее разработанным методикам при необходимости.

Методы, использованные в работе: спектроскопия в УФ - области, экстракция жидкость – жидкостная, электрохимические (рН - метрия), титриметрические, хроматографические (тонкослойная и высокоэффективная жидкостная хроматографии) и статистические. Для расчета достоверности были использованы критерии Стьюдента и Фишера. Рассчитанное значение критериев сравнивали с граничным. Эмпирическое значение критерия равняется критическому значению  $p = 0,05$ . Обработку экспериментальных выполняли с использованием программы «Microsoft Excel for Windows XP».

Измерение спектров проводили на спектрофотометрах СФ-56, СФ-2000 (РФ), в кварцевых кюветах с длиной рабочего слоя 10 мм относительно растворителя. Величину рН контролировали с помощью универсальных ионометров ЭВ - 74 и ИТ – 1101.

Тест «Растворение» твердых дозированных ЛФ проводили на приборе «вращающаяся корзинка» «Erweka ДТ800» (Германия).

Исследования методом ТСХ выполняли, используя готовые пластинки «Армсорб», «Сорбфил». Детекцию веществ на хроматограммах проводили, используя УФ-осветитель (длина волны 254 нм), реактив Драгендорфа пары иода. Хроматографические (ВЭЖХ) исследования проводили с использованием микроколоночного жидкостного хроматографа «Милихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск, РФ) с ультрафиолетовым спектрофотометрическим детектором. Были разработаны следующие хроматографические условия: стальная колонка (75x2 мм), заполненная обращено-фазовым сорбентом ProntoSIL-120-5-C18 AQ с размером частиц 5 мкм. Эффективность колонки - 3500 т.т. Температура 40°C. Во время пробоподготовки использовали: рН метр «Анион 4100» (РФ), центрифугу «Eppendorf» (Германия), ультразвуковую баню РК 100 «Vandelin electronic» (Германия). Для перемешивания жидкостей использовали прибор Шейкер S-3,08L (фирма ELMi).

### **Спектрофотометрический анализ лекарственных средств производных бензодиазепина и фенилалкиламина**

Для разработки методик анализа были изучены спектры поглощения растворов тофизопама, феназепама, флуоксетина в интервале рН 1,1- 13,0 в области от 220 до 400 нм и стабильность растворов при хранении. Выбор оптических образцов сравнения осуществляли исходя из аналитической длины волны лекарственного вещества, оптимального растворителя и оптимальной области поглощения образца сравнения (таблица 1).

Таблица 1 – Условия спектрофотометрического определения лекарственных средств производных бензодиазепина и фенилалкиламина

Лекарственное вещество	рН	$\lambda$ макс, нм	Образец сравнения	$\lambda$ макс, нм	Растворитель	Область поглощения, нм
Тофизопам	13,0	270±1	Калия хромат	275±1 373±1	0,1М NaOH	264-286
Феназепам	1,1	290±1	Метилловый красный	290±2 515±2	0,1М HCL	284-293 485-520
Флуоксетин	1,1	262±1	Калия дихромат	257±1 350±1	0,1М HCL	247-267
			Калия ферроцианид	261±1 303±1 421±1	0,1М HCL	255-267

В качестве образцов сравнения нами использованы вещества неорганической и органической природы: калия хромат (ГОСТ 4459-75),

калия дихромат (ГОСТ 4220-75), калия ферроцианид (ГОСТ 4206-75), метиловый красный (ТУ 6-09-5169-84). Данные вещества широко применяются в аналитической практике в качестве реактивов, выпускаются химической промышленностью квалификации «хч» и «чда», доступны, дешевы, на них имеются ГОСТы, регламентирующие их качество, содержание в них основного вещества определяется химическими методами и составляет не менее 99,9%.

Аналитическая длина волны тофизопама (270 нм) в 0,1 М растворе натрия гидроксида входит в интервал оптимальный для калия хромата 264-286 нм. Калия хромат выбран в качестве стандартного образца для количественного определения тофизопама. Аналитическая длина волны феназепама (290 нм) при рН 1,1 входит в интервал оптимальный для метилового красного (284-293 нм), метиловый красный предложен в качестве оптического образца сравнения для спектрофотометрического определения феназепама. Аналитическая длина волны флуоксетина при рН 1,1 (262 нм) входит в интервал, оптимальный для калия дихромата (247-267 нм) и калия ферроцианида (255-267 нм). Эти соединения использовали для спектрофотометрического анализа флуоксетина в субстанциях и лекарственной форме.

На рис. 1 представлен УФ - спектр поглощения лекарственного вещества и соответствующего образца сравнения на примере феназепама.

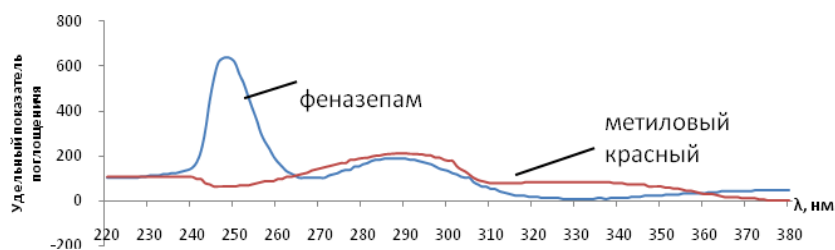


Рисунок 1 – УФ - спектры поглощения растворов феназепама и метилового красного

Из рис. 1 видно, что полосы поглощения исследуемого вещества и образца сравнения в области аналитической длины волны сходны, но различаются по интенсивности поглощения в связи с чем, вводится коэффициент пересчета.

На основании найденных оптимальных условий спектрофотометрического определения исследуемой группы препаратов были разработаны унифицированные методики количественного определения по оптическим образцам сравнения в субстанциях и готовых лекарственных формах.

Результаты спектрофотометрического определения исследуемых лекарственных веществ и их готовых лекарственных форм по оптическим образцам сравнения и РСО представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Результаты спектрофотометрического определения исследуемых веществ в субстанциях

Лекарственное вещество, № серии	Образцы сравнения	Метрологические характеристики, n = 10, P = 0,95%						
		K <sub>пер</sub>	$\bar{X}$ , %	S <sup>2</sup>	S	$\Delta\bar{X}$	$\bar{E}$ %	S <sub>r</sub>
Тофизопам 98,0 – 101,0 % 211213	Калия хромат	0,6156	100,40	0,8701	0,9328	0,67	0,67	0,009
	PCO		99,81	0,8532	0,9237	0,66	0,66	0,009
Феназепам 99 – 100,5 % 231114	Метилловый красный	1,0999	99,91	0,0922	0,3037	0,22	0,22	0,003
	PCO		99,94	0,0847	0,2910	0,21	0,21	0,003
Флуоксетин 98 – 101,5 % 120715	Калия дихромат	6,0709	100,45	0,0719	0,2682	0,19	0,19	0,003
	Калия ферроцианид	1,6907	100,40	0,1542	0,3927	0,28	0,28	0,004
	PCO		99,98	0,0852	0,2919	0,21	0,21	0,003

Таблица 3 – Результаты спектрофотометрического определения исследуемых веществ в лекарственных формах

Лекарственная форма № серии	Образцы сравнения	Метрологические характеристики, n=7, P=0,95%							
		K <sub>пер</sub>	$\bar{X}$ , %	S <sup>2</sup>	S	S $\bar{X}$	$\Delta\bar{X}$	$\bar{E}$ %	S <sub>r</sub>
Грандаксин таб. по 0,05 95 -105% 6116A1113	Калия хромат	0,6156	99,40	0,67	0,82	0,31	2,01	2,03	0,007
	PCO		99,71	0,81	0,90	0,34	0,83	0,83	0,008
Феназепам таб. по 0,001 90-110% 110716	Метилловый красный	1,0999	100,70	0,84	0,92	0,35	0,83	0,77	0,008
	PCO		99,96	0,09	0,30	0,11	0,27	0,30	0,003
Флуоксетин кап. по 0,02 92,5 - 107,5% 050715	Калия дихромат	6,0709	100,4	0,16	0,40	0,13	0,28	0,28	0,004
	Калия ферроцианид	1,6907	100,4	0,15	0,39	0,12	0,28	0,28	0,004
	PCO		99,99	0,04	0,21	0,07	0,15	0,15	0,002

Результаты количественного определения субстанций и лекарственных форм, полученные при использовании оптических образцов сравнения и PCO, сопоставимы. Относительная погрешность определений не превышает для субстанций 0,67% и для готовых лекарственных форм 2,03%.

Результаты количественного определения лекарственных средств, полученные по разработанным методикам и методикам НД, представлены в таблицах 4, 5, 6.

Приведенные в табл. 4,5,6 результаты показывают, что методики спектрофотометрического определения и методики, рекомендованные нормативной документацией, дают правильные результаты ( $t_{\text{выч}} < t_{\text{табл}}$ ). Из

таблиц видно, что результаты, полученные по разработанной методике и методике нормативного документа, хорошо согласуются. Сравнение дисперсий двух выборочных совокупностей показало, что  $F_{\text{выч}} < F_{\text{табл}}$ , следовательно, методики количественного определения исследуемых веществ не различаются по воспроизводимости. Однако предложенная нами методика требует использования менее дорогостоящего образца сравнения и не предполагает использование токсичных реактивов. Преимуществом разработанных методик также является возможность унификации количественного определения исследуемых лекарственных средств в субстанциях и лекарственных формах.

Таблица 4 – Сравнительная оценка методов количественного определения тофизопама ( $n = 7$ ,  $t(P, f)_{(\text{табл})} = 2,45$ ;  $P = 95\%$ ;  $F(P, f_1, f_2)_{(\text{табл})} = 7,19$ ;  $P = 99\%$ )

Наименование метода	$\mu$	$\bar{X}$ , %	$S_2$	S	$\bar{E}$ , %	$t_{\text{выч}}$	$F_{\text{выч}}$	Время анализа, мин.	Число операций
Ацидиметрия в ледяной уксусной кислоте	100	99,80	0,3481	0,590	0,55	0,90	2,79	40	6
Спектрофотометрия по калия хромату	100	99,72	0,1248	0,3532	0,33	1,72		25	6

Таблица 5 – Сравнительная оценка методов количественного определения феназепам (n = 7, t(P, f)<sub>(табл)</sub> = 2,45; P=95%; F(P, f<sub>1</sub>, f<sub>2</sub>)<sub>(табл)</sub> = 7,19; P = 99%)

Наименование метода	$\mu$	$\bar{X}$ , %	$S^2$	S	$\bar{E}$ , %	$t_{\text{выч}}$	$F_{\text{выч}}$	Время анализа, мин.	Число операций
Ацидиметрия в среде уксусного ангидрида	100	99,78	0,7581	0,8707	0,81	0,67	2,20	40	7
Спектрофотометрия по метиловому красному	100	99,84	0,3448	0,3532	0,54	1,20		25	7

Таблица 6 – Сравнительная оценка методов количественного определения флуоксетина ( $n = 6$ ,  $t(P, f)_{(\text{табл})} = 2,57$ ;  $P = 95\%$ ;  $F(P, f_1, f_2)_{(\text{табл})} = 6,84$ ;  $P = 99\%$ )

Наименование метода	$\mu$	$\bar{X}$ , %	$S^2$	S	$\bar{E}$ , %	$t_{\text{выч}}$	$F_{\text{выч}}$	Время анализа, мин.	Число операций
ВЭЖХ (НД)	100	99,48	1,1156	1,0562	1,11	1,21	6,6	50	6
Спектрофотометрия по калия дихромату	100	100,35	0,1681	0,4099	0,43	2,09		15	6
Спектрофотометрия по калия ферроцианиду	100	100,4	0,3242	0,5694	0,41	1,72	3,4	15	6

Была проведенная валидационная оценка разработанных методик спектрофотометрического определения исследуемых лекарственных средств в субстанциях и лекарственных формах. Результаты, представленные в таблице 7 (на примере тофизопама), свидетельствуют о пригодности предложенных методик.

Таблица 7 – Результаты валидационной оценки методики спектрофотометрического определения тофизопама по калия хромату

Параметры	Критерии валидности	Результаты испытания тофизопама по калия хромату	
		в субстанции	в таблетках
Специфичность		Специфична	Специфична
Прецизионность:			
1.Сходимость	$RSD < 2\%$ $t_{\text{табл}} \geq t_{\text{выч}}$	$RSD=0,62$ , $t_{\text{выч}} = 0,81$ ( $t_{\text{табл}} = 2,26$ ), $n=10$	$RSD=1,71$ , $t_{\text{выч}} = 1,59$ ( $t_{\text{табл}} = 2,26$ ), $n = 10$
2.Воспроизводимость	$RSD < 3\%$ $t_{\text{табл}} \geq t_{\text{выч}}$	$RSD=1,03$ , $t_{\text{выч}} = 1,27$ ( $t_{\text{табл}} = 2,26$ ), $n=10$	$RSD=2,13$ , $t_{\text{выч}} = 1,98$ ( $t_{\text{табл}} = 2,26$ ), $n = 10$
Линейность результатов	$r \geq 0,999$	$r = 0,9996$ ; $y = 29,304x - 0,0171$	$r = 0,9996$ ; $y = 29,304x - 0,0171$
Аналитическая область методики	интервал концентраций	10 – 28 мкг/мл	10 – 28 мкг/мл

Разработанные методики позволили с достаточной точностью провести определение однородности дозирования и теста «растворение» твердых дозированных лекарственных форм исследуемой группы препаратов.

Результаты определения однородности дозирования и теста «Растворение» на примере одной серии таблеток Грандаксин представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Результаты определения однородности дозирования таблеток «Грандаксин» по 0,05 г по калия хромату

№ Серии	№ Образца	$A_x$	$A_{\text{оос}}$	$\alpha_{\text{оос}}$	Найдено в граммах	Найдено в %	Отклонение от номинала, в %
6116 А 1113	1	0,6534	0,6602	0,1501	0,046	91,45	- 8,55
	2	0,674	0,6611	0,1501	0,047	94,20	- 5,18
	3	0,6439	0,6614	0,1501	0,045	89,95	- 10,05
	4	0,6508	0,6595	0,1501	0,046	91,18	- 8,82
	5	0,6551	0,6633	0,1501	0,046	91,26	- 8,74
	6	0,624	0,5892	0,1509	0,049	98,38	- 1,62
	7	0,5548	0,5892	0,1509	0,044	87,47	- 12,53
	8	0,5634	0,5892	0,1509	0,044	88,79	- 11,29
	9	0,5801	0,5892	0,1509	0,046	91,46	- 8,54
	10	0,5878	0,5847	0,1509	0,047	93,38	- 6,62

Таблица 9 – Результаты контроля теста «Растворение» в таблетках Грандаксин по 0,05 г по оптическому образцу сравнения калия хромату

№ серии	$a_{00c}, \text{г}$	$A_{00c}$	$A_x$	Высвобождение действующего вещества, X, %
2070A0516	0,1502	0,6003	0,6138	91,5
		0,6078	0,6117	94,2
		0,5921	0,6102	89,9
		0,5998	0,6142	91,2
		0,5997	0,6128	91,3

### Микроколоночная высокоэффективная жидкостная хроматография как метод количественного определения лекарственных форм тофизопама, феназепама, флуоксетина

Разработаны методики количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ. Для анализа выбран обращено-фазный вариант хроматографии. Исследования проводили на отечественном микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02».

Оптимальные условия хроматографирования (колонка (75 x 2 мм), заполненная обращенной фазой ProntoSIL-120-5-C18 AQ, градиентное элюирование в системе: Элюент А: 0,2 М раствор лития перхлората - 0,005 М хлорная кислота (рН 2,8); элюент Б - ацетонитрил. При анализе применяли градиентный режим элюирования 3700 мкл 5% - 70% Б (0-30 мин). Скорости потока - 100 мкл/мин. Температура колонки - 40°C, время анализа около 30 мин.

Времена удерживания тофизопама, феназепама и флуоксетина составляют 25,7 мин, 27,4 мин и 30,2 мин соответственно.

Результаты количественного определения на примере таблеток Грандаксин методом ВЭЖХ приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты количественного определения таблеток Грандаксин методом ВЭЖХ

Лекарственная форма	№ серии	$\bar{X}, \text{г}$	Метрологические характеристики (n = 7, P = 95%)						
			$\bar{X}, \%$	$S^2$	S	$S\bar{x}$	$\Delta X, \%$	E%	$S_r$
Грандаксин таблетки 50 мг	2070A0516	0,0498	99,68	1,96	1,40	0,53	1,29	1,29	0,014
	1571A0114	0,0501	100,21	2,54	1,59	0,60	1,47	1,47	0,016
	2178A0616	0,0499	99,89	1,47	1,21	0,46	1,12	1,12	0,012

На примере модельных смесей лекарственных форм тофизопама, феназепама и флуоксетина с тремя уровнями концентраций (от 80 до 120%) от заявленного количества в лекарственной форме проведена оценка

правильности предложенных методик. В таблице 11 приведена валидационная оценка разработанных методик количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина по показателям: пригодность хроматографической системы, воспроизводимость, правильность, аналитическая область методики, линейность результатов, стабильность раствора.

Таблица 11 – Результаты валидационной оценки методик количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах

Параметры	Критерии	Результаты испытания		
		Тофизопам	Феназепам	Флуоксетин
Специфичность		Методика специфична	Методика специфична	Методика специфична
Пригодность хроматографической системы				
Эффективность колонки	не менее 3000 т.т.	3500 т.т.	3500 т.т.	3500 т.т.
Коэффициент асимметрии пика	не более 2	1,24	1,42	1,44
Прецизионность:				
Сходимость	RSD ≤ 2,0%	1,29	1,54	1,02
Воспроизводимость	RSD ≤ 3,0%	1,81	1,90	1,78
Линейность результатов	$r \geq 0,990$	$r = 0,9984$ $y = 131,18x$	$r = 0,9991$ $y = 116,98x$	$r = 0,9993$ $y = 56,088x$
Стабильность раствора	Индивидуально	В течение суток	В течение суток	В течение суток

Представленные в таблице 11 результаты свидетельствуют о пригодности предложенных методик. Разработанные методики имеют унифицированные условия, это позволило повысить воспроизводимость результатов определения, уменьшить стоимость анализа и трудоемкость.

Проведена сравнительная оценка результатов определения количества тофизопама, феназепама и флуоксетина в ЛФ, полученных методами ВЭЖХ и СФ, с использованием оптических образцов сравнения, которая показала, что при количественном определении тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах методом спектрофотометрии с использованием оптических образцов сравнения и методом ВЭЖХ получены близкие результаты. Разработанные методики рекомендованы для включения в НД на исследуемые лекарственные формы как альтернативные.

### **Химико-токсикологическое исследование тофизопама, феназепама и флуоксетина при комбинированных отравлениях**

Исследуемые лекарственные средства представляют большой интерес с точки зрения химико - токсикологического анализа. Феназепам и флуоксетин включены в «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях» приказа № 460 МЗ РФ. В данном списке отравлению феназепамом, согласно Международной классификации

болезней (МКБ-10), присвоен код - Т 42.4, «Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами. Бензодиазепинами». Отравлению флуоксетином - Т 43.1 «Отравление психотропными средствами. Антидепрессантами-ингибиторами моноаминоксидазы».

Изучено влияние факторов (природа органического растворителя, рН среды, электролит, время и кратность экстракции) на извлечение тофизопама и флуоксетина из растворов. Установлено (таблица 12), что дихлорэтан является оптимальным органическим растворителем для экстракции тофизопама и флуоксетина при рН 5,0 и 10,0-11,0 соответственно, насыщенный раствор натрия сульфата обладает высаливающим действием для исследуемых веществ, максимальное извлечение достигается при двукратном экстрагировании в течение семи минут.

Таблица 12 – Оптимальные условия изолирования исследуемых лекарственных средств

Исследуемое вещество	Растворитель	рН среды	Электролит	Время экстракции (мин)	Кратность экстракции
Тофизопам	Дихлорэтан	5,0	NaSO <sub>4</sub> (насыщ)	7	2
Флуоксетин		10,0-11,0			

Разработанные методики были использованы для изолирования тофизопама и флуоксетина из модельной смеси мочи с использованием жидкость - жидкостной экстракции. Степень извлечения тофизопама и флуоксетина из модельной смеси мочи составляет 66,51 - 67,91 % и 57,35 - 66,44 % соответственно. Результаты изолирования из модельной смеси мочи на примере тофизопама, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Определение степени извлечения тофизопама из модельной смеси мочи

Внесено, мкг	Степень извлечения, %	Метрологические характеристики
100	66,51 66,68 67,02 67,23 66,63 67,53	$\bar{x} = 66,93$ % $S\bar{x} = 0,1619$ $\Delta X = 0,4161$ $\varepsilon = 0,62\%$
300	66,89 66,64 66,47 67,03 67,45 67,25	$\bar{x} = 66,96$ % $S\bar{x} = 0,1501$ $\Delta X = 0,3858$ $\varepsilon = 0,58\%$
500	67,91 67,46 67,84 66,99 66,96 67,90	$\bar{x} = 67,51$ % $S\bar{x} = 0,2527$ $\Delta X = 0,6494$ $\varepsilon = 0,96\%$

Разработаны унифицированные методики обнаружения и разделения тофизопама, феназепама и флуоксетина в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными средствами методами ТСХ и ВЭЖХ.

Для выбора условий разделения методом ТСХ была определена хроматографическая подвижность исследуемых веществ в общих системах растворителей, наиболее часто применяемых для веществ основного

характера в ХТА на этапе скрининга. Полученные результаты показали, что разделение феназепама, тофизопама, флуоксетина и психотропных веществ идёт недостаточно чётко, поэтому возникла необходимость разработки частных систем хроматографирования, позволяющих отделить феназепам, тофизопам и флуоксетин от психотропных лекарственных средств. Было изучено влияние органических растворителей различной полярности, основности и кислотности. Анализ значений  $\Delta R_f$  между зонами показал, что наибольшее значение  $\Delta R_f$  между зонами наблюдается для системы растворителей толуол – ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:4) для комбинированных сочетаний с флуоксетином и толуол – ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:0,7) для комбинированных сочетаний с феназепамом и тофизопамом. Разработанную методику в дальнейшем использовали для анализа комбинированных сочетаний после извлечения их из мочи.

В таблице 14 представлены результаты хроматографирования тофизопама, феназепама и флуоксетина в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными веществами после извлечения их из мочи.

Таблица 14 – Результаты хроматографирования тофизопама, феназепама и флуоксетина в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными веществами

Комбинированные сочетания лекарственных веществ	Значение $R_f$ ( $n = 6$ )	Комбинированные сочетания лекарственных веществ	Значение $R_f$ ( $n = 6$ )
Тофизопам Азалептин Трифтазин	0,80±0,01 0,50±0,01 0,38±0,02	Тофизопам Азалептин Галоперидол	0,80±0,01 0,50±0,01 0,64±0,01
Тофизопам Неулептил Амитриптилин Феназепам	0,80±0,01 0,45±0,01 0,70±0,01 0,88±0,01	Тофизопам Неулептил Галоперидол Азалептин	0,80±0,01 0,45±0,01 0,64±0,01 0,50±0,01
Тофизопам Галоперидол Трифтазин	0,80±0,01 0,64±0,01 0,38±0,01	Тофизопам Галоперидол Неулептил	0,80±0,01 0,64±0,01 0,45±0,01
Тофизопам Трифтазин Аминазин	0,80±0,01 0,38±0,02 0,72±0,02	Тофизопам Неулептил Аминазин	0,80±0,01 0,45±0,01 0,70±0,01
Флуоксетин Мелипрамин Хлорпротиксен	0,64±0,01 0,76±0,01 0,83±0,02	Флуоксетин Рisperидон Сульпирид	0,64±0,01 0,72±0,01 0,31±0,01
Флуоксетин Алпразолам Амитриптилин	0,64±0,01 0,46±0,01 0,85±0,01	Флуоксетин Тофизопам Амитриптилин	0,64±0,01 0,74±0,01 0,85±0,01
Флуоксетин Рisperидон Спитомин	0,64±0,01 0,72±0,01 0,84±0,02	Флуоксетин Аминазин Сульпирид	0,64±0,01 0,79±0,01 0,31±0,01

Для ВЭЖХ анализа смесей тофизопама, феназепама и флуоксетина в сочетании с психотропными лекарственными средствами был выбран

обращенно-фазный вариант. Разработаны оптимальные условия: обращенная фаза ProntoSIL 120-5C18AQ («Bischoff», Германия), режим элюирования - линейный градиент (3700 мкл 5% - 70% Б) в системе: элюент А: 0,2 М лития перхлорат – 0,005 М раствор хлорной кислоты (рН 2.8); элюент Б: ацетонитрил. Скорость потока элюента – 100 мкл/мин. Температура колонки – 40°C.

Хроматограмма растворов модельных смесей тофизопама, феназепама и флуоксетина с психотропными лекарственными веществами после извлечения их из мочи представлены на рисунке 2.

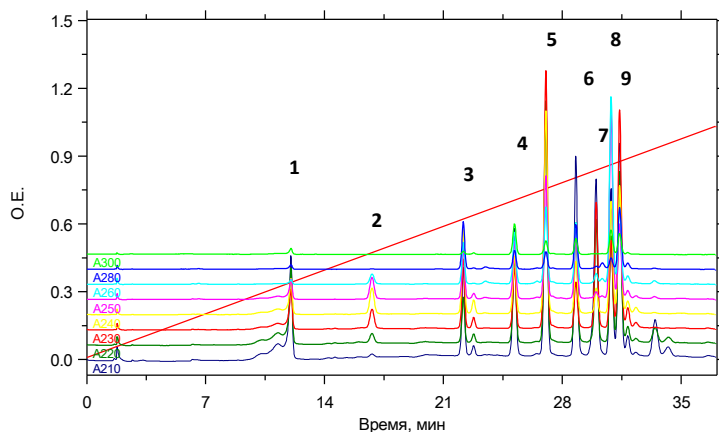


Рисунок 2 – Хроматограмма смеси веществ извлеченных из мочи: 1 – сульпирид; 2 – рисперидон; 3 – спитомин; 4 – тофизопам; 5 – феназепам; 6 – мелипрамин; 7 – флуоксетин; 8 – аминазин; 9 – хлорпротиксен

Таким образом, разработанная унифицированная методика позволяет использовать метод ВЭЖХ для идентификации феназепама, тофизопама и флуоксетина при комбинированных отравлениях с психотропными лекарственными веществами.

## ВЫВОДЫ

1. Аргументированы оптимальные условия спектрофотометрического определения (рН среды и растворитель, оптимальная концентрация, аналитическая длина волны, оптический образец сравнения) и предложены унифицированные методики количественного определения, однородности дозирования и контроля теста «растворение» тофизопама, феназепама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах с использованием оптических образцов сравнения, отличающиеся высокой воспроизводимостью и точностью; относительная погрешность определения не превышает для субстанций 0,67%, для лекарственных форм – 2,03%; разработаны и предложены проекты изменений ФСП.

2. Определены унифицированные условия хроматографического анализа (сорбент ProntoSIL C 18, элюент: 0,2 М раствор лития перхлората – хлорная кислота (рН 2,8) и ацетонитрил, температура колонки – 40°C, скорость потока элюента – 100 мкл/мин, режим элюирования – градиентный) и

предложены методики определения количества тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ на отечественном микроколоночном хроматографе; относительная ошибка определения не превышает 1,29 %; проведена их сравнительная оценка с методиками спектрофотометрического анализа по оптическим образцам сравнения, которая показала, что оба метода дают сопоставимые результаты и могут быть предложены как альтернативные, разработаны проекты изменений ФСП.

3. Доказано влияние факторов (природа органического растворителя, рН среды, электролит, время и кратность экстракции) на извлечение тофизопама и флуоксетина из растворов, установлено, что дихлорэтан является оптимальным растворителем для экстракции тофизопама и флуоксетина при рН 5,0 и 10,0-11,0 соответственно, насыщенный раствор натрия сульфата обладает высаливающим действием для исследуемых веществ, максимальное извлечение достигается при двукратном экстрагировании в течение 7 минут, разработаны методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельной смеси мочи с использованием жидкость - жидкостной экстракции. Степень извлечения тофизопама и флуоксетина составляет 66,51 - 67,91 % и 57,35 - 66,44 % соответственно.

4. Обоснован выбор оптимальных систем растворителей толуол – ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:0,7) для сочетаний с тофизопамом и феназепамом и толуол – ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:4) для сочетаний с флуоксетином и предложены методики разделения и идентификации сочетаний тофизопама, феназепама и флуоксетина с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неулептилом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном в извлечениях из модельных смесей мочи методом ТСХ.

5. Определены условия хроматографического разделения (колонок ProntoSil C 18, элюент: 0,2 М раствор лития перхлората – хлорная кислота (рН 2,8) и ацетонитрил, скорость потока элюента – 100 мкл/мин, режим элюирования – градиентный, температура колонки – 40°C) и предложены методики разделения и идентификации сочетаний тофизопама, феназепама и флуоксетина с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неулептилом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном в извлечениях из модельных смесей мочи методом ВЭЖХ.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Илларионова, Е.А. Метод внешнего стандарта в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств производных имидазола, пиперазина, пиридина, бензодиазепина / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Н.В. Чмелевская, А.М. Лазицкая // Вопросы естествознания. – 2014. – № 3 (4). – С. 9-13.

2. Лазицкая, А.М. Разработка методики количественного определения тофизопама / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, Н.В. Чмелевская // Вопросы естествознания. – 2014. – № 3 (4). – С. 19-25.
3. Лазицкая, А.М. Идентификация тофизопама в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными средствами / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Инновационные технологии в фармации: сб. науч. тр. – Иркутск, 2015. – Вып. 2. – С. 98-100.
4. Лазицкая, А.М. Совершенствование методики количественного определения 1-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-7,8-диметокси-4-метил-5н-2,3-бензодиазепина / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Инновационные технологии в фармации: сб. науч. тр. – Иркутск, 2015. – Вып. 2. – С. 86-88.
5. Лазицкая, А.М. Спектрофотометрический анализ тофизопама / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, М.Г. Токарева // **Сибирский медицинский журнал.** – 2015. – № 4. – С. 25-27.
6. Лазицкая, А.М. Биофармацевтический анализ таблеток Грандаксин / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Вопросы естествознания. – 2015. – № 1 (5). – С. 59-62.
7. Лазицкая, А.М. Идентификация флуоксетина в комбинированных сочетаниях методом тонкослойной хроматографии // А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Вопросы естествознания. – 2015. – № 1 (5). – С. 49-54.
8. Лазицкая, А.М. Использование оптических образцов сравнения в анализе флуоксетина / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Вопросы естествознания. – 2015. – № 1 (5). – С. 54-59.
9. Лазицкая, А.М. Определение однородности дозирования таблеток Грандаксин / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, Л.В. Сальникова // Вопросы естествознания. – 2015. – № 1 (5). – С. 40-44.
10. Лазицкая, А.М. Оптимизация условий химико - токсикологического анализа тофизопама в комбинированных сочетаниях / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Вопросы естествознания. – 2015. – № 1 (5). – С. 44-49.
11. Лазицкая, А.М. Совершенствование методики количественного определения ( $\pm$ )-N-Метил-гамма-[4-(трифторметил) фенокси] бензолпропанамина гидрохлорида / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Современные научные исследования: теоретический и практический аспект: сборник статей Междунар. научно-практ. конф. – Сызрань, 2016. – С. 200-202.
12. Лазицкая, А.М. Спектрофотометрический анализ флуоксетина / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 1. – С. 22-25.
13. Метилловый красный как оптический образец сравнения для метода внешнего стандарта / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, О.Л. Никонович, А.И. Илларионов // Международная молодежная

- конференция по люминесценции и лазерной физике. Россия, п. Хужир, 2016. – С. 109.
14. Лазицкая, А.М. Разработка методики определения теста растворения капсул «Флуоксетин» / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Инновационные технологии в фармации: сб. науч. тр. – Иркутск, 2016. – Вып. 3. – С. 121-125.
  15. Лазицкая, А.М. Использование оптических образцов сравнения в анализе производных бензодиазепаина / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, Т.В. Лукошкина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2016. – вып. 71. – С. 163 - 166.
  16. Лазицкая, А.М. Разработка методики определения теста растворения таблеток Грандаксин / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, Т.В. Лукошкина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2016. – вып. 71. – с. 167 - 169.
  17. Лазицкая, А.М. Химико - токсикологический анализ психотропных средств при комбинированных отравлениях / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова // Инновационные технологии в фармации: сб. науч. тр. – Иркутск, 2016. – Вып. 3. – С. 146-152.
  18. Лазицкая, А.М. Условия выбора оптических образцов сравнения для спектрофотометрического анализа лекарственных веществ / А.М. Лазицкая // Актуальные вопросы современной медицины: тез. лек. и докл. 83-й Всерос. Байкальской науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с межд. уч. – Иркутск, 2016 г. – С. 388-389.
  19. Лазицкая, А.М. Разработка и валидация методики количественного определения тофизопама и феназепама в лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, Н.В. Чмелевская // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2017. – № 2 (163). – С. 100-104.
  20. Лазицкая, А.М. Изучение условий изолирования флуоксетина из растворов / А.М. Лазицкая, Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова // Современное решение актуальных научных проблем медицины: Мат-лы III Всероссийской 14-й межрегиональной с межд. уч. науч. сессии молодых ученых и студентов. – Медиаль. Фармация. – 2017. – Вып. 19 (1). – С. 319.
  21. Лазицкая, А.М. Тонкослойная хроматография в анализе психотропных лекарственных средств при комбинированных отравлениях / А.М. Лазицкая, Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** – 2017. – Т. 2. – № 2(114). – С. 74-79.
  22. Лазицкая, А.М. Разработка методики изолирования тофизопама в модельной смеси мочи / А.М. Лазицкая, Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** – 2017. – Т. 2. – № 1(113). – С. 52-55.

23. Лазицкая, А.М. Спектрофотометрический анализ бромдигидро-хлорфенилбензодиазепина / А.М. Лазицкая, Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2017. – № 1. – С. 65-67.
24. Лазицкая, А.М. Валидационный анализ методики спектрофотометрического определения феназепама / А.М. Лазицкая // Актуальные вопросы современной медицины: тез. лек. и докл. 84-й Всерос. Байкальской науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с межд. уч. – Иркутск, 2017 г. – С. 26-27.
25. Пат. № 2622000, Российская Федерация МПК G01N 33/1. Способ определения феназепама / А.М. Лазицкая, Е.А. Илларионова, И.П. Сыровацкий; Заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ИГМУ. – № 2015156051; заявл. 25.12.2015, опубл. 08.06.2017, Бюл. № 16. – 15 с.

**Список условных сокращений:** ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ЛФ – лекарственная форма; НД – нормативная документация; РСО – рабочий стандартный образец; СФ – спектрофотометрический анализ; ТСХ – тонкослойная хроматография; УФ – ультрафиолетовая область спектра; ФСП – фармакопейная статья предприятия; ХТА – химико - токсикологический анализ