

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

Самкова Ирина Андреевна

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ПРОТИВООЖГОВЫХ
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ
СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ЖЕЛЕЗА**

14.04.01 — Технология получения лекарств

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
доцент Мельникова Ольга Александровна.

Екатеринбург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
1.1. Общие представление об ожогах и существующих средствах их лечения 12	
1.2. Современные технологии создания и производства лекарственных препаратов для лечения ожогов.....	23
1.3. Наноконпоненты: типы и способность к проникновению, технология создания лекарственных препаратов на их основе.....	35
Заключение к главе 1	46
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Объекты исследования, вспомогательные вещества, реактивы, оборудование, составы питательных сред и экспериментальные животные	48
2.2. Методы исследования.....	51
2.3. Дизайн исследования	65
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМБУСТИОЛОГИИ. 68	
3.1. Анализ российского рынка лекарственных препаратов для лечения ожогов . 68	
3.3. Анализ потребительских предпочтений	77
3.2. Анализ российского рынка перевязочных средств, используемых для лечения ожогов 82	
Заключение к главе 3	85
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ПРОТИВООЖГОВЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ	87
4.1. Обоснование состава и разработка технологии фармацевтической субстанции нового противовосжогового лекарственного средства и лекарственных форм для местного применения.....	87
4.2. Изучение структуры, представление модели фармацевтической композиции методом ИК-спектроскопии и фармацевтический анализ.....	111
4.3. Фармацевтический анализ.....	118
4.4. Изучение структурно-механических свойств мягких лекарственных форм. 130	
Заключение к главе 4	134
ГЛАВА 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ.....	136
5.1. Исследование действия антимикробной активности субстанции и мазей. ... 136	
5.2. Исследование действия мягкой лекарственной формы на основе наноконпонентов оксида железа на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме.....	138
5.3. Исследование действия мягких лекарственных форм на основе наноконпонентов Fe@C на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме.....	142
Заключение к главе 5	146

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	177
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	178
Приложение А	178
Приложение Б.....	186
Приложение В.....	188
Приложение Г	195
Приложение Д.....	196
Приложение Е.....	203
Приложение Ж.....	208
Приложение З	209
Приложение И	212

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время на территории Российской Федерации утверждена стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 года и план её реализации [41]. Согласно данному нормативному документу необходимо решить проблемы, связанные с качеством медицинской и фармацевтической помощи, удовлетворенностью населения этой помощью, повышением доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Естественно, что решение данных задач следует развивать создание новых лекарственных средств в рамках государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности». Согласно данному нормативному документу планируется увеличение доли отечественного производства до 50% лекарственных препаратов и до 40% медицинских изделий [63].

Лечение ожоговой болезни является одним из направлений оказания медицинской помощи в рамках государственной программы. Согласно данным ВОЗ от 2018 года ожоговые поражения представляют значительную угрозу и являются одной из причин случаев с летальным исходом [15]. Медицинская помощь, включает: проведение противошоковых мероприятий (обязательно введение обезболивающих средств); переливание кровезаменителей; устранение инфицирования ран; введение противостолбнячной сыворотки; наложение защитных повязок; согревание пострадавших [153]. Для реализации данных видов помощи необходимы лекарственные препараты, большую долю в которых занимают лекарственные формы для наружного применения. Недостатком существующих лекарственных форм является однонаправленность действия (например, исключительно противомикробное действие), что опасно развитием вторичной раневой инфекции и некрозами жизненно важных органов [41]. В связи с этим актуальным является создание лекарственных форм комплексного действия (антисептического, местноанестезирующего и репаративного), что и предлагается в настоящем исследовании [32].

Новая лекарственная форма должна обладать комплексным действием и содержать компонент, который обеспечивают легкое проникновение в область раневой поверхности, таким градиентом являются наночастицы. Использование наноконструктов на основе металлов является одним из перспективных направлений для создания полифункциональных препаратов [52]. В частности, представляют интерес мягкие лекарственные формы, содержащие комплекс йода (антисептическое действие), новокаина (местноанестезирующее действие), наночастиц железа (репаративное действие) в матрице поливинилпирролидона (ПВП).

Степень разработанности исследования

Большой вклад в развитие данного направления по разработке противоожоговых лекарственных форм внесли такие ученые как Воробьева О.А., Матвиевская Т.В., Вернер К., Щукина О.Г. которые в качестве действующих веществ для противоожоговых средств использовали компоненты растительного и животного происхождения: семена тыквы, раствор прополиса в сочетании с экстрактами трав чистотела и зверобоя, яичное масло, свиной жир и дигидрокверцетин. Перспективным направлением в комбустиологии также является использование биотехнологий (на основе бактериальных протеаз) для разработки лекарственных препаратов, в данном направлении работают Чевычалов А.М. и соавторы, Глуткин А.В., Колбик В.Г., Трифонова Д.А. Изучением вопросов раневых покрытий, а именно пенополиуретановых повязок, занимались Сорокин А.В., Игнатов Е.Ю., Куранов А.А. Авторами Бородиным Ю.И., Богатовым Н.П., Медленко В.И. и соавторами для лечения ожогов использовались пленочные повязки. Между тем исследований по лекарственным формам с участием наночастиц в многокомпонентных композициях проводилось недостаточно, что и определило выбор темы, цели и задач настоящего исследования.

Цель и задачи

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась разработка состава, технологии и фармацевтический анализ противоожоговых

многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить ассортимент противоожоговых лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке РФ и обосновать необходимость разработки новых лекарственных форм, в том числе с наноконпонентами.
2. Провести выбор действующих компонентов, обосновать оптимальный состав и технологию получения новой многокомпонентной фармацевтической субстанции, создать комплекс и изучить его структуру.
3. Получить лекарственные формы на основе субстанции: раствор для наружного применения, мягкие наноконпонентные лекарственные формы, перевязочное средство, разработать нормативные документы на опытно-промышленное получение и изготовление в условиях аптек.
4. Адаптировать известные методики оценки подлинности и количественного содержания компонентов в разработанных лекарственных формах, провести их стандартизацию, исследовать физико-химические свойства, реологические характеристики, стабильность при хранении, изучить динамику высвобождения действующих веществ из лекарственных форм.
5. Провести сравнительное фармакологическое исследование разработанных мягких многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы, на модели экспериментальной термической ожоговой раны.

Научная новизна

Впервые обоснован состав и предложена фармацевтическая композиция, обладающая комплексным действием: антисептическим, местным анестезирующим и ранозаживляющим. На ее основе разработаны лекарственные формы – раствор для наружного применения, мази, в том числе содержащие наночастицы, и перевязочное средство предназначенные для применения в комбустиологии.

В результате проведения комплекса организационно-управленческих, физико-химических и фармакологических исследований обоснован выбор оптимального состава лекарственных форм.

Впервые выбраны оптимальные технологические схемы получения раствора для наружного применения, мази и салфетки, предполагающие учет особенностей данных лекарственных форм в процессе производства.

Научно обоснован и проведён комплекс исследований, посвящённых оценке качества и количественного определения действующих веществ во всех лекарственных формах и перевязочном средстве.

Проведены сравнительные фармакологические исследования по определению ранозаживляющего действия многокомпонентных мягких лекарственных форм, содержащих в своем составе наночастицы железа.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на выполнении комплекса теоретических, физических, физико-химических, химических, технологических, фармацевтических и фармакологических исследований, обеспечивающих разработку качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств, таких как субстанция, лекарственных препаратов: раствор для наружного применения и мазей, а также медицинского изделия – салфетки для наружного применения.

Положения, выносимые на защиту:

1. результаты контент-анализа и выявление потребности в создании многокомпонентной фармацевтической композиции для лечения ожоговой травмы;
2. обоснование составов многокомпонентных лекарственных форм;
3. исследование по разработке технологии комбустиологической фармацевтической субстанции и создания на ее основе лекарственных форм, таких как раствор для наружного применения, мягких лекарственных форм и перевязочного средства.
4. результаты изучения взаимодействия между компонентами фармацевтической композиции, предназначенной для лечения ожогов;

5. оценка качества субстанции и разработанных на ее основе лекарственных форм на основе реакций подлинности и количественного определения действующих компонентов;
6. результаты фармакологического исследования мягких многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы.

Теоретическая и практическая значимость и внедрение результатов исследования

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и разработке подходов к созданию фармацевтической субстанции и многокомпонентных лекарственных форм на ее основе (раствор для наружного применения, мягкая лекарственная форма), в том числе содержащих наночастицы железа для применения в комбустиологии и медицинского изделия (салфетка).

Практическая значимость заключается в создании многокомпонентных лекарственных форм с добавлением наночастиц. На основе полученных данных разработаны и внедрены: опытно-промышленные регламенты для субстанции и мази в работу фармацевтических предприятий (ОАО Екатеринбургская фармацевтическая фабрика; ОАО Уралбиофарм); монография «Технологические аспекты создания лекарственных средств и медицинских изделий для применения в комбустиологии»; мануальные прописи в работу производственных аптек (ЕМУП «Городская центральная аптека»); методические указания и практические материалы по фармацевтической химии; электронный ресурс по дисциплине медицинское и фармацевтическое товароведение в учебный процесс для специалистов фармацевтического профиля (Приложение А).

Получено свидетельство о регистрации электронного ресурса №22248; получены патенты на изобретение - Фармацевтическая композиция: патент № RU 2519090 C1, Медицинская салфетка для наружного применения: патент № RU 2519662 C1, Мягкая лекарственная форма № RU 2647431 C1.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г.

Екатеринбург 19 мая 2011 г.), межрегиональной научной конференции с международным участием, посвященной 70-летию фармацевтического факультета Сибирского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы фармацевтической науки и образования» (г. Томск, 7-8 сентября 2011 г.), II международной научно-практической конференции, посвящённой 35-летию создания Стоматологического факультета Уральской государственной медицинской академии «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (г. Екатеринбург 15 декабря 2011 г.), II международной научно-практической конференции «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» (г. Москва 28 декабря 2011 г.), XIX Российского национального конгресса «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (г. Москва 23-27 апреля 2012 г.), II международной научно-практической конференции «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес» (г. Белгород, 26 апреля 2012 г.), всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (г. Екатеринбург 5 июня 2012 г.), молодежном инновационном конвенте Свердловской области (г. Екатеринбург 30-31 октября 2013 г.), IV международной научно-практической конференции «Экология, здоровье, спорт» (г. Чита 2012 г.), IV всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», (г. Волгоград, 2012 г.), II международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медикобиологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» (г. Пенза, 9-10 ноября 2012 г.), 1-ой всероссийской заочной научно-практической конференции: «Новые технологии в промышленности и сельском хозяйстве» (г. Бийск декабрь 2012 г.), 81-ой Всероссийской байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», (г. Иркутск, апрель 2014), международной научно-практической конференции «Медицинская помощь при

тяжелой термической травме (уроки Ашинской катастрофы 1989 года)» (г. Челябинск 4 июня 2014 г.), на ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург 21 мая 2014 г.), 70 всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург апрель 2015 г.), IV научно-практической конференции на английском языке «Research in Modern Medicine» (24 марта 2015, г. Екатеринбург), международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017: LXXI» (г. Минск апрель 2017 г.), VIII межрегиональной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (06 марта 2018, г. Екатеринбург).

Полнота изложения материалов в работах и публикациях по теме

По теме диссертационного исследования опубликовано 29 публикаций, из них: 9 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из которых 1 входит в базу цитирования SCOPUS, из них 7 по специальности 14.04.00.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал участие в выборе объектов исследования, постановке целей и задач, определении плана исследований. Самостоятельно провел научно-информационный поиск, осуществил сбор и анализ литературных данных, выполнил комплекс лабораторных исследований и статистическую обработку полученных данных.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ

Исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы № АААА-А17-117041810044-5.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав и выводов, содержит 192 таблицы, 33 рисунка и 9 приложений. Библиографический указатель включает 203 источника литературы, в том числе 124 иностранных.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Общие представление об ожогах и существующих средствах их лечения

Ожог - травма, возникающая при действии на ткани организма высокой температуры, агрессивных химических веществ, электрического тока и ионизирующего излучения [189]. Небольшие ожоги являются обычными проблемами, которые встречаются повсеместно в результате бытовых травм. Более глубокие и обширные ожоги являются следствием большинства чрезвычайных ситуаций. Ежегодно от ожогов во всем мире погибает 265 000 человек [15]. Пожары и ожоги могут одновременно унести жизни огромного числа людей [3]. Только в России каждый год получают ожоговые травмы 400 тыс. человек [62].

Вид ожога зависит от поражающего фактора: химического, термического, электрического, радиационного [189]. Согласно данным статистики [43, 69] наибольшую долю составляют термические ожоги.

По степени глубины ожоги можно классифицировать на 5 классов (I, II, IIIA, IIIB, IV) от меньшей степени к большей. Поверхностные ожоги часто можно лечить в амбулаторных условиях, в то время как глубокие ожоги должны быть оценены специалистом для возможного иссечения и пересадки тканей. Сложность определения глубины ожога связано с превращением его в более высокий класс в течение первых нескольких дней. Размер ожоговой поверхности определяется путем оценки процента площади поверхности тела пациента, которая покрыта частично и полностью ожогами [167].

В зависимости от комплекса патологической трансформации выделяют следующие виды ожоговой болезни:

1. Ожоговый шок (от нескольких часов до двух-трех суток);
2. Ожоговая токсемия (от 3 до 10-12 суток после ожога) - характеризуется явлениями выраженной интоксикации;
3. Септикотоксемия (от 10-12 суток после ожога до восстановления кожных покровов) - характеризуется развитием инфекционных осложнений;

4. Реконвалесценция (наступает после восстановления целостности кожных покровов) [25].

Внедрение новых технологий [22] лечения позволяет существенно ослабить проявления ожогового шока, токсемии и септикотоксемии.

Основным субстратом, подвергающимся основным патологическим изменениям, является кожа.

Структуру кожи можно представить тремя слоями: эпидермис, дерма и гиподерма, каждая из которых несет строго определенную функцию [143, 154]. Эпидермис является барьером для бактерий и потери влаги. Дерма обеспечивает эластичность и защиту от механических травм, и содержит кровеносные сосуды, снабжающие все слои кожи. Значение дермы заключается в ее капиллярных анастомозах, которые приносят питательные вещества и кислород к эпидермису и очищают клетки дермы от продуктов клеточного метаболизма и проникших чужеродных агентов [98]. Гиподерма, также называется подкожным слоем, который расположен непосредственно под дермой. Основным компонентом этого слоя является жировая ткань. Хотя между дермой и гиподермой существует четкая граница, две области структурно и функционально взаимосвязаны через сосудистые, нейронные и лимфатические сети. Кроме того, многие из придаточных структур, включая волосяные фолликулы и потовые железы, распространяются в подкожную область. Основные функции гиподермы включают хранение и высвобождение энергии, изоляцию, механическую защиту и поддержание контуров тела [161]. В свою очередь, эпидермис выполняет защитные функции. Эпидермис, гистологически, состоит из 5 различных слоев: базальный слой (в контакте с дермой), шиповатый слой, зернистый слой, блестящий слой, и роговой слой эпидермиса (в контакте с внешней средой) [143, 154].

При лечении ожогов в основе лежат три классических принципа заживления ран – воспаление, пролиферация и ремоделирование [202]. Склеивание тромбоцитов обеспечивает внеклеточный матрикс, и тромбоциты секретируют факторы роста, которые привлекают фибробласты и моноциты, которые видоизменяются в макрофаги. Модели заживления ран [81], показали, что

лейкоциты незамедлительно приходят в рану с помощью активных форм кислорода. Нейтрофилы очищают рану от первичной бактериальной обсеменённости. Макрофаги присоединяются к внеклеточному матриксу и выпускают множество цитокинов [105]. Молекулярные исследования показали, что закрытие раны является жестко регулируемым и очень скоординированным процессом между про- и анти-воспалительными каскадами, что в конечном итоге приводит рану от воспалительного этапа к стадии регенерации [201]. Каждая рана проходит эти этапы с различной продолжительностью в зависимости от типа раны и ее характера. Неправильные импульсы приводят к продолжительному воспалительному процессу, затягивают процесс заживления ран и являются одной из причин развития хронических ран. При лечении ожоговых ран обязательно учитывают фазу раневого процесса. На практике часто заживление ожоговых ран проходит под струпом поэтому распознать I и II фазы раневого процесса очень трудно.

Главные принципы лечения ожоговых больных - это сохранение их жизни и регенерация поврежденных тканей. В течение всего периода, начиная от повреждения кожи и заканчивая выздоровлением, пострадавший нуждается в лечении, которое включает в себя:

- восстановление микроциркуляции тканей поврежденной зоны;
- профилактику инфекционных осложнений;
- ускорение процессов заживления;
- раннее иссечение некротических тканей [23].

В комбустиологической практике существует несколько подходов к лечению ожогов:

- хирургическая некрэктомия (рассечение струпа);
- лечение в контролируемой среде, которая не содержит патогенных бактерий;
- лечение под повязкой;
- аутодермо- или ксенопластика (закрытие ожоговой раны с помощью кожной пластики) [105].

Прежде, чем выбрать лечение, полезно рассмотреть основную причину повреждения тканей, тканевой перфузии и бактериальной обсемененности [131, 155]. Варианты терапии включают хирургические, механические, ферментативные и биологические методы.

Устранение инфекции в ране является одним из важнейших этапов лечения. Наличие небольшого количества бактерий в раневой поверхности действительно может облегчить заживление по средством производства ими протеолитических ферментов [86]. Однако большое количество бактерии, заключенное во внеклеточное вещество может образовывать биопленки, которые способствуют хроническому воспалению и неблагоприятному исходу лечения ран [79]. Увеличение концентрации бактерий, приводит к возникновению колонизации инфекции, ухудшению раны, разложению тканей, появлению гнойного экссудата, усилению боли и увеличению отека. Грамположительные бактерии и нормальная флора кожи характерны для раневого процесса острого течения. В хронических ранах колонизируются грамотрицательные бактерии [131].

Для лечения инфицированных ран используются лекарственные формы с противомикробным эффектом для местного применения, такие как мази, растворы, перевязочные средства, которые пропитаны противомикробными препаратами или антисептиками. Согласно данным [196] для лечения ожогов используются следующие лекарственные средства, представленные на рисунке 1:

Антимикробные средства для лечения ожогов	Мыла и шампуни
	Средства на основе галогенидов (повидон -йод, раствор Дакина)
	Соли тяжёлых металлов
	Соли серебра с сульфаниламидными препаратами (Дермазин,) Ксероформ
	Антибактериальные средства Банеоцин, хлоргексидин, Мафенид ацетат, фурациллин, бацитрацин, неомицин, и другие

Рисунок 1. Классификация лекарственных средств для лечения ожогов.

Автор отмечает [196], что мыло является самой простой формой местного противомикробного средства. Эти же данные подтверждают учёные [141], которые в своих исследованиях показали, что промывание ожоговых ран I степени мылом и водой может привести к снижению количества бактерий в 2 раза в течение 48 часов.

Особую опасность при ожогах представляют бактериальные биопленки [117, 200], которые, как отмечалось ранее, представляют собой кластеры бактериальных клеток, встроенных биополимерный матрикс кожи. Обычно они очень устойчивы к противомикробным средствам, применяемым местно в качестве антисептиков, а также к антибиотикам, которые применяются системно. Препаратами, удаляющими биопленку являются окислительные галогениды, в частности классический гипохлорит натрия (раствор Дакина) [96]. За счет окислительных свойств гипохлорита он является антисептиком широкого спектра действия. Однако он нетоксичен для фибробластов и не ингибирует заживление раны. Он обладает избирательным бактерицидным действием против некоторых бактерий *P. aeruginosa*, *S. aureus*, метициллин-резистентные стафилококки, энтерококки другие грамотрицательные и грамположительные организмы.

Другим антисептиком, также обладающим окисляющим эффектом, разрушающим биопленки является повидон-йод. Он используется в качестве местного противомикробного средства и на фармацевтическом рынке, он доступен в виде жидкости. Он обладает широким спектром действия и охватывает грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи и грибы. Антисептическое действие повидон-йода обусловлено наличием йода в комплексе [126]. Однако применение этого средства может быть болезненным и приводить к ацидозу. Повидон-йод является токсичным для фибробластов и кератиноцитов, тем не менее, сложно отрицать его высокую дезинфицирующую способность при использовании на неповрежденной коже [125, 126]. Уксусная кислота также хорошо зарекомендовала себя как дезинфицирующее средство для местного применения, особенно в случае щелочных ожогов. Она эффективна против грамотрицательных бактерий особенно против *P. Aeruginosa*, *Pseudomonas* начиная с совершенно небольшой концентрации 0.5 % до 3% [82]. Результаты исследования *in vitro* показали, что уксусная кислота, также является токсичной для фибробластов и существенно снижает жизнеспособность клетки, однако она обладает хорошей бактериостатической активностью, в том числе к множеству устойчивых к антибиотикам штаммов [176].

Ионы солей тяжелых металлов, а именно ионы серебра обладают также местным антимикробным действием. Лекарственные формы с ионами серебра на фармацевтическом рынке присутствуют в виде растворов и мягких лекарственных форм. Действие ионов серебра заключается в том, что они связываются с белками и ферментами, вступая в реакции окисления и повреждая эти системы, что в конечном итоге приводит к антимикробному эффекту [174]. Доказано, что 0,5% раствор нитрата серебра обладает сильным антисептическим свойством, причем не затрудняя регенерацию эпителия в месте ожога. Раствор нитрата серебра обладает бактериостатическим эффектом влияя на *S. aureus*, *E. coli*, and *P. Aeruginosa* [130]. Серебро очень «неохотно» проникает в рану и связывается с поверхностными белками, поэтому механизм его действия на поверхности. В некоторых работах раствор нитрата серебра комбинируют с противогрибковым средством миконазолом [198].

Для большей эффективности предотвращения бактериального и грибкового разрастания в ожоговых ранах используются мягкие лекарственные формы на основе ионов серебра и сульфаниламидных препаратов.

Серебряный сульфадиазин является наиболее известным местным средством для лечения ожогов. Активный компонент представляет собой смесь нитрата серебра и сульфадиазина натрия. Серебро образует комплекс с пропиленгликолем, стеариловым спиртом и изопропилмирисолатом. Атом серебра замещает атом водорода в молекуле сульфадиазина. Это наиболее часто используемый местный антимикробный агент для поверхностных и глубоких ожогов, вследствие этого он эффективен против грамположительных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (например, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) и некоторых дрожжей (например, *C. albicans*) и вирусов [95]. Он представляет собой комбинацию с хорошей антимикробной эффективностью. Однако в последнее время появились сообщения о резистентности к данному лекарственному препарату некоторых штаммов клебсиелл. Так же при многократном применении в ожоге может накапливаться экссудат, что затрудняет оценку глубины раны и ограничивает применение данного

лекарственного препарата. Другими недостатками является невозможность использования сульфадиазина серебра для пациентов с аллергией на сульфамид.

В последнее время наблюдается очень большой рост использования (повязок), содержащих серебро. В частности, известны такие салфетки (повязка сетчатая с серебром Physiotulle Ag, повязка губчатая адгезивная и неадгезивная с серебром Biatain Ag, повязка Silkofix Professional Fibrocold Ag). Эти медицинские изделия показывают очень хорошие результаты при лечении поверхностных ожогов. Они обеспечивают реэпителизацию кожи и не образуют рубцов. Многие комбустиологические отделения и ожоговые центры рекомендуют использовать такие повязки, содержащие ионы серебра [105]. Антимикробное действие в повязках обеспечено ионами серебра, а сама основа может быть сделана из различной ткани (импрегнированная карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), включенной в вазелин, привитой сополимер акриловой кислоты, этил-альфа-цианакрилата, и 2-этоксиэтил-альфа-цианакрилата, сшитый в пространственную сетку поливиниловым спиртом, полимерная полупроницаемая пленка из полиуретана с планиметрической сеткой, покрытой адгезивной матрицей с содержанием гидроколлоидных частиц (карбоксиметилцеллюлоза) и частиц Zeomic) с различной плотностью, тем не менее механизмы высвобождения и эффективность ионов серебра против микробного загрязнения при ожогах изучено недостаточно. Не существует глубоких научных исследований, которые бы доказали, что именно определённая салфетка (повязка) превосходит по своему назначению и является лидером. Выбор здесь остаётся за врачом и за стоимостью салфетки (повязки).

Необходимо также отметить, что никакое медицинское изделие не заменит действие антибактериального компонента против удаления болезнетворных микроорганизмов и загрязнений, и здесь большую роль играют противомикробные препараты на основе антибиотиков.

Бацитрацин является одним из наиболее часто используемых противомикробных средств для небольших, поверхностных ожоговых ран. Бацитрацин представляет собой смесь гомологичных циклических полипептидов,

полученных от штамма сенной палочки. Это мешает дефосфорилированию компонентов клеточной стенки бактерий. Он является средством преимущественно местного действия. Как правило, мазь наносят на рану два или три раза в день. Противомикробное средство эффективно против грамположительных кокков и бацилл и, резистентность к микроорганизмам развивается достаточно редко. Безопасен для пациентов всех возрастов. Бацитрацин часто используется для лечения ожогов лица, к которым не применимо использование сульфадиазина серебра или мафенида. Основная проблема, связана с тем, что он не эффективен в отношении грамотрицательных организмов или дрожжей. К побочным эффектам можно отнести развитие сыпи при длительном использовании, особенно на повторно эпителизирующихся ранах, что часто связано с грибами рода *Candida*. Сыпь быстро проходит после прекращения нанесения мази [130].

Неомицин вырабатывается бактериями. Наиболее активен против грамотрицательных бактерий. Однако наблюдается относительно высокая частота реакций гиперчувствительности (5–8%). При использовании на ожогах большой площади существует риск ототоксичности и нефротоксичности, как и для всех аминогликозидов [168].

Полимиксин В представляет собой антимикробный агент, полученный из *Bacillus polymyxa*, и он также является мазью на основе нафталанской нефти. Он действует в качестве детергента, как агент, который связывается с клеточной мембраной, и делает ее более проницаемой. Это бактерицидное средство против грамотрицательных микроорганизмов (включая *Pseudomonas* и колиформных бактерий), но мало эффективен против грамположительных микроорганизмов, поскольку клеточная стенка предотвращает его доступ к мембране. В качестве побочных реакций у пациентов может развиваться индивидуальная непереносимость. Обработка большого количества кожного покрова данным препаратом может привести к системной абсорбции и у пациента может развиваться нейротоксичность и острый тубулярный почечный некроз [194].

Поскольку многие мази эффективны только против грамположительных или грамотрицательных бактерий, многие из них сочетаются в качестве коммерческих

продуктов для расширения спектра действия. Полиспорин (Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey) представляет собой комбинацию сульфата полимиксина В и бацитрацина. Неоспорин (Johnson & Johnson) объединяет три местных препарата: неомидин, бацитрацин и полимиксин В. Казалось бы эти комбинации должны быть более активны против бактерий, но ни одно клиническое исследование не продемонстрировало их превосходство над отдельными препаратами [168].

В последнее время для введения антибактериального компонента широко используются альтернативные методы, а именно инновационные подходы доставки антибактериального компонента в рану. Известны кератиновые гидрогели на основе ципрофлоксацина эффективные против *S. aureus*, *Pseudomonas*. По сравнению с сульфадиазином серебра обработка ципрофлоксациновым гидрогелем с кератином действует более эффективно уже на четвёртый день после ожоговой травмы. Это связано с тем, что сами кератиновые гидрогели способны доставлять антибиотики адресно в место борьбы с инфекцией [113].

Другим примером адресной доставки являются плёнки соевого белка с гентамицином [178]. Применение таких материалов становится очень широко распространённым в медицинской области. Преимуществом их является низкая стоимость соевого белка и возможности его использования в качестве матрицы, в данном случае антибиотика гентамицина. Антибиотик включен матрицу соевого белка, таким образом обеспечивается его непрерывное высвобождение и создание постоянного бактерицидного эффекта.

Гелевые ядра гиалосом с куркумином [164] улучшают доставку такого гидрофобного материала как куркумин. Такая улучшенная доставка увеличивает скорость заживления и уменьшает образование рубцов, улучшает проникновение через поверхностный слой кожи антибактериального компонента и локализацию его внутри. Одновременно происходит защита поражённого участка от дегидратации.

Существуют также комплексные салфетки (повязки) на раны с контролируемым высвобождением антибиотиков, среди которых широко известна

повязка с гентамицином. Она состоит из двух слоёв верхний слой пористый состоящий из полимера молочной и гликолевой кислот под которым содержится слой лекарственного средства, затем следует слой губчатого коллагеном. Антибиотик, заключённый в повязку медленно высвобождается, что способствует лучшему заживлению раны на 28%, чем при обычных перевязочных средствах.

Полимерные пленки на основе оксида азота [165] добавляют к антибактериальным свойствам способность к активации тромбоцитов, что улучшает эпителизацию и уменьшает время выздоровления.

Хитозан коллагеновый гидрогель с лизостафином [115] широко используется для лечения ожогов. Система доставки лекарственного средства из такого гидрогеля (хитозан-коллагеновой матрицы) обладает большой набухающей и высокой влагоудерживающей способностью, которая в течение длительного времени после нанесения обеспечивает необходимую концентрацию для ингибирования бактерий.

При раннем периоде ожоговой болезни рекомендуют использовать коллагенсодержащие пленочные покрытия [61]. Также в данном направлении предлагают использовать пленочные повязки, пропитанные мазью Левомеколь, что позволило повысить эффективность процессов, протекающих в ране [35].

Полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов – миноциклин, заключённый плёнку с хитозаном на подложке коммерческой полиуретановой пленки Тегадерм, также обеспечивают инновационную форму доставки [94]. Такая повязка обладает замедленным высвобождением миноциклина и хорошо подходит для лечения тяжелых ожогов на ранней стадии.

Гидрогель с наночастицами [89] на основе другого антибиотика амфотерицина обладает противогрибковой активностью, которая также, как и бактериальная возникает при ожогах.

Для лечения инфицированных ран [42] используют порошок для местного применения «Банеоцин» (П N011271/02), обладающий антисептическим и адсорбирующим действием, что позволяет ускорить процесс ранозаживления.

За рубежом ведутся исследования, в которых для лечения ожогов, предлагается использовать различные сорта меда [135]. Было показано, что мед может быть признан как эффективный местный противомикробный агент в лечении ожогов и ран. Антимикробная активность в некоторых видах меда зависит от эндогенного содержания перекиси водорода.

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ присутствует компания ЗАО «Биотекфарм», которая занимается разработкой и производством раневых покрытий, каждое из которых можно применять в соответствии с типом и сложностью раневого процесса [11]. Например, повязка «Воскопран» - повязка мазевая атравматическая на текстильной основе с восковым покрытием. В качестве мазевой основы используют Диоксиколь, мазь Гентамициновую 0,1%, мазь Метилурациловую 10%, линимент Синтомицина 10%, Мирамистин, Повидон-йод, Ируксол.

Бородин Ю.И. и Бгатова Н.П. предлагают использовать раневое покрытие «Литопласт», в основе которого лежат цеолиты и полупроницаемые мембраны, для ускорения очищения раны от гнойных выделений и процессов восстановления, протекающих в клетках [8].

В статье [93] авторы для снижения заболеваемости ожоговой раневой инфекцией используют матрицу из полимолочной кислоты-уксусной кислоты. Также для усиления ранозаживляющих свойств и пролонгирования эффектов широкого применения на сегодняшний день находят лекарственные средства, содержащие в своем составе наночастицы таких металлов, как магний, железо, серебро и золото. Их эффект основан на воздействии на систему перекисного окисления липидов и усилению антиоксидантной активности веществ [5].

Таким образом, существует множество направлений по созданию лекарственных средств для лечения поверхностных и глубоких ожогов. Однако наиболее важным из них является получение комплексности действия.

1.2. Современные технологии создания и производства лекарственных препаратов для лечения ожогов

Фармацевтическая композиция – это смесь определённого состава фармакологически активных и вспомогательных веществ, предназначенная для медицинских целей в виде лекарственных средств или препаратов, либо в виде фармацевтических субстанций для производства или изготовления [40].

В основе любой фармацевтической композиции лежит несколько фармацевтических субстанций, каждая из которых придает композиции определённые свойства. Их комбинация позволяет получать необходимые технологические свойства и достигать максимального фармакологического эффекта.

В настоящее время технология производства и изготовления фармацевтических субстанций регламентирована Приказом Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики".

В целом можно выделить следующие этапы производства субстанций (рисунок 2):

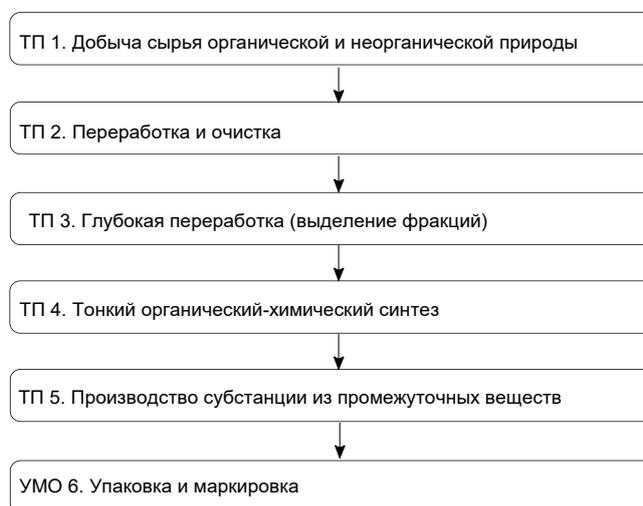


Рисунок 2. Технологическая схема этапов производства субстанции.

Выделяют известные методы получения субстанции, представленные в таблице 1.

Таблица 1 – Методы получения фармацевтических субстанций лекарственных средств, используемых для лечения ожогов

Методы получения субстанции	Пример
Химический синтез	Нитрофура́л (ТН «Фурацилин»; нормативный документ ФС 001321-020216)
Биотехнологический синтез	Химотрипсин (ТН «Химотрипсин»; нормативный документ ЛС-000125-060412)
Выделение из химического сырья	Повидон-Йод (ТН «Йодовидон»; нормативный документ ЛС-002334-040411)
Выделение из источников биологического, животного происхождения	Депротеинизированный диализат из крови телят (ТН «Актовегин® гранулят»; нормативный документ ФС 000302-130317)
Выделение из источников растительного происхождения	Облепихи масло (ТН «Облепихового масла концентрат» нормативный документ Р N001620/01-291009)

Примерами технологии в производстве фармацевтической субстанции является композиция на основе сухого экстракта голотурии, которая обладает фунгицидным и бактерицидным действием [48]. Технология получения заключается в следующем: исходное сырье (дальневосточных голотурий одного или нескольких видов) промывают с помощью воды, подсушивают, экстрагируют с использованием органических растворителей (диэтилового эфира, трет-бутанола) в течение не менее 144 часов, и в последующей фильтрации. Полученный осадок мелко измельчают и добавляют к вазелин-ланолиновой основе путем сплавления. Не совсем удобным в данной технологии является сушка органическими растворителями.

Для уменьшения гнойно-воспалительных осложнений ожоговой травмы коллективом авторов Чевычаловым А.М. и др. [58] был использован живой бактериальный препарат - споробактерин жидкий. Данный препарат содержит в своем составе живую культуру *Bacillus subtilis*. Штамм бактерии культивируют при температурном режиме 37°C. Полученные бактерии переносят в стерильные флаконы путем их смыва стерильным раствором натрия хлорида (концентрацией 0,5-25%). Концентрация препарата составляет 10^7 - 10^{15} живых клеток и спор/на 1 литр.

Также в сфере биотехнологий работают Глуткин А.В., Колбик В.Г., Трифонова Д.А., которые занимаются разработкой коллагенсодержащего

препарата для лечения мозаичных термических ожоговых травм у детей. Отмечено, что данный препарат уменьшает время эпителизации раны и тормозит образование грубой рубцовой ткани [16]. Препарат Коллост получают следующим в несколько стадий. На первом этапе обрабатывают кожу животного, предварительно очищенную, до получения дермы. Дерму помещают в водно-щелочной раствор и выдерживают при определенной температуре от 1 до 10°C в течение 5 суток. Затем дерму подвергают обработке водным раствором сульфата натрия не менее двух суток. На последнем этапе дерму помещают в водный раствор борной кислоты не менее чем на сутки. В результате получается биопластический материал.

Примером производства ферментной фармацевтической субстанции является производство субстанции к препарату "Лонгидаза", который согласно исследованиям оптимизирует развитие местной воспалительной реакции [77]. Субстанцию получают конъюгацией гиалуронидазы с полиоксидонием двумя способами: азидным или активированием сукцинимидных эфиров. При использовании первого способа процесс идет в две стадии: на первом этапе из полиоксидония получают его гидразид, на втором этапе проводят реакцию конденсации гидразида с ферментом и получают конъюгат. Во втором способе получают сукцинимидный эфир полиоксидония, который затем вступает в реакцию конъюгации с ферментом. Полученный конъюгат гиалуронидазы фильтруют, очищают, концентрируют, стерилизуют, подвергают лиофильной сушке и фасуют.

Фармацевтическая субстанция всегда лежит в основе производства готовых лекарственных средств, предназначенных для отпуска потребителю в удобной для применения форме [37].

Наиболее распространенной лекарственной формой является раствор для местного и наружного применения. Достоинством данной формы является простота и удобство в использовании за счет легкого нанесения на рану, высокая скорость достижения терапевтического эффекта [13].

Существует несколько способов приготовления растворов для наружного применения. Особенностью растворов является то, что там содержится

фармацевтическая субстанция строго определенной концентрации. Следующие способы выражения концентрации представлены в таблице 2 [39].

Таблица 2 – Способы выражения концентраций растворов с учетом особенностей приготовления лекарственных форм для лечения ожогов

Концентрация	Пример
Весовую	Ретинол (ТН «Ретинола ацетата раствор в масле»; нормативный документ ФС 42-3183-95)
Объемную	Этанол (ТН «Спирт этиловый»; нормативный документ ФСП 42-0358-5956-04)
Массо-объемную	Повидон-Йод (ТН «Бетадин»; нормативный документ НД 42-7907-02)

В общем случае в технологии приготовления растворов для наружного применения можно выделить такие этапы (рисунок 3).

В работе В.К. Крылова и соавторов [55] приводится технология изготовления раствора для наружного применения, которая заключается в смешивании раствора димексида с фулереновой сажой, которая затем будет отделена путем фильтрации и разбавляют раствор до получения требуемой концентрации димексида. Сажу получают следующим образом: графитовые стержни испаряют в электродуговом разряде.

Другой разновидностью лекарственных форм широко используемых в медицине являются мягкие лекарственные формы. Их достоинством является простота и безопасность применения, достижение высокой концентрации действующего вещества на поверхности кожи, возможность введения ЛС с учетом их физико-химических свойств [71].

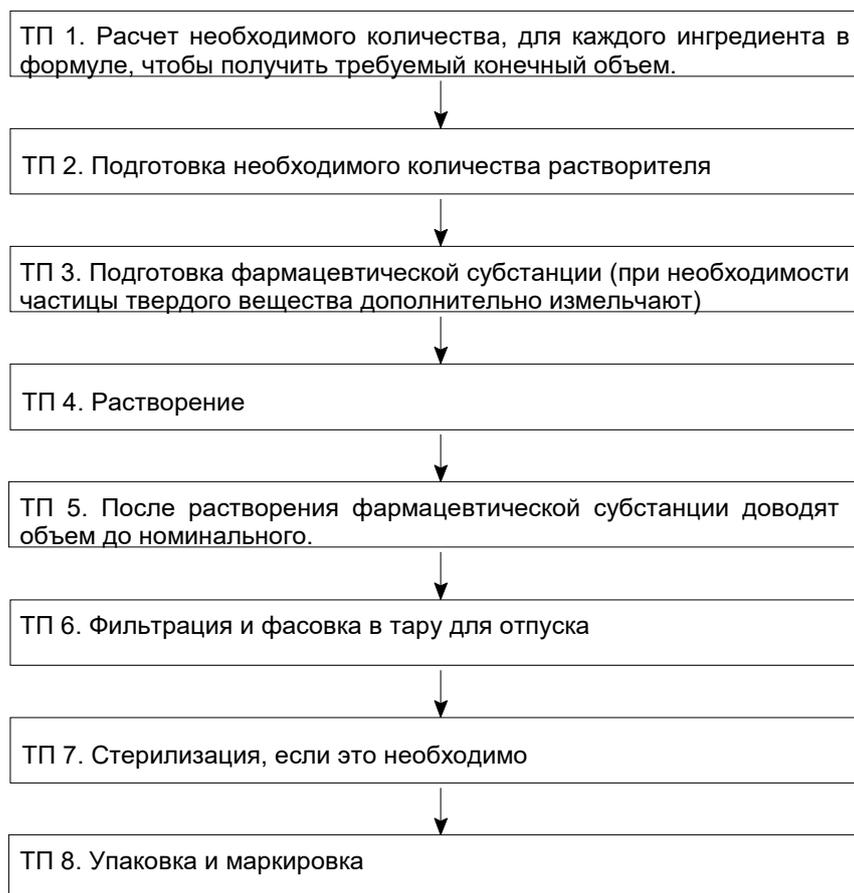


Рисунок 3. Технологическая схема этапов производства раствора для наружного применения

Мази можно классифицировать по типу дисперсных систем (гомогенные и гетерогенные) и по консистенции (мазь, крем, гель, паста, линимент). К гомогенному типу относятся мази-сплавы и мази-растворы, к гетерогенному, в свою очередь, суспензионные, эмульсионные и комбинированные мази.

В дополнение к основе и действующим веществам мази и кремы могут также содержать другие компоненты, такие как стабилизаторы, консерванты и солюбилизаторы. Обычно для включения всех компонентов в основу применяются методы растирания и сплавления. Растирание включает в себя простое смешение основы и других компонентов мази. Процесс сплавления применяется только тогда, когда компоненты стабильны при температурах плавления.

Для получения гомогенной мази-сплава на липофильной основе производят сплавление веществ в зависимости от температуры плавления компонентов. Метод сплавления используют, когда лекарственные средства и другие твердые вещества растворимы в основе мази. Основа расплавляется, и растворимые компоненты

растворяются в ней. Затем смеси охлаждают. В отношении мазей-растворов существуют два пути: в случае, когда основа является жирорастворимой, ее расплавляют и растворяют в ней липофильные действующие вещества, в другом случае используется основа гидрофильного типа, лекарственные вещества растворяют в воде и затем смешивают с основой. Сплавление осуществляется с использованием аппаратов с паровой рубашкой. Затем застывшая смесь гомогенизируется, чтобы получить равномерное распределение веществ в основе.

Мази и кремы, содержащие белый воск, желтый воск, парафин, стеариловый спирт и высокомолекулярные ПЭГи, как правило, получают путем сплавления. Выбор метода зависит от типа основы, количества других компонентов и их свойств растворимости и стабильности [88].

Гетерогенные мази эмульсионного типа получают путем растворения гидрофильных компонентов в воде, с их последующем эмульгированием и смешиванием с основой.

Суспензионные мази получают следующим способом. Небольшие количества компонентов измельчают и затем диспергируют с оптимальным количеством жидкости. Все твердые компоненты измельчают и просеивают перед добавлением к основе. Нерастворимые в воде вещества добавляют с помощью механических методов или сплавления. Для улучшения смачивания твердых веществ также используются солюбилизаторы. Водорастворимые или смешивающиеся с водой агенты, такие как спирт, глицерин или пропиленгликоль, используются, если компонент необходимо включить во внутреннюю водную фазу. Если препарат необходимо включить во внешнюю масляную фазу, в качестве солюбилизаторов используют минеральные масла. Включение водорастворимых компонентов достигается путем медленного добавления водного раствора лекарственного средства к гидрофобной основе. Если доля водной фазы большая, то для достижения равномерной дисперсии может потребоваться включение дополнительного количества эмульгатора и нагревания. Необходимо избегать чрезмерного нагрева, так как это может привести к выпариванию водной фазы,

выпадению водорастворимых компонентов, и образованию жесткого и воскообразного продукта [152].

Для производства мазей в фармацевтической промышленности используются роликовые мельницы. Равномерное перемешивание может быть получено с помощью процедуры разбавления, которая обычно включает ступенчатое разбавление твердых веществ для добавления в основу мази.

Технология их изготовления классифицируется от способа введения в основу лекарственного средства (таблица 3).

Таблица 3 – Дисперсологическая классификация мягких лекарственных форм

По способу технологического процесса	Пример
Раствор	Камфора (ТН «Камфорная мазь»; нормативный документ ЛП 000998-181011)
Расплав	Нафталанская нефть (ТН «Нафтадерм»; нормативный документ Р N000396/01)
Суспензия	Цинка оксид (ТН «Цинковая мазь»; нормативный документ ЛП 004239-120417)
Эмульсия	Декспантенол (ТН «Пантенол»; нормативный документ ЛП 004229-040417)
Комбинированные	Камфора+Левоментол+Метилсалицилат (ТН «Ментолатум Балм»; нормативный документ НД 42-14927-07)

Типичные технологические стадии для приготовления мази представлены на рисунке 4.

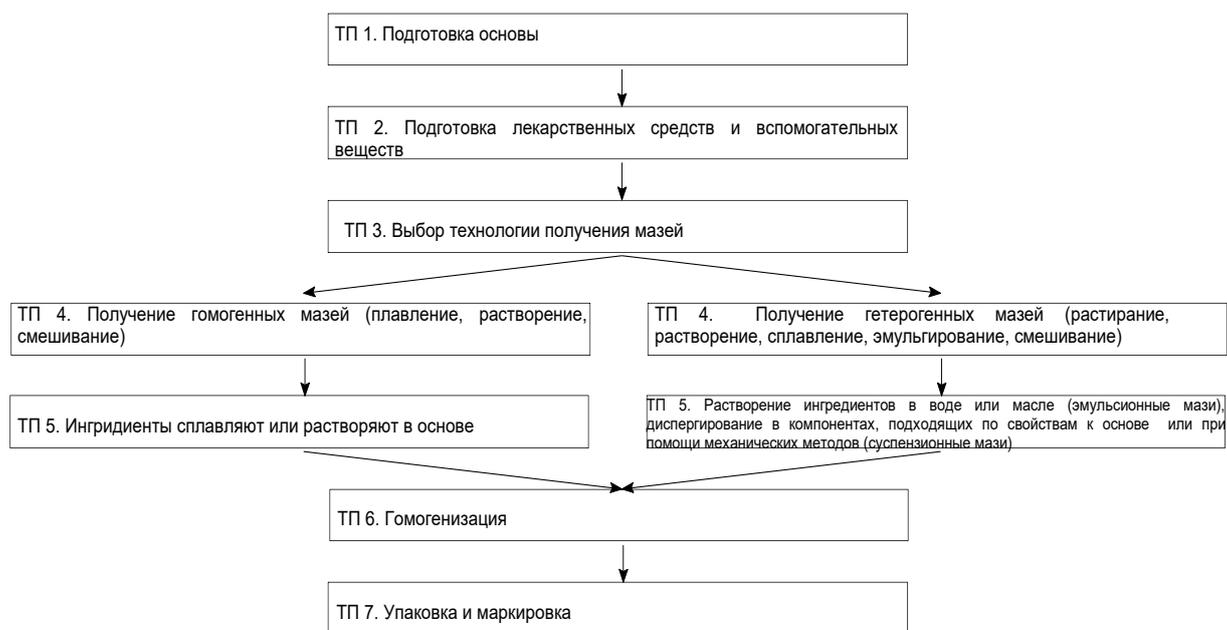


Рисунок 4. Технологическая схема этапов производства мази

Существует множество работ в данной области. Власов М.И., и соавторы предлагают для лечения ожогов лекарственные средства для наружного применения, в том числе в форме мази. Данный состав обладает ранозаживляющими, противовоспалительными и антисептическими свойствами за счет использования смеси растворов гексагидрата азотнокислого лантана [53]. Линимент получают в несколько стадий: на первом этапе получают водный раствор гексагидрата азотнокислого лантана, который растворяют в триэтиленгликоле с последующим добавлением глицерина и этанола, на последнем этапе к полученной смеси добавляют щелочной раствор этилкарбитола. В результате технологических стадий получают мягкую лекарственную форму.

Многие исследователи также применяют в своих композициях компоненты лекарственного растительного сырья. Дармограй В.М. и коллектив авторов разработали мягкую лекарственную форму на вазелин-ланолиновой основе, в состав, которой входит 40%-спиртовой раствор экстрактивных веществ травы смолевки татарской, цветков ноготков лекарственных и листья кипрея узколистного. Композиция обладает обезболивающим, противоотечным и репаративным действием [46].

Матвиевская Т.В. представляет изобретение, обладающее антибактериальным, анестезирующим и репаративным эффектом. В состав мази

включены раствор прополиса спиртовой, облепиховое масло, масло травы зверобоя, сок травы чистотела, винилин, ланолин и вазелин [50]. Технология получения заключается в расплавлении вазелина с добавлением к нему спиртового раствора прополиса до полного испарения спирта. В полученную смесь эмульгируют сок чистотела с использованием предварительно профильтрованного масла зверобоя, полученного путем экстракции, и винилина. Перемешивают полученную композицию до однородной консистенции.

Воробьевой О.А. разработан крем, обладающий противовоспалительным действием, состоящий из бетулина в масле семян тыквы [14]. Недостатком является сложность методов получения бетулина, что приводит к появлению дополнительных стадий очистки в технологической схеме. Технология создания крема комбинированного типа состоит в несколько этапов. На первом этапе получали эмульсионную часть: в водной фазе растворяли аллантоин, нипагин и глицерин, в тоже время при нагревании получали жировой компонент, состоящий из цетилстеарилового спирта, стеариновой кислоты цетеарет-25, глицерил стеарата и аскорбилпальмитата. Суспензионную часть готовят с использованием шаровой мельницы, в которой растирали бетулин и тимол при участии этанола, до удаления органического растворителя. После получения сухой массы, к ней добавляют тыквенной масло до образования суспензии. На последнем этапе смешивали полученные части до полной гомогенизации.

Часть авторов занимаются разработкой препаратов в основе, которых лежит стимуляция пролиферации клеток и ускорение процессов регенерации. Примером такого подхода служит изобретение Седова В.М. и соавторов, которое состоит из стерильного экстракта головного мозга человека на стадии внутриутробного развития в изотоническом растворе [49]. Для получения экстракт подвергают центрифугированию, отделяют супернатанат и для осаждения липидов добавляют к нему стептомицина сульфат. Затем повторно композицию вновь центрифугируют, затем подвергают стерилизации и лиофилизации с последующим нанесением на стерильную прокладку. Однако данное средство имеет сложную технологию для получения конечного продукта.

Вернером К. для ускорения регенерации кожи предложено использовать яичное масло высокой степени очистки [45]. Масло получают путем высушивания и измельчения яичного желтка до порошкообразного состояния. Затем проводят экстракцию жирорастворимым агентом с его последующей отгонкой до получения вязкого остатка. Смесь выдерживают не менее 34 часов с последующим отделением низковязкой фракции, что проводят путем центрифугирования. Полученный продукт смешивают с деминерализованной водой и нагревают смесь. Затем повторяют процесс получения, начиная с центрифугирования смеси и получение низковязкой фракции не менее 2 раз.

Авторами Щукиной О.Г., Юшковым Г.Г., Игуменьцевой В.В., Малышкиной Н.А. [54] был получен патент на мазь для лечения термических ожогов, в основе которой лежит композиция нутряного свиного жира и дигидрокверцетина. Данный состав помогает избежать образования струпа и рубцов. Технологическая схема получения заключается в следующем: предварительно профильтрованный нутряной свиной жир расплавляют на водяной бане, после чего к нему добавляют дигидрокверцетин. Полученную смесь перемешивают до получения однородной композиции бледно-желтого цвета и затем охлаждают.

Для очищения ран от некрозов используются ферментные препараты в виде мягких лекарственных форм. Коллективом авторов Левагина Г.М.; Карпова С.Ф.; Масычева В.И.; Федосова Л.К.; Христо С.А. разработан препарат, в основе которого лежат химически иммобилизованные бактериальные протеазы *Bacillus subtilis* [47]. Для получения мази в зависимости от концентрации берется требуемое количество протеаз из *Bacillus subtilis*, которые затем тщательно измельчают при добавлении глицерина, далее к полученной смеси добавляют хлоргексидина биклюконат при постоянном перемешивании. Затем композицию нагревают на водяной бане до температуры $37 \pm 3^\circ\text{C}$, к ней приливают, предварительно расплавленный ПЭГ 5000 и воду очищенную до требуемой массы. Смесь перемешивают до получения однородной консистенции.

В качестве основы для мягких лекарственных форм были синтезированы кремний- и кремний-титансодержащие глицерогидрогели, была проведена оценка их влияния на репаративные процессы и антибактериальную активность [68].

Глицерогидрогели на основе предлагаемых глицератов, получают следующим способом: к субстанции глицерата при температуре $87,5 \pm 7,5^\circ\text{C}$ при постоянном перемешивании добавляют воду и гелеобразующую добавку (электролит) до получения однородной гелелобразной консистенции.

Помимо лекарственных средств в комбустиологии широко применяются готовые перевязочные средства. Их основная функция – это защита ран, от инфицированности, повреждения. Совместное применение перевязочного средства и лекарственного препарата - приводит к усилению терапевтического эффекта [23]. В зависимости от лекарственного вещества в составе салфетки, выделяют различные способы ее изготовления (таблица 4).

Таблица 4 – Классификация перевязочных средств по способу введения лекарственного средства

Виды перевязочных средств по способу введения лекарственного вещества	Примеры перевязочного средства
Салфетка без лекарственного средства	Лекарственное средство не вводится, салфетка получается разрезанием полотна перевязочного материала (ГОСТ 16427-93)
Салфетка, пропитанная гидрофильным лекарственным средством	Наименование - салфетка инъекционная спиртовая одноразовая; регистрационное удостоверение - РЗН 2013/822
Салфетка, пропитанная гидрофобным лекарственным средством	Наименование - повязка атравматическая с восковым покрытием на основе нетканого или тканого материалов, стерильная, "Воскопран-Пов"; регистрационное удостоверение - ФСР 2007/01613
Салфетка, пропитанная смесью лекарственных средств	Наименование - повязка противоожоговые с лекарственными средствами стерильные Активтекс - ХФЛ с хлоргексидином, фурагином и лидокаином; регистрационное удостоверение - ФСР 2009/06479
Салфетка, пропитанная лекарственным средством растительного происхождения	Наименование - средство специальное перевязочное, мазевая повязка Branolind N (Бранолинд Н); регистрационное удостоверение - ФСЗ 2010/06063
Салфетка, пропитанная лекарственным средством биологического происхождения	Наименование - салфетка марлевая с лизоамидазой для лечения гнойных ран и ожогов

	с повышенной микробной обсемененностью, стерильная, "ЛИЗОАМИД"; регистрационное удостоверение - ФСР 2008/02115
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Типичная процедура для приготовления салфетки с лекарственным средством (рисунок 5).

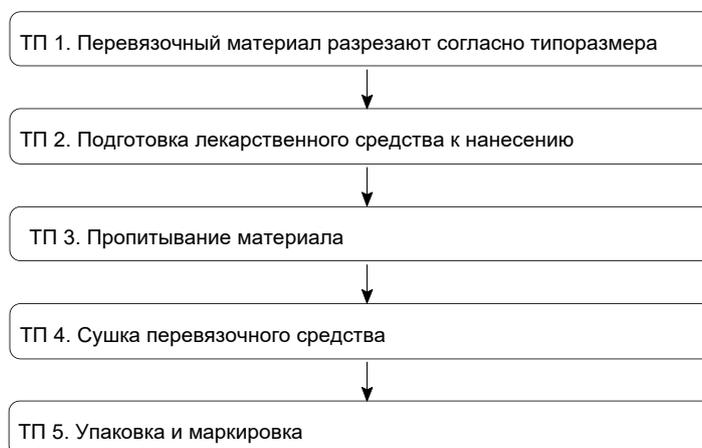


Рисунок 5. Технологическая схема этапов производства салфетки, пропитанной лекарственным веществом

Например, авторы [51] предлагают в качестве перевязочного средства использовать материал, состоящий из хлопчатобумажных нитей ($150-250 \text{ г/м}^2$) с перфорацией 1.5×1.5 мм. Для получения повязки, обладающей свойствами, способствующими заживлению ожоговой травмы, на нее наносятся водные растворы смеси полиэтиленгликолей, молекулярный вес которых от 200 до 2000, антисептических средств (хлоргексидина, фурагина, йодопирона, повидон-йода, хинозола или диоксидина), местноанестезирующего средства (лидокаина, дикаина, тримекаина или анилокаина). Для повышения сорбционной способности авторы предлагают использовать нетканое хлопковискозное полотно или распущенная целлюлоза.

Антонов С.Ф. с соавторами предлагают перевязочный материал, представляющий собой биосовместимую пленку, на которую нанесен гель из редкосшитого полимера хитозана полианионного гидроколлоида, который можно использовать при лечении трофических язв и различных типов ран, включая ожоги. Несмотря на все достоинства хитозана, его стоимость высока, вследствие получения из дорогостоящего сырья. Коллективом авторов предлагается трехкомпонентная повязка, где в качестве первого компонента представлен

текстильный материал, пропитанный бутолом, вторым компонентом является сорбционный слой из нетканого полотна, между этими слоями включен третий компонент – адгезивная рамка [44].

Для получения геля хитозан смешивают с полианионным гидроколлоидом, к которому предварительно добавлены стабилизатор и вспомогательные вещества. Гидроколлоид получают двумя способами: введение в гель сорбента полианионита тонкодисперсной структуры или путем синтеза между хитозаном и полионным полимером и получения водонерастворимого тонкодисперсного комплекса.

Многие исследователи также работают в направлении разработки раневых покрытий для лечения ожоговых травм, которые обладают рядом преимуществ перед другими методами – атравматичность, снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов [2]. К примеру, коллектив авторов Куранов, А. А. Сорокин А. В., Игнатов Е. Ю. [29] для лечения ожоговой травмы II-IIIa степени используют пенополиуретановые повязки, которые демонстрируют хорошие адгезивные и адсорбирующие свойства. Технология получения повязки заключается в следующем: пенистую массу быстрозастывающего пенополиуретана полимеризуют в результате чего она становится стерильной и нетоксичной.

В настоящее время очень важным является разработка многокомпонентных фармацевтических композиций, которые обладают антисептическими, местноанестезирующими и ранозаживляющими свойствами одновременно.

1.3. Наноконпоненты: типы, методы синтеза и технология создания лекарственных препаратов на их основе

Интенсивное развитие химической и медицинской наук открывает новые направления в области нанотехнологий. Синтез наночастиц вызвал новый толчок к развитию биологических и фармакологических исследований, в связи с тем, что наночастицы обладают новыми свойствами по сравнению с молекулами. Наночастица - это объект, который имеет размер 10^{-9} м. По своей сути наночастицы находятся в промежутке между атомами и молекулами. В настоящее время классификация наночастиц очень многообразна:

1. *Классификация магнитных наночастицы в биологических объектах.* Например, *чистые металлы* Ag, Cu, Au, Fe или их сплавы Ag- Au, *оксиды* ZnO, CuO, Fe₃O₄, *сульфиды* ZnS, CdS, PbS, *органической природы* фулереновая сажа.

2. *Классификация нано частиц в зависимости от размера и формы.* Например, *без размерные* - квантовые точки, *1-D измерение* пленки, покрытия, *2-D измерения* – наностержни, квантовые провода, *3D измерения* частицы, сферы.

3. *Классификация в зависимости от фазового состояния.* Однофазные - имеют упорядоченное расположение (кристаллиты), аморфные частицы. *Фазовые системы*, например, коллоидные растворы, аэрозоли.

Существуют разные методы синтеза наночастиц, отнести их можно к различным группам физические [106], химические [159] и биотехнологические методы [193]. Среди *химических* способов получения выделяют несколько методов. Метод *соосаждения из жидкой фазы*. Частицы сферического магнетита могут быть получены реакцией соли Fe (II), основания и слабого окислителя (нитратные ионы) в водных растворах [182]. Фаза и размер частиц зависят от концентрации катионов, присутствующих противоионов и pH раствора [110]. При помощи изменения pH и ионной силы можно контролировать средний размер частиц (от 15 до 2 нм) [85, 139, 192]. Суспензию наночастиц можно стабилизировать путем добавления анионных поверхностно-активных веществ в качестве диспергирующих агентов [145, 170]. Стабилизация также может быть достигнута путем покрытия поверхностей частиц белками [80, 91, 137], крахмалом [179], не ионными моющими средствами [170] или полиэлектролитами [184]. Другим методом является *двухфазный метод (микроэмульсионный)*. Микроэмульсия «вода-в-масле» состоит из капель воды нанометрового размера, диспергированных в масляной фазе и стабилизированных молекулами поверхностно-активных веществ на границе раздела вода / масло [107, 186, 187]. Поле, стабилизированное ПАВ обеспечивает эффект ограничивает рост и агрегацию частиц [185]. Основным преимуществом технологии обратной мицеллы или эмульсии является разнообразие наночастиц, которые могут быть получены путем изменения природы и количества поверхностно-активного вещества и со-поверхностно-

активного вещества, масляной фазы или реагирующих условий. *Золь-гель* метод или метод нанесения пленок основан на гидроксилации и конденсации молекулярных предшественников в растворе, порождающем «золь» наноразмерных частиц. Затем «золь» сушат или «загущают» путем удаления растворителя или при помощи химической реакции, чтобы получить трехмерную сеть оксидов металлов. Свойства геля очень сильно зависят от структуры, созданной во время стадии образования золя. В качестве растворителя чаще всего используют воду, но предшественники наночастиц также могут быть гидролизованы кислотой или основанием. Щелочь индуцирует образование коллоидного геля, тогда как кислота придает полимерную форму геля [169]. Эти реакции проводят при комнатной температуре; однако для получения конечного кристаллического состояния необходима дополнительная термообработка [144]. К параметрам, которые влияют на структуру и свойства геля, относятся растворитель, температура, характер, концентрация применяемых исходных веществ, pH и перемешивание [109, 180]. Магнитное упорядочение в золь-гелевой системе зависит от сформированных фаз и объемной доли частиц [187]. Другой группой методов являются *газовые/аэрозольные* фазовые методы. При пиролизе растворы трехвалентных солей и восстановителя в органическом растворителе распыляют в ряд реакторов; где коллоидная взвесь частиц твердых или жидких веществ конденсируется и растворитель испаряется. Полученный высушенный остаток состоит из частиц, размер которых зависит от начального размера исходных капелек. Маггемитовые частицы размером от 5 до 60 нм с различной формой были получены с использованием различных солей железа в спиртовом растворе [187]. Лазерный пиролиз металлоорганических предшественников наночастиц [85, 124] основан на резонансном взаимодействии между лазерными фотонами и по меньшей мере одним газообразным видом, реагентом или сенсibilизатором. Сенсibilизатор представляет собой агент переноса энергии, который возбуждается поглощением излучения углекислотного лазера и передает поглощенную энергию реакторам путем столкновения [85].

Биологические методы. Синтез наночастиц путем микробиологической инкубации может происходить как внутриклеточно, так и внеклеточно. Внутриклеточный синтез наночастиц требует дополнительных шагов, например, ультразвуковой обработки или реакции с соответствующими очистителями для выгрузки комбинированных наночастиц. Внеклеточное производство наночастиц имеет более широкое применение в оптоэлектронике, электронике, биоизображении и сенсорных технологиях. В результате этого многочисленные исследования были сосредоточены на внеклеточных методах смешивания наночастиц. Размер частиц и морфология зависят от нескольких физических и химических параметров, например, pH, времени инкубации, роста на свету или в темноте и состава культуральной среды. Биосинтез является, простым, недорогим и экологически чистым способом производства наночастиц железа [183], в котором растительные экстракты или продукты жизнедеятельности микроорганизмов с восстановительным потенциалом взаимодействуют с предшественниками железа при перемешивании. Основная реакция, связанная с этим процессом, заключается в восстановлении / окислении. Полученные наночастицы обычно демонстрируют хорошую биосовместимость [183, 185]. При биосинтезе наночастиц оксида железа можно использовать как железодефицитные бактерии, такие как *Geobacter metallireducens* [187], так и множество других возможностей. Одним из примеров является синтез фермента люмазинсинтазы (продуцируемой как грибами, так и бактериями), который служит в качестве биологического нанореактора, синтезируя наночастицы внутри матрицы капсида [177].

Также известны биологические методы, включающие восстановление ионов металлов во внеклеточном или внутриклеточном пространстве с помощью растительных экстрактов и микроорганизмов [103, 172]. Присутствующий в растительных экстрактах OX-RED [90] потенциал за счёт окисления органических веществ (фенолов, флавоноидов, терпеновых структур) способствует восстановлению металлов внутри клетки, их стабилизации, а дешевое растительное сырьё является очень важным фактором в фармацевтическом производстве.

Среди микроорганизмов большое значение получили прокариотические бактерии такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Plectonema boryanum*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae* [100, 175]. Бактерии способны производить неорганические материалы как внутри клетки, так в его внеклеточном пространстве, поэтому они могут рассматриваться как потенциальные производители наночастиц. Некоторые из них синтезируют магнитные частицы из слоя гипса и карбоната кальция, другие жизнеспособны только при высокой концентрации ионов металлов, производя, например, на природном сырье с частицами серебра, наночастицы серебра за счёт различных процессов окисления, комплексообразования, осаждения металлов [84].

Многие бактерии образуют специальные наночастицы кристаллической структуры, строго идентичные синтезируемым материалам. Например, бактерии *P. stutzeri* образуют магнитные наночастицы серебра, а другие сульфатовосстанавливающие бактерии- наночастицы палладия [127].

Для синтеза наночастиц, часто используются актиномицеты, то есть микроорганизмы, которые обладают свойствами грибов и бактерий. Например, *Thermomonospora* sp., синтезирует наночастицы золота вне клетки в присутствии ионов золота в щелочной среде [102].

Грибы также используются для синтеза наночастиц. Хотя это направление является новым направлением в синтезе наночастиц, доказано, что грибы выделяют большое количество белков, что приводит к повышению выхода синтезируемых наночастиц [158].

При использовании *физических методов* получения наночастиц используются разные подходы образования нано частиц: от большего размера к меньшему, и наоборот, от меньшего к большему. В первом случае используются микроскопические устройства с внешним управлением для того чтобы превратить более крупные объекты в более мелкие. Во втором случае наоборот, более мелкие объекты превращаются в более крупные.

Лазерная абляция - обычно это метод используется для удаления вещества с поверхности при помощи лазерного импульса. Если мощность лазера достаточно

низкая, то вещество испаряется или сублимируется в виде свободных молекул, атомов, ионов и над поверхностью образуются слабая плазма. Этот метод широко используется в аналитической химии при послойном анализе образцов. В случае образования наночастиц он позволяет получать растворы коллоидных наночастиц в различных растворителях. Наночастицы образуются при действии лазера на раствор погруженной объемной металлической пластины, с поверхности которой отделяются и переходят в коллоидное состояние частицы металла [123]. Этот метод имеет положительное значение, поскольку являются биологически экологически чистым, но имеет и недостаток, связи с тем, что требуется большой расход энергии для работы лазера и себестоимость таких нано частиц достаточно высока.

Газофазный синтез с конденсацией паров [128] широко используется для получения нанопорошков металлов и сплавов. В основе синтеза лежит конденсация их паров при определённой температуре в атмосфере инертного газа. Метод используется в нанотехнологиях для получения наночастиц Fe_3O_4 и $Fe@C$ (железо, покрытое углеродной оболочкой) в среде газа - носителя. Металл, в данном случае железо, разогревается высокочастотным магнитным полем до температуры в $2100^\circ C$, находясь в токе инертного газа-носителя, уносящего капли металла.

Пары железа теряют свою кинетическую энергию при столкновении с газом и конденсируются в более мелкие частицы. Эти частицы затем увеличиваются в размере за счёт броуновского столкновения с молекулами газа и в результате образуются наночастицы.

При этом к газу - носителю дополнительно примешивается кислород (для получения оксидных наночастиц) или смесь углеводородов (для получения наночастиц покрытых углеродной оболочкой). Полученные частицы имеют относительно небольшое распределение по размерам и свойствам, что позволяет применять их в самых различных областях.

Другим физическим методом получения ионных наночастиц является *ионное распыление* [181], которое заключается в эмиссии атомов с поверхности твердого тела при бомбардировке тяжёлыми заряженными или нейтральными частицами. Метод широко используется при формировании высокой концентрации ионов

серебра на поверхности силикатных стекол. Путём ионного обмена происходит замена ионов натрия на ионы серебра и формирование слоя наночастиц серебра в ионообменном пространстве, что является очень важным при формировании оптического волновода [73].

Гидротермальный и сольватотермический синтез [171] заключается в использовании для синтеза наночастиц систем сверхкритическая жидкость – растворитель. Гидротермальный метод происходит в водном растворе выше температуры кипения воды, а сольватотермический проводится в органических растворителях при температурах (200 и 300 °C) выше их точки кипения. Как правило, такие реакции проводят в специальном коллекторе или контейнере или в автоклаве высокого давления в условиях до критической и сверхкритической подачи растворителя.

То есть в сольватотермическом методе исследуемое вещество растворяется в растворителе и помещается в коллектор, куда подаётся углекислый газ при определённой температуре 31 °C и давлении 72,8 атмосфер. Углекислый газ распыляется через сопло или капилляр с большой скоростью в коллектор с атмосферным давлением и постепенно создается высокое пересыщение, которое приводит к образованию множества центров кристаллизации-наночастиц. Примером синтеза таким методом являются нанокристаллы титана (TiO₂), который синтезирован в смеси растворителей фтористого водорода и изопропанола [87].

Достоинство методов в относительной простоте аппаратного оформления и возможности синтезировать наночастицы строго определенного размера. Однако из-за низкой растворимости некоторых соединений и полимеров в сверхкритическом CO₂ требуется большой расход растворителя и возрастает себестоимость продукта.

Каждый описанный ранее метод имеет свои преимущества и недостатки (таблица 5). Хотя физические методы легко выполнить, однако трудно контролировать размер частиц и требуется дорогостоящее оборудование. Для химических методов недостатками являются сложность и трудоемкость методов: поддержание высокой температуры и давления. Также множество факторов влияет

на размер частиц, например, увеличение скорости смешивания, температуры, и соотношение реагентов. С другой стороны, микробные методы обеспечивают низкую стоимость, воспроизводимость, высокий выход и масштабируемость, но требуют много времени.

Таблица 5 – Методы синтеза наночастиц

№	Метод	Название метода	Получаемые наночастицы	Преимущества	Недостатки	Ссылки
1	Химические	Золь-гель метод	Сферы, искривленные сферы, пористые и непористые сферы или иглы	Соотношение сторон, точно контролируемое по размеру и внутренней структуре	Высокая проницаемость, низкая износостойкость	[151]
		Химическое соосаждение	Сферы	Простой и эффективный	Не подходит для синтеза высокоточного стехиометрического состава	[122]
		Газовые/аэрозольные фазовые методы	Мезопористые монокристаллы и мелкие частицы, октаэдрические клетки	Получение большого объема продукции	Требуется очень высокая температура	[147]
		Двухфазный метод (микроэмульсионный)	Мезопористые монокристаллы, удлиненные искривленные нанотрубки	Никаких органических растворителей и эффективный контроль размера частиц	Требуется высокая температура и критическое давление	[188]
2	Биологические	Микробиологическая инкубация (внутриклеточная и внеклеточная)	Маленькие тромбоциты, сферические или стержнеобразные сферы, искривленные сферы	Хорошая воспроизводимость и масштабируемость, высокая производительность и низкая стоимость	Медленный и трудоемкий метод	[162]
3	Физические	Метод газозольного синтеза	Сферы и искривленные сферы	Простота выполнения	Сложности с контролем размера частиц	[114]
		Электронно-пучковая литография	Сферы и стержни	Хорошо контролируемое расстояние между частицами	Требуется дорогое и высокотехнологичное оборудование	[146]

Помимо синтеза наночастиц очень важным являются способы доставки наночастиц.

Доставка нано частиц в место лечения. При разработке лекарственного препарата очень важным является доставка лекарственных средств в место лечения. Исследования трансдермальной доставки лекарственных средств и проникновения через кожу показывают, что существует множество факторов

влияющих на проникновение молекул лекарственного средства. Это место применения, физико-химические свойства проникающей молекулы, её механизм доставки. Естественно, что определяющим фактором в большинстве случаев является размер частиц.

Было определено, что только те наночастицы и/или наноматериалы, размер которых находится в диапазоне 6-7 до 36 нм проникают через мембрану клетки преодолев липидные трансэпидермальные и трансфолликулярные пути, абсорбируясь через водные поры. Молекулы ЛС имеющие большие размеры (10 000-210 000 нм) не всегда проходят внутрь. Наноматериалы с размерами частиц ниже 1 нм могут свободно диффундировать между внешней и внутренней поверхностями мембраны. В научной литературе суффикс «нано» используется в его нанотехнологическом значении если размер частицы не превышает 100 нм [160].

На механизм трансмембранного транспорта помимо размера частиц влияет их способность к деформации, поверхностные заряды, свойства транспортных проникающих агентов [97].

Способствовать трансмембранному переносу ЛС могут многие вещества – усилители и целые транспортные структуры.

Транспортные структуры, переносящие наночастицы.

Данная категория транспортных структур наночастиц представлена наиболее широко. Рассмотрим более подробно транспортные структуры (ТС) переносящие наночастицы в таблице 46 Приложение Б. Она включает липосомы, ниосомы, этосомы, и трансферсомы. Все эти частицы, как можно полагать, принадлежат к семейству липидных везикул, начиная с ниосом, этосомов и трансферсомов и были разработаны, чтобы повысить качество некоторых особенностей липосом и для улучшения проникновения через кожу молекул [111, 120, 132, 148]. Ниосомы были разработаны с целью повышения стабильности липосом [112, 132]. Этосомы были разработаны для проникновения в кожу за счет повышения эластичности липидных везикул [129, 132, 148]. Наконец, трансферсомы (ультрадеформируемые везикулы) обеспечивают эластичность везикулы и способность к деформации [99, 108, 148].

В настоящее время большое внимание уделяется разработке направления регенеративной медицины. Существуют различные типы наночастиц металлов, таких серебро, железо, медь, золото или их оксидов, которые могут быть использованы для заживления ран. Серебряные наночастицы, а также серебро доказали свою антимикробную активность против широкого спектра микробов, включая грибы, различные типы бактерий, дрожжей и даже вирусов [173], уменьшая или предотвращая раневую инфекцию. Серебро обладает противовоспалительными свойствами [156] и минимизирует продукцию активных форм кислорода в зависимости от размера и концентрации наночастиц [197]. Сообщалось также, что НЧ серебра улучшают эластичные свойства восстановленной кожи, влияя на выравнивание коллагена [157].

Помимо серебра, также были исследованы НЧ оксида железа для заживления ран [149]. Конъюгированные с тромбином наночастицы γ - Fe_2O_3 ускоряли процесс ранозаживления за счет относительного улучшения прочности кожи и уменьшения рубцевания швов [121]. «Метаболизируемые» наночастицы оксида железа, стабилизированные лимонной кислотой, пептизированные гидроскидом аммония, также были протестированы как новый шовный материал для восстановления кожи на спине путем защиты органов, которые обеспечивали ускорение гемостаза [166]/

Наночастицы меди индуцируют провоспалительные медиаторы, которые усиливают образование микроорганизмов [119]. Сочетание данного типа наночастиц с мазью на основе метилцеллюлозы наносят на раневую поверхность мышей [203]. Авторы также исследовали влияние размера наночастиц и содержания кристаллической меди на заживление ран. Наибольшее заживление раны первичным натяжением было обнаружено для наночастиц с наибольшими размерами (100-119 нм), тогда как самая высокая регенерирующая активность (51,7%) была обнаружена для наночастиц (119 нм) с самым низким содержанием кристаллической меди (0,5%). Два других образца, содержащих 96 и 94% кристаллической меди, также ускорили заживление ран на 44,8 и 37,9% соответственно.

Наночастиц золота применяются в качестве диагностического и визуализирующего инструментов, противоопухолевых агентов, систем доставки лекарств, используются для фототермической и фотодинамической терапии [118, 142]. Сочетание НЧ золота и антиоксидантов галлат эпигаллокатехином и альфа-липоевой кислотой способно модулировать две фазы заживления ран: воспалительную и ангиогенез. Они происходят на молекулярном уровне в диабетических ранах мышей. Были выявлены проангиогенные свойства монокристаллов *in vitro* и *in vivo* для биосинтезированных золотых наночастиц [101]. Антиоксидантная активность НЧ золота происходит путем управления процессом образования активных форм кислорода (перекись водорода и супероксидный анион) [92].

Отечественные ученые также работают с разными типами наночастиц, которые могут ускорять процесс ранозаживления. Автором Бабушкиной И.В. было проведено исследования возможности применения наночастиц меди, железа и цинка для лечения гнойных ран. В результате было выявлено, что наилучшие характеристики демонстрируют наноконпоненты меди в изотоническом растворе [4]. Также разработан раствор комплекса наночастицы меди-хитозан в гидрогеле, который обладает ранозаживляющим и антисептическим действием [56]. Коллектив авторов [66] предлагает для лечения полнослойной кожной раны комплекс наночастиц цинка-хитозан, для повышения показателей скорости репаративной регенерации и купирования процесса воспаления. Кроме того, Букина Ю. А. и Сергеева Е. А. предлагают использовать наночастицы серебра при производстве антисептических перевязочных материалов, для применения в бытовых условиях [9].

В результате можно сделать вывод, что преимуществами наночастиц металлов и их оксидов является возможность их применяя в области ухода за раной, включая снижение / профилактику инфекции, индуцированное миграции клеток, необходимых для ангиогенеза или более быстрого ранозаживления. Однако использование наночастиц из металла и оксида металла в медицине вызывает опасения, связанные с безопасностью наночастиц металла и оксида металла для

окружающей среды, и живых систем. Исследователи [138] предупреждают, что при местном лечении ожогов и ран, что токсичность имеет корреляцию с размером НЧ серебра. Жизнеспособность нормальных человеческих дермальных фибробластов имеет сильную корреляцию с размером наночастиц. Наночастицы серебра небольшого размера (4,7 нм) были намного более цитотоксичными, чем большие НЧ (42 нм). Кроме того, небольшие наночастицы вызывали окислительный стресс и сниженный уровень глутатиона [138]. Токсичность различных наночастиц тестировали на клетках кожи мышей по сравнению с наночастицами, покрытыми триглицеридом. Покрытие увеличило биосовместимость наночастиц, активность метаболизма клеток, уровень АТФ и снижение генерации активных форм кислорода. Известно, что наночастицы металлов более токсичными, чем наночастицы оксида металла [142]. И в этом случае предпочтение необходимо отдавать последним.

В связи с этим очень важным, является разработка лекарственных форм, содержащих наночастицы металлов, лекарственные формы, которых бы обеспечивали адресное высвобождение наночастицы в течение продолжительного времени.

Заключение к главе 1

Известно, что ожоговые травмы по виду поражающего фактора делятся на химические, термические, радиационные, электрические. Существует классификация по степени глубины ожога, в соответствии с которой происходит повреждение разных слоев эпидермиса. Выделяется несколько подходов к терапии ожоговой травмы. Большое внимание уделяется разработке новых противоожоговых лекарственных форм для наружного применения в соответствии со стандартами лечения: растворы, мягкие лекарственные формы (на основе лекарственного растительного сырья, бактерий) и перевязочные средства, в том числе раневые покрытия пропитанные, лекарственными средствами. Работы изучались по нескольким направлениям разработки композиций обладающих антисептическим, обезболивающим и противовоспалительным действием с одной стороны и с другой стороны составы, обладающие способностью к

стимулированию пролиферации клеток и регенерации тканей. Однако направление по созданию многокомпонентных лекарственных форм изучено недостаточно.

Выделяются разные подходы к терапии ожоговой травмы: Вследствие этого появляется потребность в различных лекарственных формах.

В результате анализа литературных данных было показано, что большое внимание в настоящее время уделяется лекарственным формам с наночастицами (меди, никеля, железа и других), в том числе для лечения ожоговой травмы, например, в составе гидрогелей, и перевязочных средств, которые содержат в своем составе наноконпоненты. Их использование в качестве компонентов лекарственных средств позволит создать новый класс препаратов, за счет процесса высвобождения ЛП, оказываемого лечебного эффекта, а также их способности быть транспортными структурами для лекарственных средств, что позволяет расширить спектр их использования и свидетельствует о современности проводимого научного исследования.

В связи с этим возникает необходимость в исследовании технологических подходов и современных методов стандартизации, вновь создаваемых лекарственных форм, для их дальнейшего использования на отечественном фармацевтическом рынке, что будет способствовать решению поставленной правительством РФ задачи по импортозамещению.

Результаты проведенных исследований (Глава 1) отражены в публикации:

1. Самкова И.А. Технологические аспекты создания лекарственных средств и медицинских изделий для применения в комбустиологии: Монография / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, // Екатеринбург: УГМУ, 2019. - 151 с. ISBN 978-5-89895-927-2.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

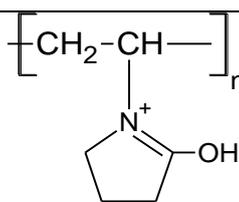
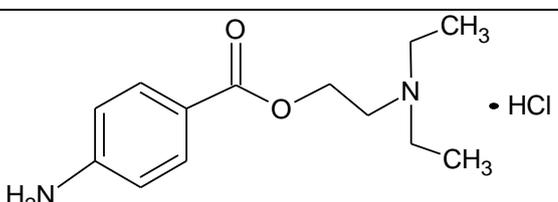
В экспериментальных исследованиях использовались субстанции и вспомогательные вещества, полученные от заводов-изготовителей, имеющие документы, подтверждающие качество и соответствующие требованиям НД (ГФ, ГОСТы, ОСТы, ТУ).

2.1. Объекты исследования, вспомогательные вещества, реактивы, оборудование, составы питательных сред и экспериментальные животные

2.1.1. Основные объекты:

В качестве основных объектов исследования были использованы соединения, представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Основные объекты исследования

№	Название объекта исследования	Формула	Нормативный документ
1	Поливинилпирролидон средне молекулярный медицинский 35000±5000		Р N002602/01-290411
2	Йод	I ₂	ФС.2.2.0007.15
3	Новокаин		ФС 42-0265-07
4	Наночастицы оксида железа	Fe ₃ O ₄	ГОСТ Р 56748.1-2015 ГОСТ Р 57909-2017
5	Наночастицы железа, покрытые углеродом	Fe@C	ГОСТ Р 56748.1-2015 ГОСТ Р 57909-2017

2.1.2. Вспомогательные вещества и реактивы

Вспомогательные вещества, которые были использованы в работе приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Вспомогательные объекты исследования

№	Название вспомогательного объекта исследования	Нормативный документ
1.	ПЭГ 400	ТУ 2483-007-71150986-2006
2.	ПЭГ 1000	ТУ 2483-007-71150986-2006
3.	Натрий-карбоксиметил-целлюлоза (Na-КМЦ)	ТУ 2231-001-68373646-2010
4.	Спирт этиловый 95%	ФС.2.1.0036.15
5.	Вода очищенная	ФС.2.2.0020.15

Реактивы:

- 0,1 М раствор натрия тиосульфата (ОФС.1.3.0002.15)
- Крахмала раствор 1 % (ОФС.1.3.0001.15)
- b-Нафтола щелочной раствор 5 % (ОФС.1.3.0001.15)
- Серебра нитрата реактив (ОФС.1.3.0001.15)
- Глицерин (ОФС.1.3.0001.15)
- Тальк (ФС.2.2.0017.15)

2.1.3. Оборудование

Оборудование, задействованное при проведении экспериментальной части представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Оборудование

Прибор	Марка
Спектрофотометр	СФ-2000
Лабораторные аналитические весы	СЕ-224С
Верхнеприводная мешалка	ИКА "RW 16 basic"
pH-метр/милливольтметр портативный	PH-410
Сушильный шкаф	ШС – 0,25-60
Рефрактометр	Abbe Atago DR-A1
Вискозиметр	ВПЖ-2 0,56
Мешалка магнитная с подогревом	ИКА С-MAG HS 7
Бюретки без крана, с оливой	Бюретка 1-3-2-25-0,1
Пипетка градуированная	тип 3
Колба плоскодонная с цилиндрической горловиной	П-2-100-22
Пробирка Видаля	ПВБ2-10-80
Пробирка центрифужная градуированная	ПЦГ-1-10-0,2

Стакан высокий с делениями и носиком	В-1-800
Стакан высокий с делениями и носиком	В-1-50
УЗ-генератор, с титановым активатором погружного типа.	УЗГ 0.4
Плита нагревательная	DB-1A

2.1.4. Составы питательных сред и экспериментальные животные

Микробиологическое исследование. Для теста использовались стеклянные чашки Петри размером 2x10 см с питательными средами (таблица 9). Тест проводился в соответствии с ОФС.1.2.4.0010.15.

Таблица 9 – Составы, использованных питательных сред

Микроорганизм	Среда
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Мясопептонный бульон – 100 мл Агар-агар – 20 г
<i>Staphylococcus aureus</i>	Мясопептонный бульон – 100 мл Агар-агар – 20 г
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Мясопептонный бульон – 100 мл Агар-агар – 20 г
<i>Proteus mirabilis</i>	Мясопептонный бульон – 100 мл Агар-агар – 20 г
<i>Corynebacterium</i>	Панкреатический гидролизат кильки – 30,6 Натрия хлорид – 5 г D-глюкоза – 15 г Водный голубой – 0,25 г Натрий углекислый – 0,4 г Агар-агар – 8 г Вода очищенная, до 1000 мл

С питательной среды высеивают колонии тест-микроорганизмов, с последующей инкубацией (18-20 ч) при температуре $36\pm 1^\circ\text{C}$. Затем следуют методике ОФС.1.2.4.0010.15.

Фармакологическое исследование. В качестве экспериментальных животных были выбраны - 54 половозрелых крыс-альбиносов (самцов и самок) массой 212-380 г. Животные, получаемые из питомника, прошли двухнедельный карантин и содержались в стандартных условиях вивария по 6 особей в клетках. Экспериментальное исследование выполняли в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными [60].

2.2. Методы исследования

Используемые методы исследования можно разделить на следующие группы: организационно-управленческие методы, физико-химические и биофармацевтические методы.

В настоящем исследовании были использованы физические, физико-химические, химические методы, технологические методы, фармакологические методы, микробиологические методы, статистическая обработка результатов,

2.2.1. Организационно-управленческие методы

Контент-анализ. Контент-анализ (от англ, *contens* — содержание) — качественно-количественный метод анализа массивов документов с целью выявления тенденций в них отраженных. Особенность его состоит в том, что он позволяет показать конъюнктуру и качественные характеристики фармацевтического рынка [59]. Алгоритм проведения анализа представлен в приложении В.

Социологическое исследование. Социологическое исследование — это систематическое изучение социальных объектов, отношений и процессов с целью выявления причинно-следственных отношений общественной жизни на основе теорий, методов и процедур, принятых в социологии.

Социологический опрос — это метод получения первичной социологической информации, основанный на непосредственной или опосредованной связи между исследователем и респондентом с целью получения от последнего необходимых данных в форме ответов на поставленные вопросы [70]. Подробная методика социологического исследования представлена в приложении В.

Основным подходом, принятым в работе, является логико-ситуационный подход, который предполагает четкое определение цели, задач, решаемых проблем, выделение ключевых элементов. Основные этапы подхода:

- Определение объекта и предмета исследования.
- Анализ проблемы и постановка цели и задач.
- Разработка концепции новых антисептических форм в комбустиологии.

- Разработка модели исследования.
- Создание новых антисептических форм.

2.2.2. Физико-химические методы

Степень сыпучести порошков (для субстанции). Проводится в соответствии ОФС 1.4.2.0016.15 в 5 параллелях для субстанции.

ИК-спектроскопия (для субстанции). Для регистрации спектров полимерных комплексов ПВП был использован Инфракрасный Фурье спектрометр BrukerAlpha. Для анализа комплексов использовали приставку однократного горизонтального наружного полного внутреннего отражения (Есо-ART) с кристаллом ZnSe (область прозрачности 0,5-20 мкм, показатель преломления $n = 2.42$). Параметры записи спектров: диапазон 4000- 400 см^{-1} , разрешение 1 см^{-1} .

Управление прибором и обработку спектров осуществляли с помощью программы OPUS 7.2.139.1294. Интерпретацию спектров проводили с использованием литературных данных описанных в [12, 57]. Получение спектров проводили по следующей процедуре: первоначально регистрировали эталонные ИК-спектры. Образец в виде порошка помещали на кристалл, прижимной винт приближали к зоне с кристаллом и медленно и равномерно опускали его для создания требуемого давления на образец. Затем снимали интерферограмму с пробой. Отношение их Фурье образов давало спектр пропускания пробы.

Потенциометрическое определение рН. Прямое потенциометрическое определение осуществляли в соответствии с требованиями статьи ОФС.1.2.1.0004.15 Ионметрия с помощью прибора рН-метра/милливольтметра портативного рН410. В ходе эксперимента фиксировали значения рН водных растворов. Для мягкой лекарственной формы и перевязочного материала в качестве объекта были использованы их водные извлечения.

Приготовление водного извлечения из мази: 0,1г мягкой лекарственной формы помещали в сухой химический стакан, прибавляли воду очищенную (10 мл), тщательно перемешивали до полного растворения.

Приготовления водного извлечения салфетки. Перевязочный материал помещали на дно сухого химического стакана, добавляли 10 мл воды очищенной и настаивали в течение 15 минут перед измерением.

Определение капиллярности для салфетки. Проводили в соответствии с ГОСТ 3816-81.

Определение поверхностной плотности ткани для салфетки. Проводили в соответствии с ГОСТ 29104.1-91.

Определение поглощательной способности для салфетки. Брали салфетку, размером 10*10см, взвешивали на электронных весах. Потом заливали образец водой очищенной. Через 60 минут вынимали образец и давали воде стечь, подвешивая материал на штатив. Потом перевязочный материал вновь взвешивали на электронных весах, после взвешивания находят массу поглощенной воды образцом [76].

Определение проводим по формуле ().

$$K = \frac{n}{m} (1), \text{ где}$$

n-масса поглощенной воды образцом, в граммах;

m-масса образца, в граммах.

Определение устойчивости окраски по степени окрашивания для салфетки. Оценивалась путем визуального осмотра в соответствии с ГОСТ ISO 105-A01-2013.

Растворимость для субстанции. Для определения показателя растворимость испытания проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость.

Определение размера частиц (для субстанции). Определение размера частиц проводили согласно требованиям ОФС.1.2.1.0009.15 Оптическая микроскопия.

Определение подлинности. В основе методов контроля качества готовых лекарственных форм лежит процесс образования нерастворимых в воде соединений. В качестве аналитического эффекта используют характер осадка, его окраску или растворимость.

Приготовления исследуемого раствора для субстанции «Новокомб»: 0,1 г вещества растворяли в 10 мл воды. Затем в сухой стакан отбирали 3 мл полученного раствора и добавляли реактивы в соответствии с методом.

Приготовления исследуемого раствора лекарственной формы раствор «Новокомб 10%»: в сухой стакан помещали 3 мл раствора и добавляли реактивы в соответствии с методом.

Приготовления исследуемого раствора для мягкой лекарственной формы «Новокомб – 50%»: 0,1 г мази помещали в стакан, прибавляли 10 мл воды. Затем в другой стакан отбирали 3 мл полученного раствора и добавляли реактивы в соответствии с методом.

Для мазей, содержащих в своем составе наночастицы Fe@C исходный раствор предварительно подвергают центрифугированию и затем отбирают надосадочную жидкость для дальнейшего анализа.

Обнаружение йода. К 1 мл раствора добавляем 1 мл с натрия тиосульфатом – происходит обесцвечивание раствора (таблица 10).

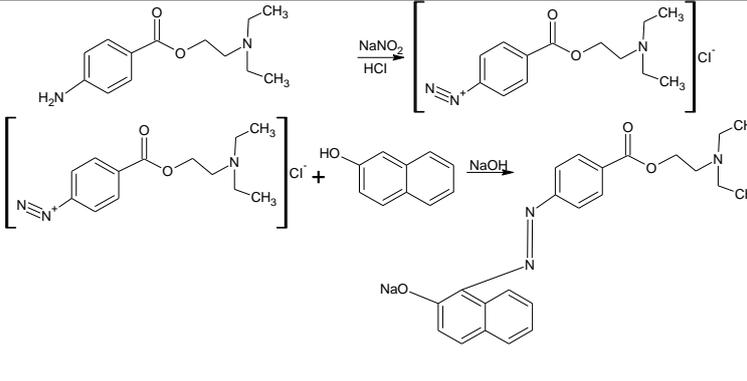
Определение хлорид ионов новокаина гидрохлорида. К двум мл раствора, полученному после определения йода, добавляем 1 мл нитрата серебра, происходит выпадение белого осадка (таблица 10).

Образование азокрасителя для обнаружения новокаина гидрохлорида. К двум миллилитрам раствора, полученном после определения йода добавляем 1 мл с β-нафтолом – появляется оранжевое окрашивание (таблица 10).

Образование ПВП. К двум миллилитрам раствора, полученном после определения йода добавляем 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 2 мл раствора калия дихромата – появляется оранжево-желтый осадок (таблица 10).

Таблица 10 - Качественные реакции

Реакция	Химическое уравнение	Аналитический эффект
Реакция обнаружения ПВП	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 \right]_n \xrightarrow{\text{HCl, K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}}{\text{CH}} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \right]_n$	Оранжево-желтый осадок

Реакция обнаружения йода с натрия тиосульфатом	$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$	Появление светло-желтой неизменяющейся окраски
Реакция обнаружения хлорид-ионов.	$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl \downarrow + NO_3^-$	Выпадение белого осадка, а затем желтого (что свидетельствует о суммарном определении хлоридов и йодидов)
Реакция образования азокрасителя для определения новокаина		Красно-оранжевая окраска

Методы определения примесей. (Таблица 47, Приложение Г)

Прямое спектрофотометрическое определение новокаина гидрохлорида в субстанции, мазах и салфетке. Электронные спектры и оптическую плотность растворов регистрировали на спектрофотометре СФ-2000-02 (Россия) в кюветах с толщиной слоя 1 см, применяя в качестве контрольного раствора воду. Оптическую плотность измеряли при 290 нм.

Приготовление испытуемого раствора для субстанции: точную навеску массой 0,1 г растворяли в 10 мл воды очищенной (раствор А). Отбирали 2 мл раствора А и переносили в колбу вместимостью 500 мл и доводили водой очищенной до метки. Содержание новокаина в субстанции определяли по формуле (2):

$$W, \% = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot 100\%}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot V_{\text{ал}} \cdot m_{\text{нав}} \cdot 100} \quad (2), \text{ где}$$

А – оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 290 нм

V1 – объем первой колбы, мл

V2 – объем второй колбы, мл

Vал – объем аликвоты, мл

l – толщина кюветы, см

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, г.

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения

Приготовление испытуемого раствора для мази: точную навеску массой 0,1 г растворяли в 10 мл воды очищенной (раствор А). Затем раствор А количественно переносили в колбу вместимостью 500 мл и доводили водой очищенной до метки. Содержание новокаина в мази определяли по формуле (3):

$$W, \text{ г} = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot V_{\text{ал}} \cdot m_{\text{нав}} \cdot 100} \quad (3), \text{ где}$$

P – масса лекарственной формы, г

Приготовление испытуемого раствора для салфетки: готовый перевязочный материал, размером 10x10 см, вымачивают в 20 мл воды очищенной, затем количественно переносят в колбу на 250 мл и доводят водой очищенной до метки. Из полученного раствора берут аликвоту объемом 5 мл, помещают в колбу на 50 мл и доводят водой очищенной до метки. Содержание новокаина в салфетке определяли по формуле (4):

$$W, \% = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot S}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot V_{\text{ал}} \cdot S_{\text{нав}} \cdot 100} \quad (4), \text{ где}$$

S – площадь салфетки, см^2

$S_{\text{нав}}$ – площадь салфетки, взятая для анализа, см^2 .

Приготовление раствора новокаина гидрохлорида для определения удельного показателя поглощения. Около 0,1 г (точная навеска) прокаина гидрохлорида помещали в мерную колбу объемом 100 мл, растворяли в небольшом количестве воды очищенной и затем доводили до метки этим же растворителем. Отбирали аликвоту 0,6 мл при помощи мерной пипетки и переносили в колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки водой очищенной и перемешивали.

Удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) раствора новокаина рассчитывали по формуле (5):

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot l} \quad (5), \text{ где}$$

A – оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 290 нм

l – толщина кюветы, см

C – концентрация исследуемого раствора %, рассчитанная по формуле (6):

$$C\% = \frac{m_{\text{нав}} * V_{\text{ал}} * 100}{V_1 * V_2} \quad (6), \text{ где}$$

V_1 – объем первой колбы, мл

V_2 – объем второй колбы, мл

$V_{\text{ал}}$ – объем аликвоты, мл

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, г.

Применение метода Фирордта в спектрофотометрии новокаина гидрохлорид в растворе для наружного применения. Методика приготовления исследуемого раствора: 10 мл раствора «Новокомб 10%» помещали в коническую колбу вместимостью 250 мл, доводили водой очищенной до метки. Затем отбирали аликвоту объемом 5 мл и помещали в колбу вместимостью 50 мл. Объем доводили до метки тем же растворителем.

Методика приготовления стандартного раствора: около 0,01 г новокаина (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводили водой до метки. Затем отбирали аликвоту объемом 5 мл и помещали в колбу вместимостью 50 мл. Объем во второй колбе доводили водой очищенной до метки. Содержание новокаина в растворе определяли по формуле):

$$W, \text{ г} = \frac{A^{\lambda_2} - ((1-n) * A^{\lambda_3}) - n * A^{\lambda_1} * m_{\text{st}}}{(K_{\text{st}}^{\lambda_2} - ((1-n) * K_{\text{st}}^{\lambda_3}) - n * K_{\text{st}}^{\lambda_1}) * m_{\text{Новокомба}}} \quad (7), \text{ где}$$

$A^{\lambda_1}, A^{\lambda_2}, A^{\lambda_3}$ — оптические плотности исследуемого раствора при длинах волн $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ соответственно;

$K_{\text{st}}^{\lambda_1}, K_{\text{st}}^{\lambda_2}, K_{\text{st}}^{\lambda_3}$ — оптические плотности стандартного раствора при длинах волн $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ соответственно;

Длины волн, при которых следует проводить измерения оптической плотности, выбирают по спектрам поглощения веществ А (Новокомб), составили λ_1 – [244,5-246,5] нм, λ_2 , - [287,5-291,5] нм, λ_3 – [330-337] нм и В (новокаин) λ_1 – [240,5-243] нм, λ_2 , - [288,5-291] нм, λ_3 – [330-342] нм соответственно рисунку 6.

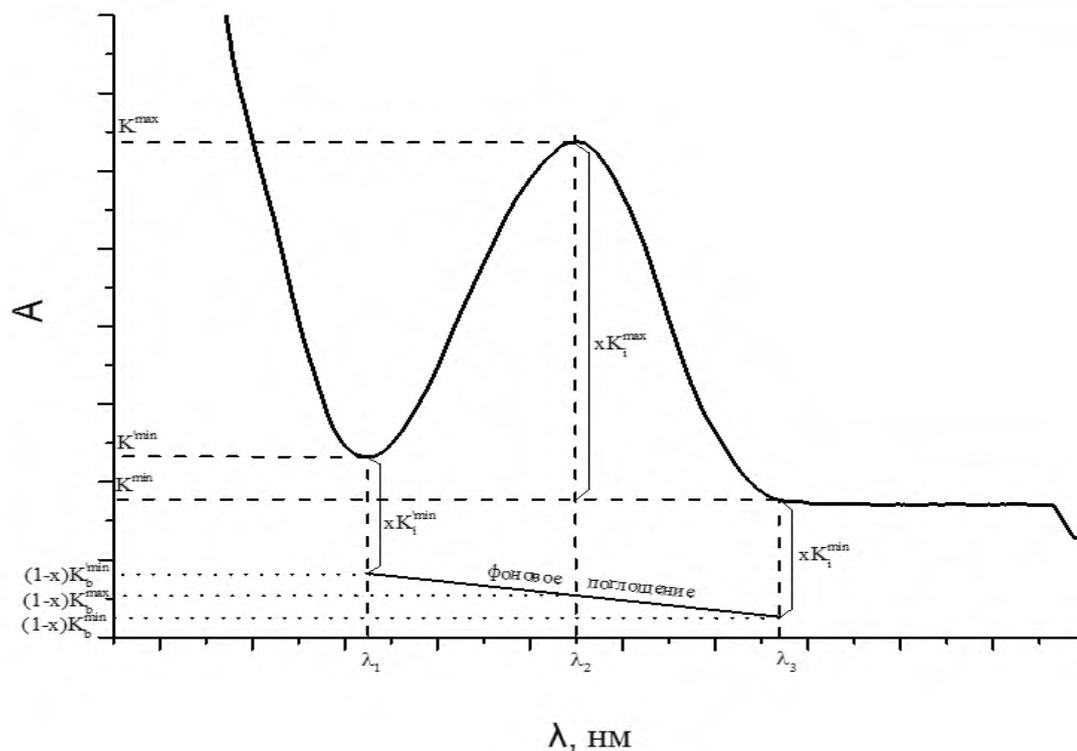


Рисунок 6. Типичный УФ-спектр поглощения субстанции Новокомб

Титриметрический анализ для определения йода в субстанции, лекарственных формах и салфетке. В настоящей работе были использованы окислительно-восстановительные методы для определения йода.

Приготовление испытуемого раствора для субстанции. Испытание проводили следующим образом: 0,1 г (точную навеску) фармацевтической композиции, растворенную в 1 мл спирта, титровали раствором натрия тиосульфата с концентрацией 0,01 моль/л до обесцвечивания раствора, содержащегося в нем йода, в присутствии индикатора - крахмала. Уравнения реакции, происходящие в растворе можно выразить следующей схемой:

Затем по формуле (8) рассчитываем содержание йода ($W, \% I_2$) в процентах.

$$W\%_{I_2} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 100\%}{m_{\text{нав}}} \quad (8), \text{ где}$$

V – это объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл.

T – титр йода, или количество граммов йода, соответствующее 1 мл раствора натрия тиосульфата г/мл;

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, г

Приготовление испытуемого раствора для лекарственной формы – раствор «Новокомб – 10%». Испытание проводили следующим образом: 1 мл раствора, титровали раствором натрия тиосульфата с концентрацией 0,01 моль/л до обесцвечивания раствора, содержащегося в нем йода, в присутствии индикатора - крахмала.

Затем по формуле (9) рассчитываем содержание йода (W , г I_2) в граммах.

$$W, \text{ г } I_2 = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{m_{\text{нав}}} \quad (9), \text{ где}$$

V – это объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл.

T – титр йода, или количество граммов йода, соответствующее 1 мл раствора натрия тиосульфата г/мл;

P – объем лекарственной формы, мл

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, мл.

Приготовление испытуемого раствора для лекарственной формы – мазь «Новокомб – 50%». Испытание проводили следующим образом: 0,1 г (точная навеска) мази помещали в стакан и прибавляли 4 мл воды очищенной и перемешивали до полного растворения в течение 5 минут. Затем добавляли несколько капель (2-3) раствора крахмала и титровали раствором натрия тиосульфата с концентрацией 0,01 моль/л до обесцвечивания раствора. Затем по формуле (10) рассчитываем содержание йода (W , г I_2) в граммах.

$$W, \text{ г } I_2 = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{m_{\text{нав}}} \quad (10), \text{ где}$$

V – это объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл.

T – титр йода, или количество граммов йода, соответствующее 1 мл раствора натрия тиосульфата г/мл;

P – объем лекарственной формы, г

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, г.

Приготовление испытуемого раствора для лекарственной формы – мазь «Новокомб – 50%» с содержанием наночастиц Fe@C. Пробоподготовка для титрования проходила двумя путями. Для мягкой лекарственной формы, содержащей в своем составе наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой, точную навеску мази массой 0,1 г помещали в стакан и растворяли в 4 мл воды, а затем образцы центрифугировали в течение 15 минут, после чего проводили отбор 2 мл надосадочной жидкости. Для мази, содержащей в своем составе наноконпоненты оксида железа, пробоподготовку проводили без последующего использования центрифуги вследствие отсутствия помех со стороны наночастиц.

Затем полученные растворы титровали раствором натрия тиосульфата с концентраций 0,01 моль/л до обесцвечивания раствора в присутствии свежеприготовленного раствора крахмала. Затем по формулам (11) (для мазей с содержанием НЧ Fe@C), $(12) W, \text{г I}_2 = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{m_{\text{нав}}}$ (12) (для мазей с содержанием НЧ Fe₃O₄) рассчитываем содержание йода (W, г I₂) в граммах.

$$W, \text{г I}_2 = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P \cdot V_{\text{к}}}{(m_{\text{нав}} \cdot V_{\text{ал}})} \quad (11), \text{ где}$$

$V_{\text{к}}$ – объем колбы, мл.

$$W, \text{г I}_2 = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{m_{\text{нав}}} \quad (12)$$

Приготовление испытуемого раствора для салфетки: готовый перевязочный материал, размером 10x10 см, вымачивают в 10 мл воды очищенной. Испытание проводили следующим образом: полученный раствор, титровали раствором натрия тиосульфата с концентраций 0,01 моль/л до обесцвечивания раствора, содержащегося в нем йода (13), в присутствии индикатора - крахмала.

$$W, \text{г I}_2 / \text{см}^2 = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 1000}{S_{\text{нав}}}, \quad (13) \text{ где}$$

V – это объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл.

T – титр йода, или количество граммов йода, соответствующее 1 мл раствора натрия тиосульфата г/мл;

$S_{\text{нав}}$ – площадь салфетки, взятая для анализа, см².

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, мл.

Метод рефрактометрии для определения поливинилпирролидона в субстанции и салфетке. Для определения содержания ПВП порошок анализируемого вещества переводили в раствор точной концентрации массо-объемным способом для этого точную навеску массой 0,5 г с известным содержанием йода и новокаина, растворяли в 5 мл воды. Затем на призму рефрактометра наносили 2 – 3 капли воды и по шкале находили показатель преломления растворителя. Осторожно вытирали призму досуха и наносили несколько капель раствора «Новокомба», фиксировали показатель преломления.

Концентрацию поливинилпирролидона (W , %) в приготовленном для рефрактометрии растворе рассчитывали по формуле (14) $W\%_{\text{ПВП}} =$

$$\frac{(n - (n_0 + C_{\text{новокаина}} F_{\text{новокаина}} + C_{\text{йода}} F_{\text{йода}})) V}{F_{\text{ПВП}} m_{\text{нав}}} \quad (14):$$

$$W\%_{\text{ПВП}} = \frac{(n - (n_0 + C_{\text{новокаина}} F_{\text{новокаина}} + C_{\text{йода}} F_{\text{йода}})) V}{F_{\text{ПВП}} m_{\text{нав}}} \quad (14), \text{ где}$$

n – показатель преломления раствора.

n_0 – показатель преломления воды.

$C_{\text{новокаина}}$ – содержание новокаина в растворе, г.

$C_{\text{йода}}$ – содержание йода в растворе, г.

$F_{\text{новокаина}}$ – фактор пересчета для новокаина.

$F_{\text{йода}}$ – фактор пересчета для йода.

Приготовление испытуемого раствора для салфетки: готовый перевязочный материал, размером 10x10 см, вымачивают в 10 мл воды очищенной. Затем на призму рефрактометра наносили 2 – 3 капли воды и по шкале находили показатель преломления растворителя. Осторожно вытирали призму досуха и наносили несколько капель раствора «Новокомба», фиксировали показатель преломления, который рассчитывали по формуле (15) $W\%_{\text{ПВП}} =$

$$\frac{(n - (n_0 + C_{\text{новокаина}} F_{\text{новокаина}} + C_{\text{йода}} F_{\text{йода}})) V}{F_{\text{ПВП}} S_{\text{нав}}} \quad (15), \text{ где.}$$

$$W\%_{\text{ПВП}} = \frac{(n - (n_0 + C_{\text{новокаина}} F_{\text{новокаина}} + C_{\text{йода}} F_{\text{йода}})) V}{F_{\text{ПВП}} S_{\text{нав}}} \quad (15), \text{ где}$$

n – показатель преломления раствора.

n_0 – показатель преломления воды.

$C_{\text{новокаина}}$ содержание новокаина в растворе, г.

$C_{\text{йода}}$ содержание йода в растворе, г.

$F_{\text{новокаина}}$ – фактор пересчета для новокаина.

$F_{\text{йода}}$ – фактор пересчета для йода.

$S_{\text{нав}}$ – площадь салфетки, взятая для анализа, см²

Методика изучения магнитных свойств наночастиц. Для изучения магнитных свойств наночастиц в фармацевтической композиции был использован метод Фарадея. Суть данного метода заключается в измерении механической силы, действующей на образец с магнитным моментом, помещенным в неоднородное магнитное поле.

Механическая сила связана с удельной магнитной восприимчивостью χ_g , массой m образца, помещенного в неоднородное магнитное поле с напряжённостью H и градиентом напряжённости $\frac{dH}{dZ} = \text{const}$ уравнением (16):

$$F = \chi_g m H \frac{dH}{dZ} \quad (16)$$

Если образец имеет достаточно малый линейный размер, так что на всём его протяжении выполняется условие $\frac{dH}{dZ} = \text{const}$, то можно с помощью чувствительных весов измерить силу F в направлении оси Z и построить кривую намагничивания.

Кривые намагничивания образцов определяли с помощью магнитометрической установки типа весов Фарадея в полях до 12 кЭ. Кривая намагничивания представляет собой сумму 2 вкладов – диамагнитного от воды и органической субстанции и ферромагнитного от частиц Fe@C. Диамагнитный вклад отрицателен и линейно зависит от поля, а ферромагнитный вклад, напротив, всегда положителен и характеризуется насыщением в полях больше 9-10 кОе. Это

позволяет надежно разделить эти вклады. Чувствительность по определению количества ферромагнитной фракции составляла величину порядка 0,0002 вес.%.

Структурно-механических свойств для мазей. Изучение упруговязкопластичных свойств мазей проводилось на ротационном вискозиметре НААКЕ Viscotester 550 (вискотестер VT 550) (фирма НААКЕ, Германия).

Измерения проводили при температуре образца 20 °С. Образец (10 мл) помещали в камеру ротационного вискозиметра и термостатировали в течении 30 минут. Затем в камеру помещали шпindel, который приводили во вращение. Далее программное обеспечение прибора производит вычисление вязкости (η (Па*с)), скорости сдвига ($D\dot{\gamma}$ (с⁻¹)) и касательного напряжения (Па).

Высвобождение действующих веществ из мазей. Изучение высвобождения йода и новокаина производили с использованием метода Крувчинского, где вода очищенная является приемным раствором. В коническую колбу (100 мл), помещаем навеску массой 0,1 г (точная навеска) и добавляем 10 мл воды очищенной. Система во время эксперимента термостатировалась при температуре 37 ± 1 °С, пробы объемом 1 мл отбирали через 10, 30, 60, 120, 180, 240 мин., 12 ч. и 16 ч., восполняя объем приемного раствора. Количество йода и новокаина определяли титриметрически и спектрофотометрически соответственно.

Осмотическая активность мазей. Изучение свойств проводили согласно методике Крувчинского. Прибор представляет собой стеклянную трубку диаметром 30 мм, один конец которой закрыт целлофаном (толщина 0,45 мм с величиной пор 0,025 мм). Навеску мази массой 0,1 г (точная навеска) отвешивали на внутреннюю поверхность плёнки. Затем помещали в сосуд с водой очищенной на 2-3 мм и термостатировали при температуре 37°С. Через каждый час вынимали прибор и взвешивали с точностью 0,01 г. При увеличении массы трубки по сравнению с первоначальным значением можно было сделать вывод о количестве адсорбированной мазью жидкости. В качестве контроля использовали гипертонический (10%) раствор натрия хлорида. Диализ вели до установления постоянной, неизменяющейся массы исследуемой системы.

Установление сроков годности. Сроки годности устанавливали с использованием метода «ускоренного старения». Метод «ускоренного старения» преимущественно используется для определения сроков годности фармацевтических субстанций, представляющих собой вещества с установленным химическим строением, и лекарственных препаратов, содержащих эти вещества в качестве действующих. Метод выполняется в соответствии с ОФС.1.1.0009.15.

Обработка результатов любых измерений проводилась с использованием ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов эксперимента.

2.2.3. Микробиологические и фармакологические методы

Экспериментальное исследование выполнено в весенне-летнее время года (май-июнь 2016 г.). Животные были разделены на шесть групп по 6 особей. Все крысы, находились в стандартных условиях вивария [60]. Интактная группа не подвергалась никаким воздействиям. У остальных групп особей моделировали термическую ожоговую травму. Раневую поверхность всех особей, кроме крыс, входящих в контрольную группу обрабатывали исследуемыми мягкими лекарственными формами. Животным опытных групп в течение всего периода эксперимента до полного заживления ран наносили лекарственные препараты ежедневно.

Моделирование ожоговой травмы. Для моделирования термической ожоговой травмы на предварительно выбритом участке бедра площадью 4 см² была выбрана методика контактного прикосновения металлической пластины (нагретой до 100-80 °С) с кожей особи при экспозиции 45 секунд. Ожог осуществляли под эфирным рауш-наркозом. В результате, крысы получили ожоги IIIА и IIIБ степени в соответствии с клинической классификацией ожогов. У всех групп животных оценивали поведенческую активность в установке «открытое поле» на 5, 10, 15, 20 сутки после создания ожоговой травмы. Эксперимент проходил в полной тишине без посторонних звуков [67].

Тест «открытое поле». Тест заключается в количественном измерении компонентов поведения животного, помещенного в новое открытое пространство (арену), выбраться из которого ему мешало огораживающая арену стенка высотой

30 см. «Открытое поле» представляло собой хорошо освещенную квадратную арену, пол которой размечен линиями на квадраты 10x10см. Время нахождения животного в «открытом поле» составляло 3 минуты, отсчёт которого вели после выхода особи с центрального круга из-под затемнённого колпака (латентный период). Затемнённый колпак диаметром и высотой 20 см, под который её помещали на 15 сек, с целью адаптации к методике. Вовремя 3-х минутной экспозиции у особи в поле регистрировали горизонтальную активность (количество пересеченных квадратов), вертикальную активность (количество вертикальных стоек), реакцию груминга (число приёмов чистки – «умываний»), исследовательскую активность (число заглядываний в «норки») [60].

Методика определения антимикробной активности лекарственных средств – метод диффузии в агар. Опыты проводились в соответствии с ОФС 1.2.4.0010.15. Для посева были использованы культуры *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pr. Mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium* из которых готовят микробную взвесь, содержащую 1 млрд. микробных тел в 1 мл. Далее взвесь была нанесена на поверхность подсушенной питательной среды в объеме 1 мл и инкубировалась в течение 24 ч, при температуре 35 °С. После окончания инкубации чашки помещают кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет падал на них под углом в 45° (учет в отраженном свете). Диаметр зон задержки роста измеряют с точностью до 1 мм, предпочтительнее пользоваться штангенциркулем или кронциркулем.

2.3. Дизайн исследования

Проведенный нами анализ литературных данных показал, что исследование и разработка новых лекарственных форм в комбустиологии представляет собой отдельное направление, объединяющее организационные, методические, экономические маркетинговые, социологические, химические и другие аспекты (рисунок 7).

Направление исследования определяется методами разработки технологии и фармацевтического анализа лекарственных препаратов, применяемых для лечения ожоговой травмы, в том числе с помощью лечебных повязок. Учитывая основные направления нашего исследования, высокую значимость медицинской помощи при

получении медицинских травм, и, необходимость, последовательного и комплексного подхода к решению проблемы разработки новых антисептических форм в комбустиологии нами сформирована программа исследования.

На первом этапе работы был проведен анализ литературных данных, в результате чего была разработана программа исследования. Цель этого этапа сформулировать проблему и определить цели и задачи исследования.

Вторым этапом стало проведение комплекса исследований на предмет необходимости создания новой противоожоговой лекарственной формы. В результате анализа фармацевтического рынка были выявлены его ассортимент и структура и выделены основные направления для разработки новых многокомпонентных препаратов.

На третьем этапе были разработаны технологические схемы субстанции и на ее основе созданы лекарственные формы, проведена разработка комплекса для оценки качества полученных композиций.

Завершающим этапом нашей работы стала оценка их фармакологической активности.

В соответствии с разработанной программой далее нами были проведены теоретические и экспериментальные исследования. Реализацию программы исследований обеспечил единый методологический подход к решению основной задачи – создание новых антисептических форм в комбустиологии.

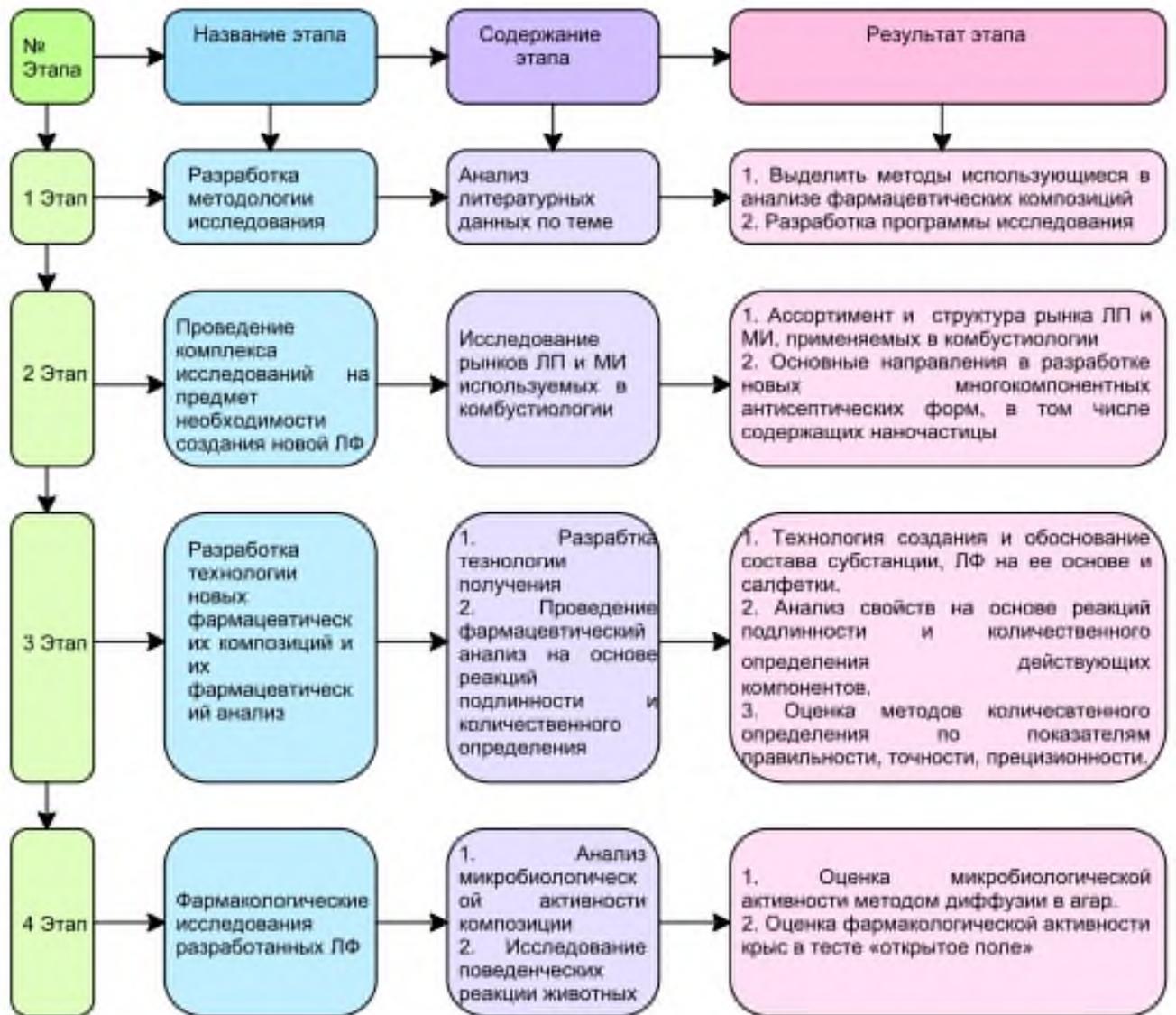


Рисунок 7. Дизайн исследования

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМБУСТИОЛОГИИ

3.1. Анализ российского рынка лекарственных препаратов для лечения ожогов

С целью обоснования составов разрабатываемых лекарственных препаратов было произведено изучение научных публикаций, официально-документальных изданий, статистических сборников, периодических изданий, специальных видов нормативно-технических документов и проведены маркетинговые исследования. Исходные данные были получены в ходе контент-анализа информационных источников [18].

Объектом исследования является фармацевтический рынок Российской Федерации и его сегмент рынок противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения, представленный группой «D Дерматологические препараты». В результате контент-анализа номенклатуры фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения, проведенного на основании данных Государственного реестра лекарственных средств РФ, было установлено, что группа D составляет 1,02% от общего количества зарегистрированных лекарственных препаратов (всего зарегистрировано 16556 наименований по состоянию на 2019 год). Общий ассортимент группы «D Дерматологические препараты» представлен в таблице 48 (приложение Д).

Группа «D Дерматологические препараты» представлена 11 подгруппами, однако не все из них используются для применения в комбустиологии (D01, D04, D05, D09). В связи с этим из всего перечня были отобраны только те подгруппы (7) в которых представлены препараты, предназначенные для лечения ожогов (рисунок 8) а именно:

1. D02 Препараты со смягчающим и защитным действием
2. D03 Препараты для лечения ран и язв

3. D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи
4. D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии
5. D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
6. D10 Препараты для лечения угревой сыпи
7. D11 Дерматологические препараты другие

Было установлено, что в группе «D Дерматологические препараты», предназначенной для лечения ожогов присутствует 52 МНН и 82 торговых наименования (таблица 11, таблица 49; приложение Д).

Таблица 11 – Фрагмент контент-анализа группы «D Дерматологические препараты»

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Количество МНН	Уд. вес, %	Количество ТН	Уд. вес, %
1	D02	Препараты со смягчающим и защитным действием	1	1,92	1	1,22%
2	D03	Препараты для лечения ран и язв	5	9,62	13	15,85%
3	D06	Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи	19	36,54	28	34,15%
4	D07	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	1	1,92	2	2,44%
5	D08	Антисептики и дезинфицирующие средства	19	36,54	26	31,71%
6	D10	Препараты для лечения угревой сыпи	1	1,92	2	2,44%
7	D11	Дерматологические препараты другие	6	11,54	10	12,20%

Анализ показал, что фармацевтический рынок противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения России представлен 52 МНН. Исходя из данных анализа, по количеству МНН наблюдается, что больший удельный вес имеют группы: «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» и «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» по 36,54% и «D11 Дерматологические препараты другие» (11,54%). Наименьший вес имеют такие группы, как: «D03 Препараты для лечения ран и язв» (9,62%), «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием», «D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии», «D10 Препараты для лечения угревой сыпи» по 1,92% соответственно.

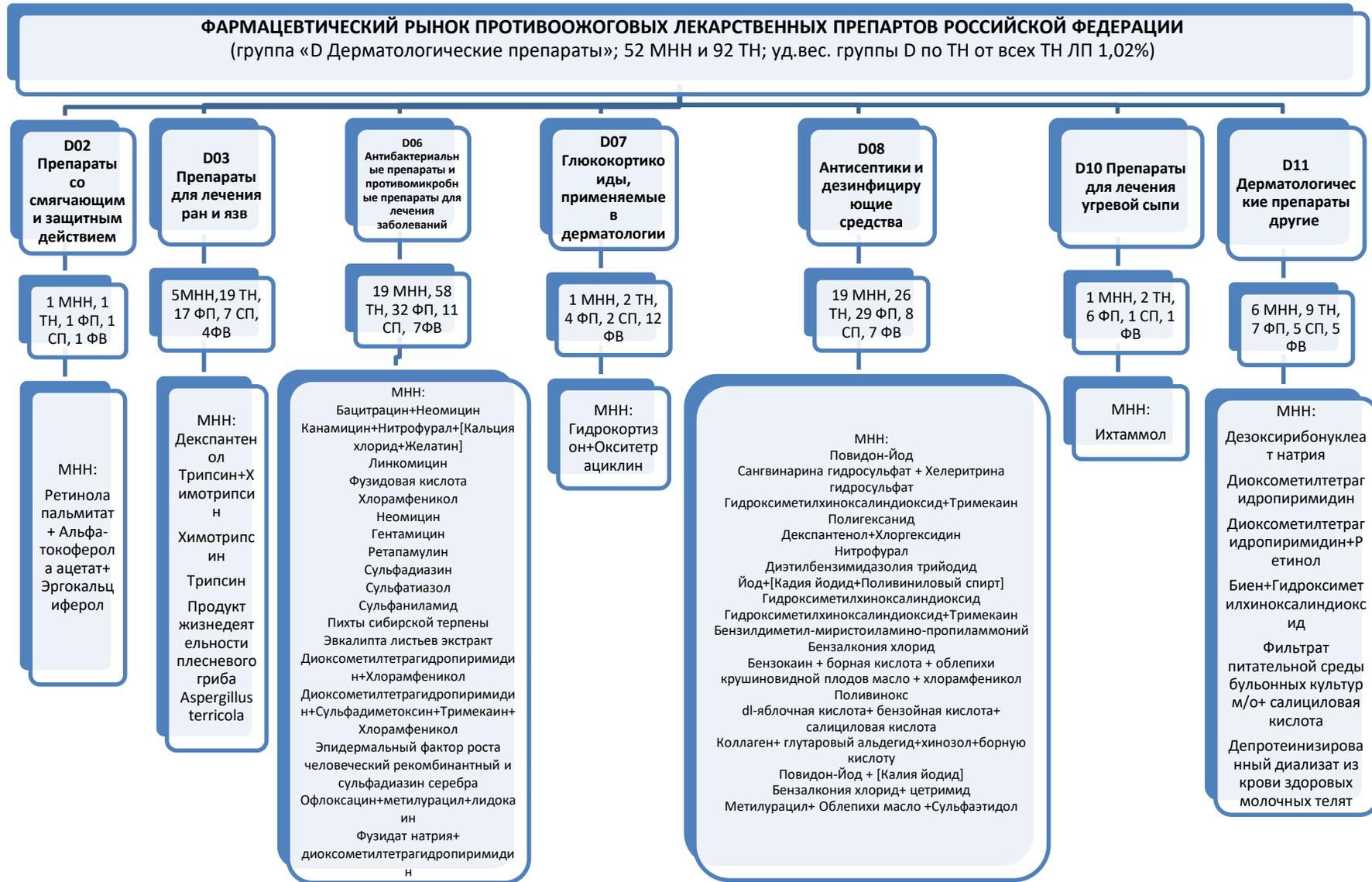


Рисунок 8. Контент-анализ номенклатуры фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения, Российской Федерации

В результате анализа было выявлено 82 торговых наименований, в том числе 53 наименований (65,11 %) – отечественного производства; 29 наименований (34,89 %) – импортного производства. Анализ группы по количеству ТН показал, что наибольший удельный вес имеют группы «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» - 33,72%, «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» - 30,23% и «D03 Препараты для лечения ран и язв» (19,77%), а наименьший «D11 Дерматологические препараты другие» (10,47%), «D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии», «D10 Препараты для лечения угревой сыпи» по 2,33% соответственно, и «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием» (1,16%). Всего на рынке присутствует 142 лекарственных препарата с различными формами выпуска. Также было установлено, что подгруппа «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием» представлена 1 ФП (ФП российская); подгруппа «D03 Препараты для лечения ран и язв» представлена 17 ФП (10 ФП российские и 7 ФП иностранные); подгруппа «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» представлена 30 ФП (21 ФП российские и 9 ФП иностранные); подгруппа «D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии» представлена 4 ФП (3 ФП российские и 1 ФП иностранная); подгруппа «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» представлена 29 ФП (22 ФП российские и 7 ФП иностранные); подгруппа «D10 Препараты для лечения угревой сыпи» представлена 6 ФП (6 ФП российские); подгруппа «D11 Дерматологические препараты другие» представлена 7 ФП (3 ФП российские и 4 ФП иностранные). Сводные результаты анализа представлены в таблице 50 (Приложение Д).

Анализ группы по количеству фирм производителей показал, что наибольший удельный вес имеют подгруппы «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» (40,00%), «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» (38,67%) и «D03

Препараты для лечения ран и язв» (22,67%), а наименьший – подгруппы «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием» (1,33%) и «D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии» (5,33%).

Доля отечественных фирм-производителей на рынке препаратов составляет для лечения ожогов 70,31%. Доля импортных (иностранных) фирм-производителей 29,79%.

Дальнейший анализ группы «D Дерматологические препараты» по количеству стран производителей (СП) показал, что данная группа представлена 16 странами производителями (СП) (Россия + 15 СП зарубежные). Детальный анализ группы по количеству стран производителей (СП) позволил установить, что наибольший удельный вес имеют подгруппы «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» (27,27%), «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» (24,24%), «D03 Препараты для лечения ран и язв» (21,21%) и «D11 Дерматологические препараты другие» (15,15%), а наименьший – подгруппы «D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии» (6,06%), «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием» и «D10 Препараты для лечения угревой сыпи» (по 3,03%) (таблица 51; приложение Д).

Анализ группы противоожоговых препаратов для наружного применения по количеству стран-производителей показал, что лидерами по предложению лекарственных препаратов данной группы в России являются: Российская Федерация – 68,53 %, Германия и Австрия по 4,9 %. Структура количества противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения по странам-производителям на фармацевтическом рынке России. (рисунок 9).

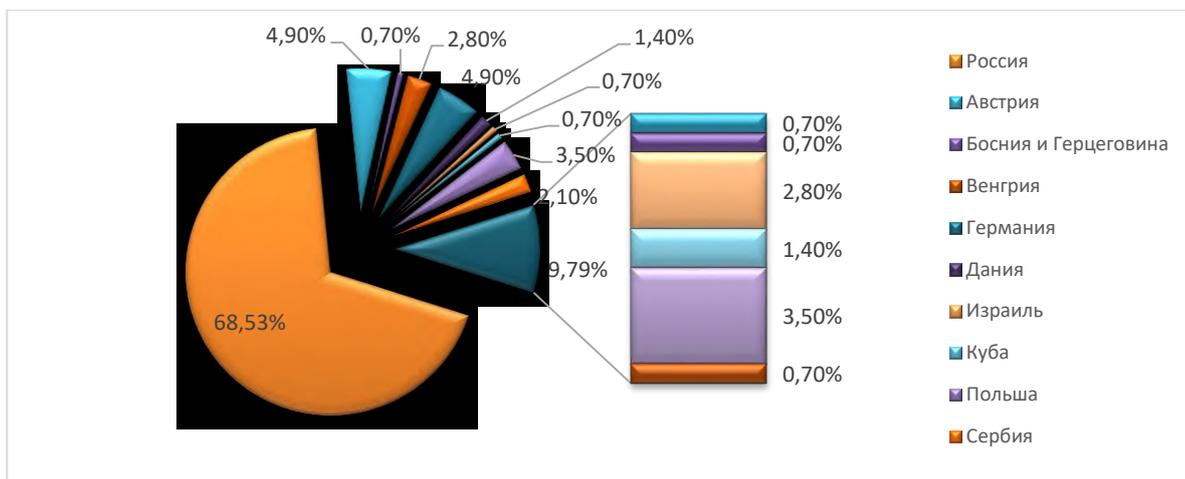


Рисунок 9. Удельный вес по количеству стран-производителей в группе «D Дерматологические препараты» (в %)

Анализ группы противоожоговых препаратов для наружного применения по количеству форм выпуска показал, что данные препараты выпускаются в различных лекарственных формах. Ряд торговых наименований ЛП выпускается одновременно в 2–3 видах лекарственных форм. Наибольший удельный вес в общей номенклатуре занимают наружные лекарственные формы: мази (40,85%), растворы (24,65%), крем (8,45 %), далее следуют аэрозоль (6,34 %) и порошок (4,93 %). Поэтому целесообразным становится разработка таких лекарственных форм, как мазь, раствор (таблица 52; приложение Д).

Анализ группы D Дерматологические препараты по признаку «условия отпуска из аптек» показал, что 26,83 % (22 ТН из 82 ТН) противоожоговых препаратов для наружного применения отпускаются из аптек по рецепту врача (таблица 53; приложение Д).

Из таблицы 53 видно, что 2 из 7 подгрупп: «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием» и «D10 Препараты для лечения угревой сыпи» отпускаются из аптек без рецепта врача, четыре подгруппы представлены препаратами, как рецептурного, так и безрецептурного отпуска – «D03 Препараты для лечения ран и язв», «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи», «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» и «D11 Дерматологические

препараты другие». Наибольший удельный вес среди данных групп у безрецептурных лекарственных препаратов имеется в подгруппах «D03 Препараты для лечения ран и язв» (73,68%) и «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства» (67,44%). Только одна группа препаратов отпускается из аптек по рецептам врача.

Дальнейший анализ группы «D Дерматологические препараты» по признаку: «условия отпуска из аптек» показал следующее. Лекарственные препараты, отпускаемые из аптек по рецепту врача, в основном представлены следующими формами выпуска: мази (33,33%), растворы (33,33%) и лиофилизат (10,42%), а лекарственные препараты, отпускаемые без рецепта врача, представлены такими формами, как мази (44,68%), растворы (20,21%) и крема (8,51%). Также следует заметить, что некоторые лекарственные формы представлены исключительно безрецептурными препаратами – гели, пасты, бальзамы и линименты (рисунки 10 и 11).



Рисунок 10. Удельный вес по формам выпуска среди рецептурных ЛП в группе «D Дерматологические препараты» (в %)

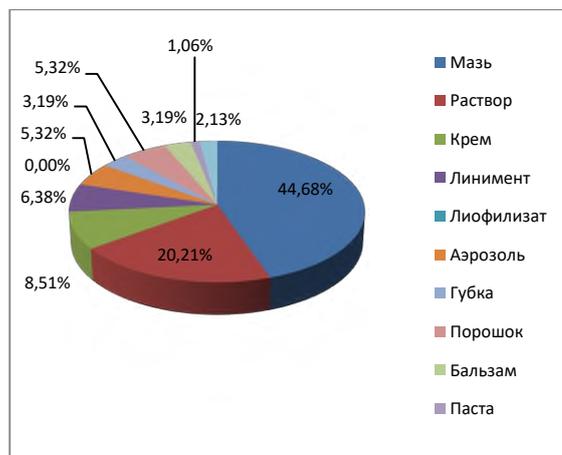


Рисунок 11. Удельный вес по формам выпуска среди безрецептурных ЛП в группе «D Дерматологические препараты» (в %)

Из всего числа противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения доля монокомпонентных составляет 53,85% (28 МНН), остальные 24 МНН (46,15%) – это комбинированные препараты.

Среди данной группы препаратов можно выделить препараты синтетического происхождения (80%), органического происхождения (12,72%) и растительного происхождения (7,27%).

Детальный анализ 7 подгрупп, входящих в группу «D Дерматологические препараты» приводится в приложении. На рисунке 12 представлены сводные данные анализа подгрупп.

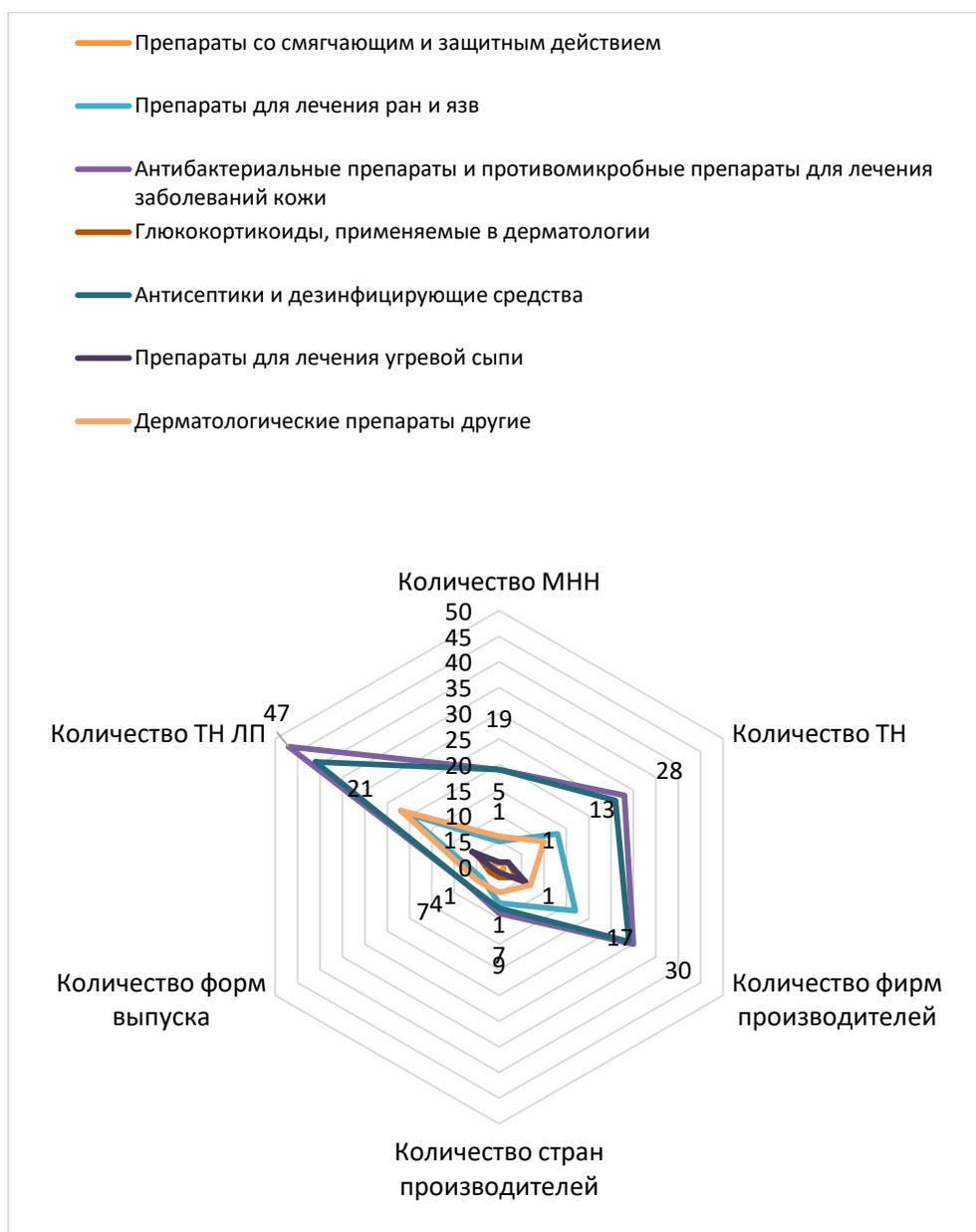


Рисунок 12. Сводные результаты контент-анализа номенклатуры фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов Российской Федерации по подгруппам.

Было установлено, что наибольшим количеством МНН представлены подгруппы D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи и D07 Антисептики и дезинфицирующие средства. Подгруппа D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи обладает,

наибольшим количеством торговых наименований. Также лидирующие позиции по категориям страна производитель, фирма-производитель, разнообразие лекарственных форм представлены подгруппами D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи и D07 Антисептики и дезинфицирующие средства.

Таким образом, проведенный контент – анализ номенклатуры ассортимента фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации, представленный подгруппой «D Дерматологические препараты» показал, что данная группа по количеству торговых наименований составляет 1,02% от общего количества зарегистрированных лекарственных средств и представлена 52 МНН и 82 торговыми наименованиями. Группа D представлена 7 подгруппами: D02 Препараты со смягчающим и защитным действием, D03 Препараты для лечения ран и язв, D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи, D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии, D08 Антисептики и дезинфицирующие средства, D10 Препараты для лечения угревой сыпи, D11 Дерматологические препараты другие. Анализ подгрупп показал, что наибольшим количеством МНН представлена подгруппа «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи», наибольшим количеством торговых наименований, производителей, стран производителей и по формам выпуска представлены подгруппы «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» и «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства». С точки зрения данной классификации Новокомб можно будет отнести к группе D08 Антисептики и дезинфицирующие средства.

В результате проведенного контент-анализа номенклатуры противоожоговых лекарственных препаратов фармацевтического рынка Российской Федерации, было установлено, что на рынке в основном

присутствуют такие лекарственные формы, как мази (40,85%) и растворы (24,65%), но лекарственных препаратов, содержащих в своем составе наночастицы на данный момент не зарегистрировано, что обуславливает актуальность данного исследования.

3.3. Анализ потребительских предпочтений

При разработке состава нового лекарственного препарата или медицинского изделия очень важно представлять какими свойствами он должен обладать с точки зрения потребителя. В данной области имеется работы, посвященные ЛС [28], где выбор рациональных лекарственных форм, обладающих необходимыми потребительскими свойствами, достигается решением нескольких задач. Прежде всего, это изучение и классификация потребительских свойств, оценка выбранных потребительских свойств непосредственными потребителями, экономическая оценка полезных функции, концептуальная модель рационального, эффективного и безопасного лекарственного средства, описание сферы его применения. Для достижения поставленной задачи мы применили маркетинговый подход для оценки поведения потребителя на рынке, а именно определение его предпочтений при использовании ЛС для лечения термических ожогов.

В рамках данного подхода нами было проведено анкетирование 230 посетителей аптечной сети ООО МО «Новая больница». Исследование проводилось методом анкетирования по специально составленной анкете. Заполнение анкеты осуществлял провизор по результатам опроса (анкета представлена в приложении Ж).

В результате проведенного опроса было выявлено, что на оценку потребительских свойств товара и принятие решения о его покупке влияют индивидуальные психографические и социально-демографические признаки потребителя, а также информация о товаре, которой располагает потребитель [28, 63]. Поэтому все оценочные факторы были нами разделены на две группы:

1. Потребительские оценочные факторы (факторы, связанные с

социально-демографической и психографической характеристиками потребителей);

2. Товарные оценочные факторы (факторы, связанные с функциональными и приданными характеристиками товара).

Теоретическая модель поведения потребителей при выборе лекарственных препаратов представлена на рисунке 13.

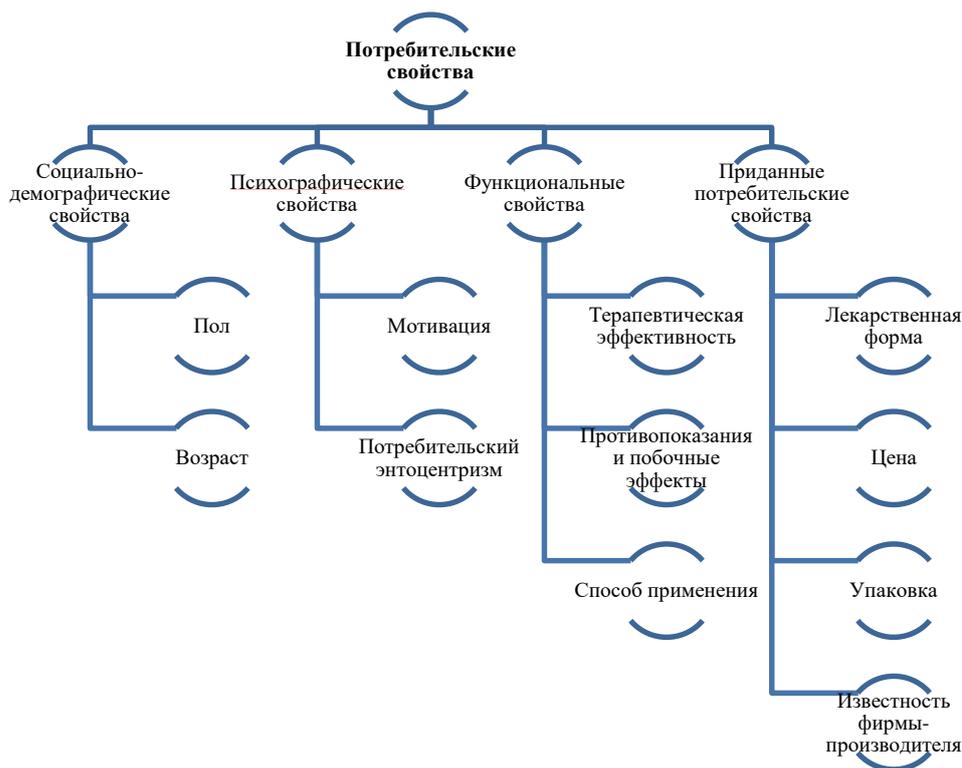


Рисунок 13. Потребительские свойства перевязочного средства.

Рассмотрели влияние на принятие решения о покупке лекарственных препаратов каждой группы оценочных факторов.

Социально-демографические переменные используются при изучении потребительского поведения наиболее часто. Это связано с двумя причинами: во-первых, социально-демографические характеристики легче большинства других типов переменных поддаются анализу. Во-вторых, потребности и предпочтения, а также интенсивность потребления товаров тесно связаны с социально-демографическими признаками. Поэтому, даже при составлении характеристики целевого рынка на основе, например, особенности личности, необходимо исследовать их связь с социально-демографическими

признаками, чтобы определить размер целевого рынка и способы наиболее эффективного его охвата.

В результате проведенного исследования выявлено, что наиболее значимыми социально - демографическими характеристиками являются возраст и пол посетителей.

Результаты исследования показали, что женщины (95,6%) более благосклонны к участию в анкетировании и проявляют больший интерес к новой информации, чем мужчины (4,4%). Исследование возрастной группы показало, что к наиболее социально-активным респондентам относятся респонденты в возрасте от 20 до 40 (59%). Возрастная группа от 40 до 60 лет представлена 21%, группа младше 20 лет составляет 16%, а старше 60 лет - 4%.

При обычном ритме жизни только у 1,7% часто случаются ожоги. Подавляющее большинство опрошенных получают ожоговые травмы редко (78.9%), никогда их не имели (10%) или группа опрошенных, получавших ожоги иногда составила 9,4%.

Психографика изучает личные ценности, концепции жизненного стиля, мотивацию, психологию потребителей и др.

В качестве психографических оценочных факторов при выборе потребителем лекарственных препаратов были рассмотрены:

- Мотивация
- Потребительский этноцентризм

Важным для создания портрета потребителя является исследование мотива принятия решения и степень воспринимаемого риска.

При анализе ответов респондентов на вопросы анкеты было установлено, что практически все интервьюируемые независимо от пола, возраста и социального положения считают, что наиболее важной для них информацией о препарате является лечебный эффект, которому отдано 39% голосов, также для 19% анкетированных важны показания и противопоказания.

Цена и способ применения является определяющими факторами для 16% респондентов соответственно. Самыми непривлекательными для посетителя были названы, такие категории как взаимодействие с лекарственными препаратами (6%) и способ хранения (4%).

К *товарным* оценочным факторам при выборе лекарственных препаратов относятся:

- Факторы, связанные с функциональными характеристиками лекарственных препаратов;
- Факторы, связанные с приданными характеристиками лекарственных препаратов.

Функциональные характеристики лекарственных препаратов - это характеристики, связанные с полезностью лекарственных препаратов (состав, показания к применению, противопоказания, фармакологические свойства, способ применения, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и др.).

Приданные характеристики лекарственных препаратов - это характеристики, не связанные с лечебным эффектом, но влияющие на выбор лекарственного препарата потребителем. К приданным характеристикам относятся: известность фирмы-поставщика, цена, упаковка, метод лечения и др.

В процессе выбора ЛП потребитель старается получить и использовать всю доступную ему информацию - о функциональных и приданных характеристиках товара.

В нашем исследовании многие респонденты при выборе лекарственного препарата руководствуются в 70% случаев функциональными свойствами. Практически все интервьюируемые независимо от пола, возраста и социального положения считают, при приобретении препарата ведущими факторами будут высокая терапевтическая эффективность (42%) и доступная цена (22%). Также респондентов интересовали такие вопросы как отсутствие

побочных эффектов и способ применения 17% и 11% соответственно (рисунок 14).

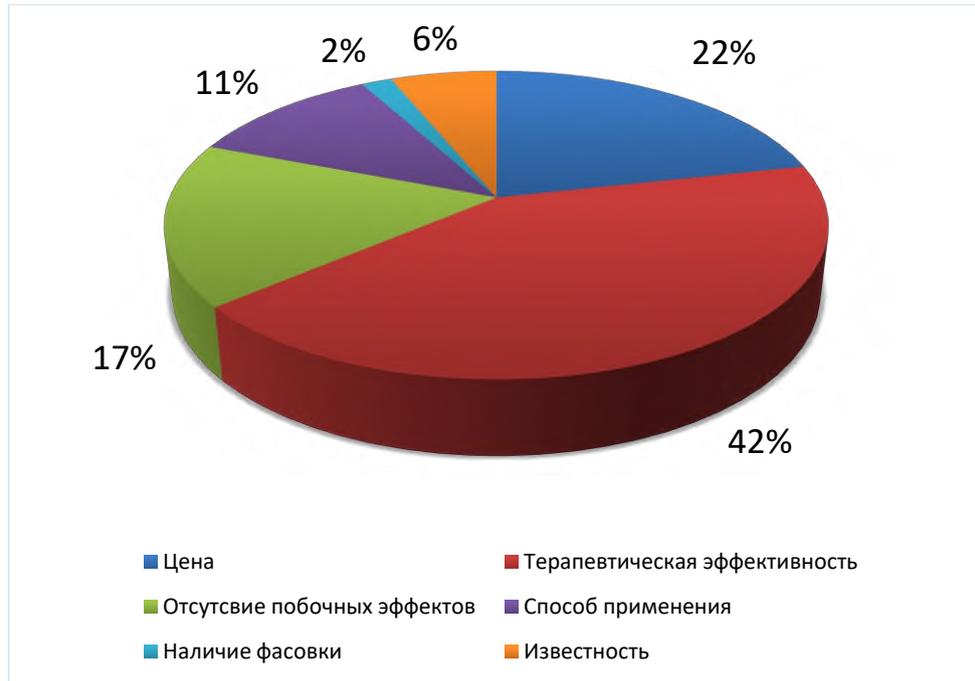


Рисунок 14. Функциональные и приданные характеристики товара

В качестве методов лечения термических ожогов 42% интервьюированных предпочитают аэрозоль. Данная лекарственная форма уже достаточно известна и широко рекламируется, но используется в амбулаторной практике для лечения солнечных ожогов. В связи с этим ассортимент лекарственных форм на рынке не оптимален. Также в качестве средств для лечения ожогов посетители используют мази (30%) и другие средства (24%), к которым относятся растворы, порошки и т.д. Отметим, что лишь 4% респондентов применяли защитные лечебные повязки.

В связи с тем, что одной из современных задач обеспечения медицинскими изделиями является создание высокоэффективных, безопасных и доступных расходных материалов. Посетителям были также заданы вопросы об известности для них противоожоговых повязок и готовности применить их.

Так на вопрос «Знаете ли Вы о существовании противоожоговых повязок?», 68% респондентов ответило утвердительно, однако они не знают

ни фирм-производителей, ни конкретных наименований и никогда сами их не применяли.

На вопрос о готовности применить противоожоговую повязку 72% анкетированных ответили утвердительно. Респонденты, ответившие отрицательно, считают, что повязка будет доставлять дискомфорт при ношении одежды.

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать вывод, что средство для лечения ожогов должно было обладать следующими потребительскими свойствами: предотвращать дальнейшее инфицирование и травматизацию раны, обладать местноанестезирующим действием и защищать рану от загрязнения и патогенных микроорганизмов. При выполнении экспериментальной работы нами были использованы, полученные при анкетировании данные, а именно разрабатывались лекарственные формы в основе которых лежал комплекс лекарственных веществ, обладающих антисептическим, местноанестезирующим действием.

3.2. Анализ российского рынка перевязочных средств, используемых для лечения ожогов

С целью маркетингового анализа ассортимента перевязочных средств, произведено изучение научных публикаций, официально-документальных изданий, статистических сборников, периодических изданий и специальных видов нормативно-технических документов. Исходные данные были получены в ходе контент-анализа информационного источника: Государственный реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий [72].

На дату исследования (январь 2019 года) было зарегистрировано 81 перевязочное средство, обладающие противоожоговым эффектом (таблица 54, приложение Е).

Общий ассортимент повязок, представленный в таблице, разделен на 3 группы. Наибольшее место в структуре ассортимента перевязочных средств занимают салфетки, содержащие в своем составе специальную основу (60%),

и, содержащие в своем составе лекарственные препараты (33%). Наименьшее количество – группа перевязочных материалов, содержащих в своем составе компоненты лекарственного растительного сырья (7%).

Среди салфеток *со специальной основой* выделяют следующие типы:

- полиуретановый (38%), например, повязка «Silkofix/Силкофикс» с ионами серебра;
- гидрогелевый (21%), например, повязка Hydrosorb (Гидросорб);
- липидо-колоидный (17%) – повязка Урготюль;
- тканевой (8%) – салфетка «ЛитА-Цвет-1»;
- из углеродных волокон (6%) – салфетка «Легиус»;
- коллагеновый (4%) – повязка «Супрасорб С» (Suprasorb C);
- с пчелиным воском (2%) – повязка «Воскопран»;
- из искусственного шелка (2%) – повязка «БИПС».

Доминирующая доля перевязочных средств в этой группе приходится на зарубежных производителей (75%), таких как Фармапласт С.А.Е (12,5%), Mölnlycke Health Care (12,5%), Ломан энд Раушер Интернейшнл ГмБХ энд Ко.КГ (12,5%) и другие.

Среди салфеток, содержащих *лекарственное растительное сырьё*, выделяют перевязочные средства, в составе которых присутствует прополис (40%), масло эвкалипта, перуанский бальзам и сангвиритрин (в равных долях по 20%).

В этой группе преобладают производители отечественных перевязочных средств (80%).

Среди группы салфеток, содержащих *лекарственные средства*, выделяют такие вещества, как лидокаин (22%), трипсин (15%), фурагин (15%), диоксидин (12%), хлоргексидин (12%), препараты йода (9%), лизоамидаза (6%), метилурацил (3%), препараты серебра (3%) и левомеколь (3%). Также в этой группе можно выделить перевязочные средства со следующим фармакологическим действием: противомикробные (35%), антисептические

средства (21%), местные анестетики (20%), протеолитические средства местного применения (18%), стимуляторы регенерации тканей (6%).

Вся группа представлена в основном отечественными производителями (88%).

Повязки, имеющие комбинированный состав и оказывающие влияние на заживление ожоговой поверхности теоретически должны вытеснять монопрепараты. Однако в общем ассортименте доминируют именно монопрепараты (73%). Доминирующая доля в ассортименте перевязочных материалов приходится на отечественные препараты (52%).

Анализ показал, что лекарственные средства, вводимые в салфетку можно разделить на 2 группы:

- Антисептики – вещества, предназначенные для предупреждения процессов разложения на поверхности открытых ран.
- Анестетики – лекарственные средства, обладающие способностью вызывать уменьшение чувствительности части тела к болевым ощущениям.

Поэтому при создании нового лекарственного препарата желательно введение в состав как минимум этих двух компонентов (антисептика + анестетика).

Заключение к главе 3

В результате проведенных исследований была выявлена номенклатура фармацевтического рынка Российской Федерации противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения, представленная подгруппой «D Дерматологические препараты». Анализ показал, что данная группа представлена 52 действующими веществами под МНН и 82 торговыми наименованиями. Группа D представлена 7 подгруппами. Анализ подгрупп показал, что наибольшим количеством МНН представлена подгруппа «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи», наибольшее количество торговых наименований, производителей, стран-производителей и форм выпуска содержится в подгруппах «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» и «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства». Кроме того, в результате проведенного контент-анализа, было установлено, что на рынке в основном присутствуют такие лекарственные формы, как мази (40,85%) и растворы (24,65%). Однако лекарственных препаратов, содержащих в своем составе наночастицы на данный момент не зарегистрировано.

Общий ассортимент повязок, разделен на 3 группы. Наибольшее место в структуре ассортимента перевязочных средств занимают салфетки, содержащие в своем составе специальное покрытие (60%), и, содержащие в своем составе лекарственные препараты (33%). Наименьшее количество – группа перевязочных материалов, содержащих в своем составе компоненты лекарственного растительного сырья (7%).

Проведение анализа поведения потребителя на рынке показало, что на оценку товара и принятие решения о его покупке влияют индивидуальные психографические и социально-демографические признаки потребителя, а также информация о товаре, которой располагает потребитель. В качестве лекарственной формы для лечения термических ожогов 42% интервьюированных предпочитают аэрозоль. Данная лекарственная форма

уже достаточно известна и широко рекламируется. Также в качестве средств для лечения ожогов посетители используют мази (30%) и другие средства (24%), к которым относятся растворы, порошки и т.д. Отметим, что лишь 4% респондентов применяли защитные лечебные повязки.

Таким образом, обоснована целесообразность создания нового состава лекарственных форм (раствора для наружного применения, мягкой лекарственной формы, перевязочного средства) для применения в комбустиологии, которые должны обладать антисептическим, местноанестезирующим и ранозаживляющим действием.

Результаты проведенных исследований (Глава 3) отражены в публикации:

1. Самкова И. А. Формирование и оценка потребительских свойств перевязочных средств методом маркетинговых исследований / И. А. Самкова, О. А. Мельникова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – №. 1. – С. 8-15.
2. Самкова И. А. Анализ фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации / И. А. Самкова, О. А. Мельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 34. – №. 12 (233). С. 150-158.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ПРОТИВООЖГОВЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ

4.1. Обоснование состава и разработка технологии фармацевтической субстанции нового противовоспалительного лекарственного средства и лекарственных форм для местного применения

Проанализировав литературные данные по ассортименту фармацевтического рынка противовоспалительных лекарственных средств, мы выявили потребность рынка в наружных полифункциональных многокомпонентных лекарственных формах для применения в комбустиологии.

Для этого в качестве исходных ингредиентов нами были выбраны следующие фармацевтические субстанции йод, новокаин и поливинилпирролидон (ПВП). При создании данной фармацевтической композиции принималось во внимание, то, что йод является известным лекарственным препаратом [1] и широко используется в медицине в качестве раствора йода спиртового 5% для местного и наружного применения [26, 74]. Повидон-йод, представляющий собой, комплекс йода (9,4%), калия йодида (9,2%) с поливинилпирролидоном (81,4%) обладает антисептическими свойствами за счёт йода и ранозаживляющим действием за счёт поливинилпирролидона. Матрица поливинилпирролидона удерживает йод и способствует его высвобождению [19, 34, 36].

Обезболивающие свойства предлагаемой субстанции–порошка обеспечиваются введением в его состав местноанестезирующего средства - новокаина.

В настоящее время в ГРЛС представлены раствор для наружного применения (меновазин), в котором концентрация местноанестезирующих компонентов (новокаин, анестезин) достигает 4,5%. Для выбора концентрации

новокаина мы руководствовались содержанием анестезина в наружных лекарственных формах, близкого по составу (рисунок 15) и данными Говоруна М. И., и Горохова А. А., в которых указывается, что поверхностное обезболивание в большинстве своем происходит вследствие смазывания слизистых оболочек растворами дикаина (1-3%), новокаина (10-20%), лидокаина (10%) [17]. Вместе с тем дикаин и лидокаин в 10 и 2 раза соответственно токсичнее новокаина, что позволяет использовать его при обезболивании большого объема тканей. Другие анестетики также имеют преимущества, однако их токсичность также выше, чем у новокаина. В следствие недостатков других анестетиков был выбран новокаин [75].

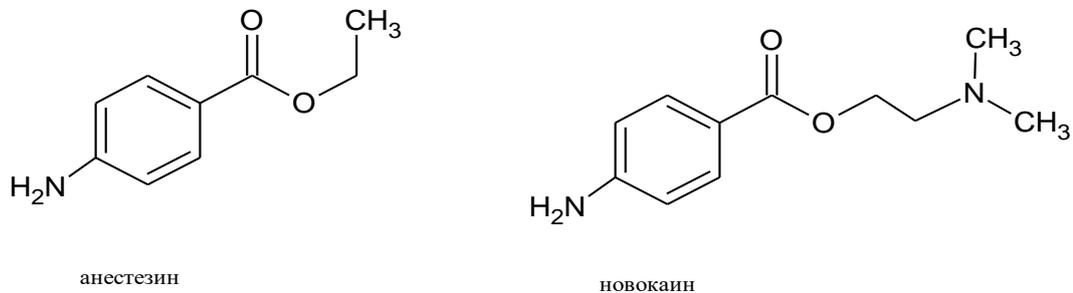


Рисунок 15. Формулы анестезина и новокаина.

Все анестетики содержат ароматическое кольцо и первичную ароматическую группу, но отличаются структурным элементом, связывающим ароматическое кольцо с углеводородной цепочкой (сложноэфирная, амидная, анилидные группы), третичную аминогруппу, что улучшает их растворимость в воде и образование межмолекулярных водородных связей между амидной группой ПВП и первичной ароматической аминогруппой новокаина (таблица 12). С химической точки зрения разные анестетики проходят через мембрану кожи и всасываются с разной скоростью. Наилучшими свойствами обладает новокаин, вследствие наличия третичной аминогруппы с гидрофильными свойствами и способный легко проникать через натриевый/калиевый канал и блокировать с выход ионов с внутренней стороны мембраны клетки и вызывать местную анестезию. Создана авторская многокомпонентная композиция, содержащая новокаин, йод и ПВП, была запатентована под названием «Новокомб».

Таблица 12 – Составы фармацевтической композиции и Повидон-йода

Состав	Компонент	Процентное соотношение
Новокомб	Йод	3%
	Новокаин	14%
	Поливинилпирролидон	83%
Повидон-йод	Йод	9,4%
	Калия йодид	9,2%
	Поливинилпирролидон	81,4%

При сравнении с существующей субстанцией Повидон-йод состав, которой представлен в таблице 12, видно, что разработанная фармацевтическая композиция содержит местноанестезирующий компонент новокаина гидрохлорид.

Основываясь на результатах, полученных из приведенных выше маркетинговых исследований, нами были предложены следующие наружные лекарственные формы на основе полученной фармацевтической композиции (рисунок 16).

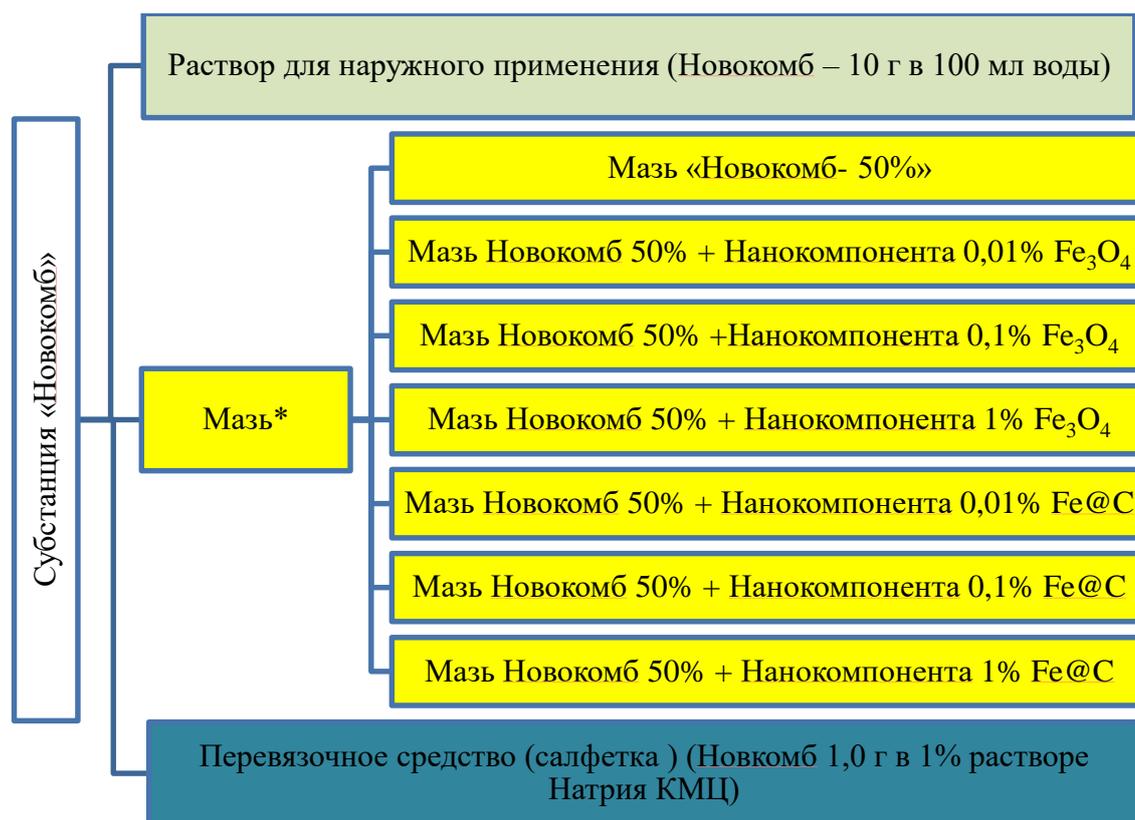


Рисунок 16. Лекарственные формы, полученные на основе фармацевтической композиции.

Разные концентрации в предлагаемых лекарственных формах связаны с их применением на разных стадиях лечения ожоговой болезни. Раствор для

наружного применения и мягкие лекарственные формы будут использоваться для лечения ожогов IIIА и IIIБ степени, в соответствии со стандартами лечения. Салфетка для наружного применения в амбулаторных условиях для заживления ожогов II степени.

Актуальность создания представленных лекарственных форм обусловлена современными стандартами оказания медицинской помощи. В которых в качестве лекарственных средств используются антисептические растворы: 10% Аквазан (ФСП 42-0410-4623-03) [№ Р N003063/01], производимый ООО "Йодные Технологии и Маркетинг". В своем составе содержит повидон-йод, который активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, простейших. Другим представителем антисептических растворов является «Хлоргексидин-СФ» (ЛП 004426-230817) [номер регистрационного удостоверения ЛП-004426] производителя ООО «Сфера-Фарм», который эффективен в отношении вегетативных грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, вирусов и грибов. Наряду с вышеперечисленными лекарственными препаратами также используется раствор «Фурацилина» (ЛП 003974-211116) [номер регистрационного удостоверения ЛП-003974], производителем которого является ОАО "Самарамедпром". Препарат проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Stahylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*). Однако данные лекарственные препараты не оказывают местноанестезирующего действия, что является недостатком с нашей точки зрения данных лекарственных форм. В связи с чем возникает необходимость в создании антисептического раствора для наружного применения с анестезирующим эффектом.

Разработка состава раствора для наружного применения.

Согласно данным государственного реестра концентрация свободного йода в растворе для наружного применения под МНН Повидон-йод составляет до 1% [Р N003063/01]. Для лечения ожоговых ран обычно используют водный

раствор данного препарата в соотношении 1:10 (0,1 г активного йода), либо 1:2 (0,5 г активного йода). Для выявления оптимального соотношения для разработанного раствора для наружного применения была использована функция желательности Харрингтона.

Одним из комплексных показателей качества является обобщенная функция желательности, предложенная Харрингтоном, которая представляет собой среднее геометрическое частных функций желательности

$$D = \sqrt[q]{d_1 * d_2 * \dots * d_q}$$

где d_1, d_2, \dots, d_q - желательный уровень (частная функция желательности) 1-го, 2-го и т.д. параметра оптимизации (изменяется от 0 до 1); q – число параметров оптимизации.

Исследуемые показатели качества для образцов представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Значения функции желательности каждого параметра оптимизации для образцов

Раствор	Содержание Новокомба* на 100 мл	d1	Концентрация активного йода	d2	Вязкость мПа×с	d3	D
1	1	0,98	0,03	0,37	0,4	0,67	0,790
2	5	0,98	0,15	0,5	1,5	0,67	0,831
3	10	0,67	0,3	0,67	3,6	0,98	0,872
4	15	0,5	0,45	0,98	5,8	0,5	0,791
5	20	0,37	0,6	0,98	8,2	0,37	0,715

* Состав Новокомба приведен в таблице 12.

Зависимость ($D = \sqrt[q]{d_1 * d_2 * \dots * d_q}$) позволяет заменить несколько параметров оптимизации одним. В результате чего частная функция желательности d_i имеет известный вид (рисунок 17).

$$d_i = \exp[-\exp(-y'_i)]$$

где y'_i – некоторая безразмерная величина, связанная с параметром оптимизации y'_i линейным законом:

$$y'_i = b_0 + b_1 y_i$$

где b_0 , b_1 – коэффициенты, которые можно определить, если для двух значений параметра оптимизации y_i задать соответствующие значения частной функции желательности.

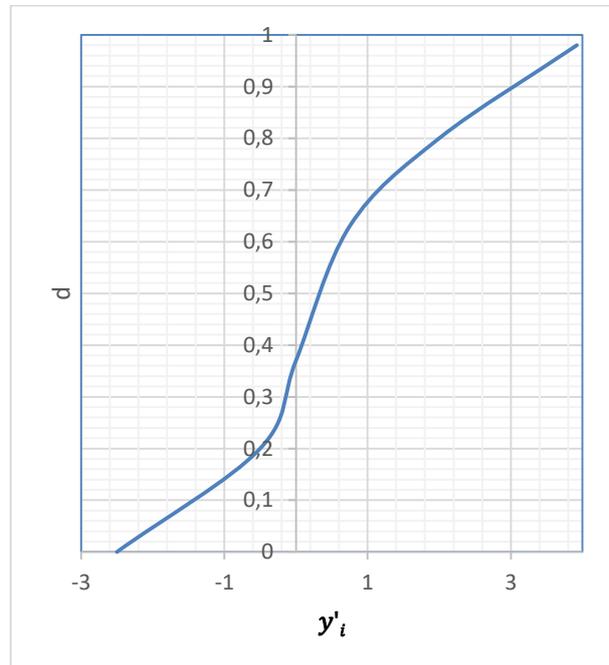


Рисунок 17. Частная функция желательности для одностороннего ограничения

Для определения коэффициентов b_0 , b_1 был использован следующий прием: худшему значению параметра оптимизации y_i присваивали значение желательности, равное 0,37, а лучшему – значение желательности, равное 0,98 (таблица 13, рисунок 17).

Для параметра оптимизации y_1 , согласно уравнению (2), имеем:

$$0,37 = \exp[-\exp(-y'_i)], \text{ отсюда } y'_i = 0$$

$$0,98 = \exp[-\exp(-y'_i)], \text{ отсюда } y'_i = 3,922$$

Согласно (3) для параметра оптимизации y_1 имеем систему уравнений для определения коэффициентов b_0 , b_1 :

$$\begin{cases} b_0 + b_1 y_i = 0 \\ b_0 + b_1 y_i = 3,922 \end{cases}$$

где 0,2 – худшее значение параметра оптимизации y_1 , зафиксированное для образца 5; 0,01 – лучшее значение параметра, достигнутое в образце 1 (таблица 13).

Решая систему, находим значения b_0 и b_1 (таблица 14).

Таблица 14 – Рассчитанные коэффициенты система уравнения

Параметр оптимизации	y_i	d_i	y_i'	b_0	b_1
Растворимость (y_1)	0,01	0,98	3,922	4,13	-20,64
	0,2	0,37	0		
Концентрация активного йода (y_2)	0,6	0,98	3,922	-0,21	6,88
	0,03	0,37	0		
Вязкость мПа×с (y_3)	3,6	0,98	3,922	6,97	-0,85
	8,2	0,37	0		

Таким образом, частные функции желательности принимают вид:

$$d_i = \exp[-\exp(-4,13 + 20,64y_i')]$$

$$d_i = \exp[-\exp(0,21 - 6,88y_i')]$$

$$d_i = \exp[-\exp(-6,97 + 0,85y_i')]$$

Обобщенная функция желательности рассчитана по формуле ($D = \sqrt[q]{d_1 * d_2 * \dots * d_q}$), ранжирование образцов в порядке убывания значения обобщенной функции желательности представлено на рисунке 18.

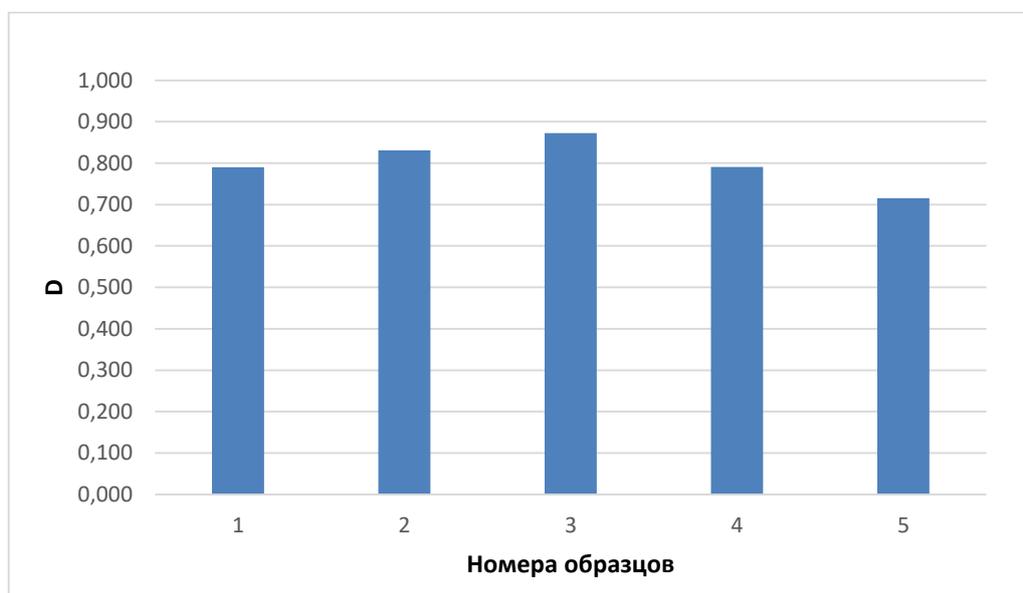


Рисунок 18. Ранжирование образцов растворов в порядке убывания значения обобщенной функции желательности

В связи с тем, что концентрация растворов под номерами 1 и 2 слишком низкая в соответствии с вышеописанными данными, использование этих

образцов является нерациональным. При увеличении концентрации композиции в растворе более 10% происходит снижение растворимости в воде, появляются нерастворимые частицы, вследствие этого наиболее оптимальной концентрацией обладает раствор под номером 3 (таблице 13).

Разработка состава мазей для наружного применения.

При терапии ожогов, для предотвращения дополнительного инфицирования раны после применения растворов рекомендуется применение мягких лекарственных форм для наружного применения (таблица 48).

Важным компонентом таких лекарственных форм является антисептическая составляющая. На российском фармацевтическом рынке представлена мягкая лекарственная форма, содержащая в своём составе йод-мазь «Бетадин» (НД42-7629-02) [номер регистрационного удостоверения П N015282/02], производимая компанией ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС". Препарат обладает хорошей антисептической активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и содержит в своём составе фармацевтическую субстанцию – Повидон-Йод, водорастворимую основу, воду очищенную, буферный компонент.

Другим представителем противоожоговых препаратов для местного применения на российском рынке является мазь – Стелланин (ФСП 42-0609-7769-06) [ЛСР-002113/09] производителя ООО Фармпрепарат. Это средство оказывает бактерицидное действие на многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, также ему присуще регенерационное действие. В своем составе данная мазь содержит диэтилбензимидазолия трийодид, полимерную матрицу поливинилпирролидона, и вспомогательные вещества.

Данные препараты обладают хорошими антисептическими и ранозаживляющими свойствами. Однако возникает необходимость в создании полифункциональных лекарственных средств обладающих антисептическим и анестезирующим эффектами, улучшающих проникновение в кожу при помощи наночастиц.

В результате анализа литературных данных [133, 134, 191, 195] было выявлено, что наночастицы на основе металлов в комбинации с лекарственными средствами являются одним из перспективных направлений для создания нового класса препаратов, обладающих низкой токсичностью, высокой способностью к переносу лекарственных средств и пролонгированным действием. Кроме того, ионы железа входят в состав форменных элементов крови.

Однако данное изобретение [52] не обладает комплексом свойств: антисептическими, местноанестезирующими и репаративными.

В связи с этим, большой интерес представляло создание мягкой лекарственной формы, обладающей расширенными свойствами и способ её получения.

Одним из направлений разработки данных лекарственных форм [10, 30] является создание комбинаций основообразующих компонентов. Для обоснования состава ингредиентов при разработке мягкой лекарственной формы исходили из следующих требований к веществам:

- вещества, образующие основу должны иметь такие функциональные свойства как, однородность, хорошая наносимость на кожу и оптимальная липкость;
- основа должна создавать условия для оптимального высвобождения комплекса действующих веществ;
- основа должна обеспечивать такое потребительское свойство, как оптимальный контакт с раневой поверхностью;
- согласно клиническим рекомендациям [33] в качестве основы должны быть использованы ПЭГи.

Учитывая приведенные критерии выбора формообразующих основ и вспомогательных веществ, а также индивидуальные особенности многокомпонентных лекарственных форм были изучены составы для использования в качестве мягких лекарственных форм. Были разработали 9 модельных образцов (таблица 15).

Таблица 15 – Составы основы для мягких лекарственных форм

Наименование компонентов мазевых основ	№ состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЭГ 1000, г	2	4,5		3		3		4	2
ПЭГ 4000, г	2	2,5	5,5	3	7	4	4	-	-
ПЭГ 400, мл	1	2	1,5	2	1,5	1,5	2	2	8
Вода, мл	-	2	1,5	2	1,5	1,5	2	2	
Глицерин, г	-	-	1,5	-	-	-	2	2	
Тальк, г	-	-	-	-	-	-	0,1	-	

Технологический процесс получения основы для мягкой лекарственной формы заключался в сплавлении ингредиентов основы, с введением вспомогательных веществ при соответствующем температурном режиме, выливанием в банки для мазей с последующим охлаждением. В качестве вспомогательных веществ, кроме ПЭГов, было принято решение использовать глицерин и тальк в соответствии с данными [9, 78].

Полученные модельные образцы основ для мазей под номерами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 на первом этапе исследования были исключены ввиду, того, что наблюдались следующие органолептические показатели:

- высокая текучесть (образцы 4, 8)
- отсутствие гомогенности основы (образцы 1, 3, 6)
- коагуляция на коже (образцы 2, 7)
- расслаивается при хранении более 7 суток (образец 5).

В результате в качестве основы был выбран модельный состав под номером 9.

Выбор компонентов для разработки мазей связан со стремлением повысить качества жизни пациентов, получивших ожоговую травму. В качестве растворителя действующих веществ был выбран этиловый спирт. Это связано с тем, субстанция обладает разной степенью растворимости – очень легко растворима в этиловом спирте (1 г в 1 мл) и легко растворим в воде (1 г в 10 мл). Для этого раневая поверхность должна быть защищена от попадания микроорганизмов, облегчать боль и ускорять процесс ранозаживления. В отношении ускорения процессов регенерации

наночастицы на основе металлов являются одним из перспективных направлений на создание нового класса ранозаживляющих препаратов, поскольку наночастицы металлов обладают низкой токсичностью, повышают содержание гемоглобина и увеличивают количество эритроцитов [65]. Кроме того, наночастицы железа, проявляют выраженный антибактериальный эффект в концентрациях свыше 0,1 мг/мл против бактерий золотистого стафилококка [21]. В соответствии для ускорения процессов ранозаживления в композицию введены 2 вида наночастиц магнетита (Fe_3O_4 , $Fe@C$). Один из видов наночастиц был покрыт графитовой оболочкой для придания им устойчивости в мягких лекарственных формах ($Fe@C$) (таблица 16).

Таблица 16 – Составы мягкой лекарственной формы и группы животных, участвующих в эксперименте

Ингредиенты	Состав						
	1	2	3	4	5	6	7
Новокомб (йод 1.32г, где активного йода 6,45 мг новокаин 7.30г, ПВП 35.38г), г	44,00	44,00	44,00	44,00	44,00	44,00	44,00
ПЭГ 400, г	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00
ПЭГ 1000, г	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00
Наночастицы Fe_3O_4 , г	0,0010	0,0100	0,1000	-	-	-	-
Наночастицы $Fe@C$, г	-	-	-	0,0010	0,0100	0,1000	-
Спирт этиловый 95%, г	до 100,00						

Разработка состава перевязочного средства для наружного применения.

При терапии ожоговых ран, одним из этапов лечения является использование перевязочных средств. К перевязочным средствам относятся марля, бинты, салфетки. В настоящее время известно множество перевязочных средств, используемых при операциях и перевязках для дренирования ран, остановки кровотечения, предотвращения инфицирования раны.

На российском фармацевтическом рынке представлены перевязочные средства компании ООО «Пауль Хартман». Это повязка с перуанским бальзамом Branolind N. Перуанский бальзам обладает антисептическим и

ранозаживляющим эффектом, поэтому он используются для лечения ожогов, трофических и диабетических язв, пролежней, абсцессов, фурункулов, ссадин и других плохо заживающих ран. Недостатком данных повязок является их высокая стоимость.

Среди российских производителей на рынке перевязочных средств лидируют повязки ЗАО «Биотекфарм» (ВоскоПран, ПолиПран, ГелеПран и др.). В данных повязках на тканевую подложку нанесена основа из пчелиного воска введены лекарственные препараты, оказывающие ранозаживляющий и обезболивающий эффект. При наложении повязки на пчелином воске на рану возникают процессы микроотсыревания раны, потому что в составе имеются гидрофобные вещества неблагоприятно влияющие на процессах заживления (сложные эфиры пальмитиновой, неоцеротиновой, меллиссиновой кислот).

Салфетка «Активтекс» группы компаний «Альтекс» по патенту РФ 2101033 "Перевязочный материал с пролонгированным лечебным действием" от 10.01.1998 наиболее близкая по технологической сущности и достигаемому эффекту к разрабатываемой. Данная салфетка изготовлена из трикотажного полотна, на которое нанесена композиция из биосовместимого гелеобразующего полимера и лекарственных препаратов: хлоргексидин, фурагин, лидокаин. Салфетка обладает антимикробным действием (за счёт содержания хлоргексидина и фурагина), а также базовым ранозаживляющим и обезболивающим действием (за счёт лидокаина). Она предназначена для оказания первой помощи и лечения ограниченных бытовых ожогов I-III А степени.

Однако нами было отмечено, что антисептические и ранозаживляющие свойства салфетки по патенту РФ 2101033 не обладают полифункциональными свойствами.

Соответственно возникает потребность в создании перевязочного средства с комплексом антисептических, анестезирующих, улучшенных сорбционных, атравматических свойств и увеличения сроков хранения готового перевязочного средства.

Для обоснования выбора перевязочного материала исходили из того, что:

- материал должен обладать высокой всасывающей способностью;
- перевязочный материал должен обеспечивать воздушную проницаемость для раны;
- вещества, образующие основу не должны подвергаться действию окисляющих веществ;
- основа должна обеспечивать такое потребительское свойство, как оптимальный контакт с раневой поверхностью.

Учитывая данные критерии выбора основы перевязочного материала, были изучены различные типы тканей. В результате были сконструированы 5 модельных образцов (таблица 17).

Таблица 17 – Типы модельных образцов перевязочного материала

Материалы	Капиллярность см/ч	Смачиваемость, с	Сохранение равномерности окрашивания	Плотность, г/м ²
1. Бязь	Не менее 62	Не более 10	Средняя	125
2. Бязь отбеленная	Не менее 101	Не более 10	Средняя	142
3. Мадаполам	Не менее 201	Не более 7	Низкая	80
4. Вискоза	Не менее 96	Не более 10	Хорошая	20
5. Канва	Не менее 85	Не более 10	Высокая	176
6. Марли	Не менее 10	Не более 10	Высокая	36

Полученные в соответствии с технологическим процессом модельные образцы на первом этапе исследования были отбракованы ввиду:

- недостаточной поглотительной способности (образец 3).
- неравномерность напитываемости ткани (образцы 2,3,4)
- осветление при длительном хранении (образец 1).

В результате в качестве основы был выбран модельный состав под номером 5. В качестве связующего соединения было выбрано высокомолекулярное соединение натрий карбоксиметилцеллюлоза, которое

обладает одной из самой высокой степенью набухания в воде и плазме крови, на основании исследований литературных данных [181, 182]. Это вещество является полимером и эффективным пролонгатором, замедляющим вымывание лекарственных средств со слизистых оболочек и его оптимальная концентрация составляет от 1 до 2% согласно ОФС.1.4.1.0003.15. В качестве растворителя выбирали воду очищенную, вследствие того, что пары спирта легколетучи и испаряются при высушивании салфетки, в связи с этим его использование является нецелесообразным. Состав полученной салфетки представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Состав перевязочного средства

Компонент	Композиция
Новокомб	1,0 г
1% раствор натриевой соли карбоскиметицеллюлозы	30 мл
Канва	10*10 см

4.1.1. Технологическая схема производства субстанции

На основе обоснованного состава композиции нами разработана технология ее получения, которая защищена патентом № RU 2519090 С1.

Процесс производства субстанции осуществляли в соответствии с методом выделения из химического сырья состоит из стадий, представленных на рисунке 19.

ВР 1 и ВР 2 проводят в соответствии с нормативной документацией, регламентирующей производство лекарственных средств. Технологический процесс начинается с подготовки производства: помещений, оборудования и персонала в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916).

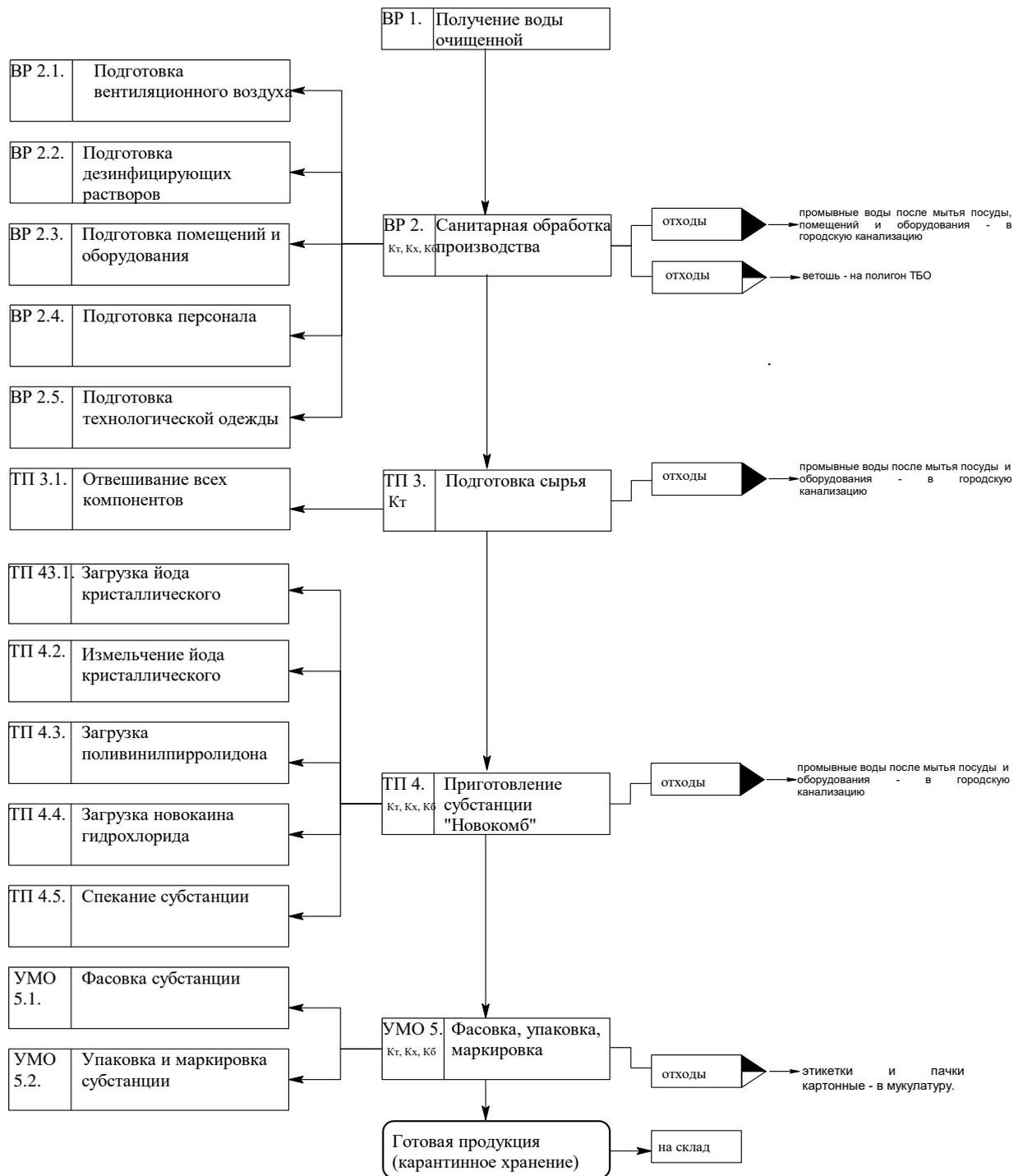


Рисунок 19. Технологическая схема производства фармацевтической субстанции. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно

ТП 3. Подготовка сырья. Все исходные ингредиенты субстанции, поступающие в производственный отдел, предварительно проверяют аналитической лабораторией на соответствие действующей инструкции и НД на них.

Отвешивание сырья проводят в индивидуальной таре на технических весах, отвешивают рассчитанное количество исходных компонентов. На 1000,0 г субстанции необходимо взять: 1170,0 г ПВП, 70,0 г йода кристаллического, 250,0 г новокаина гидрохлорида.

ТП 4. Приготовление субстанции «Новокомб» включает несколько операций. Предварительно поры смесителя затирают порошкообразным поливинилпирролидоном. Затем добавляют кристаллический йод, и тонко его измельчают, до получения порошка в течение 1 часа. К полученной смеси загружают оставшийся ПВП и тщательно перемешивают до получения однородной массы коричневого цвета. Затем в смеситель добавляют субстанцию новокаина гидрохлорида и продолжают перемешивание в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь помещают в термостат и спекают при температуре 75 °С в течение 5 ч. Полученный порошок затем охлаждают при комнатной температуре в темном месте в течение 10 часов. Синтезированная субстанция по внешнему виду представляет аморфный порошок коричневого цвета.

УМО 5. Полученную субстанцию Новокомб расфасовывают в пакеты полиэтиленовые двухслойные или банки из полиэтилена (Смесь полиэтилена высокого давления (ПЭВД) и полиэтилена низкого давления (ПЭНД) не более 70% - ГОСТ 16337 и ГОСТ 16338).

Контроль готового продукта проводили по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение.

Особое место в технологическом процессе производства фармацевтической композиции занимают контрольные точки производства, перечень которых представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Перечень критических точек процесса производства

Наименование стадий. Место измерения параметров и отбор проб.	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра и единиц измерения	Регламент норматива, значение параметров	Методы и средства контроля
---------------------------------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------

КТ Взвешивание ВР 2.1.	1.	Йод Новокаин ПВП	Масса, г Масса, г Масса, г	70,00±3,00 250,00±3,00 1170,00±3,00	Весовой Весы (В -1) Электронные аналитические
КТ Приготовление субстанции ТП 3.	2.	Йод Новокаин ПВП	Введение компонентов; однородность смеси	Последователь ность ПВП – йод – новокаина Коричневый цвет	Визуальный
КТ 3. Спекание субстанции ТП 3.4.		Смесь	Температура, °С Время, ч	73 ±5 4±1	Термометр Часы

4.1.2. Технологическая схема производства раствора для наружного применения

Для опытно-промышленного изготовления раствора для наружного применения, технологическая схема представлена на рисунке 20.

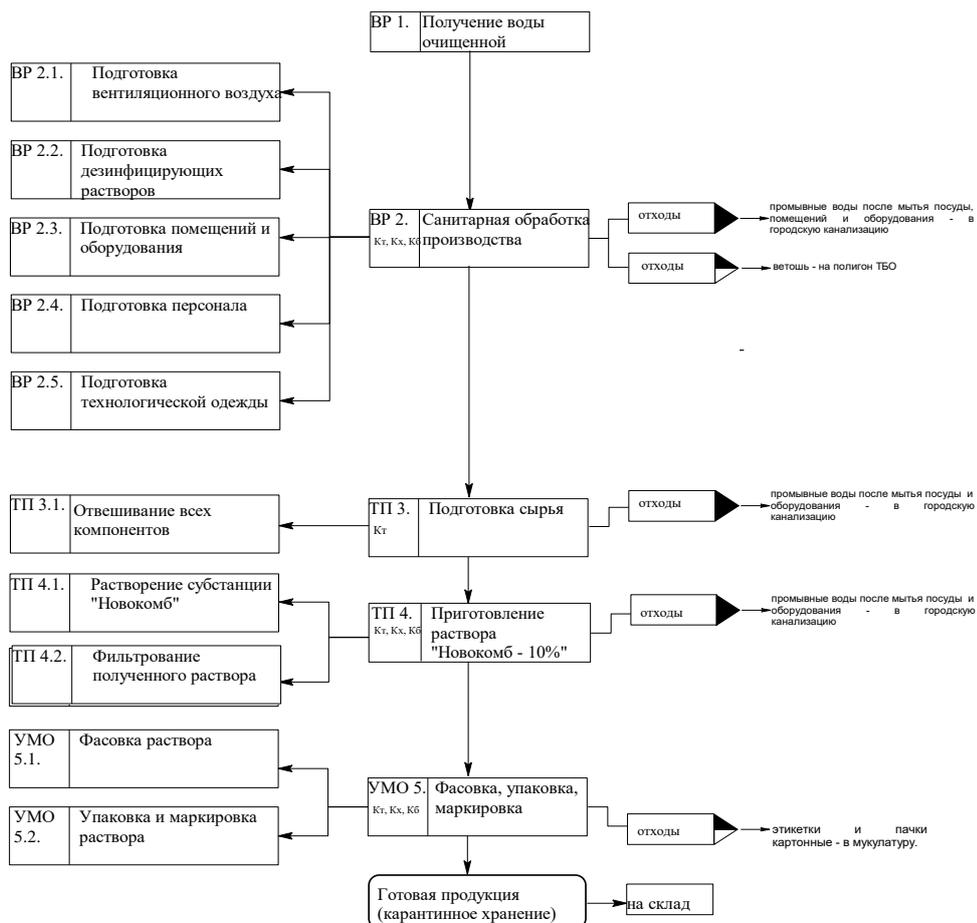


Рисунок 20. Технологическая схема получения раствора для наружного применения. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно

Также были разработаны спецификация оборудования (таблица 20), аппаратурная схема, представленная на рисунке 21 и перечень критических стадий процесса производства (таблица 21).

Таблица 20 – Спецификация оборудования

Обозначение	Наименование	Количество единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
В-1	Весы электронные	1	Нержавеющая сталь	Предел взвешивания (20,0-3000,0)
С – 2	Смеситель вертикальный с комбинированной мешалкой	1	Нержавеющая сталь	Диапазон скоростей 45 об/мин
УМ – 3	Упаковочный материал (флакон)	1	Стекло марки ОС или ОС-1	100,0 мл

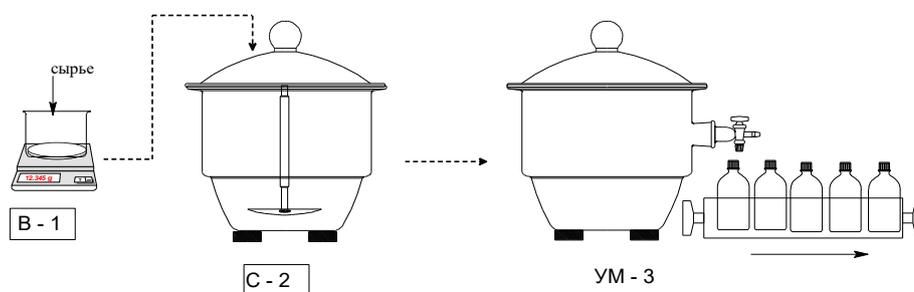


Рисунок 21. Аппаратурная схема производства.

Таблица 21 – Перечень критических точек процесса производства

Наименование стадий. Место измерения параметров и отбор проб.	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра и единиц измерения	Регламент норматива, значение параметров	Методы и средства контроля
КТ 1. Взвешивание ТП 3.1.	Новокомб	Масса, г	$50,0 \pm 2,5$	Весовой Весы (В -1) Электронные аналитические Цилиндр мерный 100 мл
	Вода	Объем, мл	$500 \pm 5,0$	
КТ 2. Приготовление раствора ТП 4.	Раствор «Новокомб – 10%»	Растворение субстанции; однородность смеси	Коричневый цвет	Визуальный

4.1.3. Технологическая схема производства мягких лекарственных форм

На основании проведенных исследований была получена технологическая схема получения мази (рисунок 22).

Такие стадии, как подготовка воды очищенной, и санитарная обработка производства являются идентичными с технологическим процессом раствора для наружного применения и субстанции. Обработку действующих и вспомогательных веществ, необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В, создавая, таким образом, асептические условия.

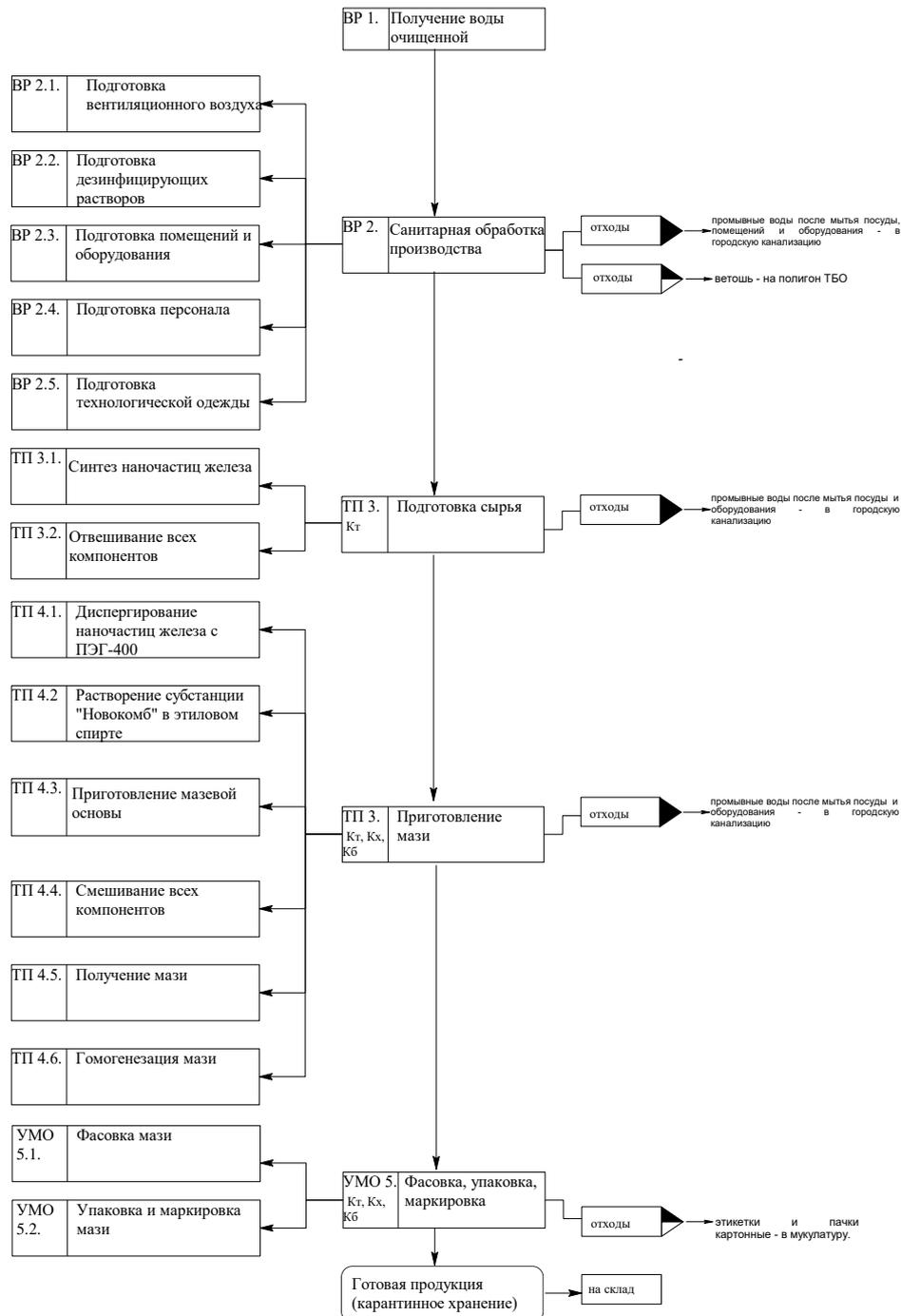


Рисунок 22. Технологическая схема производства мази. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно.

ТП 3. Подготовка сырья.

Наночастицы Fe_3O_4 и $\text{Fe}@C$ (железо, покрытое углеродной оболочкой), используемые в данной работе были получены левитационно-струйным методом в среде газа носителя (или иначе методом газофазного синтеза). Металл, в данном случае железо, разогревается высокочастотным магнитным полем до температуры в 2100°C , находясь в токе инертного газа-носителя, уносящего капли металла. При этом к газу носителю дополнительно примешивается кислород (для получения оксидных наночастиц) или смесь углеводородов (для получения наночастиц покрытых углеродной оболочкой).

Проводят отвешивание сырья и компонентов основы на технических весах. На весах отвешивают рассчитанное количество исходных компонентов. На 1000,0 г мази необходимо берут: 80,0 г ПЭГ-1000, 350,0 г ПЭГ-400, 440,0 г субстанции «Новокомб», до 1000,0 г спирта этилового 95% и требуемое количество наночастиц.

ТП 4. Приготовление мази «Новокомб» включает несколько операций и основывается на физико-химических свойствах ингредиентов.

В отвешенное количество ПЭГ-400 вносят наночастицы магнетита. Диспергируют смесь с использованием УЗ-генератора 3 раза по 15 секунд при постоянном контроле температуры. Затем растворяют субстанцию «Новокомб» в отмеренном спирте, перемешивают до полного ее растворения.

Для приготовления мазовой основы в емкость для плавления основы загружают отвешенное количество ПЭГ 1000, плавят в течение 10 мин при температуре $65 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем смешивают ПЭГ-400 и наночастицы магнетита со спиртовым раствором "Новокомб" и добавляют полученную смесь к ПЭГ 1000. Перемешивают до однородной консистенции. Полученную композицию обрабатывают ультразвуком в течение 2 минут. Процесс гомогенизации проводят с использованием УЗ-генератора.

УМО 5. Мазь новокомба 50% расфасовывают в алюминиевые тубы по 25 г по ТУ 64-7-678-90, покрытые внутри лаком на основе клея БФ-2 или лаком ЭП-5186 или в полиэтиленовые банки по 50 г.

Контроль готового продукта проводили по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение.

Для разработанной мягкой лекарственной формы предложены спецификация оборудования (таблица 22) и аппаратное оформление технологического процесса (рисунок 23).

Таблица 22 – Спецификация оборудования для производства мази

Обозначение	Наименование	Количество единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
В-1	Весы электронные	1	Нержавеющая сталь	Предел взвешивания (20,0-3000,0)
УЗ – 2	УЗ-генератор с. Частота 22 кГц	1	Титан	Частота 22 кГц активатор погружного типа
С – 3	Смеситель вертикальный с комбинированной мешалкой	1	Нержавеющая сталь	Диапазон скоростей 45 об/мин
ПН – 4	Плита нагревательная	1	Алюминий	Максимальная температура нагрева 400 °С
УМ – 5	Упаковочный материал (банка)	1	Полиэтилен (смесь ПЭВД и ПЭНД)	100 мл

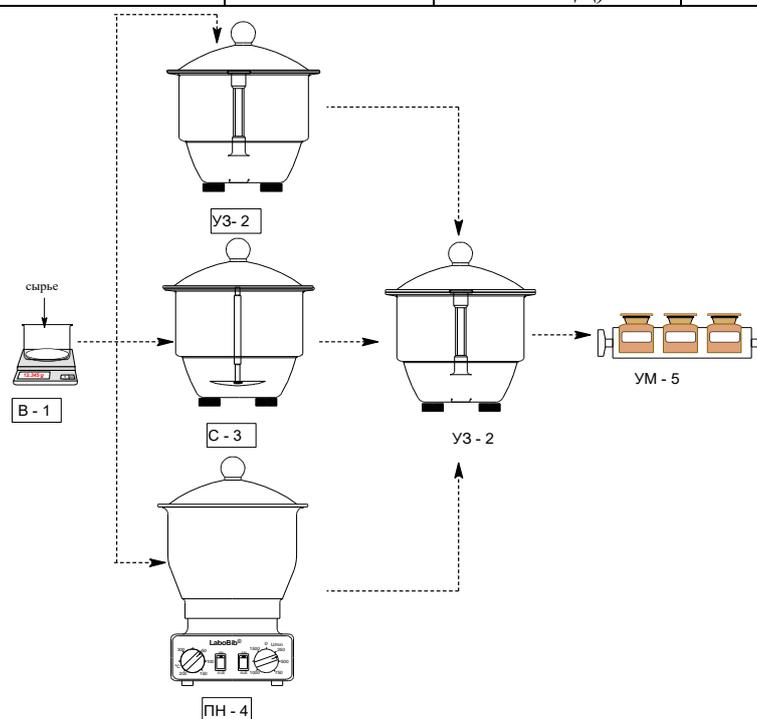


Рисунок 23. Аппаратное оформление технологического процесса для получения мягких нанолечекарственных форм.

Большое внимание при производстве мягких лекарственных форм следует уделить критическим точкам производства, которые представлены в таблице 23.

Таблица 23 Критические точки производства мягких нанолекарственных форм

Наименование стадий. Место измерения параметров и отбор проб.	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра и единиц измерения	Регламент норматива, значение параметров	Методы и средства контроля
КТ 1. Взвешивание ТП 3.2.	Новокомб ПЭГ 400 ПЭГ 1000 Наночастицы Спирт	Масса, г Масса, г Масса, г Масса, г Масса, г	440,0±5,0 350,0±4,0 80,0±1,00 0,005-0,5 440,0±5,0	Весовой Весы (В -1) Электронные аналитические
КТ 2. Диспергирование наночастиц железа с ПЭГ-400 ТП 4.1.	Раствор ПЭГ 400 с наночастицами	Температура, °С	40±5°С	Термометр лабораторный химический ТЛ-2
КТ 3. Приготовление спиртового раствора «Новокомб» ТП 4.2.	Раствор «Новокомб» спиртовой	Полнота растворения Цветность	Отсутствие нерастворимого осадка Жидкость темно-коричневого цвета	Визуальный
КТ 4. Приготовление мазевой основы ТП 4.3.	Масса ПЭГ 1000	Температура, °С	65±5°С	Термометр лабораторный химический ТЛ-2
КТ 5. Получение мази ТП 4.5.	Мазевая композиция	Температура, °С	40±5°С	Термометр лабораторный химический ТЛ-2
КТ 6. Фасовка мази. УМО 5.1.	Мазь	Дозирование в банки	50 г±1,5	Весовой Весы (В -1) Электронные аналитические

4.1.4. Технологическая схема получения противоожоговой салфетки

Технологический процесс производства перевязочного материала представлен на рисунке 24 и можно описать нижеследующими стадиями.

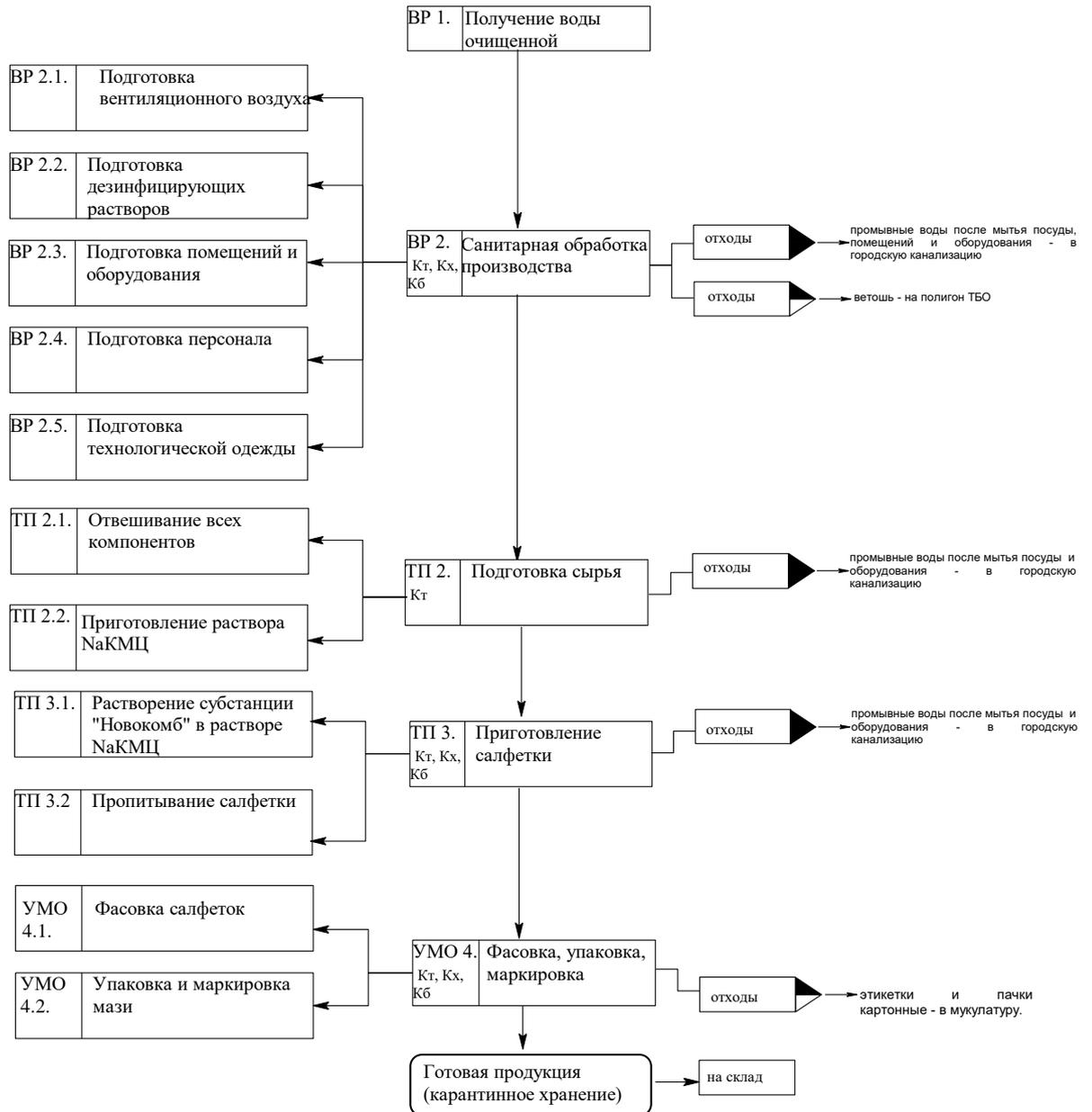


Рисунок 24. Технологическая схема получения салфетки. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно

Вспомогательные операции не отличаются от описанных ранее при получении субстанции.

Технологический процесс производства перевязочного материала можно описать нижеследующими стадиями.

ГП 2. Подготовка сырья. Для приготовления 300 салфеток, из канвы размером 10x10см, необходимо использовать: 9,0 г натриевой соли карбоксиметиллцеллюлозы, 30,0 г субстанции «Новокомб», 900мл воды

очищенной. На весах отвешивают рассчитанное количество исходных компонентов.

Технологический процесс получения салфетки заключался в следующем: навеску субстанции «Новокомб» растворяют в предварительно приготовленном 1% водном растворе натриевой соли карбоскиметицеллюлозы до полного растворения. Полученным раствором пропитывают салфетки до достижения однородности окрашивания. Затем сушат в темном месте при комнатной температуре.

УМО 4. Салфетку темно-коричневого цвета запаковывают в индивидуальные пакеты из непрозрачного полиэтилена (ГОСТ 16338).

Контроль перевязочного средства проводили по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение.

Для разработанного перевязочного материала предложены спецификация оборудования (таблица 24) и аппаратное оформление технологического процесса (рисунок 25).

Таблица 24 – Спецификация оборудования для производства салфетки

Обозначение	Наименование	Количество единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
В-1	Весы электронные	1	Нержавеющая сталь	Предел взвешивания (0,50-200,0)
С – 2	Смеситель вертикальный с комбинированной мешалкой	1	Нержавеющая сталь	Диапазон скоростей 45 об/мин
УМ – 3	Упаковочный материал (пакет)	1	Полиэтилен (ПЭНД)	12*12 см

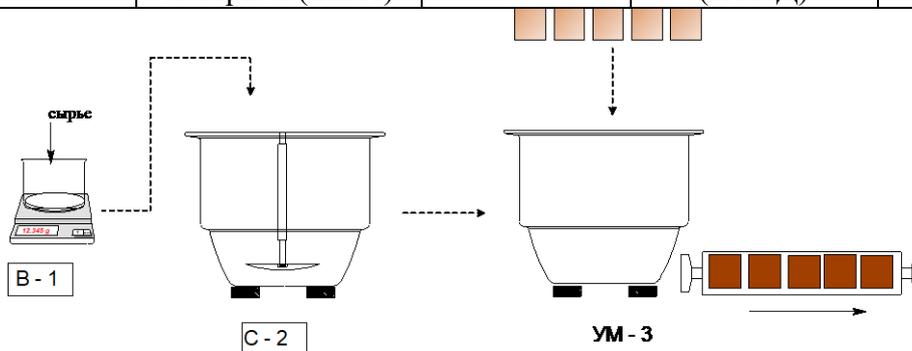


Рисунок 25. Аппаратурное оформление технологического процесса для получения перевязочного материала

Большое внимание при производстве перевязочного материала следует уделить критическим точкам производства, которые представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Критические точки производства салфеток

Наименование стадий. Место измерения параметров и отбор проб.	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра и единиц измерения	Регламент норматива, значение параметров	Методы контроля
КТ 1. Взвешивание ТП 2.2.	Новокомб NaKMЦ Вода очищенная	Масса, г Масса, г Объем, мл	30,0±1,5 9,0±0,5 900,0±5,0	Весовой Весы (В -1) Электронные аналитические
КТ 2. Растворение субстанции "Новокомб" в растворе натриевой соли KMЦ. ТП 3.1.	Раствор субстанции Новокомб в NaKMЦ	Полнота растворения Цветность	Отсутствие нерастворимого осадка Жидкость темно-коричневого цвета	Визуальный
КТ 3. Пропитывание салфетки ТП 3.2.	Салфетка	Однородность пропитки	Равномерное темно-коричневое окрашивание салфетки	Визуальный

4.2. Изучение структуры, представление модели фармацевтической композиции методом ИК-спектроскопии и фармацевтический анализ

4.2.1. Изучение структуры и построение модели фармацевтической композиции методом ИК-спектроскопии

Основными методами, используемыми для изучения качественных характеристик и межмолекулярного взаимодействия, являются физико-химические методы. Среди последних очень распространена ИК-спектроскопия. Сведения, получаемые при анализе ИК-спектров, позволяют сделать важные заключения о строении молекул лекарственных веществ. Полосы ИК-спектров являются характеристичными и чувствительными к любым изменениям, происходящим в молекуле, показывают особенности образования комплексов, изменение конформации макромолекул [57, 64].

Исследование качественной характеристики проводили путем сравнения спектров исследуемой фармацевтической композиции (ПВП – йод – новокаин) и стандартных ИК-спектров эталонных образцов (поливинилпирролидона, ПВП–йод, ПВП–новокаин, ПВП–йод-калия йодид). ИК спектр лекарственного средства Новокомб (ПВП – йод – новокаин) представлен на рисунке 26.

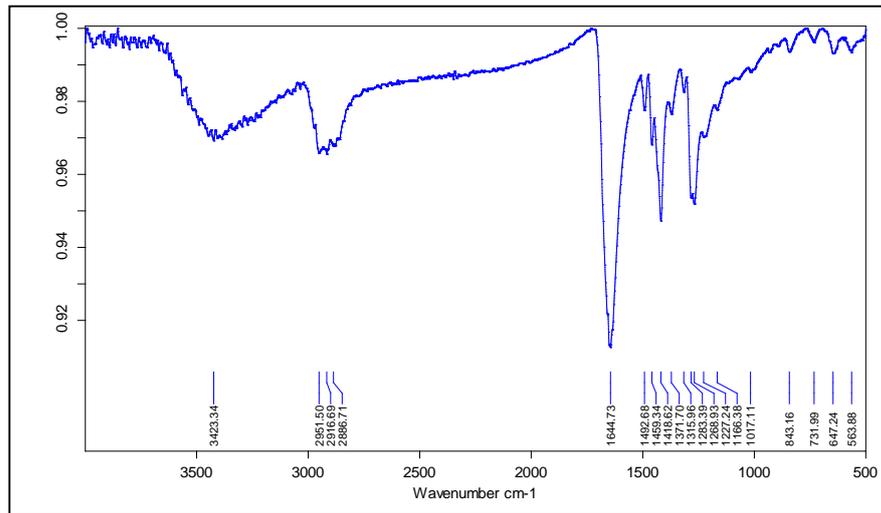
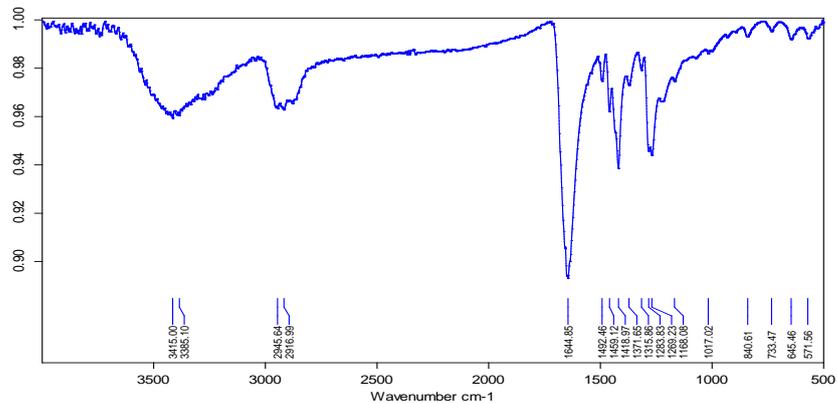
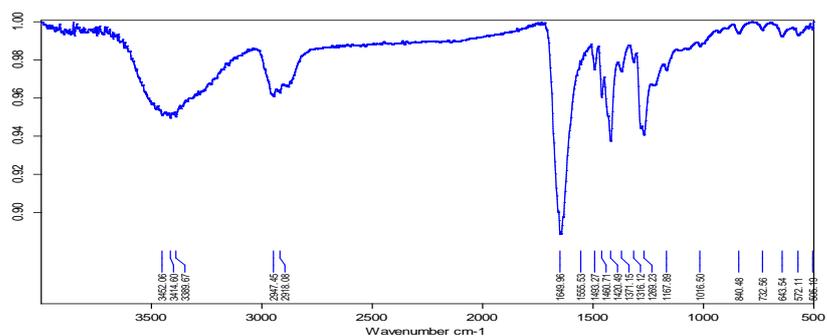


Рисунок 26. ИК спектр комплекса поливинилпирролидон-йод-новокаин

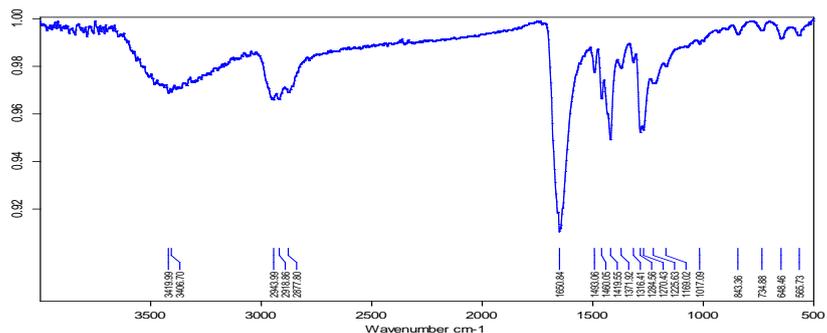
Для изучения возможности межмолекулярного взаимодействия в изучаемом лекарственном препарате ПВП – йод - новокаин (Новокомб: 3% йода, 14% новокаина, 83% ПВП на 100,0 субстанции) были исследованы модельные системы ПВП-йод (3% йода на 100,0 г субстанции), ПВП-новокаин (14% новокаина на 100,0 субстанции) и ПВП-йод-калия йодид (9,4% йода, 9,2% калия йодида, 81,4% ПВП на 100,0 субстанции), ПВП представленные на рисунке 27.



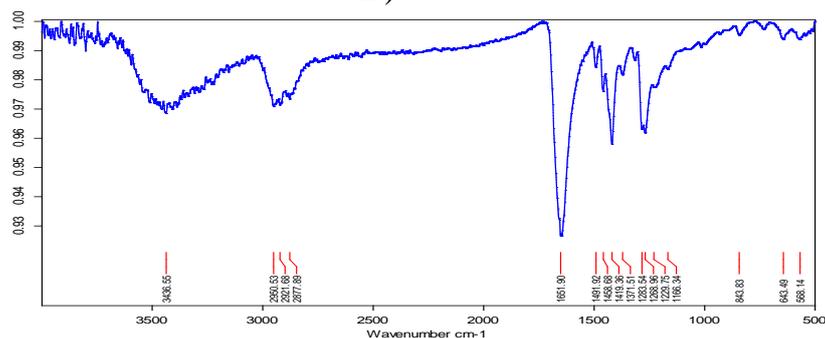
А)



Б)



В)



Г)

Рисунок 27. ИК спектры комплексов ПВП–йод (А), ПВП–новокаин (Б), ПВП–йод–калия йодид (В), ПВП (Г)

Из данных, представленных на рисунке 27 видно, что по форме все ИК спектры очень похожи, что типично для полимерных систем [20, 27]. Экспериментально, полученные частоты ИК спектров структурированы в таблице 55 (приложение 3).

Из данных, представленных на рисунке 26 и таблице видно, что ИК спектр, изучаемых систем содержит несколько характеристических полос. Это валентные колебания ОН – группы в диапазоне $\nu_{\text{O-H}} = 3400 \text{ см}^{-1}$, валентные колебания алифатической СН – группы $\nu_{\text{st CH}_2} = 2951 \text{ см}^{-1}—2916 \text{ см}^{-1}$, валентные симметрические колебания связи $-\text{CH}_2-$ $\nu_{\text{s CH}_2} = 2880 \text{ см}^{-1}$,

деформационные ножничные колебания связи данной связи $\delta = 1420 \text{ см}^{-1}$, маятниковое деформационное колебание связи $-\text{CH}_2-$ $\delta_{(\text{CH}_2)_x} = 732 \text{ см}^{-1}$ полимерной молекулы.

Наличие данных полос в спектре объяснимо тем, что ПВП всегда содержит некоторое количество воды (до 5%) или она может сорбироваться из атмосферы. Присутствие воды в ПВП способствует протеканию реакций, аналогичных реакциям, протекающим в водном растворе, и определяющих образование комплекса ПВП- I_3^- .



Циклическая амидная группа в структуре лактама гетероцикла поливинилпирролидона в ИК спектре показывает валентные колебания $\nu_{\text{C=O}} = 1660-1680 \text{ см}^{-1}$. В области $485-610 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются слабые валентные колебания связи $\text{C}-\text{H}\cdots\text{I}$, что свидетельствует об образовании HI. В эту реакцию вступает до 30–40% йода от исходной массы. Образующиеся йодистая (HI) и йодноватая (HIO_3) кислоты внутри порошка ПВП диссоциируют из-за сильного взаимодействия протона с карбонилами амидных групп с образованием положительно заряженного полимера (рисунок 28).

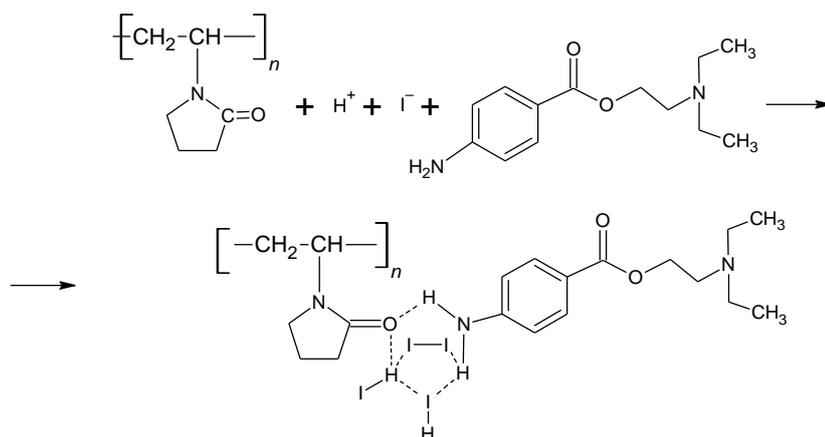


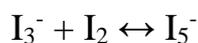
Рисунок 28. Реакция образования полимера

Эта реакция, по-видимому, является одной из основных реакций, позволяющей получить распределение кристаллического йода и новокаина в порошке, близкое к равномерному. Быстрая диффузия H^+ (в основном H_5O_2^+) по C=O -группам в каналах между молекулами ПВП, чему способствует

нагревание системы (70-90 °С) при получении фармацевтической композиции и обеспечивает проникновение H^+ по $\text{C}=\text{O}$ - группам, а за ним I_3^- и новокаина в свободные области в материале.

Образование I_3^- -новокаин в твердой матрице происходит по равновесной реакции и равновесие смещено практически полностью в правую сторону. Та часть йода, которая не вступает в реакцию с H_2O и составляет 60-70% от массы введенного йода, связывается с ним с появлением I_3^- .

Поскольку молярная концентрация образующихся I^- несколько меньше эквимольной (~ 15-25%) по отношению к I_2 , то возможно протекание дополнительной реакции:



Такая особенность быстрого растворения кристаллического йода в порошкообразном ПВП при перемешивании и последующем нагревании за довольно короткий срок имеет под собой определенно физико-химическую природу.

Однако, несмотря на кажущуюся похожесть получаемых спектров, что характерно для веществ, содержащих одинаковую полимерную структуру полного соответствия с оригинальной структурой поливинилпирролидона не наблюдается.

В спектрах поливинилпирролидона с другими компонентами (йодом, новокаином, калия йодидом), валентные колебания OH – группы в таутомерной форме лактамного цикла смещены в область меньших частот из области $3487,56 \text{ см}^{-1}$ в область $3415,00 \text{ см}^{-1}$. Данный факт можно считать свидетельством того, что в комплексах ПВП с другими соединениями образуется более прочная водородная связь. Валентные колебания связи N-H в гетероциклическом кольце ПВП в комплексах его с другими веществами свидетельствует о наличии донорно-акцепторной связи между компонентами. Причём, справочные данные свидетельствуют, о том, что обычно поглощение $\nu_{\text{N-H}}$ происходит в области 3280 см^{-1} , в то время как при возможном солеобразовании частота повышается до 3414 см^{-1} .

В комплексе ПВП–йод-новокаин несомненно, важным отличием является отсутствие пика 1690 см^{-1} , отвечающему предположительно за поглощение карбонильной группы ($\nu_{\text{C=O}}$) прокаина гидрохлорида (новокаин). Это может быть связано с тем, что неподелённая пара кислорода новокаина взаимодействует с водородом молекулы ПВП по типу водородной связи: $[\text{>C=O}\cdots\text{NH}_2-]$. Также в ИК спектре наблюдается смещение в коротковолновую область полосы поглощения 1706 см^{-1} , отвечающей предположительно за поглощение амидной группы, с образованием новой полосы при 1645 см^{-1} . Смещение на 61 см^{-1} также говорит в пользу образования комплекса при возможном взаимодействии таутомерной формы лактамного цикла ПВП с ароматической аминогруппой новокаина и возникновением водородной связи.

ИК спектр комплекса йод-ПВП также имеет сходные черты с ИК-спектром самого повидона. Однако, имеет и небольшие отличия от спектра комплекса йод-ПВП-новокаин. В ИК-спектре мы наблюдаем смещение в низкочастотную область полосы амидной полосы ПВП при 1706 см^{-1} с образованием полосы с максимумом при 1645 см^{-1} . Подобное поведение можно объяснить образованием межмолекулярных водородных связей между ионом йода и ПВП, например, следующим образом: $\text{C=O}\cdots\text{I}\cdots\text{H}$.

Основной фактор получения комплексов - это диффузия H_5O_2^+ в областях с высокой локальной концентрацией полярных амидных групп с большим дипольным моментом ($-4,0\text{ D}$). Последние выступают в качестве мостиков для перемещения заряженной частицы H_5O_2^+ . Кроме этого, значительные электростатические поля, создаваемые C=O -диполями, воздействуют с различных сторон на эти частицы и ослабляют взаимодействие молекул вода с C=O с отдельными звеньями в канале перемещения [24].

Ионы I_3^- из-за своего большого размера перемещаются по каналам, созданным молекулами H_2O и H_5O_2^+ . Определенный вклад в растворение твердого йода в ПВП вносит также взаимодействие с C=O -группами.

О наличии взаимодействия и образования межмолекулярных комплексов между ПВП и вышеперечисленными лекарственными средствами (йодом, новокаином) свидетельствует также зависимость интенсивности пиков от состава комбинаций лекарственное средство – полимер, которая представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Интенсивность пиков в ИК спектрах, изучаемых систем

Участок спектра см ⁻¹	Новокомб (ПВП-йод-новокаин)	ПВП-йод	ПВП-новокаин	Йодопирон
2947	94,38	93,82	94,07	94,51
1644	80,89	77,05	77,03	80,91
1461	89,90	88,02	88,60	90,00
1420	84,92	83,18	83,14	85,87
1371	90,98	90,71	90,70	92,28
1269	84,05	81,67	81,67	85,10

Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что у соединений ПВП – йод и ПВП – новокаин пики расположены ниже. Данное явление может быть связано с тем, что в комплексах наблюдается недостаточно прочная связь, в отличие от комплексов Новокомб и ПВП-йод-калия йодид. Данные комплексы вследствие наличия солей йодидов и хлоридов можно назвать более реакционноспособными (рисунок 29).

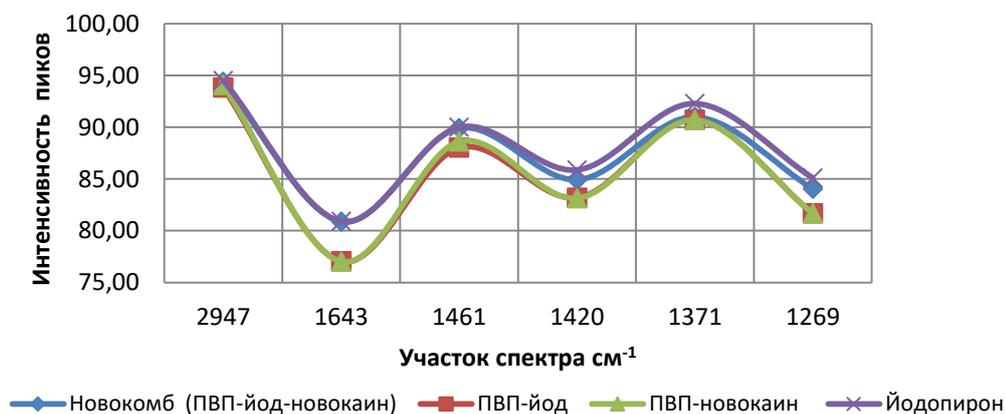


Рисунок 29. Сравнение интенсивности частот изучаемых систем

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно предложить следующие структуры межмолекулярного взаимодействия (таблица 27).

Таблица 27 – Структуры лекарственных комплексов

Состав комплекса	Структура комплекса
ПВП-йод-новокаин	
ПВП-йод	
ПВП-новокаин	
ПВП-йод-калия йодид	

Как видно, из представленных результатов в измеренных ИК спектрах полимерных комплексов лекарственных средств на основе поливинилпироллидона наблюдаются разные типы колебаний (колебания ОН – группы, колебания лактамной амидной группы, колебания углеродного скелета и другие). Все они позволяют провести сравнительный анализ межмолекулярного взаимодействия и предложить структуру полимерных комплексов.

4.3. Фармацевтический анализ

Физические свойства лекарственных форм проводили по показателям описание, растворимость, рН (таблица 28).

Таблица 28 – Физические свойства субстанции и полученных лекарственных форм

Критерий	Описание	Растворимость				рН
		Вода	Этанол	Эфир	Хлороформ	
Субстанция «Новокомб»	Легкий, аморфный порошок темно-коричневого цвета	Растворим	Легко растворим	Легко растворим с последующим расслаиванием	Легко растворим с последующим расслаиванием	3,35±0,05
Раствор для наружного применения	Раствор темно-коричневого цвета	-	-	-	-	3,35±0,05
Мазь «Новокомб-50%»;	Мазь коричневого цвета с красноватым отливом	Легко растворим				3,19±0,04
Мазь Новокомб 50% + Наноконпонента 0,01% Fe ₃ O ₄ ;	Мазь коричневого цвета с красноватым отливом	Легко растворим				3,36±0,04
Мазь Новокомб 50% + Наноконпонента 0,1% Fe ₃ O ₄ ;	Мазь темно-коричневого цвета с красноватым отливом	Легко растворим				3,60±0,05
Мазь Новокомб 50% + Наноконпонента 1% Fe ₃ O ₄ ;	Мазь темно-коричневого цвета	Легко раствор				3,72±0,08
Мазь Новокомб 50% + Наноконпонента 0,01% Fe@C;	Мазь темно-коричневого цвета	Легко раствор				3,07±0,05
Мазь Новокомб 50% + Наноконпонента 0,1% Fe@C;	Мазь черного цвета	Легко раствор				3,13±0,05
Мазь Новокомб 50% + Наноконпонента 1% Fe@C;	Мазь черного цвета	Легко раствор				3,75±0,05

Также для субстанции «Новокомб» (масса навески 100,0 г) определяли такие свойства, как размер частиц, насыпная плотность, сыпучесть и угол естественного откоса в 5 параллелях (таблица 29).

Таблица 29 – Свойства субстанции

Показатели качества ($X_{cp} \pm \Delta X$, $n=5$, $p=0,95$)					
Сыпучесть (г/с)	Насыпная масса		Целевая фракция		Угол естественного откоса (градус)
	До уплотнения (г/см ³)	После уплотнения (г/см ³)	Размер частиц, в мм	Масса, г	
6,57±0,22	0,52±0,02	0,59±0,01	0,315-1,0	55,91±1,56	32±2

Оценку подлинности фармацевтической композиции проводили с помощью качественных реакций, рекомендуемых фармакопей для анализа веществ, входящих в композицию (йод, новокаин, ПВП), согласно методикам, представленным в главе 2. В результате можно сделать вывод о том, что субстанция, лекарственные формы и перевязочное средство соответствуют требованиям.

Для стандартизации нам были предложены качественные реакции, которые представлены в таблице 10 в главе 2.

Количественное определение субстанции и полученных лекарственных форм проводили несколькими методами: титриметрическими, спектрофотометрическим и рефрактометрическим.

Методика анализа проходила в несколько этапов:

Титриметрический анализ

Для определения концентраций свободного йода использовался йодометрический метод, представленный в главе 2.

Измерения проводились в 5 параллелях.

Результаты и метрологические характеристики представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Метрологические характеристики при определении йода

ЛФ	V, мл	m _{нав} , г	T, г/мл	W%	Метрологическая характеристика
Субстанция	11,9	0,5000	0,001269	3,02	X _{cp} = 3,03 S=0,01033 P=0.95
	11,9	0,5001		3,02	
	12,0	0,5001		3,04	

	11,9	0,5001		3,02	$\Delta X=0,03$
	11,9	0,5000		3,02	$\acute{\epsilon}=0,88\%$
Содержание йода в субстанции составляет $3,03\% \pm 0,03\%$					
Раствор для наружного применения	2,39	1	0,001269	0,303	$X_{cp}= 3,03$
	2,38	1		0,302	$S=0,01033$
	2,38	1		0,302	$P=0.95$
	2,39	1		0,303	$\Delta X=0,003$
	2,39	1		0,303	$\acute{\epsilon}=0,94\%$
	2,39	1		0,303	
Содержание йода в растворе для наружного применения составляет $0,303\text{г} \pm 0,03\text{г}$					
Мазь Новокомб 50%	0,8	0,1040	0,001269	0,009762	$X_{cp}= 0,009851$
	0,8	0,1034		0,009818	$S=2,82 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1030		0,009856	$P=0.95$
	0,8	0,1024		0,009914	$\Delta X=7,85 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1025		0,009904	$\acute{\epsilon}=0,80\%$
Содержание йода в мази Новокомб 50% составляет $9,851 \cdot 10^{-3} \pm 7,85 \cdot 10^{-5}$					
Мазь Новокомб 50% + НЧ 0,01% Fe ₃ O ₄	0,8	0,1045		0,009715	$X_{cp}= 0,009762$
	0,8	0,1034		0,009818	$S=1,81 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1043		0,009733	$P=0.95$
	0,8	0,104		0,009762	$\Delta X=5,02 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1038		0,009780	$\acute{\epsilon}=0,51\%$
Содержание йода в мази Новокомб 50% + НЧ 0,01% Fe ₃ O ₄ составляет $9,762 \cdot 10^{-3} \pm 5,02 \cdot 10^{-5}$					
Мазь Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe ₃ O ₄	0,8	0,102	0,001269	0,009953	$X_{cp}= 0,009906$
	0,8	0,103		0,009856	$S=1,66 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1024		0,009914	$P=0.95$
	0,8	0,1023		0,009924	$\Delta X=4,61 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1027		0,009885	$\acute{\epsilon}=0,46\%$
Содержание йода в мази Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe ₃ O ₄ составляет $9,906 \cdot 10^{-3} \pm 4,61 \cdot 10^{-5}$					
Мазь Новокомб 50% + НЧ 1% Fe ₃ O ₄	0,8	0,1031	0,001269	0,009847	$X_{cp}= 0,009835$
	0,8	0,1034		0,009818	$S=1,18 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1028		0,009875	$P=0.95$
	0,8	0,1035		0,009809	$\Delta X=3,29 \cdot 10^{-5}$
	0,8	0,1033		0,009828	$\acute{\epsilon}=0,33\%$
Содержание йода в мази Новокомб 50% + НЧ 1% Fe ₃ O ₄ составляет $9,835 \cdot 10^{-3} \pm 3,29 \cdot 10^{-5}$					
Мазь Новокомб 50% + НЧ 0,01% Fe@C	0,4	0,1026	0,001269	0,009895	$X_{cp}= 0,009904$
	0,4	0,1030		0,009856	$S=1,56 \cdot 10^{-5}$
	0,4	0,1024		0,009914	$P=0.95$
	0,4	0,1025		0,009904	$\Delta X=4,33 \cdot 10^{-5}$
	0,4	0,1020		0,009953	$\acute{\epsilon}=0,44\%$

Содержание йода в мазе Новокомб 50% + НЧ 0,01% Fe@C составляет $9,904 \cdot 10^{-3} \pm 4,33 \cdot 10^{-5}$					
Мазь Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe@C	0,4	0,1030		0,009856	X _{ср} = 0,009818 S=1,12*10 ⁻⁵ P=0.95 ΔX=3,13*10 ⁻⁵ ε=0,32%
	0,4	0,1035		0,009809	
	0,4	0,1033		0,009828	
	0,4	0,1035		0,009809	
	0,4	0,1037		0,009790	
Содержание йода в мазе Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe@C составляет $9,818 \cdot 10^{-3} \pm 3,13 \cdot 10^{-5}$					
Мазь Новокомб 50% + НЧ 1% Fe@C	0,4	0,1022		0,009933	X _{ср} = 0,009906 S=8,32*10 ⁻⁶ P=0.95 ΔX=2,31*10 ⁻⁵ ε=0,23%
	0,4	0,1026		0,009895	
	0,4	0,1025		0,009904	
	0,4	0,1027		0,009885	
	0,4	0,1024		0,009914	
Содержание йода в мазе Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe@C составляет $9,906 \cdot 10^{-3} \pm 2,31 \cdot 10^{-5}$					
Салфетка	0,55	100 см ²		$6,980 \cdot 10^{-6}$	X _{ср} = $6,345 \cdot 10^{-6}$ S= $0,45 \cdot 10^{-3}$ P=0.95 ΔX= $1,25 \cdot 10^{-2}$ ε=19,66%
	0,50	100 см ²		$6,345 \cdot 10^{-6}$	
	0,50	100 см ²		$6,345 \cdot 10^{-6}$	
	0,50	100 см ²		$6,345 \cdot 10^{-6}$	
	0,45	100 см ²		$5,711 \cdot 10^{-6}$	
Содержание йода в салфетке составляет $6,345 \cdot 10^{-6} \pm 1,25 \cdot 10^{-2}$					

Валидационные характеристики представлены в приложении И в таблицах 56-61 (для субстанции), 74-79 (для раствора), 92-109 (для мазей всех типов).

Спектрофотометрический анализ

Для количественного определения содержания новокаина был выбран спектрофотометрический способ определения (методика указана в главе 2). Удельный показатель поглощения ($E^{1\%}_{1\text{см}}$) раствора был выявлен эмпирическим путем (таблица 31).

Таблица 31 – Удельный показатель поглощения

V ₁ , мл	V ₂ , мл	Val, мл	C	A	E ^{1%} _{1см}	E ^{1%} _{1см ср}
100	100	0,6	0,0006	0,384	640,00	654,33
100	100	0,6	0,0006	0,395	658,33	
100	100	0,6	0,0006	0,389	648,33	
100	100	0,6	0,0006	0,398	663,33	
100	100	0,6	0,0006	0,397	661,67	

Измерения проводились в 5 параллелях. Результаты и метрологические характеристики представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Метрологические характеристики при определении новокаина

ЛФ	V1, мл	V2, мл	Vал, мл	m навески, г	Оптическая плотность при 290 нм (А)	W, %	Метрологичес кие характеристик и
Новок омб	10	500	2	0,1165	0,404	12,97	X _{ср} = 12,97 S=0,04760 P=0,95 ΔX=0,15 ε=1,17%
	10	500	2	0,1165	0,404	12,97	
	10	500	2	0,1165	0,402	12,90	
	10	500	2	0,1165	0,405	13,00	
	10	500	2	0,1165	0,406	13,03	
Содержание новокаина в фармацевтической композиции составляет 12,97±0,15%							
Мазь Новок омб 50%	200	250	10	0,1068	0,09822	0,07028	X _{ср} = 0,06977 S=0,00071 P=0,95 ΔX=0,0012 1ε=1,65%
	200	250	10	0,1068	0,09786	0,07002	
	200	250	10	0,1068	0,09683	0,06928	
	200	250	10	0,1068	0,09703	0,06942	
	200	250	10	0,1068	0,09762	0,06985	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% составляет 6,977*10 ⁻² ±1,2*10 ⁻²							
Новок омб 50% + НЧ 0,01% Fe ₃ O ₄	200	250	10	0,1060	0,09453	0,06814	X _{ср} = 0,066760 S=0,00046 P=0,95 ΔX=0,0013 1ε=1,90%
	200	250	10	0,1060	0,09608	0,06927	
	200	250	10	0,1060	0,09481	0,06835	
	200	250	10	0,1060	0,09385	0,06766	
	200	250	10	0,1060	0,09409	0,06783	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% + НЧ 0,01% Fe ₃ O ₄ составляет 6,676*10 ⁻² ±1,3*10 ⁻³							
Новок омб 50% + НЧ 0,1% Fe ₃ O ₄	200	250	10	0,1054	0,09654	0,06814	X _{ср} = 0,07014 S=0,00043 P=0,95 ΔX=0,0012 1ε=1,70%
	200	250	10	0,1054	0,09751	0,06927	
	200	250	10	0,1054	0,09654	0,06835	
	200	250	10	0,1054	0,09598	0,06766	
	200	250	10	0,1054	0,09713	0,06783	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe ₃ O ₄ составляет 7,014*10 ⁻² ±1,2*10 ⁻³							
Новок омб 50% + НЧ 1% Fe ₃ O ₄	200	250	10	0,1070	0,09447	0,06746	X _{ср} = 0,06805 S=0,00029 P=0,95 ΔX=0,0008 1ε=1,20%
	200	250	10	0,1070	0,09571	0,06835	
	200	250	10	0,1070	0,09447	0,06746	
	200	250	10	0,1070	0,09396	0,06710	
	200	250	10	0,1070	0,09471	0,06764	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% + НЧ 1% Fe ₃ O ₄ составляет 6,805*10 ⁻² ±0,8*10 ⁻³							
Новок омб 50% + НЧ 0,01% Fe@C	200	250	10	0,1032	0,09143	0,06770	X _{ср} = 0,06916 S=0,00046 P=0,95 ΔX=0,0009 1ε=1,27%
	200	250	10	0,1032	0,09184	0,06800	
	200	250	10	0,1032	0,09112	0,06747	
	200	250	10	0,1032	0,09130	0,06760	
	200	250	10	0,1032	0,09055	0,06704	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% + НЧ 0,01% Fe@C 6,916*10 ⁻² ±0,9*10 ⁻³							

Новок омб 50% + НЧ 0,1% Fe@C	200	250	10	0,1053	0,09261	0,06721	X _{ср} = 0,06681 S=0,00043 P=0.95 ΔX=0,0013 ε=1,94%
	200	250	10	0,1053	0,09227	0,06696	
	200	250	10	0,1053	0,09130	0,06625	
	200	250	10	0,1053	0,09148	0,06639	
	200	250	10	0,1053	0,09269	0,06726	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% + НЧ 0,1% Fe@C составляет $6,681 \cdot 10^{-2} \pm 1,3 \cdot 10^{-3}$							
Новок омб 50% + НЧ 1% Fe@C	200	250	10	0,1025	0,09237	0,06886	X _{ср} = 0,06756 S=0,00029 P=0.95 ΔX=0,0010 1ε=1,45%
	200	250	10	0,1025	0,09240	0,06889	
	200	250	10	0,1025	0,09340	0,06963	
	200	250	10	0,1025	0,09275	0,06915	
	200	250	10	0,1025	0,09293	0,06928	
Содержание новокаина в мази Новокомб 50% + НЧ 1% Fe@C составляет $6,756 \cdot 10^{-2} \pm 1,0 \cdot 10^{-3}$							
Салфе тка	200	250	5	100 см ²	0,4323	0,06607	X _{ср} = 0,06584 S=0,00202 P=0.95 ΔX=0,00562 1ε=8,54%
	200	250	5	100 см ²	0,4108	0,06278	
	200	250	5	100 см ²	0,4458	0,06813	
	200	250	5	100 см ²	0,4268	0,06522	
Содержание новокаина в салфетке составляет $6,584 \cdot 10^{-2} \pm 5,62 \cdot 10^{-3}$							

Валидационные характеристики представлены в приложении И в таблицах 62-67 (для субстанции), 110-127 (для мазей всех типов).

При количественном определении новокаина в многокомпонентных смесях также возможно использование метода Фирордта, поскольку позволяет существенно улучшить точность измерений по сравнению с методом прямой спектрофотометрии [32] (максимум поглощения при 290 нм), применение которого приводит к появлению заниженных результатов. Получаемые искаженные заниженные концентрации новокаина при прямой спектрофотометрии могут быть вызваны влиянием комплекса поливинилпирролидона с йодом.

Таким образом, спектры веществ перекрываются и для анализа необходимо использовать метод Фирордта, основанного на законе аддитивности.

На рисунке 30 приведены спектры растворов индивидуальных компонентов, с концентрациями, соответствующими их концентрациям в трех компонентной номинальной смеси и спектр смеси.

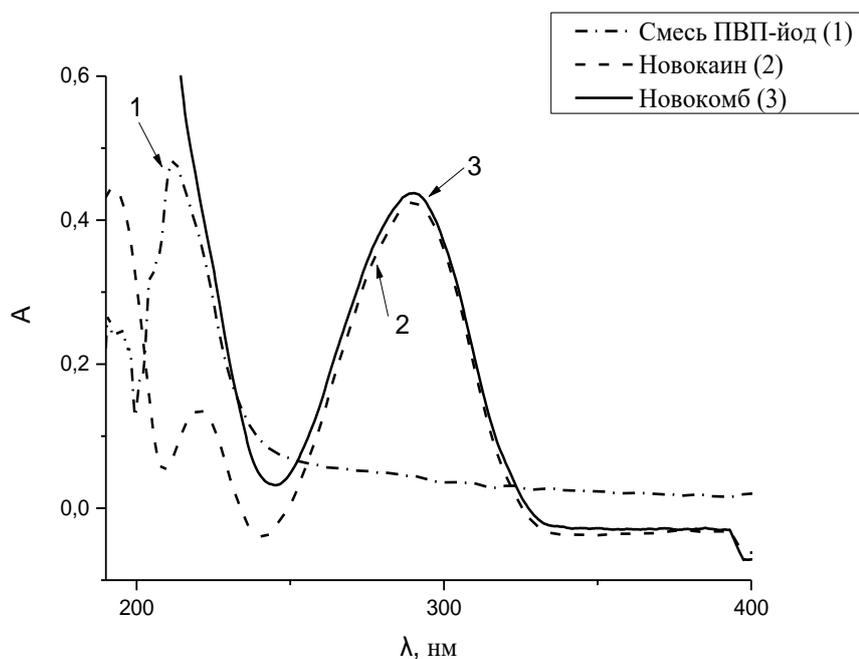


Рисунок 30. Спектры поглощения индивидуальных компонентов и их смеси

Как видно из рисунка наибольший вклад в оптическую плотность во всём спектральном диапазоне вносит новокаин, являющийся макрокомпонентом смеси. Слабое поглощение комплекса ПВП-йод в данной области спектра обуславливается малыми значениями коэффициентов поглощения. В то же время полимерная структура поливинпирролидона, обуславливает равномерно поглощающих световых лучей, что позволяет воспользоваться методами, описанными в литературе [7, 12] предполагающими линейный характер светопоглощения примесей, а именно метод Фирордта в модификации трех аналитических волн. Описано большое число таких методов, в которых светопоглощающие добавки полагают линейно связанными с длиной волны.

Поскольку полимерный компонент смеси (ПВП) создает равномерный поглощающий фон в исследуемой области, то целесообразным представляется применение следующего математического подхода к расчёту концентрации компонентов.

Точки K^{\min} , K^{\max} и K^{\min} (рисунок 30) являются определенными коэффициентами экстинкции на содержание новокаина. K_b^{\min} , K_b^{\max} , и K_b^{\min}

- удельные коэффициенты экстинкции фона и K_i^{\min} , K_i^{\max} , и K_i^{\min} - удельные коэффициенты экстинкции полимера. Пусть x = доля новокаина в полимере; и $1 - x$ = доля полимера или фона.

Тогда

$$K'^{\min} = xK_i'^{\min} + (1 - x)K_b'^{\min} \quad (17)$$

$$K^{\max} = xK_i^{\max} + (1 - x) K_b^{\max} \quad (18)$$

$$K^{\min} = xK_i^{\min} + (1 - x) K_b^{\min} \quad (19)$$

K' и K_i' определены экспериментально, в результате чего появляются четыре неизвестных. Величина x может быть вычислена без знания K_b' , если один из них, можно вычислить в помощь других, используя рисунок 30.

$$(1 - x)K_b^{\max} = (1 - x)K_b^{\min} + \frac{\lambda^{\min} - \lambda^{\max}}{\lambda^{\min} - \lambda'^{\min}} [(1 - x)K_b'^{\min} - (1 - x)K_b^{\min}] \quad (20)$$

или

$$K_b^{\max} = (1 - n)K_b^{\min} + nK_b'^{\min} \quad (21)$$

Где:

$$n = \frac{\lambda^{\min} - \lambda^{\max}}{\lambda^{\min} - \lambda'^{\min}} \quad (22)$$

Подставляя значение $K_b'^{\min}$ and K_b^{\min} из уравнений (17) и (19) в уравнение (20) $K_b^{\max} = (1 - n)K_b^{\min} + nK_b'^{\min}$ (21):

$$K_b^{\max} = \frac{(1-n)(K_b^{\min} + nK_i^{\min}) + n(K_b'^{\min} + nK_i'^{\min})}{1-x} \quad (23)$$

Подставляя значение из уравнения (22) $K_b^{\max} = \frac{(1-n)(K_b^{\min} + nK_i^{\min}) + n(K_b'^{\min} + nK_i'^{\min})}{1-x}$ (23) в уравнение (17):

$$x = \frac{K_b^{\max} - (1-n)K_b^{\min} - nK_b'^{\min}}{K_i^{\max} - (1-n)K_i^{\min} - nK_i'^{\min}} \quad (24)$$

В связи с тем, что $K = \frac{A}{lc}$

Где A – оптическая плотность это $\log =$
интенсивность входящего света

интенсивность света, прошедшего через слой вещества

l – толщина кюветы

C – концентрация вещества

Тогда получим, следующий вид формулы (24) $X =$

$$\frac{A^{\lambda_2} - ((1-n) \cdot A^{\lambda_3}) - n \cdot A^{\lambda_1} \cdot m_{\text{ст}} \cdot P}{(K_{\text{ст}}^{\lambda_2} - ((1-n) \cdot K_{\text{ст}}^{\lambda_3}) - n \cdot K_{\text{ст}}^{\lambda_1}) \cdot m_{\text{Новокомба}}} \quad (25).$$

$$X = \frac{A^{\lambda_2} - ((1-n) \cdot A^{\lambda_3}) - n \cdot A^{\lambda_1} \cdot m_{\text{ст}} \cdot P}{(K_{\text{ст}}^{\lambda_2} - ((1-n) \cdot K_{\text{ст}}^{\lambda_3}) - n \cdot K_{\text{ст}}^{\lambda_1}) \cdot m_{\text{Новокомба}}} \quad (25)$$

Где

$A^{\lambda_1}, A^{\lambda_2}, A^{\lambda_3}$ — оптические плотности исследуемого раствора при длинах волн $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ соответственно;

$K_{\text{ст}}^{\lambda_1}, K_{\text{ст}}^{\lambda_2}, K_{\text{ст}}^{\lambda_3}$ — оптические плотности стандартного раствора при длинах волн $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ соответственно;

Длины волн, при которых следует проводить измерения оптической плотности, выбирают по спектрам поглощения веществ А (Новокомб), составили $\lambda_1 - [244,5-246,5]$ нм, $\lambda_2, - [287,5-291,5]$ нм, $\lambda_3 - [330-337]$ нм и В (новокаин) $\lambda_1 - [240,5-243]$ нм, $\lambda_2, - [288,5-291]$ нм, $\lambda_3 - [330-342]$ нм соответственно рисунку 2.

В таблице 33 представлены результаты измерений количественного содержания новокаина в препарате Новокомб.

Таблица 33 – Метрологические характеристики раствора для наружного применения

Наименование	Масса, мл (г)	$A^{\lambda_1 \text{ min}}$ нм	$A^{\lambda_2 \text{ max}}$ нм	$A^{\lambda_3 \text{ min}}$ нм	Метрологическая характеристика
Новокомб	1 мл	0,1171	0,47423	0,02888	$X_{\text{ср}} = 1.45$ $S = 0,0481$ $P = 0.95$ $\Delta X = 0.1$ $\epsilon = 0,70\%$
		0,09089	0,44809	0,01646	
		0,09467	0,4531	0,01257	
		0,09229	0,45211	0,01161	
		0,09351	0,45119	0,01271	
		0,09586	0,4495	0,00931	
		0,08596	0,42953	0,00833	
		0,08655	0,4285	0,0128	
		0,08665	0,42366	0,01018	
		0,08357	0,42381	0,01094	
		0,0887	0,42914	0,01764	
		0,09171	0,4293	0,0182	
		0,09602	0,43799	0,01694	
		0,08611	0,4343	0,00862	
		0,08957	0,43917	0,01589	
		0,09167	0,43623	0,01731	
0,1002	0,44191	0,02804			
0,09021	0,43708	0,01676			

Новокаин	0,0156	0,06925	0,45978	0,02446
	0,0156	0,05722	0,44415	0,0106
	0,0156	0,05334	0,4514	0,01313
	0,0156	0,04792	0,43837	0,00658
	0,0156	0,04442	0,44243	0,00675
	0,0156	0,04265	0,44236	0,00307
	0,0161	0,04001	0,4271	0,00062
	0,0161	0,03944	0,43006	0,00268
	0,0161	0,03809	0,42839	0,00152
	0,0161	0,03873	0,42616	0,00029
	0,0161	0,03919	0,42727	0,00379
	0,0161	0,05176	0,43313	0,00663
	0,0155	0,06542	0,43835	0,01543
	0,0155	0,06517	0,44577	0,01559
	0,0155	0,07942	0,4565	0,03426
	0,0155	0,07698	0,45438	0,035
	0,0155	0,08233	0,45586	0,03624
	0,0155	0,05037	0,42522	0,0077
	0,0156	0,08318	0,43335	0,03083
	0,0156	0,06925	0,45978	0,02446

Таким образом, содержание новокаина в растворе для наружного применения составило $1,45 \pm 0,1$ г.

Валидационные характеристики представлены в приложении И в таблицах 80-85 (для раствора).

Рефрактометрия

Для количественного определения поливинилпирролидона был выбран метод рефрактометрии. Данный метод имеет преимущество в сравнении с титриметрическими методами, поскольку поливинилпирролидон является полимером, содержащим в составе лактамный цикл анализ которого титриметрическими способами затруднено.

Для определения содержания ПВП, порошок анализируемого вещества переводили в раствор точной концентрации массо-объемным способом. Факторы пересчета для йода, новокаина и ПВП представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Факторы пересчета

Фактор пересчета	Значение
$F_{\text{новокаин}}$	0,0021
$F_{\text{йод}}$	0,00088
$F_{\text{ПВП}}$	0,00164

В результате было получено, что показатель преломления воды составил 1,330, исследуемого раствора – 1,3498 соответственно.

Исходя из полученных данных, вычислим содержание ПВП, в процентах (таблица 35).

Таблица 35 – Метрологические характеристики при определении поливинилпирролидона

Форма выпуска	V, мл	mнав, г	mI2сво б, г	m новокаина, г	n	W%	Метрологическая характеристика
Субстанции	5,0	0,5000	0,302	1,297	1,3498	84,21	X ср= 84,68
	5,0	0,5001	0,302	1,297	1,3499	84,82	S=0,4997
	5,0	0,5001	0,304	1,290	1,3499	84,90	P=0,95
	5,0	0,5001	0,302	1,300	1,3498	84,17	$\Delta X=1,42$
	5,0	0,5000	0,302	1,303	1,3500	85,35	$\epsilon=1,64\%$
Содержание ПВП в субстанции составляет $84,69 \pm 1,39\%$							
Раствор для наружного применения	5,0	1	0,302	1,4513	1,3498	8,223	X ср= 8,284
	5,0	1	0,302	1,4437	1,3499	8,294	S=0,54043
	5,0	1	0,304	1,4422	1,3499	8,295	P=0,95
	5,0	1	0,302	1,4607	1,3498	8,245	$\Delta X=1,50$
	5,0	1	0,302	1,4374	1,3500	8,363	$\epsilon=1,81\%$
Содержание ПВП в растворе для наружного применения составляет $8,284 \pm 1,50\%$							

Валидационные характеристики представлены в приложении И в таблицах 68-73 (для субстанции), 86-91 (для раствора).

Разница между полученным и исходным значениями действующего вещества объясняется потерями при получении субстанции.

Изучение магнитных свойств наночастиц

В мази были введены наночастицы магнетита. В связи с этим встает вопрос их количественного исследования в системе. Для изучения магнитных свойств наночастиц в фармацевтической композиции был использован метод Фарадея. Суть данного метода заключается в измерении механической силы, действующей на образец с магнитным моментом, помещенным в неоднородное магнитное поле (таблица 36).

Таблица 36 – Содержание наночастиц в мягких лекарственных формах по методу Фарадея

Тип наночастиц	Концентрация	После приготовления	1 месяц	5 месяцев
Fe@C	1,00%	1,02±0,02	$0,29 \pm 0,18 \cdot 10^{-2}$	$0,29 \pm 1,08 \cdot 10^{-2}$
	0,10%	0,113±0,02	$0,02 \pm 0,18 \cdot 10^{-2}$	$0,02 \pm 0,18 \cdot 10^{-2}$
	0,01%	0,010±0,001	$0,002 \pm 0,07 \cdot 10^{-2}$	$0,002 \pm 0,07 \cdot 10^{-2}$
Fe ₃ O ₄	1,00%	1,031±0,02	$0,335 \pm 0,67 \cdot 10^{-2}$	$0,335 \pm 0,67 \cdot 10^{-2}$
	0,10%	0,115±0,002	$0,0295 \pm 0,67 \cdot 10^{-2}$	$0,0295 \pm 0,06 \cdot 10^{-2}$

	0,01%	0,012±0,0008	0,006 ± 0,07*10 ⁻²	0,006 ± 0,06*10 ⁻²
--	-------	--------------	-------------------------------	-------------------------------

Валидационные характеристики представлены в приложении И в таблицах 128-131.

В результате было выявлено, что содержание наночастиц в образцах снижается с течением времени, вследствие разрушения нанокomпонентов.

Анализ салфетки (5 образцов) также проводился по таким параметрам, как: скорость смачивания, капиллярность, размеры, цвет. Для определения поверхностного содержания действующих веществ были использованы титриметрический (йод), спектрофотометрический методы (новокаин) и рефрактометрический ПВП. В результате был получен паспорт салфетки (таблица 37).

Таблица 37 – Паспорт салфетки для наружного применения

Наименование показателя	Норма
1. Цвет	Коричневый
2. Размеры, см	10,0 x 10,0 ± 15%
3. Поверхностное содержание новокаина, мг/см ²	0,06584±9 %
4. Поверхностное содержание йода, мг/см ²	0,006345± 20%
5. Поверхностное содержание ПВП, мг/см ²	0,3138± 20%
6. Скорость смачивания, с/см ²	не менее 0,11
7. Капиллярность см/ч	не менее 82

Валидационные характеристики представлены в приложении И в таблицах 132-137 (для йода), 138-143 (для новокаина), 144-149 (для ПВП).

4.4. Изучение структурно-механических свойств мягких лекарственных форм.

Очень важным этапом работы является оценка механических свойств или проведение исследований по реологии. Реология позволяет получить сведения о деформации и течении композиции. Основными реологическими свойствами является – эластичность, пластичность композиции, вязкость, тиксотропия. Эти показатели очень важны поскольку показывают изменения мази при хранении и производстве. Для исследования реологических свойств были исследованы 7 образцов мазей (данные представлены в таблице 150), содержащих

наночастицы железа, покрытых углеродом с концентрациями: 0,01%, 0,10%, 1,00%, наночастицы оксида железа Fe_3O_4 и контрольный образец (мягкая лекарственная форма, не содержащая наночастиц) (рисунок 31).

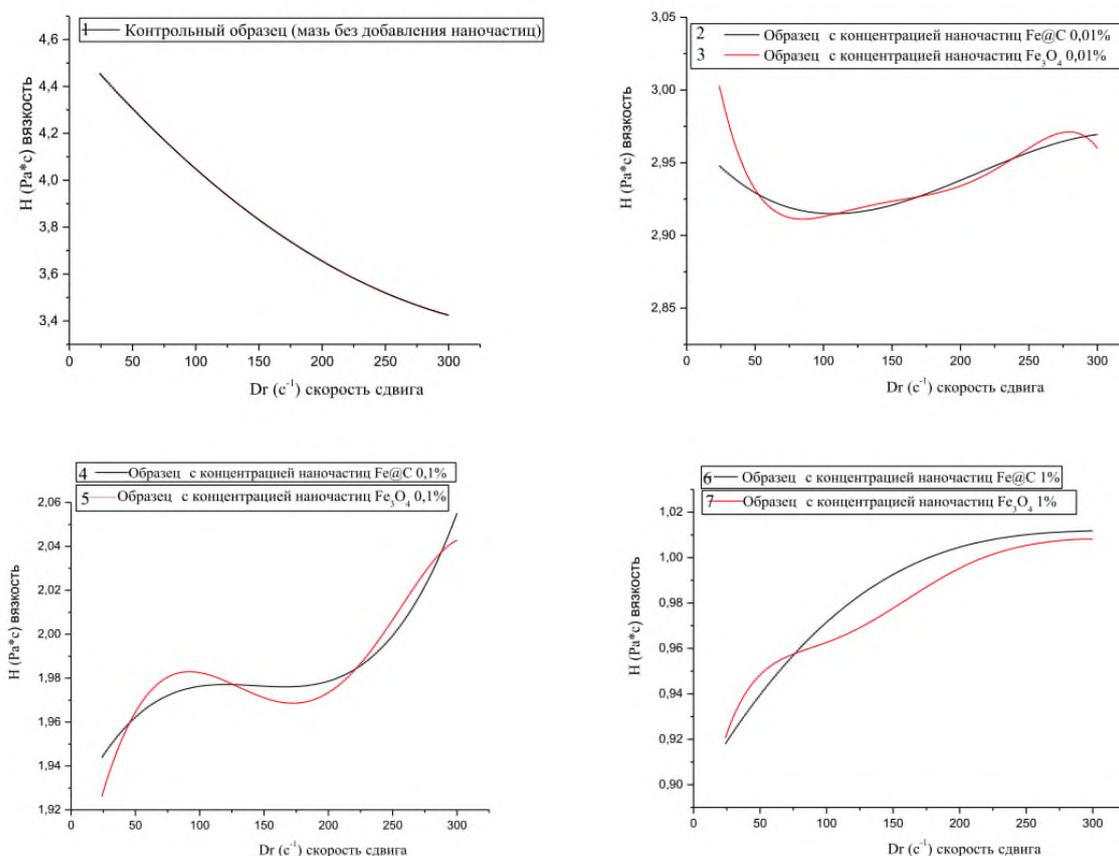


Рисунок 31. Кривые вязкости мазей, в том числе содержащих наночастицы, при 20°C

Вязкость возрастает с увеличением скорости деформации и лекарственную форму можно назвать дилатантной.

1- образец пластичный тип.

2,3 – пластичные в диапазон от 50 до 100, в диапазоне от 150,00 и выше относятся к квазипластичному типу.

4 – тип имеет тип, характерный для квазипластичного течения.

При построении кривых течения зависимости скорости сдвига от напряжения следует сделать вывод, что данные мази следует отнести к неньютоновским жидкостям пластичного типа.

Данные типы кривых характерны для неньютоновских жидкостей смешанного типа с конденсационно-кристаллизационными связями,

разбавленными коагуляционными связями гетерогенных частиц (наночастицы железа). Данные свойства характерны для мягких лекарственных форм, содержащих в себе такие компоненты, как ПЭГи и ПВП.

Таким образом, изучаемые мази представляют собой устойчивые системы, стабильные при хранении. Находятся в хорошем диапазоне текучести и не будут создавать трудности в процессе производства. Действующие вещества будут обладать высокой высвобождаемостью и осмотической активностью. Что было выявлено с использованием метода равновесного диализа по Крувчинскому. В качестве образцов были выбраны мазь Новокомб 50%, мази с содержанием наночастиц оксида железа (1%) и наночастиц железа, покрытых углеродом (1%), а также сплав ПЭГ 400 и ПЭГ 1000 (8:2) для определения осмотической активности. Данные концентрации были выбраны в связи фармакологическими исследованиями мягких лекарственных форм. Высвобождение йода и новокаина из мягких лекарственных форм представлено на рисунках 32 и 33.

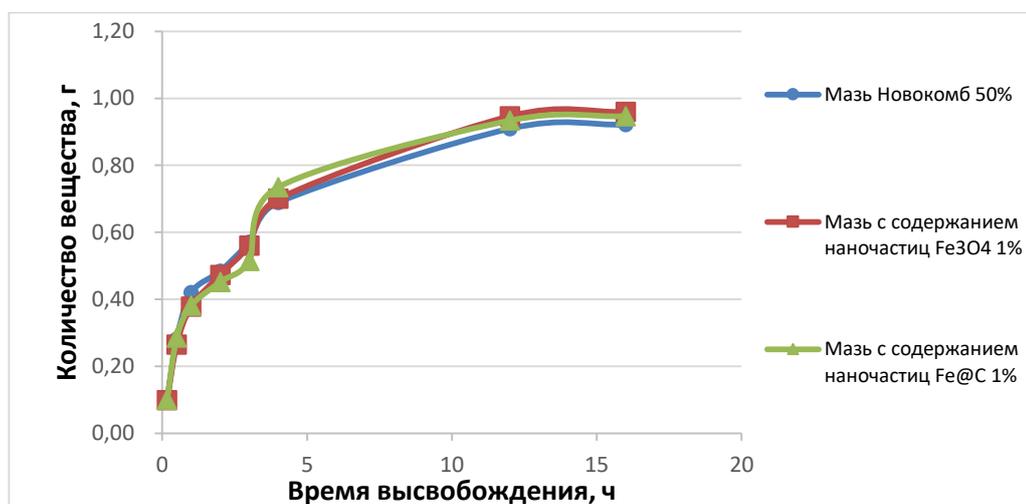


Рисунок 32. Высвобождение действующего вещества йода из мазей.

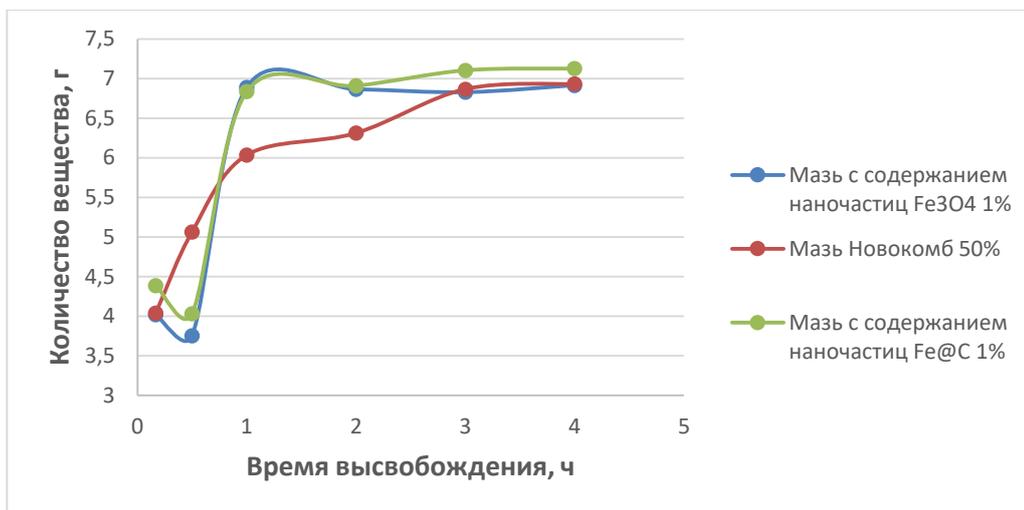


Рисунок 33. Высвобождение действующего вещества новокаина из мазей.

В результате исследования кинетики высвобождаемости активных компонентов из мягких лекарственных форм можно сделать вывод, что пиковая концентрация достигается через 12 часов для йода и через 2 часа для новокаина после начала эксперимента (метрологические характеристики представлены в таблицах 151-192).

В результате изучения осмотической активности были получены результаты, представленные в таблице 38.

Таблица 38 – Осмотическая эффективность исследуемых образцов.

№ п/п	Наименование	Адсорбированно воды в %	Время адсорбции, ч
1	Сплав ПЭГ 400 и ПЭГ 1000 (8:2)	336±1,4	16
2	Мазь Новокомб 50%	348±2,1	16
3	Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 1%	356±2,1	16
4	Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 1%	360±2,1	16
5	10% раствор натрия хлорида	15±1,2	1,5

Следует отметить выраженный осмотический эффект, представленных мягких лекарственных форм. Данные результаты свидетельствуют о том, что данные композиции могут использоваться для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса. Лекарственная форма будет иметь такие потребительские свойства, как дозируемость и легкость извлечения из тубы, наносимость и равномерность распределения.

Заключение к главе 4

Изучение обоснование состава фармацевтической субстанции нового противоожогового лекарственного средства показало, что наиболее рациональной лекарственной формой является состав, содержащий йод (3%), новокаин (14%), ПВП (83%). На основе созданной фармацевтической субстанции разработаны лекарственные формы для наружного применения. Для разработки состава раствора для наружного применения использовался расчет частной функции желательности и в результате был выбран раствор (Новокомб – 10 г в 100 мл воды), который обладал оптимальными свойствами: растворимость, концентрация свободного йода, вязкость. Разработан состав мягкой лекарственной формы (йод 1.32г, новокаин 7.30г, ПВП 35.38г), выбрано оптимальное соотношение компонентов вспомогательных веществ. Подобран оптимальный состав перевязочного средства (Новокомб 1,0 г в 1% растворе Натрия КМЦ), который прежде всего состоял из выбора материала подложки. В результате проведенных испытаний была выбрана канва.

Разработана технология опытно-промышленного производства фармацевтической композиции. Показано, что она включает вспомогательные и технологические стадии, основной из которых является стадия спекания. Технология раствора для наружного применения включает технологическую стадию растворения субстанции в воде. Технология производства мягких лекарственных форм (состав) включает стадию синтеза наночастиц, дальнейший процесс похож на технологию получения гомогенных мазей на гидрофильной основе. Представлена технология получения перевязочного средства, важнейшей стадией получения которого является напыливание материала действующими веществами. Для фармацевтической композиции, готовых лекарственных форм и медицинского изделия обозначены критические точки, приведены аппаратные схемы производства.

Изучена структура и построена модель фармацевтической композиции методом ИК-спектроскопии. Данный метод показал колебания ОН – группы, колебания лактамной амидной группы, колебания углеродного скелета и

другие. В результате представлена модель йода-новокаина-ПВП за счет донорно-акцепторных связей.

Проведен фармацевтический анализ субстанции и лекарственных форм. Рассмотрены такие критерии как описание, растворимость, рН-среды, подобраны методы контроля. Проведено количественное определение лекарственных средств в композиции методами йодометрии, спектрофотометрии, в том числе метод Фирордта, и рефрактометрии. Анализ наночастиц проводился с использованием метода Фарадея. Методы количественного определения проверены на правильность, точность, прецизионность (Приложение И). Фармацевтический анализ перевязочного средства проведен по таким параметрам как скорость смачивания, капиллярность и поверхностное содержание действующих веществ.

В результате исследования реологических характеристик мази представляют собой устойчивые системы, стабильные при хранении. Находятся в хорошем диапазоне текучести и не будут создавать трудности в процессе производства. Действующие вещества обладают высокой высвобождаемостью (в течение 12 часов для йода и 2 часов для новокаина достигается пик высвобождения) и осмотической активностью (адсорбция воды составляет не менее 300% после 16 часов).

Результаты проведенных исследований (Глава 4) отражены в публикации:

1. Самкова И.А. Методика измерений и алгоритмы определения лекарственных веществ в многокомпонентных смесях / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.А. Маханькова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29. – №. 4 (201). – С. 180-184.
2. Самкова И. А. ИК-спектроскопическое изучение химической структуры полимерных комплексов лекарственных веществ на основе поливинилпирролидона / И. А. Самкова. О. А. Мельникова, М. Ю. Мельников, А. Ю Петров, О. С. Ельцов // Успехи современного естествознания. – 2016. – №. 8-0. – С. 42-49.
3. Самкова И.А., Применение метода Фирордта в спектрофотометрии для определения веществ в многокомпонентных смесях / И. А. Самкова, О.А. Мельникова // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10. – №3. – С. 55 – 58.
4. Самкова И.А., Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных ЛФ, в том числе содержащих наночастицы / И. А. Самкова, О.А. Мельникова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – Т. 24. – №3. – С. 90 – 96.
5. Самкова И.А., Функция желательности Харрингтона для определения состава лекарственной формы / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Медико-фармацевтический журнал "Пульс"— 2020. – Т. 22. – №5 – С. 77 – 82.

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ

5.1. Исследование действия антимикробной активности субстанции и мазей.

Предварительно антимикробную активность определяли методом диффузии в агар (методика представлена в главе 2) на 5 стандартных тест культурах: *S. epidermidis*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium*.

По величине зоны угнетения было выявлено, что наша фармацевтическая композиция подавляет рост, тест культур следующим образом (таблица 39):

Таблица 39 – Микробиологические исследования субстанции

Культура	Величина зоны угнетения, мм
<i>S. epidermidis</i>	18,0±0,3
<i>Pr. mirabilis</i>	10,0±0,2
<i>S. aureus</i>	20,0±0,2
<i>P. aeruginosa</i>	13,0±0,3
<i>Corynebacterium</i>	25,0±0,3

Было выявлено, что высокая чувствительность (зона ингибирования свыше 25 мм) наблюдается в отношении грамположительных бактерий: коринебактерий и золотистого стафилкокка. Умеренная чувствительность (зона задержки роста от 10 до 20мм) в отношении грамположительной бактерии стафилококка эпидермального и грамотрицательных бактерий: синегнойной палочки и протей мирабилиса.

Для исследования антисептической эффективности мягких лекарственных форм была проведена оценка антимикробной активности методом диффузии в агар (методика представлена в главе 2). Для посева были использованы культуры *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pr. Mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium* (таблица 40).

Таблица 40 – Оценка антимикробной активности мазей по величине зоны угнетения в мм

Мягкая лекарственная форма с содержанием	<i>S. epidermidis</i>	<i>Pr. mirabilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Corynebacterium</i>
Новокомб 50%	18,0±0,3	10,0±0,3	20,0±0,2	13,0±0,2	25,0±0,3
Новокомб 50% + Наноконпонента 0,01% Fe ₃ O ₄	18,0±0,2	20,0±0,3	13,0±0,3	15,0±0,4	13,0±0,4
Новокомб 50% + Наноконпонента 0,1% Fe ₃ O ₄	13,0±0,4	20,0±0,4	12,0±0,4	10,0±0,4	0,0±0,3
Новокомб 50% + Наноконпонента 1% Fe ₃ O ₄	12,0±0,4	10,0±0,2	13,0±0,3	8,0±0,2	0,0±0,2
Новокомб 50% + Наноконпонента 0,01% Fe@C	18,0±0,4	15,0±0,2	8,0±0,4	5,0±0,3	16,0±0,4
Новокомб 50% + Наноконпонента 0,1% Fe@C	15,0±0,2	20,0±0,2	14,0±0,4	10,0±0,3	20,0±0,2
Новокомб 50% + Наноконпонента 1% Fe@C	8,0±0,2	10,0±0,2	11,0±0,3	10,0±0,2	13,0±0,3

Было выявлено, что высокая чувствительность (зона ингибирования свыше 25 мм) мази «Новокомб 50%» наблюдается в отношении коринебактерий (грамположительных бактерий).

Умеренная чувствительность (зона задержки роста от 10 до 20 мм) в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка, стафилококка эпидермального и грамотрицательных бактерий: синегнойной палочки и протей мирабилиса наблюдается у всех мягких лекарственных форм, за исключением «Новокомб 50% с содержанием наночастиц Fe@C 0,01%» который проявляет низкую активность в отношении бактерий *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Зона ингибирования менее 10 мм наблюдается для синегнойной палочки у мазей, содержащей наночастицы магнетита с концентрацией 1% и для стафилококка эпидермального у мазей, содержащих наноконпоненты железа, покрытые углеродом с концентрацией 1%.

Мази, имеющие в своем составе наночастицы Fe_3O_4 0,1% и 1% не проявляют активности в отношении корнебактерий.

5.2. Исследование действия мягкой лекарственной формы на основе наноконпонентов оксида железа на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме

Экспериментальное исследование проводилось при помощи теста «открытое поле». Объектами исследования были мягкие лекарственные формы различного состава, представленные в таблице 41:

Таблица 41 – Составы мягкой лекарственной формы и группы животных, участвующих в эксперименте вынести состав в сторону

Ингредиенты	Состав					
	1	2	3	4	5	6
Новокомб (йод 1.32г, где активного йода 6,45 мг новокаин 5,72 г, ПВП 35.38г)	44,00	44,00	44,00	44,00	-	-
ПЭГ 400	37,00	37,00	37,00	37,00	-	-
ПЭГ 1000	9,00	9,00	9,00	9,00	-	-
Наночастицы Fe_3O_4	0,0010	0,0100	0,1000	-	-	-
Спирт этиловый 95%	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00	-	-
Группа особей	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Интактная группа	Контрольная группа

Животные были разделены на шесть групп по 6 особей. Все крысы, находились в естественных условиях освещения. Интактная группа не подвергалась никаким воздействиям. У остальных групп особей моделировали термическую ожоговую травму. Раневую поверхность всех особей, кроме крыс, входящих в контрольную группу обрабатывали вышеуказанными мягкими лекарственными формами. Контрольная группа подвергалась ожогу, но не подвергалась лечению.

Оценку ранозаживляющего действия проводили по характеру клинического течения (появления струпа и время его отторжения) (таблица 42). Согласно литературным данным время появления струпа при использовании Повидон-йода составляет 5 суток, а время полного заживления раны наступает на 21 сутки [190].

Таблица 42 – Показатели фармакологических эффектов испытуемых мягких лекарственных форм

№ группы	Группы животных, участвовавших в эксперименте	Сутки появления струпа	Сутки полного заживления раны
0	Группа интактных животных на протяжении всего периода.	-	-
1	Ожог у данной группы животных не лечили, имитируя нанесение мази на рану.	5±1,24	21±1,24
2	Группе животных с ожогом наносили мазь «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe ₃ O ₄ 1%	4±1,24	17±1,97
3	Животных с ожогом лечили мазью «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe ₃ O ₄ 0.1%	4±1,97	18±1,24
4	Раневую ожоговую поверхность этих животных обрабатывали мазью «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe ₃ O ₄ 0.01%	5±1,24	20±1,24
5	На ожоговую поверхность данной группы животных наносили мазь Новокомб- 50% (в основе субстанции Новокомб лежит комплекс йод-новокаин-ПВП)	5±1,24	19±1,24
6	На ожоговую поверхность данной группы животных наносили мазь Повидон-йод (в лежит комплекс йод-калия йодид-ПВП)	5±1,97	20±1,97

При лечении ожоговой травмы мягкими лекарственными формами «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe₃O₄ 1% и Fe₃O₄ 0,1% струп у экспериментальных особей появлялся в течение 4 суток, время до полного заживления раны составляло 17-18 дней. В тоже время при лечении мазями иного состава (группы животных 4, 5, 6) время заживления увеличилось до 20 суток. Оценка поведенческих реакции проводили с использованием теста «открытое поле» представлена в таблице 43.

Таблица 43 – Показатели поведенческих реакций крыс в «открытом поле» размерность

Группы	Исходный уровень	1-ые	5-ые	10-ые	15-ые	20-ые
Горизонтальная активность						
Интактная группа	21±19	2±1,40	20±18	29±13	34±19	24±19
Контрольная группа	7±2	7±3	10±4	11±6	10±8	7±2
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 1%	19±17	13±5	20±10	16±9	16±12	17±8
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,1%	16±17	16±6	13±4	11±2	10±6	9±8
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,01%	27±16	23±12	16±11	38±12	23±19	17±10

Мазь, не содержащая нанокomпонентов	18±9	12±13	8±3	27±9	19±17	16±11
Мазь Повидон-йод	9±5	11±11	13±5	16±8	12±3	14±9
Вертикальная активность						
Интakтная группа	2±3	3±3	2±1	3±2	5±2	3±2
Контрольная группа	1±1	1±1	2±1	1±1	3±4	1±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 1%	3±6	3±1	4±4	3±2	3±2	3±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,1%	2±4	2±1	4±8	2±1	2±1	2±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,01%	3±1	2±2	2±1	4±2	3±2	3±3
Мазь, не содержащая нанокomпонентов	3±1	1±2	1±1	2±1	3±2	3±2
Мазь Повидон-йод	2±1	1±1	4±3	2±1	2±1	2±1
Исследовательская активность						
Интakтная группа	5±2	2±3	3±2	6±4	4±4	2±1
Контрольная группа	1±1	1±1	1±1	1±1	1±1	1±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 1%	5±4	3±2	2±1	1±1	2±1	3±2
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,1%	3±3	1±1	1±1	2±1	2±1	2±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,01%	4±1	3±2	5±4	5±2	2±3	3±2
Мазь, не содержащая нанокomпонентов	3±2	1±2	1±0	4±1	4±3	4±3
Мазь Повидон-йод	2±3	1±1	1±1	2±1	2±1	2±1
Груминг						
Интakтная группа	3±2	1±1	1±0	2±1	1±1	1±1
Контрольная группа	1±1	1±1	1±1	0±1	1±1	0±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 1%	3±3	2±1	1±1	1±1	1±2	1±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,1%	1±1	1±1	1±0	2±1	3±2	2±2
Мазь с содержанием наночастиц Fe ₃ O ₄ 0,01%	2±1	2±2	1±1	2±1	1±2	2±2
Мазь, не содержащая нанокomпонентов	2±1	1±2	2±1	1±0	3±2	2±1
Мазь Повидон-йод	1±1	1±2	2±1	1±1	3±2	2±1

Как видно из таблицы 43 горизонтальная двигательная активность после статистически значимого измерения ($p < 0,05$) под влиянием ожоговой травмы к 1 суткам эксперимента имела тенденцию снижения у групп животных 2, 4, 5, 6. В дальнейшем данная динамика сохранялась до 5 суток у групп особей, на раневую поверхность которых наносили мази с содержанием Fe₃O₄ 0,01%, Новокомб 50% и Повидон-йод. Далее показатели у особей 6 группы находились примерно на одном уровне до конца эксперимента. На 10 сутки эксперимента в этих группах отмечалась увеличение частоты проявлений реакции. В последующие дни у животных групп 4 и 5 отмечалось приближение показателей к данным зарегистрированным до получения

крысами ожоговой травмы. У группы особей, на рану которых наносили мягкую лекарственную форму с содержанием Fe_3O_4 1%, к 10 суткам наблюдалось статистически значимое увеличение горизонтальной активности. В последующие периоды отмечалась тенденция к возвращению показателя на уровень, выявленный у животных до получения ими ожоговой травмы. Особи 3 группы на протяжении всего периода эксперимента демонстрировали снижение показателя по сравнению с исходными данными и интактной группой животных. У групп животных 0 и 1 тенденция к увеличению горизонтальной двигательной активности была зафиксирована начиная с 5 суток и заканчивая 15.

Вертикальная двигательная активность на 1 сутки после ожога характеризовалась угнетением для всех групп особей, кроме интактной и контрольной, в которых наблюдалась статистически значимое увеличение. В дальнейшем отмечалась тенденция к увеличению активности у 1, 2, 3 и 6 на 5 сутки, у особей, на раневую поверхность которых наносили мягкие лекарственные формы с содержанием Fe_3O_4 0,01% и Новокомб 50%, к 10 суткам. У интактной и контрольной групп увеличение вертикальной активности отмечалась к 15 суткам эксперимента. В последующие дни после регистрации пика показателя у всех групп отмечалась тенденция к снижению до исходного уровня

Исследовательская активность характеризовалась угнетением в первые сутки у всех групп животных, на 5 сутки отмечалось увеличение показателя только у особей, на раневую поверхность которых наносили мазь с содержанием наночастиц Fe_3O_4 0,01%, в остальных группах наблюдалось достоверное уменьшение актов заглядываний в «норки». В последующие сутки было зафиксировано увеличение исследовательской активности у особей групп 0, 5 и 6 к 10 суткам, у крыс, раны которых обрабатывались мягкой лекарственной формой с содержанием наноконпонентов Fe_3O_4 0,1% и 1% к 15 суткам. В дальнейшем у групп 0, 3, 4 отмечалось снижение показателя ниже уровня исходных данных. Для 2 группы животных наблюдалась

тенденция к увеличению исследовательской активности. У контрольной группы не наблюдалось статистически значимых изменений.

Отмечалось снижение числа проявлений реакций груминга у крыс всех групп к 1 суткам после ожоговой травмы. В последующие данная тенденция сохранялась у групп особей 2 и 3. У животных, на раны которым наносили мазь Новокомб 50% и Повидон-йод, к 5 суткам было зафиксировано возвращение значений на уровень исходных показателей, с последующим усилением к 15 суткам. У особей группы 3 наблюдалась тенденция к увеличению показателя вплоть до 15 суток, в дальнейшем показатель снизился к данным зафиксированным до получения крысами ожоговой травмы. У контрольной группы статистически значимых изменений реакций груминга выявлено не было. В целом можно сделать вывод об отсутствии эмоциогенного напряжения у животных.

5.3. Исследование действия мягких лекарственных форм на основе наноконпонентов Fe@C на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме

В других группах для заживления ожоговой травмы использовались мази с содержанием наночастиц Fe@C различной концентрации.

Изучение фармакологической активности также проводили путем оценки характера клинического течения ожоговой травмы, отмечая появления струпа и время его отторжения (таблица 44).

Таблица 44 – Показатели фармакологических эффектов испытуемых мягких лекарственных форм

№ группы	Группы животных, участвовавших в эксперименте	Сутки появления струпа	Сутки полного заживления раны
0	Группа интактных животных на протяжении всего периода.	-	-
1	Ожог у данной группы животных не лечили, имитируя нанесение мази на рану.	5±1,24	21±1,24
2	Группе животных с ожогом наносили мазь «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe@C 1%	4±1,24	16±1,24

3	Животных с ожогом лечили мазью «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe@C 0.1%	4±1,97	18±1,97
4	Раневую ожоговую поверхность этих животных обрабатывали мазью «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe@C 0.01%	5±1,97	19±1,97
5	На ожоговую поверхность данной группы животных наносили мазь Новокомб- 50% (в основе субстанции Новокомб лежит комплекс йод-новокаин-ПВП)	5±1,24	19±1,24
6	На ожоговую поверхность данной группы животных наносили мазь Повидон-йод (в лежит комплекс йод-калия йодид-ПВП)	5±1,97	20±1,97

Оценка эмоциогенного напряжения проводилась по показателям горизонтальная, вертикальная, исследовательская активность и груминг, представленные в таблице 45.

Таблица 45 – Показатели поведенческих реакций крыс в «открытом поле»

Группы	Исходный уровень	1-ые	5-ые	10-ые	15-ые	20-ые
Горизонтальная активность						
Интактная группа	21±19	21±14	20±18	29±13	34±19	24±19
Контрольная группа	7±2	7±3	10±4	11±6	10±8	7±2
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 1%	19±10	14±2	19±15	22±10	15±9	19±10
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,1%	13±11	12±6	19±7	25±16	22±14	27±14
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,01%	13±9	9±4	11±2	8±11	7±4	7±5
Мазь, не содержащая нанокomпонентов	18±9	12±13	8±3	27±9	19±17	16±11
Мазь Повидон-йод	9±5	11±11	13±5	16±8	12±3	14±9
Вертикальная активность						
Интактная группа	2±3	3±3	2±1	3±2	5±2	3±2
Контрольная группа	1±1	1±1	2±1	1±1	3±4	1±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 1%	2±2	2±1	2±2	2±2	2±1	4±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,1%	1±1	2±3	2±1	2±0	3±3	6±3
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,01%	1±1	1±1	2±1	1±2	2±1	1±1
Мазь, не содержащая нанокomпонентов	3±1	1±2	1±1	2±1	3±2	3±2
Мазь Повидон-йод	2±1	1±1	4±3	2±1	2±1	2±1
Исследовательская активность						
Интактная группа	5±2	2±3	3±2	6±4	4±4	2±1
Контрольная группа	1±1	1±1	1±1	1±1	1±1	1±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 1%	3±1	1±1	3±2	3±3	1±0	3±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,1%	3±2	4±3	3±1	3±4	3±5	4±3
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,01%	4±3	3±2	2±1	2±2	2±2	2±1
Мазь, не содержащая нанокomпонентов	3±2	1±2	1±0	4±1	4±3	4±3
Мазь Повидон-йод	2±3	1±1	1±1	2±1	2±1	2±1
Груминг						
Интактная группа	3±2	1±1	1±0	2±1	1±1	1±1
Контрольная группа	1±1	1±1	1±1	0±1	1±1	0±1

Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 1%	1±1	1±1	1±1	1±1	1±0	2±1
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,1%	0±0	0±0	1±0	1±1	1±0	3±3
Мазь с содержанием наночастиц Fe@C 0,01%	1±0	0±1	1±0	0±1	0±1	1±1
Мазь, не содержащая наноконпонентов	2±1	1±2	2±1	1±0	3±2	2±1
Мазь Повидон-йод	1±1	1±2	2±1	1±1	3±2	2±1

Исходя из анализа таблицы 45, горизонтальная двигательная активность имела тенденцию к снижению у всех исследуемых групп, кроме контрольных особей. К 5 суткам динамика активности у групп животных, на раневую поверхность которых наносили мягкие лекарственные формы с содержанием наночастиц Fe@C 1%, 0,1% и 0,01%, не отличалась от подобных изменений у контрольных крыс. Группы животных 0 и 5 сохранили тенденцию к снижению к 5 суткам эксперимента. К 10 суткам у особей групп № 1,2,3,5 и 6 наблюдался пик горизонтальной активности с ее последующим снижением у животных, ожоговую травму которых лечили мазью с содержанием наночастиц Fe@C 1%, 0,1% и Новокомб 50%. Это свидетельствует о снижении эмоционального компонента поведенческой активности. У интактной группы пик активности был зафиксирован на 15 сутки, с последующим возвращением показателя к уровню первых суток. У группы №4 сохранялась тенденция к снижению горизонтальной активности, начиная с 10 суток и до конца эксперимента.

Вертикальная двигательная активность в первые сутки по сравнению с исходными показателями угнеталась в группах 2,4,5. Данная динамика сохранялась к пятым суткам только у животных, на рану которых наносили мазь, не содержащую наноконпонентов. В остальных группах была выявлена склонность к увеличению активности. Максимальные значения вертикальной активности были зафиксированы на 10 сутки с последующим сохранением уровня у группы особей № 5 и 6. На 15 сутки у крыс интактной, контрольной, и в последующем у данных животных было зарегистрировано возвращение показателя к исходным данным. У групп животных, ожоговую травму которых обрабатывали мягкими лекарственными формами с содержанием наночастиц Fe@C 1% и 0,1% соответственно, пик вертикальной двигательной активности был выявлен на 20 сутки эксперимента.

Исследовательская активность, согласно данным таблицы, характеризовалась угнетением в первые сутки у всех групп животных, кроме особей групп 1 и 3. В данных группах на протяжении всего периода эксперимента не было зафиксировано статистически значимых изменений показателей. На 10 сутки у групп 2, 5 и 6 динамика исследовательской активности была сходна с интактной группой. В дальнейшем в группе крыс, ожог которых лечили с использованием мази Новокомб 50%, изменений показателей не наблюдалось. У особей второй группы была зафиксирована тенденция к снижению активности до 15 суток эксперимента, и в последующем возврат к исходному уровню. У животных, раны которых обрабатывали мазью с содержанием наночастиц Fe@C 0,01%, была зарегистрирована склонность к угнетению исследовательской активности на протяжении всего периода эксперимента, что свидетельствовало о снижении общей возбудимости.

Отсутствие изменения эмоциогенного напряжения в ходе эксперимента нашло отражение в сохранении низкого уровня частоты проявлений реакций груминга у крыс. Зафиксированные изменения показателей не переходили порога статистической значимости. Исключением являлись группы особей 6, 2, 5, у которых было зарегистрировано небольшое увеличение груминга на 15 и 20 сутки соответственно.

В результате проведенного эксперимента было выявлено, что наибольшей фармакологической активностью обладает мазь с содержанием наночастиц Fe@C 1%. Оценивая поведение животных можно сделать вывод о том, что после наступления полного заживления раневой поверхности у особей наблюдалось снижение показателя общей возбудимости, вследствие возвращения горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности к исходным значениям, и отсутствие эмоциогенного напряжения на протяжении всего периода эксперимента.

Заключение к главе 5

Проведено экспериментальное микробиологическое исследование фармацевтической композиции и мягких лекарственных форм, содержащих наноконпоненты методом «диффузии в агар» с использованием культур *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pr. Mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium* из которых готовят микробную взвесь. Фармацевтическая композиция проявляет наибольшую чувствительность в отношении грамположительных бактерий. Наибольшую активность в отношении микроорганизмов проявили составы: Новокомб 50% и Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,01% Fe₃O₄ и наночастиц 0,1% Fe@C.

Наилучшей фармакологической активностью обладали мягкие лекарственные формы с содержанием наночастиц Fe₃O₄ 1% и наночастиц Fe@C 1%. вследствие появления струпа на 4 сутки и полного заживления краев раны к 17 суткам эксперимента. Оценивая поведение в тесте животных «открытое поле» можно сделать вывод о том, что после наступления полного заживления раневой поверхности у особей наблюдалось снижение показателя общей возбудимости, вследствие возвращения горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности к исходным значениям, и отсутствие эмоциогенного напряжения на протяжении всего периода эксперимента. Таким образом использование данной наноконпонентной лекарственной композиции может быть эффективным при лечении термических ожогов.

Результаты проведенных исследований (Глава 5) отражены в публикации:

1. Самкова И.А., Фармакологическое исследование мягкой лекарственной формы, содержащей наноконпоненты / И. А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров, Е.Э. Мордакина // Вестник ВолГМУ. – 2017. – №3 (63). – С. 89-92.

2. Самкова И.А., Исследование действия фармацевтической композиции на основе наноконпонентов на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме / И. А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров, Е.Э. Мордакина // Вестник ВГУ, серия: химия. биология. фармация. – 2017. – №4. – С. 130-135.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В настоящее время одним из направлений развития фармацевтического рынка является разработка новых лекарственных препаратов, в том числе для наружного применения в комбустиологии, что будет способствовать решению проблемы импортозамещения. Показано, что на фармацевтическом рынке противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации, представленный подгруппой «D Дерматологические препараты» показал, что данная группа представлена 52 действующими веществами под МНН и 82 торговыми наименованиями. Группа D представлена 7 подгруппами. Анализ подгрупп показал, что наибольшим количеством МНН представлена подгруппа «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи», наибольшим количеством торговых наименований (34%), производителей (32%), стран производителей (27%). Кроме того, в результате проведенного контент-анализа номенклатуры противоожоговых лекарственных препаратов фармацевтического рынка Российской Федерации, было установлено, что на рынке в основном присутствуют такие лекарственные формы, как мази (40,85%), растворы (24,65%), а лекарственная форма (губка) представлена лишь 3 наименованиями. Общий ассортимент повязок был разделен на 3 группы. Наибольшее место в структуре ассортимента перевязочных средств занимают салфетки, содержащие в своем составе специальную основу (60%), и, содержащие в своем составе лекарственные препараты (33%). Наименьшее количество – группа перевязочных материалов, содержащих в своем составе компоненты лекарственного растительного сырья (7%). Анализ показал, что лекарственные средства, вводимые в салфетку можно разделить на 2 группы: антисептические и местноанестезирующие. Поэтому при создании нового лекарственного препарата желательно введение в состав как минимум этих двух компонентов

2. Подобран оптимальный состав фармацевтической композиции, где в качестве компонентов выбраны – йод (3%), новокаин (14%), ПВП (83%), каждый из которых обуславливает необходимое фармакологическое свойство: антисептические, обезболивающее, пролонгирующее. Разработана технология получения новой многокомпонентной фармацевтической субстанции для применения в комбустиологии, включающая стадии санитарная обработка производства, подготовка сырья, приготовление субстанции «Новокомб»: смешивают субстанции йода, новокаина и ПВП, в указанных выше соотношениях, полученную смесь помещают в термостат и спекают при температуре 75 °С в течение 5 ч, далее порошок затем охлаждают при комнатной температуре в темном месте, в последующем его фасуют, упаковывают и маркируют. С использованием метода Ик-спектроскопии изучена и представлена структурная модель фармацевтической субстанции. Получен патент на фармацевтическую композицию.

3. Ориентриуясь на современные стандарты оказания медицинской помощи на основе субстанции были разработаны лекарственные формы. В которых в качестве лекарственных средств используется антисептические растворы. При терапии ожогов, для предотвращения дополнительного инфицирование раны после применения растворов рекомендуется применение мягких лекарственных форм для наружного применения. В амбулаторных условиях для лечения ожоговой травмы удобнее всего использование перевязочных средств. Разработаны составы готовых лекарственных форм: раствор для наружного применения (Новокомб – 10 г в 100 мл воды), мягких лекарственных форм (мазь Новокомб- 50%; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,01% Fe₃O₄; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,1% Fe₃O₄; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 1% Fe₃O₄; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,01% Fe@C; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,1% Fe@C; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 1% Fe@C). Сконструированы технологические

схемы и определены критические точки процессов для каждой лекарственной формы. Получены патенты на мазь и перевязочное средство.

3. Исследованы реологические характеристики мазей, которые представляют собой неньютоновские жидкости смешанного типа с конденсационно-кристаллизационными связями, стабильные при хранении. Находятся в хорошем диапазоне текучести и не будут создавать трудности в процессе производства. С использованием метода равновесного диализа по Крувчинскому было выявлено, что действующие вещества обладают высокой высвобождаемостью (в течение 12 часов для йода и 2 часов для новокаина достигается пик высвобождения), и осмотической активностью (адсорбция воды составляет не менее 300% после 16 часов).

4. Адаптированы известные методы для определения основных показателей качества: описание, прозрачность, цветность, рН, подлинность произведенного средства. Апробированы и оценены по показателям правильность, точность и прецизионность методы физико-химического анализа для количественного определения компонентов в субстанции и лекарственных формах. В результате проведенных исследований разработаны опытно-промышленные регламенты, мануальные прописи, нормативные документы и получен паспорт салфетки.

5. Проведено сравнительное фармакологическое исследование мягких нанолекарственных форм на модели экспериментальной термической ожоговой раны. Оценивая поведение животных можно сделать вывод о том, что после наступления полного заживления раневой поверхности у особей наблюдалось снижение показателя общей возбудимости, вследствие возвращения горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности к исходным значениям, и отсутствие эмоциогенного напряжения на протяжении всего периода эксперимента. Таким образом использование данной наноконпонентной лекарственной композиции может быть эффективным при лечении термических ожогов. Оценку ранозаживляющего действия проводили по характеру клинического течения (появления струпа и

время его отторжения). Все препараты наносили ежедневно, в течение всего периода эксперимента до полного заживления ран. Наилучшей биологической активностью обладали мягкие лекарственные формы с содержанием наночастиц Fe_3O_4 1% и наночастиц $\text{Fe}@C$ 1%, вследствие появления струпа на 17 и 16 сутки соответственно,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраамян А. Г. Препараты йода и их использование в медицине XXI века / А. Г. Абраамян, А. С. Оганесян // Медицинская наука Армении. – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 3–14.
2. Алексеев А. А. Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, С. Н. Хунафин / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, С. Н. Хунафин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 25–30.
3. Аптуков А. М. Моделирование поведения паникующей толпы в многоуровневом разветвленном помещении / А. М. Аптуков, Д. А. Брацун, А. В. Люшин // Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 491–508.
4. Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / И. В. Бабушкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 530–533.
5. Байтукалов Т. А. Физико-химические особенности ранозаживляющих свойств наночастиц железа и магния в составе различных полимеров Физико-химические особенности ранозаживляющих свойств наночастиц железа и магния в составе различных полимеров: специальность 03.00.02 «Биофизика»: автореферат диссертации ... канд. химических наук / Байтукалов Тимур Алиевич; Российский Университет дружбы народов; Институт энергетических проблем химической физики Российской Академии Наук. – Москва, 2006. – 158 с. – Место защиты: Ин-т биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН.
6. Балаболкин И. И. Наружное лечение атопического дерматита у детей / И. И. Балаболкин, В. Н. Гребенюк, Е. Ю. Капустина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 93–98.
7. Берштейн И. Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / И. Я. Берштейн, Ю. Л. Каминский. – Ленинград : Химия, 1975. – 232 с.

8. Бородин Ю. И. Раневое покрытие «Литопласт» и лечение термических ожогов кожи с позиций экспериментальной лимфологии / Ю. И. Бородин, Н. П. Бгатова // Успехи наук о жизни. – 2009. – № 1. – С. 31–51.
9. Букина Ю. А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра / Ю. А. Букина, Е. А. Сергеева // Вестник Казанского технологического университета. –2012. – Т. 15, № 14. – С. 170–172.
10. Веретенникова М. А. Разработка состава, технологии и оценка качества лекарственных карандашей с ацикловиром и фитокомпозицией : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация... канд. фарм. наук / Веретенникова Мария Александровна ; Волгоград. гос. мед. ун-т, Пятигорский медико-фармацевтический ин-т (фил.). – Пятигорск, 2016. 119 с.
11. Веселов А. Э. Опыт использования раневых покрытий «Воскопран®», «Парапран®», «Воскосорб®», «Гелепран®» в комплексном лечении детей с ожоговой травмой / А. Э. Веселов // Медицинская сестра. – 2008. – № 6. – С. 33.
12. Власова И. В. Спектрофотометрический анализ неразделенных смесей (лекарственных и витаминных препаратов) с применением хемометрических алгоритмов : специальность 02.00.02 «Аналитическая химия» : автореферат диссертации ... доктора хим. наук / Власова Ирина Васильевна ; Омский гос. ун-т им. Ф. М. Достоевского. – Место защиты: НИТПУ. – Томск, 2011. 51 с.
13. Волкова С. В. Достоинства и недостатки современных кожных антисептиков / С. В. Волкова, Е. В. Клементенок // Поликлиника. – 2011. – № 3. – С. 148–149.
14. Воробьева О. А. Разработка противовоспалительных препаратов с бетулином в масле семян тыквы / О. А. Воробьева // Приоритетные

- направления развития науки и образования. – 2016. – Т. 1, № 8. – С. 76–78.
15. Всемирная организация здравоохранения. Ожоги. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/>. (дата обращения: 05.09.2018). Текст : электронный.
16. Глуткин А.В. Применение коллагенсодержащих препаратов для лечения мозаичных термических ожогов кожи у детей раннего возраста // А. В. Глуткин, В. Г. Колбик; Д. А. Трифонова // Актуальные проблемы медицины. – 2017. – С. 185-189.
17. Говорун М. И. Повреждения ЛОР-органов и шеи в мирное и военное время : руководство для врачей / М. И. Говорун, А. А. Горохов. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 128 с.
18. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения : 04.09.2018). Текст : электронный.
19. Ершова А. К. О применении препарата "Бетадин" в хирургической практике / А. К. Ершова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 16. – С. 999–1001.
20. Зиямов Д. Изучение взаимодействия поливинилпирролидона с металлами и малыми молекулами методами ИК- и электронной спектроскопии / Д. Зиямов ; Институт химии. – Ташкент, 1990. 15 с.
21. Изучение антибактериального действия наночастиц меди и железа на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* / И. В. Бабушкина, В. Б. Бородулин Г. В. Коршунов, Д. М. Пучиньян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 11–14.
22. Карякин Н. Н. Технологии лечения ожогов в условиях влажной среды / Н. Н. Карякин, И. А. Клеменова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 495–499.

23. Каскаев А. В. Перспективы применения современных раневых покрытий у ожоговых больных / А. В. Каскаев, Д. В. Черданцев, И. Н. Большаков // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 68, № 2. С. 39.
24. Кирш Ю. Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства / Ю. Э. Кирш. – Москва : Наука, 1998. 252 с.
25. Козинец Г. П. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения / Г. П. Козинец. – Москва : МЕДпресс-информ, 2005. – 183 с.
26. Кошмина Н. В. Технология изготовления и ассортимент спиртовых растворов аптечного и заводского изготовления / Н. В. Кошмина // Символ науки. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 125–126.
27. Краснюк И. И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий : специальность 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» : диссертация ... кандидата фармацевтических наук / Краснюк Иван Иванович ; ГОУ ВПО Московская медицинская академия. – Москва, 2010. 373 с.
28. Кузнецов А. А. Удобство применения как экономический фактор оптимизации рационального использования лекарственных средств / А. А. Кузнецов, Т. И. Кабакова, А. В. Кузнецов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-12. – С. 397–399.
29. Куранов А. А. Использование пенополиуретановой повязки II поколения при ожогах / А. А. Куранов, А. В. Сорокин, Е. Ю. Игнатов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 131, № 2. С. 115-119.
30. Липин Д. Е. Разработка технологии и стандартизация мягких лекарственных форм, содержащих фитоэкдистероиды *Serratula coronata* L. : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация ... кандидата фармацевтических наук / Липин Даниил

- Евгеньевич ; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2015. 189 с.
31. Мельникова О. А. Анализ фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации / О. А. Мельникова, И. А. Самкова // Научные ведомости БелГУ. Серия : Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 12, № 233. – С. 150–158.
32. Мельникова О. А. Методика измерений и алгоритмы определения лекарственных веществ в многокомпонентных смесях / О. А. Мельникова, И. А. Самкова, Л. А. Маханькова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29, № 4 (201). – С. 180–184.
33. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, М. Г. Крутиков [и др.] ; Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». – Москва, 2014. – 22 с.
34. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России / В. В. Привольнев, Ю. С. Пасхалова, А. В. Родин, В. А. Митиш // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костючёнка. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 19–23.
35. Мидленко, В. И. Опыт лечения пострадавших с поверхностными и пограничными ожогами пленочными повязками Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь / В. И. Мидленко, В. А. Мензул, К. С. Кобелев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 72–76.
36. Носенко, О. М. Повидон-йод (Бетадин) в современной акушерско-гинекологической практике / О. М. Носенко, Т. Я. Москаленко, А. В. Рутинская // Reproductive Endocrinology. – 2018. – № 44. – С. 43–48.

37. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 (ред. от 27.12.2018). – URL: <https://goo.gl/nRngN3>. (дата обращения 11.01.2019). – Текст: электронный.
38. Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по лицензированию производства лекарственных средств для медицинского применения: приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации № 877 от 7 июня 2013 года (ред. от 18.02.2016). URL: <https://base.garant.ru/70422124/> (дата обращения 06.03.2020). Текст: электронный.
39. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: приказ Минздрава России № 751н от 26.10.2015 (Зарегистрировано в Минюсте России 21.04.2016 № 41897). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_197197/ (дата обращения 06.03.2020). Текст: электронный.
40. Об утверждении руководства по осуществлению административных процедур и действий в рамках предоставления государственной услуги по государственной регистрации изобретения и выдаче патента на изобретение, его дубликата: приказ Роспатента от 27. 12. 2018 г. № 236 URL: <https://www1.fips.ru/to-applicants/inventions/ruc-iz.pdf> (дата обращения 05.03.2020). Текст: электронный.
41. Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. № 66. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/ (дата обращения 06.03.2020). Текст: электронный.

42. Опыт применения препарата Банеоцин в лечении инфицированных ран, ожогов и трофических язв / О. А. Буслаев, И. А. Ильин, И. В. Астапенко, М. А. Бобров // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – Т. 30, № 4. – С. 44–46.
43. Оценка функциональных сдвигов тиреоидного статуса при ожоговом шоке / С. А. Мозеров, А. Н. Митрошин, А. Н. Мялин [и др.] // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – Т. 2. – С. 21–31.
44. Патент № 114417 Российская Федерация МПК А61L 15/28(2006.01). перевязочный материал и многослойная раневая повязка : № 2011142360/15 : заявл. 20. 10. 2011 : опубл. 27. 03.2012 / Антонов.С.Ф., Парамонов Б. А., Слепой-Савчук В. В., Сигаев Г. И., Золина Н. Н., Андреев Д. Ю. – 13 с.
45. Патент № 2134290 Российская Федерация, МПК А61К 8/96 (2006.01), А61К 8/00(2006.01), А61К 8/19(2006.01). Способ получения яичного масла высокой степени чистоты из яичного желтка птиц или рептилий, средство для лечения ожогов кожи, включая солнечные эритемы, и средство для регенерации кожи : № 95119811/13 : заявл. 20.02.1995 : опубл. 10.08.1999 / Вернер К. Навроцки ; заявитель Вернер К. Навроцки – 7 с.
46. Патент № 2138277 Российская Федерация, МПК А61К 36/36(2006.01), А61К 9/06(2006.01), А61К 36/185(2006.01), А61К 36/28(2006.01), А61Р 17/02(2006.01). Средство для комплексного лечения ожоговых и посттравматических ран : № 97107625/14 : заявл. 07.05.1997 : опубл. : 27.09.1999 / Дармограй В. Н., Потехинский С. М., Дармограй С. В. [и др.] ; заявители Дармограй В. Н., Потехинский С. М., Дармограй С. В., Потехинский С. С., Дармограй И. В. – 5 с.
47. Патент № 2150936 Российская Федерация, МПК А61К 9/06(2006.01), А61К38/48(2006.01), А61Р 17/02(2006.01). Композиция для лечения

- гнойно-некротических ран (варианты) : № 97120950/14 : заявл. 16.12.1997 : опубл. 10.09.1999 / Левагина Г. М., Карпова С. Ф., Масычева В. И., Федосова Л. К., Христо С. А. 10 с.
48. Патент № 2183962 Российская Федерация, МПК А61К 35/56(2006.01), А61Р 17/00(2006.01). Композиция для лечения и профилактики кожных заболеваний и ран у человека и животных: № 2000113084/14: заявл. 25.05.2002 : опубл. 27.06.2002 / Долматова Л. С., Долматов И. Ю. ; заявители Долматова Л. С., Долматов И. Ю. – 8 с.
49. Патент № 2214256 Российская Федерация МПК А61L 15/28(2006.01). Средство для стимуляции пролиферации клеток, состав для стимуляции пролиферации клеток и способ лечения ран, ожогов и язв различной этиологии : 2001104389/14 : заявл. 09.02.2001 : опубл. 20.10.2003 / Седов В. М., Лебедев Л. В., Андреев Д. Ю. [и др.] ; заявитель Седов В. М. – 14 с.
50. Патент № 2221550 Российская Федерация, МПК А61К 36/72(2006.01), А61К 9/06(2006.01), А61К 35/64(2006.01), А61К 36/38(2006.01), А61К 36/66(2006.01), А61Р 17/00(2006.01). Лекарственный препарат для лечения микробной экземы, парапроктита, ожогов, трофических язв и других вялозаживающих ран и способ получения препарата : № 2002132266/15 : заявл. 02.12.2002 : опубл. 20.01.2004 / Матвиевская Т. В. – 5 с.
51. Патент № 2275179 Российская Федерация, МПК А61F 13/00(2006.01), А61L 15/22(2006.01), А61L 15/44(2006.01). Повязка для закрытия и лечения ожогов : № 2004122457/15 : заявл. 22.07.2004 : опубл. 27.04.2006 / Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Субботко О.А., Васильева Т. С., Крутиков М. Г. – 7 с.
52. Патент № 2296571 Российская Федерация. МПК А61К 33/26 (2006.01), В01J 19/10 (2006.01). Ранозаживляющий состав и способ его получения : № 2006120516/15 : заявл. 14.06.2006 : опубл. 10.04.2007 / Байтукалов Т. А., Глущенко Н. Н., Богословская О. А. [и др.]. – 7 с.

53. Патент № 2381801 Российская Федерация, МПК А61К 33/00(2006.01), А61К 9/06(2006.01), А61К 8/19(2006.01), А61J 3/04(2006.01), А61Р 17/02(2006.01). Способ получения лекарственного средства для наружного применения (варианты) и лекарственное средство для наружного применения в виде мази : № 2008150160/15 : заявл. 19.12.2008 : опубл. 20.02.2010 / Власов М.И., Павликов А.В., Руднев Г.В., Шпилевой А.И. – 10 с.
54. Патент № 2405536 Российская Федерация, МПК А61К9/06(2006.01), А61К31/37(2006.01), А61К35/12(2006.01), А61Р17/02(2006.01). Мазь для лечения термических ожогов и способ лечения с ее использованием : 2008109778/15 : заявл. 13.03.2008 : опубл. 10.12.2010 / Щукина О. Г., Юшков Г. Г., Игуменьцева В. В., Малышкина Н. А. 10 с.
55. Патент № 2429858 Российская Федерация, МПК А61К33/44, С01В31/00, А61Р29/00. Медицинский раствор для наружного применения и способ его получения : № 2010102821/15 : заявл. 26.01.2010 : опубл. 27.09.2011 / Крылов В. К., Намазбаев В. И., Чарыков Н. А. – 8 с.
56. Патент № 2460532С1 Российская Федерация, МПК А61К 33/34 (2006.01), А61Р 017/02(2006.01), А61Р 031/04(2006.01). Препарат, ускоряющий ранозаживление : № 2011116961/15 : заявл. 28.04.2011 : опубл. : 10.09.2012 / Богословская О. А., Рахметова А. А., Глущенко Н. Н. [и др.]. – 18 с.
57. Патент № 2519090 Российская Федерация, МПК А61К33/18(2006.01), А61К31/245(2006.01), А61К47/32(2006.01), А61К47/48(2006.01), А61К9/14(2006.01), А61К9/08(2006.01), А61К9/00(2006.01), А61Р17/02(2006.01). Фармацевтическая композиция : № 2013112719/15 : заявл. 21.03.2013 : опубл. 10.06.2014 / Мельникова О. А., Петров А. Ю., Самкова И. А. – 4 с.
58. Патент №2291428 Российская Федерация, МПК G01N 33/48(2006.01), G01N 1/30(2006.01). Способ прогнозирования нагноений ран : № 2004128099/15 : заявл. 21.09.2004 : опубл. 10.01.2007 / Чевычалов А. М.,

- Исаев С. Ж., Кравцов А. Г., Дорофеев Ю. Л., Копылов В. А., Захаров В. В., Попов А. В., Гурьянов А. М., Алимов Д. В., Сафронов А.А. – 5 с.
59. Пашиян И. А. Контент-анализ как метод исследования: достоинства и ограничения / И. А. Пашиян // Научная периодика: проблемы и решения. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 1318.
60. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления / А. А. Гостюхина, Т. А. Замощина, М. В. Светлик, О. Б. Жукова, К. В. Зайцев, Н. Г. Абдулкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 3. – Р. 16–23.
61. Погодин И. Е. Применение разработанных коллагенсодержащих пленочных покрытий для восстановления кожного покрова при поверхностных ожогах / И. Е. Погодин, К. В. Кулакова, Л. Н. Докукина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 161, № 6. – С. 100–104.
62. Пономарева М. Катастрофа самолета и отечественного здравоохранения / М. Пономарева, С. Шурлов, А. Газов. Текст : электронный. – URL: <http://www.specletter.com/obcshestvo/2011-06-21/print/katastrofa-samoleta-i-otechestvennogo-zdravoohranenija.html> (дата обращения: 06.03.2020). Текст : электронный.
63. Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013 – 2020 годы" № 305 от 15.04.2014.
64. Преч Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2006. 441 с.
65. Применение наночастиц железа в профилактике экспериментальной гемолитической анемии / О. А. Богословская, А. А. Рахметова, Д. П.

- Коноваленко [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 7–8.
66. Регенерация экспериментальной раны под влиянием наночастиц цинка / И. В. Бабушкина, Е. В. Гладкова, И. А. Мамонова, С. В. Белова, Е. В. Карякина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. № 4. – С. 16–18.
67. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / ред. А. Н. Миронова – Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
68. Сахаутдинова Р. Р. Влияние кремний-, титани цинксодержащих глицерогидрогелей на биохимические показатели периферической крови экспериментальных животных при местном курсовом лечении термических ожогов и отдаленные последствия при более длительном их применении / Р. Р. Сахаутдинова, Л. П. Ларионов // Вестник Башкирского университета. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 750–752.
69. Секриеру Е. М. Госпитальная статистика травм и отравлений по данным федеральных годовых отчетов / Е. М. Секриеру // Социальные аспекты здоровья населения. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 1–3.
70. Смелзер Н. Социология / Н. Смелзер – Москва : Феникс, 1994. – 687 с.
71. Стоякова И. И. Лекарственные средства и формы в практике дерматолога / И. И. Стоякова, В. В. Люцко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – № 4. – С. 1–17.
72. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. – URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch> (дата обращения : 04.09.2018). Текст : электронный.

73. Формирование наночастиц серебра на поверхности силикатных стекол после ионного обмена / П. А. Образцов, А. В. Нащекин, Н. В. Никоноров [и др.] // Физика твердого тела. – 2013. – Т. 55, № 6. – С. 1180–1186.
74. Черкашин М. А. Местные антисептики в хирургической практике / М. А. Черкашин // Медицинская сестра. – 2008. – № 2. – С. 12–14.
75. Чучула Н. В. Местная анестезия у стоматологических пациентов группы риска / Н. В. Чучула, Е. Н. Чучула // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина : Серия Медицина. – 2012. – № 24 (1024). С. 99104.
76. Штейнле А. В. Поглощительная и абсорбционная способности раневой повязки на основе наноструктурированного графита по сравнению с современными высокоэффективными перевязочными средствами / А. В. Штейнле // Приволжский научный вестник. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 77–83.
77. Эффективность применения препарата "лонгидаза" на различных этапах консервативной реабилитации у больных с ожогами / Г. П. Козинец, О. И. Осадчая, А. А. Жернов [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 588–592.
78. Ярных Т. Г. Анализ ассортимента мазевых основ / Т. Г. Ярных, О. А. Гаркавцева // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 129, № 10. С. 1622.
79. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds / S.L. Percival, K.E. Hill, D.W. Williams [et al.] // Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 647–657.
80. A simple synthesis of amine-derivatised superparamagnetic iron oxide nanoparticles for bioapplications / S. Mohapatra, N. Pramanik, S. Mukherjee [et al.] // Journal of Materials Science. – 2007. – Vol. 42, № 17. – P. 7566–7574.

81. A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish / P. Niethammer, C. Grabher, A. T. Look, T. J. Mitchison // *Nature*. – 2009. – Vol. 459, № 7249. – P. 996–999.
82. Acetic acid in the treatment of superficial wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* / I. Phillips, A. Z. Lobo, R. Fernandes, N. S. Gundara // *Lancet* (London, England). – 1968. – Vol. 1, № 7532. – P. 11–14.
83. Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections--a review / B.S. Nagoba, S. P. Selkar, B. J. Wadher, R.C. Gandhi // *Journal of infection and public health*. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 410–415.
84. Advanced drug delivery advices / R. E. Cahen, V. Sankaran, R. R. Schrock [et al.] // *Chem. Mater.* – 1993. – Vol. 5, № 1133.
85. Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications / P. Tartaj, M. P. Morales, T. González-Carreño [et al.] // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2005. – Vol. 290-291. – P. 28–34.
86. Agren M. S. Wound healing biomaterials. Volume 2, Functional biomaterials / M. S. Ågren. – Duxford : Elsevier, 2016. 542 p.
87. Aich N. Preparation and characterization of stable aqueous higher-order fullerenes / N. Aich, J. R. V. Flora, N. B. Saleh // *Nanotechnology*. – 2012. – Vol. 23, № 5. – P.55705.
88. Allen L. V. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / L. V. Allen. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. – 630 s.
89. Amphotericin B-conjugated polypeptide hydrogels as a novel innovative strategy for fungal infections / C. Shu, T. Li, W. Yang [et al.] // *Royal Society open science*. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 171814.
90. Annamalai J. Green synthesis of silver nanoparticles: characterization and determination of antibacterial potency / J. Annamalai, T. Nallamuthu // *Applied nanoscience*. – 2016. – Vol. 6. – P. 259–265.
91. Antibiofouling polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential magnetic resonance contrast agents for in vivo cancer imaging /

- H. Lee, E. Lee, D.K. Kim [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 128, № 22. – P. 7383–7389.
92. Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice / S. Barathmanikanth, K. Kalishwaralal, M. Sriram [et al.] // *Journal of nanobiotechnology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 16.
93. Antiseptic therapy with a polylactic acid-acetic acid matrix in burns / H. Ryssel, E. Gazyakan, G. Germann [et al.] // *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. – 2010. – Vol. 18, № 5. – P. 439–444.
94. Aoyagi S. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds / S. Aoyagi, H. Onishi, Y. Machida // *International journal of pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 330, № 1-2. – P. 138–145.
95. Aziz Z. A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds / Z. Aziz, S. F. Abu, N. J. Chong // *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 307–318.
96. Bactericidal and wound-healing properties of sodium hypochlorite solutions: the 1991 Lindberg Award / J. P. Heggers, J. A. Sazy, B. D. Stenberg [et al.] // *The Journal of burn care & rehabilitation*. – 1991. – Vol. 12, № 5. – P. 420–424.
97. Baroli, B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality? / B. Baroli // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2010. – Vol. 99, № 1. – P. 21–50.
98. Barry B.W. *Dermatological formulations* / B.W. Barry. – New York : Marcel Dekker Inc, 1983. 494 p.
99. Benson, H. A. E. Transfersomes for transdermal drug delivery / H. A. E. Benson // *Expert opinion on drug delivery*. – 2006. – Vol. 3, № 6. – P. 727–737.

100. Beveridge T. J. Uptake and retention of metals by cell walls of *Bacillus subtilis* / T. J. Beveridge, R. G. Murray // *Journal of bacteriology*. – 1976. – Vol. 127, № 3. – P. 1502–1518.
101. Bioconjugated gold nanoparticles accelerate the growth of new blood vessels through redox signaling / S. K. Nethi, S. Mukherjee, V. Veeriah [et al.] // *Chemical communications* (Cambridge, England). – 2014. – Vol. 50, № 92. – P. 14367–14370.
102. Biosynthesis of metal nanoparticles using fungi and actinomycete / M. Sastry, A. Ahmad, M. Khan, R. Kumar // *Current Science*. – 2003. – Vol. 85.
103. Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications / X. Li, H. Xu, Z.-S. Chen, G. Chen // *Journal of Nanomaterials*. – 2011. – Vol. 2011, № 5. – P. 1–16.
104. Bozzuto, G. Liposomes as nanomedical devices / G. Bozzuto, A. Molinari // *International journal of nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P. 975–999.
105. Broussard K. C. Wound dressings: selecting the most appropriate type / K. C. Broussard, J. G. Powers // *American journal of clinical dermatology*. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 449–459.
106. Bulte J. W. M. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging / J. W. M. Bulte, D. L. Kraitchman // *NMR in biomedicine*. – 2004. – Vol. 17, № 7. – P. 484–499.
107. Capek I. Preparation of metal nanoparticles in water-in-oil (w/o) microemulsions / I. Capek // *Advances in colloid and interface science*. – 2004. – Vol. 110, № 1-2. – P. 49–74.
108. Cevc, G. Transdermal drug delivery of insulin with ultradeformable carriers / G. Cevc // *Clinical pharmacokinetics*. – 2003. – Vol. 42, № 5. – P.461–474.
109. Characterization of Iron Oxide Nanoparticles in an Fe₂O₃ -SiO₂ Composite Prepared by a Sol-Gel Method / G. Ennas, A. Musinu, G.

- Piccaluga [et al.] // *Chemistry of Materials*. – 1998. – Vol. 10, № 2. – P. 495–502.
110. Chastellain M. Particle size investigations of a multistep synthesis of PVA coated superparamagnetic nanoparticles / M. Chastellain, A. Petri, H. Hofmann // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2004. – Vol. 278, № 2. – P. 353–360.
111. Choi M. J. Liposomes and niosomes as topical drug delivery systems / M. J. Choi, H. I. Maibach // *Skin pharmacology and physiology*. – 2005. – Vol. 18, № 5. – P. 209–219.
112. Choi M. J. Topical DNA vaccination with DNA/Lipid based complex / M. J. Choi, J. H. Kim, H. I. Maibach // *Current drug delivery*. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 37–45.
113. Ciprofloxacin-loaded keratin hydrogels reduce infection and support healing in a porcine partial-thickness thermal burn / D. C. Roy, S. Tomblyn, K. M. Isaac [et al.] // *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 657–668.
114. Cuenya B. R. Synthesis and catalytic properties of metal nanoparticles / B. R. Cuenya // *Thin Solid Films*. – 2010. – Vol. 518, № 12. – P. 3127–3150.
115. Development of chitosan-collagen hydrogel incorporated with lysostaphin (CCHL) burn dressing with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and promotion wound healing properties / F. Cui, G. Li, J. Huang [et al.] // *Drug delivery*. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 173–180.
116. Development characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles / A. Ascenso, S. Raposo, C. Batista [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P. 5837–5851.
117. Disruption of fungal and bacterial biofilms by lauroyl glucose / D. H. Dusane, J. K. Rajput, A. R. Kumar [et al.] // *Letters in applied microbiology*. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 374–379.

118. Dykman L. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives / L. Dykman, N. Khlebtsov // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – Vol. 41, № 6. – P. 2256–2282.
119. Effects of copper nanoparticles on rat cerebral microvessel endothelial cells / W. J. Trickler, S. M. Lantz, A. M. Schrand [et al.] // *Nanomedicine (London, England)*. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 835–846.
120. El Maghraby, G. M. M. Can drug-bearing liposomes penetrate intact skin? / G. M. M. El Maghraby, A. C. Williams, B. W. Barry // *The Journal of pharmacy and pharmacology*. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 415–429.
121. Enhancement of incisional wound healing by thrombin conjugated iron oxide nanoparticles / O. Ziv-Polat, M. Topaz, T. Brosh, S. Margel // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 741–747.
122. Fe₃O₄ magnetic nanoparticles synthesis from tailings by ultrasonic chemical co-precipitation / S. Wu, A. Sun, F. Zhai [et al.] // *Materials Letters*. – 2011. – Vol. 65, № 12. – P. 1882–1884.
123. Formation of Gold Nanoparticles by Laser Ablation in Aqueous Solution of Surfactant / Mafuné, Fumitaka, J.-y. Kohno, Y. Takeda [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2001. – Vol. 105, № 22. – P. 5114–5120.
124. From nanopowders to micro-crystals / I. Sandu, I. Morjan, I. Voicu [et al.] // *International Conference Physics and Control (Saint Petersburg, 2426 Aug. 2005 г.)*. Saint Petersburg, 2005. – P. 773–775.
125. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology / C. Gelmetti // *Dermatologic therapy*. – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 187–195.
126. Georgiade N. G. Open and closed treatment of burns with povidone-iodine / N. G. Georgiade, W. A. Harris // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1973. – Vol. 52, № 6. – P. 640–644.
127. Gericke M. Biological synthesis of metal nanoparticles / M. Gericke, A. Pinches // *Hydrometallurgy*. – 2006. – Vol. 83, № 1-4. – P. 132–140.

128. Gleiter H. Nanocrystalline materials / H. Gleiter // *Progress in Materials Science*. – 1989. – Vol. 33, № 4. – P. 223–315.
129. Godin B. Ethosomes: new prospects in transdermal delivery / B. Godin, E. Touitou // *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*. – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 63–102.
130. Greenhalgh D. G. Topical antimicrobial agents for burn wounds / D.G. Greenhalgh // *Clinics in plastic surgery*. – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 597–606.
131. Halim A. S. Wound bed preparation from a clinical perspective / A. S. Halim, T. L. Khoo, A. Z. M. Saad // *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*. – 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 193–202.
132. Hoffman R. M. Topical liposome targeting of dyes, melanins, genes, and proteins selectively to hair follicles / R. M. Hoffman // *Journal of drug targeting*. – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 67–74.
133. Hoffman, R.M. The hair follicle as a gene therapy target / R. M. Hoffman // *Nature biotechnology*. – 2000. – Vol. 18, №1. – P.20–21.
134. Honeywell-Nguyen, P.L. Quantitative assessment of the transport of elastic and rigid vesicle components and a model drug from these vesicle formulations into human skin in vivo / P.L. Honeywell-Nguyen, G.S. Gooris, J.A. Bouwstra // *The Journal of investigative dermatology*. – 2004. – Vol. 123, №5. – P.902–910.
135. Honey in modern wound care: a systematic review / L. Vandamme, A. Heyneman, H. Hoeksema [et al.] // *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2013. – Vol. 39, № 8. – P. 1514–1525.
136. Hussein G. A. Micelles and nanoparticles for ultrasonic drug and gene delivery / G. A. Hussein, W. G. Pitt // *Advanced drug delivery reviews*. – 2008. – Vol. 60, № 10. – P. 1137–1152.

137. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery / Z. P. Xu, Q. H. Zeng, G. Q. Lu, A. B. Yu // *Chemical Engineering Science*. – 2006. – Vol. 61, № 3. – P. 1027–1040.
138. Interactions of manufactured silver nanoparticles of different sizes with normal human dermal fibroblasts / A. Avalos, A.I. Haza, D. Mateo, P. Morales // *International wound journal*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P.101–109.
139. Jolivet J.-P. Metal oxide chemistry and synthesis / J. -P. Jolivet, M. Henry, J. Livage. – Chichester: John Wiley, 2000. 321 p.
140. *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2003. – Vol. 36, № 13. – P. R182R197.
141. Kennedy P. Burns, biofilm and a new appraisal of burn wound sepsis / P. Kennedy, S. Brammah, E. Wills // *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2009. – Vol. 36. – P. 49–56.
142. Khan M. S. Gold nanoparticles: a paradigm shift in biomedical applications / M. S. Khan, H. Siddaramaiah, G. D. Vishakante // *Advances in colloid and interface science*. – 2013. – Vol. 199-200. – P. 44–58.
143. Kierszenbaum A. L. Histology and cell biology / A. L. Kierszum, L. L. Tres. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. 752 p.
144. Lakeman C. D. Sol-gel processing of electrical and magnetic ceramics / C. D. Lakeman, D. A. Payne // *Materials Chemistry and Physics*. – 1994. – Vol. 38, № 4. – P. 305–324.
145. Lin C.-L. Preparation and properties of poly(acrylic acid) oligomer stabilized superparamagnetic ferrofluid / C.-L. Lin, C.-F. Lee, W.-Y. Chiu // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2005. – Vol. 291, № 2. – P. 411–420.
146. Lin X.-M. Synthesis, assembly and physical properties of magnetic nanoparticles / X.-M. Lin, A. C. Samia // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2006. – Vol. 305, № 1. – P. 100–109.

147. Ling D. Chemical design of biocompatible iron oxide nanoparticles for medical applications / D. Ling, T. Hyeon // *Small* (Weinheim an der Bergstrasse, Germany). – 2013. – Vol. 9, № 9-10. – P. 1450–1466.
148. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research / M.A. Elsayed, O.Y. Abdallah, V.F. Naggar, N.M. Khalafallah // *International journal of pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 332, № 1-2. – P. 1–16.
149. Loomba L. Metallic nanoparticles and their medicinal potential. Part II: aluminosilicates, nanobiomagnets, quantum dots and cochleates / L. Loomba, T. Scarabelli // *Therapeutic delivery*. – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. 1179–1196.
150. Lu Y. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs / Y. Lu, K. Park // *International journal of pharmaceutics*. – 2013. – Vol. 453, № 1. – P. 198–214.
151. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications / S. Laurent, D. Forge, M. Port [et al.] // *Chemical reviews*. – 2008. – Vol. 108, № 6. – P.2064–2110.
152. Mahalingam R. Semisolid Dosages: Ointments, Creams, and Gels / R. Mahalingam, X. Li, B. R. Jasti // *Pharmaceutical Manufacturing Handbook* / ed. S. C. Gad. – Hoboken : John Wiley & Sons, Inc, 2008. – P. 267–312.
153. Marini J. J. Critical care medicine / J. J. Marini, A. P. Wheeler. – Baltimore : Williams & Wilkins, 1997. 640 p.
154. Menon G. K. New insights into skin structure: scratching the surface / G. K. Menon // *Advanced drug delivery reviews*. – 2002. – Vol. 54. – P. S317. (Suppl. 1).
155. Milne S. D. The influence of different dressings on the pH of the wound environment / S.D. Milne, P. Connolly // *Journal of wound care*. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 5357.
156. Mishra M. Diabetic delayed wound healing and the role of silver nanoparticles / M. Mishra, H. Kumar, K. Tripathi // *Dig J Nanomater Bios*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 49–54.

157. Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing / K. H. Kwan, C. M. Ho, X. Liu [et al.] // *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 497–504.
158. Mohanpuria P. Biosynthesis of nanoparticles: Technological concepts and future applications / P. Mohanpuria, N. Rana, S. Yadav // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2008. – Vol. 10. – P. 507–517.
159. Na H .B. Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents / H. B. Na, I. C. Song, T. Hyeon // *Advanced Materials*. – 2009. – Vol. 21, № 21. – P. 2133–2148.
160. *Nanoscience and nanotechnologies*. – London : The Royal Society; Royal Academy of Engineering, 2004. –116 p.
161. Narayan R. *Biomedical materials* / R. Narayan. – [Place of publication not identified]: Springer, 2014. 181 p.
162. Narayanan K. B. Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes / K. B. Narayanan, N. Sakthivel // *Advances in colloid and interface science*. – 2010. – Vol. 156, № 1-2. – P.1–13.
163. Niosomes as Nanoparticulate Drug Carriers / D. Ag Seleci, M. Seleci, J.-G. Walter [et al.] // *Journal of Nanomaterials*. – 2016. – Vol. 2016, № 3. – P. 1–13.
164. Novel curcumin-loaded gel-core hyalurosomes with promising burn-wound healing potential: Development, in-vitro appraisal and in-vivo studies / W. M. El-Refaie, Y. S. R. Elnaggar, M. A. El-Massik, O.Y. Abdallah // *International journal of pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 486, № 1-2. – P. 88–98.
165. Optimized polymeric film-based nitric oxide delivery inhibits bacterial growth in a mouse burn wound model / E. J. Brisbois, J. Bayliss, J. Wu [et al.] // *Acta biomaterialia*. – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 4136–4142.
166. Organ repair, hemostasis, and in vivo bonding of medical devices by aqueous solutions of nanoparticles / A. Meddahi-Pelle, A. Legrand, A.

- Marcellan [et al.] // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2014. – Vol. 53, № 25. – P. 6369–6373.
167. Outpatient burns: prevention and care / E.C.O. Lloyd, B. C. Rodgers, M. Michener, M. S. Williams // *American family physician*. – 2012. – Vol. 85, № 1. – P. 25–32.
168. Palmieri T. L. Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide / T. L. Palmieri, D. G. Greenhalgh // *American journal of clinical dermatology*. – 2002. – Vol. 3, № 8. – P. 529–534.
169. Processing of Iron Oxide Nanoparticles by Supercritical Fluids / U.T. Lam, R. Mammucari, K. Suzuki, N. R. Foster // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 599–614.
170. Protective Coating of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles / D. K. Kim, M. Mikhaylova, Y. Zhang, M. Muhammed // *Chemistry of Materials*. – 2003. – Vol. 15, № 8. – P. 1617–1627.
171. Rosemary M. J. Solvothermal synthesis of silver nanoparticles from thiolates / M. J. Rosemary, T. Pradeep // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2003. – Vol. 268, № 1. – P.81–84.
172. Roychoudhury P. *Spirogyra submaxima*—a green alga for nanogold production / P. Roychoudhury, R. Pal // *J. Algal. Biomass Utln.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 15–19.
173. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds / H. H. Lara, E. N. Garza-Trevino, L. Ixtapan-Turrent, D. K. Singh // *Journal of nanobiotechnology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 30.
174. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity / N. Durán, M. Durán, M. B. de Jesus [et al.] // *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 789–799.
175. Silver-based crystalline nanoparticles, microbially fabricated / T. Klaus, R. Joerger, E. Olsson, C. G. Granqvist // *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America. – 1999. – Vol. 96, № 24. – P. 13611–13614.
176. Sloss J. M. Acetic acid used for the elimination of *Pseudomonas aeruginosa* from burn and soft tissue wounds / J. M. Sloss, N. Cumberland, S. M. Milner // *Journal of the Royal Army Medical Corps.* – 1993. – Vol. 139, № 2. – P. 49–51.
177. Sol-gel Fe₃O₄ - SiO₂ nanocomposites / M. Raileanu, M. Crisan, C. Petrache [et al.] // *Romanian Journal of Physics.* – 2005. – Vol. 50. – P. 595–606.
178. Soy protein films for wound-healing applications: antibiotic release, bacterial inhibition and cellular response / Z. Peles, I. Binderman, I. Berdicevsky, M. Zilberman // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine.* – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 401–412.
179. Starch-Coated Superparamagnetic Nanoparticles as MR Contrast Agents / D. K. Kim, M. Mikhaylova, F. H. Wang [et al.] // *Chemistry of Materials.* – 2003. – Vol. 15, № 23. – P. 4343–4351.
180. Structural and Magnetic Properties of Fe₂O₃ Nanoparticles Dispersed over a Silica Matrix / C. Cannas, D. Gatteschi, A. Musinu [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry B.* – 1998. – Vol. 102, № 40. – P. 7721–7726.
181. Studies of the growth parameters for silver nanoparticle synthesis by inert gas condensation / M. Raffi, A. K. Rumaiz, M. M. Hasan, S. I. Shah // *Journal of Materials Research.* – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 3378–3384.
182. Sugimoto T. Formation of uniform spherical magnetite particles by crystallization from ferrous hydroxide gels / T. Sugimoto, E. Matijević // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 1980. – Vol. 74, № 1. – P. 227–243.
183. Synthesis and Characterization of Some Iron Oxides by Sol-Gel Method / G.M. da Costa, E. de Grave, P. de Bakker, R.E. Vandenberghe // *Journal of Solid State Chemistry.* – 1994. – Vol. 113, № 2. – P. 405–412.

184. Synthesis and characterization of surfactant-coated superparamagnetic monodispersed iron oxide nanoparticles / D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit [et al.] // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2001. – Vol. 225, № 1-2. – P. 30–36.
185. Systematic Review of the Preparation Techniques of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles / S. F. Hasany, I. Ahmed, R. J. A. Rehman // *Nanoscience and Nanotechnology*. – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 148–158.
186. Tartaj P. Preparation of nanospherical amorphous zircon powders by a microemulsion-mediated process / P. Tartaj, L. C. de Jonghe // *Journal of Materials Chemistry*. – 2000. – Vol. 10, № 12. – P.2786–2790.
187. Tavakoli A. A review of methods for synthesis of nanostructured metals with emphasis on iron compounds / A. Tavakoli, M. Sohrabi, A. Kargari // *Chemical Papers*. – 2007. – Vol. 61, № 3. – P. 482.
188. Teja A. S. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles / A. S. Teja, P.-Y. Koh // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. – 2009. – Vol. 55, № 1-2. – P. 22–45.
189. Tevlin R. Education in burns: Lessons from the past and objectives for the future / R. Tevlin, L. Dillon, A. J. P. Clover // *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 1141–1148.
190. The Effect of Different Topical Agents (Silver Sulfadiazine, Povidone-Iodine, and Sodium Chloride 0.9%) on Burn Injuries in Rats / E. Burak Yüksel, A. Yildirim, A. Bal, T. Kuloglu. – 2014. – Vol. 2014. – P. 907082.
191. The in vivo transport of elastic vesicles into human skin / P. Honeywell-Nguyen, H.W. Wouter Groenink, A.M. de Graaff, [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2003. – Vol. 90, №2. – P.243–255.
192. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine / P. Tartaj, Morales, Mar a del Puerto, S. Veintemillas-Verdaguer [et al.] // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2003. – Vol. 36, № 13. – P. R182- R197.

193. The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application / D. Mandal, M. E. Bolander, D. Mukhopadhyay [et al.] // *Applied microbiology and biotechnology*. – 2006. – Vol. 69, № 5. – P. 485–492.
194. Topical antimicrobials for burn wound infections / T. Dai, Y.Y. Huang, S.K. Sharma [et al.] // *Recent patents on anti-infective drug discovery*. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 124–151.
195. Transdermal delivery of an analgesic agent using elastic liposomes: preparation, characterization and performance evaluation / S. Jain, N. Jain, D. Bhadra [et al.] // *Current drug delivery*. – 2005. – Vol. 2, №3. – P.223–233.
196. Treatment of Infection in Burn Patients / J. Cambiaso-Daniel, J. Gallagher, W. Norbury [et al.] // *Total Burn Care: Fifth Edition*, 2017. P. 93–113.
197. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species / C. Carlson, S. M. Hussain, A. M. Schrand [et al.] // *The journal of physical chemistry. B*. – 2008. – Vol. 112, № 43. – P. 13608–13619.
198. Use of silver in the prevention and treatment of infections: silver review / A. D. Politano, K. T. Campbell, L. H. Rosenberger, R. G. Sawyer // *Surgical infections*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 8–20.
199. Verma, P. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes / P. Verma, K. Pathak // *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 274–282.
200. Wilkins, R. G. Wound cleaning and wound healing: a concise review / R. G. Wilkins, M. Unverdorben // *Advances in skin & wound care*. – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 160–163.
201. Wound healing in the 21st century / S. Schreml, R.-M. Szeimies, L. Prantl [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2010. – Vol. 63, № 5. – P. 866–881.

202. Wound repair and regeneration / G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M. T. Longaker // *Nature*. – 2008. – Vol. 453, № 7193. – P. 314–321.
203. Wound-healing properties of copper nanoparticles as a function of physicochemical parameters / A. A. Rakhmetova, T. P. Alekseeva, O. A. Bogoslovskaya [et al.] // *Nanotechnologies in Russia*. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 271–276.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО — Аптечная организация

ВЭЖХ — Высокоэффективная жидкостная хроматография

ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств

ГФ — Государственная фармакопея

ЗАО — Закрытое акционерное общество

ИК — Инфракрасный

ЛП — Лекарственный препарат

ЛС — Лекарственное средство

МНН — Международное непатентованное наименование

МРТ — Магнитно—резонансная томография

Натрий КМЦ — натрий—карбоксиметилцеллюлоза

НД — Нормативный документ

НТЦ РИА — Научно—технический центр российской инженерной академии

НЧ — Наночастицы

ОАО — Открытое акционерное общество

ООО — Общество с ограниченной ответственностью

ПВП — Поливинилпирролидон

ПС — перевязочные средства

ПЭГ — Полиэтиленгликоль

РФ — Российская Федерация

СФМ — Спектрофотометр

ТН — Торговое наименование

ТО — Товароборот

ТП — Темпы прироста

ФП — Фирма-производитель

ФС — Фармакопейная статья

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А**

СОГЛАСОВАНО:

Ректор ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент
РАН, заслуженный врач РФ
О.П. Ковтун
«*05*» *декабря* 201*8* г.



УТВЕРЖДЕНО:

Генеральный директор ОАО
"ЕКАТЕРИНБУРГСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФАБРИКА"

Мехоношин А.Н.

«*17*» *декабря* 201*8* г.

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ПРОИЗВОДСТВО МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ НАНОКОМПОНЕНТЫ.**

Екатеринбург, 2018

СОГЛАСОВАНО:
Ректор ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент
РАН, заслуженный врач РФ
О.П. Ковтун
05 декабря 201 *г.*



УТВЕРЖДЕНО:
Генеральный директор ОАО
"ЕКАТЕРИНБУРГСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФАБРИКА"

Мехоношин А.Н.



« 17 » декабря 201 *г.*

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ПРОИЗВОДСТВО СУБСТАНЦИИ НОВОКОМБ.**

Екатеринбург, 2018

СОГЛАСОВАНО:
Ректор ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент
РАН, заслуженный врач РФ

О.П. Ковтун
«05» декабря 2018 г.



УТВЕРЖДЕНО:
Генеральный директор ОАО
"УРАЛБИОФАРМ"
Гайсин М.Ф.
«17» декабря 2018 г.



**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ПРОИЗВОДСТВО МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ НАНОКОМПОНЕНТЫ.**

Екатеринбург, 2018

СОГЛАСОВАНО:
Ректор ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России

С.П. Ковтун
« 15 » декабря 2018 г.



УТВЕРЖДЕНО:
Генеральный директор ОАО
«УРАЛБИОФАРМ»
Гайсин М.Ф.

« 15 » декабря 2018 г.



**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ПРОИЗВОДСТВО СУБСТАНЦИИ НОВОКОМБ.**

Екатеринбург, 2018

УДК 615.11:615. 74
ББК 52.82.

Мельникова О.А. д.ф.н., профессор кафедры Фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Самкова И.А., аспирант кафедры Фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Монография «Технологические аспекты создания лекарственных средств и медицинских изделий для применения в комбустиологии» рассмотрена на заседании кафедры Фармации и химии 29 августа 2019 г. протокол №1. Рекомендовано для представления на Ученый совет фармацевтического факультета. .

Технологические аспекты создания лекарственных средств для применения в комбустиологии: монография / Мельникова О.А., Самкова И.А., Под ред. Мельниковой О.А. - Екатеринбург: УГМУ, 2019. - 151 с.
Составители: доцент Мельникова О.А., Самкова И.А.

ISBN 978-5-89895-927-2

Ответственный редактор д.ф.н., профессор кафедры Фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России Мельникова О.А.

Материалы рекомендованы к публикации рецензентами:

1. Заведующий кафедрой Фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, профессор, д.ф.н. Петров А.Ю.
2. Председатель ЦМК химии Фармацевтического филиала ГБПОУ «СОМК», к.ф.н. Бабилова Е.А.

Монография предназначена для ознакомления с технологиями получения, ассортиментом лекарственных препаратов и медицинских изделий, предназначенных для лечения ожогов. Монография будет полезна для научных и практических работников, преподавателей ВУЗов, слушателей факультетов повышения профессионального образования, аспирантов и докторантов, студентов.

ISBN 978-5-89895-927-2

УДК 615.11:615. 74
ББК 52.82.

© УГМУ, 2019



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научно-исследовательской и клинической работе, доктор медицинских наук
А.В.Зырянов
« 14 » *февраля* 2018
г.

МАНУАЛЬНЫЕ ПРОПИСИ

Многокомпонентных антисептических лекарственных форм для применения в комбустиологии

Справочник

Рекомендовано к утверждению:

Кафедра фармакологии и
клинической фармакологии

Заведующая кафедрой доктор
медицинских наук, профессор
Н.В.Изможерова

Кафедра фармации и химии

И.о.Заведующий кафедрой
фармации, доктор фармацевтических
наук, профессор
А.Ю.Петров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Технологические аспекты создания лекарственных средств и медицинских изделий для применения в комбустиологии (монография)



2019

УДК 615.011:615.074

Лекарственные препараты на основе соединений йода. Методические указания и материалы по фармацевтической химии. – Екатеринбург: УГМА, 2012. – с.126.

ISBN 978-5-89895-530-4

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям по фармацевтической химии студентов 3 курса очного отделения фармацевтического факультета.

Составители: доц. Мельникова О.А., проф. Петров А.Ю, Самилова И.А.

Ответственный редактор доц. Мельникова О.А.

Рецензенты: док. мед. н. Родионов С.Ю., док. тех. н., проф. Белоконова Н.А.

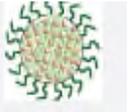
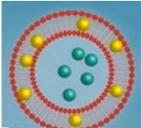
ISBN 978-5-89895-530-4

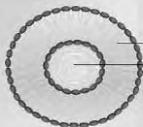
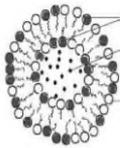
© УГМА, 2012



Приложение Б

Таблица 46 – Краткая характеристика транспортных структур лекарственных средств

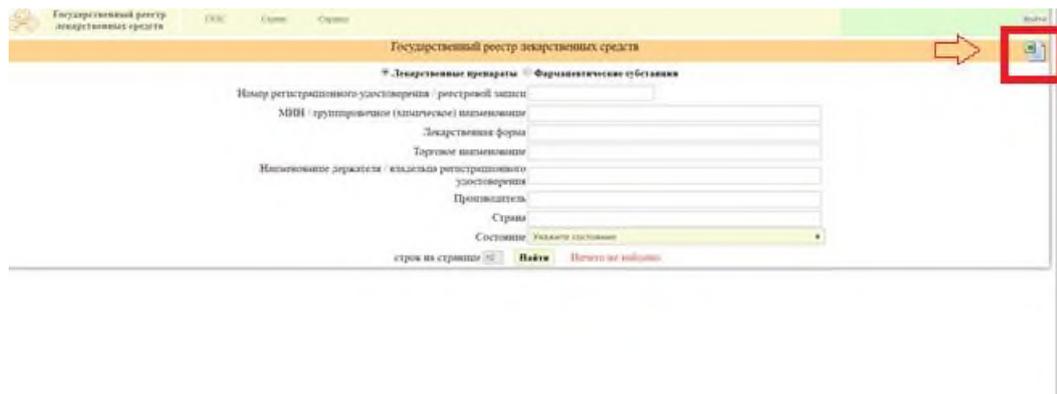
Строение ТС	Описание транспортной структуры	Преимущества	Недостатки
 <p>Липосомы [104]</p>	<p>Состоят из фосфолипидов, амфифильных молекул, которые имеют гидрофильную головку и две неполярные гидрофобные цепи</p>	<p>Большая растворимость лекарственного препарата увеличенный период полувыведения селективная доставка к месту действия способность преодолевать резистентность к химиотерапии.</p>	<p>Дестабилизация липопротеинами крови Поглощение ретикулоэндотелиальной системой Нестабильность, полидисперсность, токсичность при повторном введении и способность индуцировать иммуностимуляцию</p>
 <p>Мицеллы [136, 150]</p>	<p>Представляет собой совокупность из ПАВ, диспергированных в жидкий коллоид. Внутренний объем мицеллы состоит из гидрофобных хвостов липидных или поверхностно-активных компонентов, в которые могут быть собраны многие гидрофобные или амфифильные молекулы.</p>	<p>Обладают высокой стабильностью в физиологических условиях и способностью к накоплению лекарственных веществ. Имеет медленную скорость растворения.</p>	<p>Разбавление мицелл для внутривенного введения может смещать равновесное состояние, что приводит к их диссоциации, которая может ускоряться при взаимодействии с белками.</p>
 <p>Ниосомы [163]</p>	<p>Основными компонентами ниосомов являются неионогенные поверхностно-активные вещества, гидратирующая среда и липиды.</p>	<p>Осмотически активны, химически стабильны и имеют длительное время хранения по сравнению с липосомами; Обладают высокой совместимостью с биологическими системами и низкой токсичностью из-за их неионного характера;</p>	<p>Во время дисперсии как ниосомы, подвержены риску: агрегирования, сплавания, гидролизу инкапсулированного лекарственного средства</p>

		Являются биodeградируемыми и неиммуногенными	
<p>Этосомы</p>  <p>[199]</p>	<p>Состоят в основном из фосфолипидов, высокой концентрации этанола и воды. Высокая концентрация этанола делает этисомы уникальными, поскольку этанол известен своим нарушением организации липидного бислоя кожи; поэтому, будучи интегрированным в мембрану везикул, он дает возможность пузырькам проникать в роговой слой. Кроме того, из-за высокой концентрации этанола липидная мембрана упакована менее плотно, чем обычные везикулы, но имеет эквивалентную стабильность,</p>	<p>Этисомы усиливают проникновение препарата через кожный трансдермальный барьер. Являются платформой для доставки разнообразных групп лекарственных веществ (пептиды, молекулы белка). Этисомальные системы намного эффективнее при доставке флуоресцентного зонда через кожу. Высокая привлекательность продукта для рынка за счет относительно простой технологии изготовления.</p>	<p>При слипании частиц внутри этосом может происходить их разрушение при переносе в воду. Также возможна потеря продукта при переносе из органического растворителя в воду.</p>
<p>Трансферсомы</p>  <p>[116]</p>	<p>Везикулярные частицы, состоящие из внутренней водной части, окруженной сложным липидным бислоем</p>	<p>Они биосовместимы и биоразлагаемы; Широкий диапазон активных компонентов, которые могут быть доставлены данными частицами; Улучшенная способность к высвобождению.</p>	<p>Химическая нестабильность из-за окислительной деградации; Высокая стоимость компонентов;</p>

Приложение В

Алгоритм поведения контент-анализа массива ассортимента ЛС.

Информационный массив ассортимента ЛС, зарегистрированных в РФ, формируют на основании контент-анализа ГРЛС. Первичная данные скачиваем с сайта: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> в виде файла в формате excel.



Помещаем данные из файла в программу Access. Из данного документа выбирается информация по различным количественным показателям и проводится структурно-графический анализ.

№	№ регистрации	Наименование	Страна	Международное наименование	Активное вещество	Формы выпуска
1	Р N000330/01	Ретиноиды ФНПП ЗАО	Россия	Равевит*	Декспантенол	мазь для наружного применения 1%, тубы
2	П N013984/01	Байер Консьюмер Кэр АГ	Швейцария	Бепантен*	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
3	П N013984/02	ЗАО Байер	Россия	Бепантен*	Декспантенол	крем для наружного применения 5%, ало
4	ЛСР-000293/08	Вертекс ЗАО	Россия	Декспантенол	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
5	ПН-000614	ОАО "Биосинтез"	Россия	Декспантенол	Декспантенол	мазь для наружного применения 25 г (1%)
6	ПН-001016	ОАО "Татхимфармпрепараты"	Россия	Декспантенол	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
7	П N015064/01	Хемофарм АД	Сербия	Декспантенол-Хемофарм	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
8	ПН-002626	Общество с ограниченной ответственностью	Россия	Д-Пантенол	Декспантенол	крем для наружного применения 5%, тубы
9	ЛС-001251	Ярдан Галенский Лабораторий АО	Хорватия	Д-Пантенол	Декспантенол	крем для наружного применения 5%, тубы
10	П N011108	Ярдан Галенский Лабораторий АО	Хорватия	Д-Пантенол	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
11	ЛСР-003169/05	Миррофарм ООО	Украина	Пантенол	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 5%
12	ЛС-002049	Фармстандарт-Лессредства ОАО	Россия	Пантенол Фармстандарт	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 5%
13	П N013761/01	Ратиофарм ГмбХ	Германия	Пантенол-ратиофарм	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
14	П N012187/01	ООО "ВАЛЕАНТ"	Россия	Пантенолспрей	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 4,63
15	П N012187/01	Представительство компании "Шин"	Германия	Пантенолспрей	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 4,63
16	П N013761/01	Тева Фармацевтические Предприятия Израиль	Израиль	Пантенол-Тева	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, ало
17	ЛС-000111	Акрион ХФК ОАО	Россия	Пантодерм	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, тубы
18	ЛСР-009849/05	Санкт-Петербургский НИИ вакцин	Россия	Терривитин	~	лиофилизат для приготовления раствора
19	ЛС-000130	Самсон-Мед ООО	Россия	Химотрисин	Трипсин+Химотрисин	лиофилизат для приготовления раствора
20	ЛС-000125	Самсон-Мед ООО	Россия	Химотрисин	Химотрисин	лиофилизат для приготовления раствора
21	ЛС-000125	Самсон-Мед ООО	Россия	Химотрисин	Химотрисин	лиофилизат для приготовления раствора
22	ЛС-000403	Самсон-Мед ООО	Россия	Трипсин кристаллический	Трипсин	лиофилизат для приготовления раствора
23	ЛСР-004130/05	Федеральное государственное учреждение	Россия	Трипсин кристаллический	Трипсин	лиофилизат для приготовления раствора
24	П N012171/02	Сандоз ГмбХ	Австрия	Банеоцин*	Бацилтрацин+Неомицин	порошок для наружного применения, 250 Мг
25	П N012171/01	Сандоз ГмбХ	Австрия	Банеоцин*	Бацилтрацин+Неомицин	мазь для наружного применения, 250 Мг
26	П N003443/01	Печеры Фарма ООО	Россия	Губля антисептическая с кан	Канамидин+Нитрофура, тубы	пакеты бумажные ламинированные
27	П N002405/01	Синтез ОАО	Россия	Линкомицин АКДС	Линкомицин	мазь для наружного применения 2%, тубы
28	ПН-000626	ООО "АБО/Мед"	Россия	Фузиданат*	Фузидовая кислота	порошок для приготовления раствора для
29	ПН-000648	ОАО "Биосинтез"	Россия	Фузидерм	Фузидовая кислота	крем для наружного применения 2%, тубы
30	П N011114/02	Лео Фармацевтикал Продактс	Дания	Фуцидин	Фузидовая кислота	мазь для наружного применения 2%, тубы

Проводим фильтрацию данных путем отбора данных по:

- международным непатентованным наименованием (МНН) или действующем веществам

№	№ регистрации	Юридическое лицо, на имя которого	Страна происхождения	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Формы выпуска	Сведения о составе
88	LP-000935	Б. Браун Мельзунген АГ	Германия	Браунодин Б. Браун	Повидон-Йод	мазь для наружного применения 10%, туб	Все стадии, иск. D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
89	P N015282/02	ОАО "Фармацевтический завод ЭГВ Венгрия	Венгрия	Бетадин	Повидон-Йод	мазь для наружного применения 10%, туб	Производитель D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
92	P N003063/01	Иодные технологии и маркетинг Ой Россия	Австралия	Авадан	Повидон-Йод	раствор для местного и наружного приме	Производитель D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
93	LP-001229	Б. Браун Мельзунген АГ	Германия	Браунодин Б. Браун	Повидон-Йод	раствор для местного и наружного приме	Производитель D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
94	P N015048/04	Хемофарм А.Д.	Сербия	Лавидон-Йод	Повидон-Йод	раствор для наружного применения 10%, туб	Все стадии, иск. D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
110	P N003063/01	Иодные технологии и маркетинг Ой Россия	Австралия	Авадан	Повидон-Йод	раствор для местного и наружного приме	Производитель D08AG02 Повидон-Йод
111	P N015282/02	ОАО "Фармацевтический завод ЭГВ Венгрия	Венгрия	Бетадин	Повидон-Йод	мазь для наружного применения 10%, туб	Производитель D08AG02 Повидон-Йод
112	P N015282/03	ОАО "Фармацевтический завод ЭГВ Венгрия	Венгрия	Бетадин	Повидон-Йод	раствор для местного и наружного приме	Производитель D08AG02 Повидон-Йод
113	LP-000935	Б. Браун Мельзунген АГ	Германия	Браунодин Б. Браун	Повидон-Йод	мазь для наружного применения 10%, туб	Все стадии, иск. D08AG02 Повидон-Йод
114	LP-001229	Б. Браун Мельзунген АГ	Германия	Браунодин Б. Браун	Повидон-Йод	раствор для местного и наружного приме	Производитель D08AG02 Повидон-Йод
115	P N015048/04	Хемофарм А.Д.	Сербия	Лавидон-Йод	Повидон-Йод	раствор для наружного применения 10%, туб	Все стадии, иск. D08AG02 Повидон-Йод

- **торговым наименованиям**

№	№ регистрации	Юридическое лицо, на имя которого	Страна происхождения	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Формы выпуска	Сведения о составе
89	P N015282/02	ОАО "Фармацевтический завод ЭГВ Венгрия	Венгрия	Бетадин	Повидон-Йод	мазь для наружного применения 10%, туб	Производитель D08 Антисептики и дезинфицирующие средства
111	P N015282/02	ОАО "Фармацевтический завод ЭГВ Венгрия	Венгрия	Бетадин	Повидон-Йод	мазь для наружного применения 10%, туб	Производитель D08AG02 Повидон-Йод
112	P N015282/03	ОАО "Фармацевтический завод ЭГВ Венгрия	Венгрия	Бетадин	Повидон-Йод	раствор для местного и наружного приме	Производитель D08AG02 Повидон-Йод

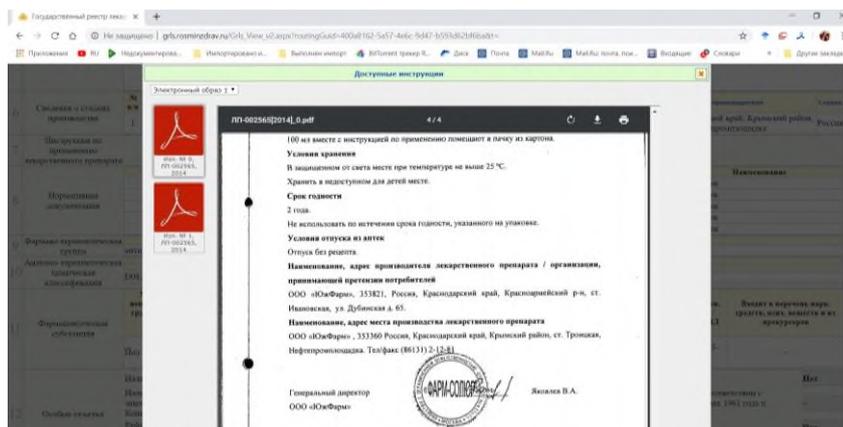
- **по лекарственным формам:**

№	№ регистрации	Юридическое лицо, на имя которого	Страна происхождения	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Формы выпуска	Сведения о составе
11	PC-001169/06	Микрофарм ООО	Украина	Пантенол	Декспантенол	раствор для наружного применения 5%	Производитель D03AX03 Декспантенол
12	PC-002049	Фармстандарт-Лексредства ОАО	Россия	Пантенол Фармстандарт	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 4,63	Производство г. Дзержинск
14	P N012187/01	ООО "ВАЛЕАНТ"	Россия	Пантенолспрей	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 4,63	Производство г. Дзержинск
15	P N012187/1	Представительство компании "Шот Германия	Германия	Пантенолспрей	Декспантенол	аэрозоль для наружного применения 4,63	Производство г. Дзержинск
50	LP-001197	Таркоминский фармацевтический	Польша	Неомидин	Неомицин	аэрозоль для наружного применения 1,17	Все стадии, Таркоминский фармацевтический
86	P N003859/01	Таркоминский фармацевтический	Польша	Оксиюрт	Гидрокортизон+Окситетрациклин	аэрозоль для наружного применения 10	Производитель D07CA01 Гидрокортизон в комбинации с окситетрациклином
99	P N003859/01	Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко	Россия	Диоксизоль	Гидрокортизон+Диоксизоль	аэрозоль для местного и наружного приме	Производитель D08A Антисептики и дезинфицирующие средства
128	P N003859/01	Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко	Россия	Диоксизоль	Гидрокортизон+Диоксизоль	аэрозоль для местного и наружного приме	Производитель D08AN Хиолон производные
135	P N001913/01	ЗАО "Алтайвитамины"	Россия	Гинозоль	Гинозоль	аэрозоль для местного применения 57 г/г	Производитель D08AX Антисептики и дезинфицирующие средства
136	P N001491/01	Закрытое акционерное общество "Борная кислота"	Россия	Олазол*	Бензокаин + Борная кислота	аэрозоль для наружного применения 1,0	Производитель D08AX Антисептики и дезинфицирующие средства

- **по производителям (отечественные, зарубежные страны, фирмы-производители)**

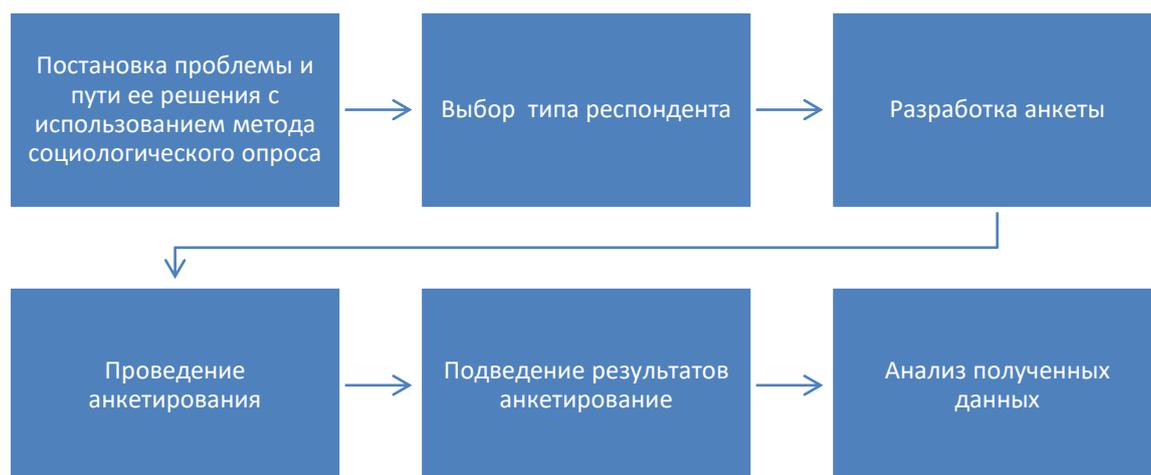
№	№ регистрации	Юридическое лицо, на имя которого	Страна происхождения	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Формы выпуска	Сведения о составе
2	P N013984/01	Байер Консьюмер Кар АГ	Швейцария	Бепантен®	Декспантенол	мазь для наружного применения 5%, туб	Производство г. Дзержинск
3	P N013984/02	ЗАО Байер	Россия	Бепантен®	Декспантенол	крем для наружного применения 5%, туб	Производство г. Дзержинск
101	P N015461/01	Байер Консьюмер Кар АГ	Швейцария	Бепантен® плюс	Декспантенол+Хлоргексидин	крем для наружного применения 5%, туб	Производитель D08AC52 Хлоргексидин в комбинации с декспантенолом

- **по условию отпуска из аптеки (данные для данного анализа берутся из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата с сайта ГРЛС)**



На основании полученных результатов анализа ассортимента ЛС строится ассортиментный контур.

Методика проведения социологического исследования.



Для проведения социологического исследования была составлена анкета, состоящая из 3 блоков: приветствие, непосредственно вопросы и заключительная часть. Анкета состояла из 10 вопросов. Респонденты опрашивались непосредственно в аптеке. Для достоверности результатов исследования число опрошенных было более 50 человек.

Проведение социологических исследований проводили 2 путями: на платформе гугл форм и респонденты опрашивались в аптеке, путем заполнения анкеты вручную.

Анкета для потребителя		Анкета посетителя	
<p>Данная анкета предназначена для социологического исследования отношения потребителей к противозачаточным лекарственным препаратам и медицинским изделиям. Ваши ответы позволят собрать необходимую информацию для изучения этого явления. От искренности и полноты Ваших ответов будет зависеть успех исследования.</p> <p>Внимательно прочитайте вопрос и все варианты ответов. Выберите из возможных вариантов тот, который наиболее точно отражает Ваше мнение. Анкета анонимна. Все данные будут использованы только в обобщенном виде.</p> <p>Благодарим за участие!</p> <p>* Обязательно</p>		<p>Адрес анкеты: _____ Дата: _____</p> <p>В целях повышения качества обслуживания в анкете просим ответить на вопросы предложенной анкеты. Пожалуйста, обведите кружком букву, удовлетворяющего Вас ответа</p>	
<p>1. Ваш пол *</p> <p><input type="radio"/> Женский</p> <p><input type="radio"/> Мужской</p>	<p>5. Какая информация при выборе препарата Вас интересует *</p> <p><input type="checkbox"/> Способ применения</p> <p><input type="checkbox"/> Лечебный эффект</p> <p><input type="checkbox"/> Противопоказания и побочные эффекты</p> <p><input type="checkbox"/> Цена</p> <p><input type="checkbox"/> Взаимодействие с другими лекарствами</p> <p><input type="checkbox"/> Способ хранения</p>	<p>1) Ваш пол</p> <p>а. Женский</p> <p>б. Мужской</p>	<p>1) Ваш пол</p> <p>а. Женский</p> <p>б. Мужской</p>
<p>2. Ваш возраст *</p> <p><input type="radio"/> до 20 лет</p> <p><input type="radio"/> 20-40 лет</p> <p><input type="radio"/> 40-60 лет</p> <p><input type="radio"/> более 60</p>	<p>6. Что имеет решающее значение при покупке лекарств? *</p> <p><input type="checkbox"/> Доступная цена</p> <p><input type="checkbox"/> Высокая терапевтическая эффективность</p> <p><input type="checkbox"/> Отсутствие побочных эффектов</p> <p><input type="checkbox"/> Способ применения</p> <p><input type="checkbox"/> Наличие мелкой фасовки</p> <p><input type="checkbox"/> Известность фирмы-производителя</p>	<p>2) Ваш возраст</p> <p>а. до 20 лет</p> <p>б. От 20 до 40 лет</p> <p>в. От 40 до 60 лет</p> <p>г. Старше 60 лет</p>	<p>2) Ваш возраст</p> <p>а. до 20 лет</p> <p>б. От 20 до 40 лет</p> <p>в. От 40 до 60 лет</p> <p>г. Старше 60 лет</p>
<p>3. Как часто у Вас бывают ожоги? *</p> <p><input type="radio"/> Часто</p> <p><input type="radio"/> Иногда</p> <p><input type="radio"/> Редко</p> <p><input type="radio"/> Никогда</p>	<p>7. Знаете ли Вы о наличии в аптеках противозачаточных повязок? *</p> <p><input type="radio"/> Да</p> <p><input type="radio"/> Нет</p>	<p>3) Как часто у Вас бывают ожоги?</p> <p>а. Часто</p> <p>б. Иногда</p> <p>в. Редко</p> <p>г. Никогда</p>	<p>3) Как часто у Вас бывают ожоги?</p> <p>а. Часто</p> <p>б. Иногда</p> <p>в. Редко</p> <p>г. Никогда</p>
	<p>8. Если Вам предлагают противозачаточную повязку, будете ли Вы ее использовать? *</p> <p><input type="radio"/> Да</p> <p><input type="radio"/> Нет</p>	<p>4) Какие препараты Вы используете при ожогах?</p> <p>а. Аэрозоль</p> <p>б. Мель</p> <p>в. Повязка</p> <p>г. Другие средства</p>	<p>4) Какие препараты Вы используете при ожогах?</p> <p>а. Аэрозоль</p> <p>б. Мель</p> <p>в. Повязка</p> <p>г. Другие средства</p>
		<p>5) Какая информация при выборе препарата Вас интересует?</p> <p>а. Способ применения</p> <p>б. Лечебный эффект</p> <p>в. Противопоказания и побочные эффекты</p> <p>г. Цена</p> <p>д. Взаимодействие с другими лекарствами</p> <p>е. Способ хранения</p>	<p>5) Какая информация при выборе препарата Вас интересует?</p> <p>а. Способ применения</p> <p>б. Лечебный эффект</p> <p>в. Противопоказания и побочные эффекты</p> <p>г. Цена</p> <p>д. Взаимодействие с другими лекарствами</p> <p>е. Способ хранения</p>
		<p>6) Что имеет решающее значение при покупке лекарств?</p> <p>а. Доступная цена</p> <p>б. Высокая терапевтическая эффективность</p> <p>в. Отсутствие побочных эффектов</p> <p>г. Способ применения</p> <p>д. Наличие мелкой фасовки</p> <p>е. Известность фирмы-производителя</p>	<p>6) Что имеет решающее значение при покупке лекарств?</p> <p>а. Доступная цена</p> <p>б. Высокая терапевтическая эффективность</p> <p>в. Отсутствие побочных эффектов</p> <p>г. Способ применения</p> <p>д. Наличие мелкой фасовки</p> <p>е. Известность фирмы-производителя</p>
		<p>7) Знаете ли Вы о наличии в аптеках противозачаточных повязок?</p> <p>а. Да</p> <p>б. Нет</p>	<p>7) Знаете ли Вы о наличии в аптеках противозачаточных повязок?</p> <p>а. Да</p> <p>б. Нет</p>
		<p>8) Если Вам предлагают противозачаточную повязку, будете ли Вы ее использовать?</p> <p>а. Да</p> <p>б. Нет</p>	<p>8) Если Вам предлагают противозачаточную повязку, будете ли Вы ее использовать?</p> <p>а. Да</p> <p>б. Нет</p>

Для разработки анкеты на платформе гугл форм были произведен следующие действия:

1 ШАГ. Регистрация ящика на gmail.com

Зарегистрируйтесь в Google

Весь Google

Создайте один-единственный аккаунт и пользуйтесь любыми сервисами Google!



Мобильный Google

Синхронизируйте файлы, закладки, контакты и другие данные на всех своих устройствах.



Как вас зовут

Имя Фамилия

Придумайте имя пользователя @gmail.com

Придумайте пароль

Подтвердите пароль

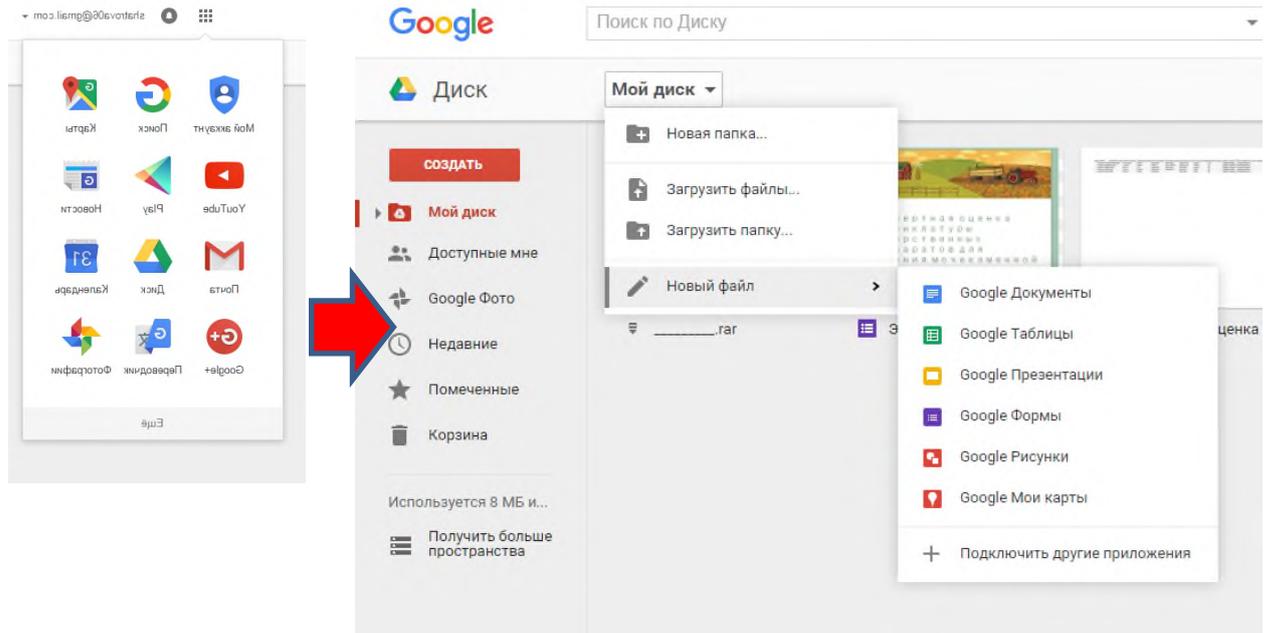
Дата рождения / /

Пол

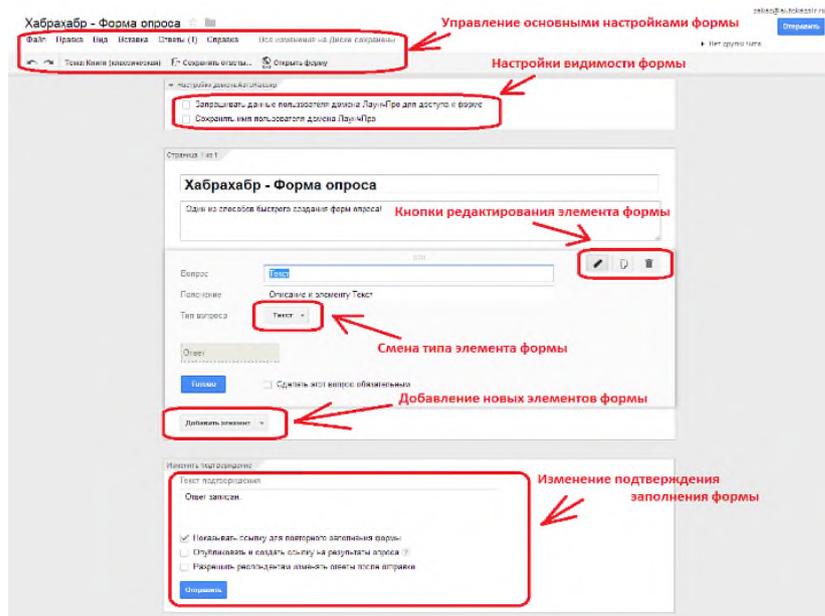
Мобильный телефон

Запасной адрес эл. почты

2 ШАГ. Вход в меню Google формы производится с использованием браузера Google chrome.



3 ШАГ работа в интерфейсе редактора форм от Google.



Сверху редактора есть небольшое горизонтальное меню, отвечающее за основные настройки формы. В нем вы можете сменить тему оформления, изменить настройки сохранения вводимых данных (сохранять в новую таблицу Google.Docs или в новую вкладку существующей таблицы), а также открыть созданную форму для просмотра, нажав на кнопку «Открыть форму»

4 ШАГ После того как все необходимые поля формы добавлены, в верхнем меню нажмите на кнопку «Открыть форму» и вы увидите свою анкету со всеми элементами и полями ввода:

Один из способов быстрого создания формы опроса!

Текст
 Описание к элементу Текст

Абзац
 Описание к элементу Абзац

Один из списка
 Описание к элементу Один из списка

- Вариант 1
- Вариант 2
- Вариант 3

Несколько из списка
 Описание к элементу Несколько из списка

- Вариант 1
- Вариант 2
- Вариант 3

Выпадающий список
 Описание к элементу Выпадающий список

Шкала
 Описание к элементу Шкала

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Очень плохо Очень хорошо

Сетка
 Описание к элементу Сетка

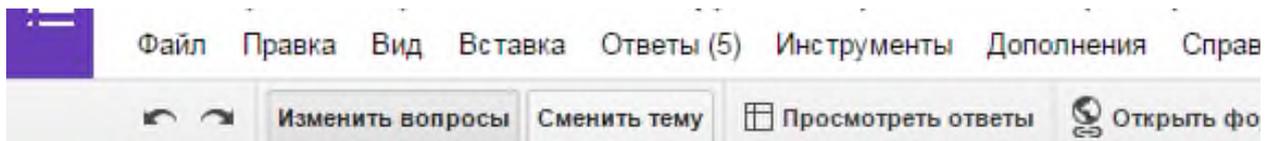
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Объем	<input type="radio"/>				
Содержание	<input type="radio"/>				
Оформление	<input type="radio"/>				

5 ШАГ. Рассылка анкеты респондентам и получение результатов:

Далее вы можете отправить свою созданную форму опроса по почте, передать респонденту ссылку на данную форму или встроить в ваш сайт.

Все данные заполняемые респондентами будут доступны для вас в таблицах Google.

Помимо этого, вы в любой момент сможете посмотреть общую статистику по динамике заполнения полей вашей новой формы в разделе верхнего горизонтального меню «Ответы->Сводка ответов»:



6 ШАГ. Обработка результатов:



Данная функция позволяет проанализировать результаты опроса.

Далее был проведен подсчет полученных данных (фрагмент результатов анкетирования). Затем полученные данные были обработаны с использованием пакета Microsoft Office (Excel). Результаты анализа представлены в работе.

№	1. Ваш пол. 1 Мужской 2 Женский	2. Возраст 1 до 20 лет 2 20-40 лет 3 40-60 лет 4 более 60	3. Как часто у Вас бывают ожоги? 1 Часто 2 Иногда 3 Редко 4 Никогда	4. Какие препараты Вы используете при ожогах? 1. Аэрозоль 2. Мазь 3. Повязка 4. Другие средства	5. Какая информация при выборе препарата Вас интересует 1 Способ применения 2 Лечебный эффект 3 Противопоказания и побочные эффекты 4 Цена 5 Взаимодействия с другими лекарствами 6 Способ хранения	6. Что имеет решающее значение при покупке лекарств 1 Доступная цена 2 Высокая терапевтическая эффективность 3 Отсутствие побочных эффектов 4 Способ применения 5 Наличие мелкой фасовки 6 Известность фирмы-производителя	7. Знаете ли Вы о наличии аптек противожоговых повязок 1 Да 2 Нет	8. Если Вам предложат противожоговую повязку, будете ли Вы использовать? 1 Да 2 Нет
98	2	114	3 21	1, 2, 4, 23	1, 2, 4, 10	1, 2, 4, 6 11	1 61	2 10
99	2	115	3 23	2 24	1, 4, 6 14	1, 2, 4, 6 12 1	1 62	2 11
100	2	210	4 15	1 49	2, 1, 6 5	1, 2, 4, 6 13 8	1 68	2 11
101	2	111	3 24	1, 4, 5, 10 14	1, 2, 4, 5 14	1, 2, 4, 6 14 9	1 69	2 15
102	2	112	3 25	1, 2, 5, 10 25	1, 2, 4, 6 6	1, 2, 3, 4 15	1 70	1 62
103	2	216	3 26	1, 4, 5, 10 18	1, 1, 2, 3, 4 14	1, 1, 3, 4 16	1 21	2 24
104	1	213	3 22	1, 2, 5, 3 26	1, 2, 3, 4 12	1, 2, 3, 4 12	1 22	2 15
105	2	118	3 22	2 22	1, 2, 3, 4, 5, 6 8	1, 2, 3, 4, 5 12 5	1 23	1 62
106	2	212	3 23	1 59	1, 2, 3, 4, 6 9	1, 2, 3, 4, 13	1 24	2 21
107	2	214	3 20	1 55	1, 2, 3, 4, 6 10	1, 2, 3, 4 20	1 25	2 28
108	2	215	3 21	2, 3, 2 24	1, 4, 12 23	1, 2, 4, 6 21 10	1 26	2 18
109	2	216	3 21	4 19	1, 2, 3, 4 20	1, 2, 3, 4 21	1 27	2 24
110	2	218	3 27	1, 4, 5, 8 20	1, 2, 3, 4, 5, 6 11	1, 2, 4, 5 13 11	2 20	1 19
111					1 16	2 6		

Приложение Г

Таблица 47 – Методы определения примесей

Вид примеси	Методика	Содержание
Йод		
Йодистый циан	Навеску субстанции (0,75г) растирают с водой очищенной (30 мл), с последующим фильтрованием. Отбирают фильтрат (10 мл) и добавляют к нему раствор сернистой кислоты до полного обесцвечивания. К полученной смеси добавляют по капле растворов сульфата железа (II) и хлорида железа (III) 3% и 0,5 мл раствора натрия гидроксида (10%). Полученный раствор нагревают и добавляют к нему кислоту хлористоводородную (8,3%)	Отсутствие синего окрашивания
Хлориды и бромиды	Навеску субстанции (0,5 г) растирают с водой очищенной (20 мл), с последующим фильтрованием. Отбирают фильтрат (10 мл) и добавляют к нему раствор сернистой кислоты до полного обесцвечивания. К полученной смеси добавляют растворы аммиака концентрированного 25% (1 мл) и нитрата серебра (4 мл). Затем раствор взбалтывают и фильтруют. Полученный фильтрат доводят водой очищенной до 25 мл, затем к 10 мл полученного раствора добавляют раствор азотной кислоты (1,5 мл).	Не более 0,02%
Нелетучий остаток	Навеску субстанции (1,0 г) нагревают в выпарительной чашке на водяной бане до прекращения выделения фиолетовых паров и сушат при температуре 100 — 105 °С до постоянной массы.	Не более 0,05 %.
Новокаин		
4-аминобензойная кислота и анестезин	<p>Готовят два раствора: испытуемый и сравнения. Испытуемый состоит из субстанции (0,2 г), растворенной в воде (0,6 мл) и доведен спиртом этиловым 96% до 10 мл.</p> <p>Раствор сравнения: навески субстанций 4-аминобензойной кислоты и анестезина по 0,01 г растворяют в 100 мл спирта, затем отбирают аликвоту 1 мл от полученного раствора и доводят спиртом этиловым 96% до 10 мл.</p> <p>В качестве метода используют ТСХ. В качестве В качестве сорбента используют силикагелевую пластинку (60 F254), на которую наносят по 20 мкл обоих растворов. Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру, со смесью органических растворителей (бензол-ацетон 4:1). После поднятия жидкой фазы до конца пластинки, последнюю вынимают из камеры и сушат на воздухе. В качестве детектора используют УФ-излучение (254 нм).</p>	не более 0,05 % каждой примеси).

Приложение Д

Таблица 48 – Сводная таблица данных по группе D Дерматологические препараты

МНН ¹⁾	ТН ²⁾	ЛП ³⁾	Отечеств.		Зарубеж.	
			К-во	Доля, %	К-во	доля, %
D02 Препараты со смягчающим и защитным действием						
D02A Препараты со смягчающим и защитным действием						
D02AX Дерматопротекторы другие						
Ретинола пальмитат+ Альфа-токоферола ацетат+ Эргокальциферол	1	1	1	100	-	-
D03 Препараты для лечения ран и язв						
D03A Препараты, способствующие нормальному рубцеванию						
D03AX Препараты для лечения гиперрубцевания другие						
D03AX03 Декспантенол						
Декспантенол	12	16	8	50	8	50
D03BA Протеолитические ферменты						
Продукт жизнедеятельности плесневого гриба <i>Aspergillus terricola</i>	1	1	1	100	-	-
Трипсин+Химотрипсин	1	1	1	100	-	-
Химотрипсин	1	1	1	100	-	-
Трипсин	2	2	2	100	-	-
D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи						
D06A Антибиотики для местного назначения						
D06AX Антибактериальные препараты для местного назначения другие						
Бацитрацин+Неомицин	1	2	-	-	2	100
Канамидин+Нитрофуран+ [Кальция хлорид+Желатин]	1	1	1	100	-	-
Линкомицин	1	1	1	100	-	-
D06AX01 Фузидиевая кислота						
Фузидиевая кислота	3	4	2	66	1	34
D06AX02 Хлорамфеникол						
Хлорамфеникол	4	13	12	100	-	-
D06AX04 Неомицин						
Неомицин	1	1	-	-	1	100
D06AX07 Гентамицин						
Гентамицин	2	2	2	100	-	-
D06AX13 Ретапамулин						
Ретапамулин	1	1	-	-	1	100
D06B Противомикробные препараты для местного назначения						
D06BA Сульфаниламиды						
D06BA01 Сульфадиазин серебра						
Сульфадиазин	3	3	-	-	3	100
D06BA02 Сульфатиазол						
Сульфатиазол серебра	1	1	-	-	1	100
D06BA05 Сульфаниламид						
Сульфаниламид	2	7	7	100	-	-
D06BA51 Сульфадиазин серебра в комбинации с другими препаратами						
Эпидермальный фактор роста человеческого рекомбинантный и сульфадиазин серебра	1	1	-	-	1	100
D06BX Противомикробные препараты другие						
Офлоксацин+метилурацил+лидокаин	1	1	1	100	-	-
Фузидат натрия+ диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил)	1	1	1	100	-	-
Пихты сибирской терпены	1	1	1	100	-	-
Эвкалипта листьев экстракт	2	4	2	50	2	50
D06C Антибиотики в комбинации с противомикробными средствами						
Диоксометилтетрагидропиримидин+Хлорамфеникол	1	1	1	100	-	-

Диоксометилтетрагидропиримидин+Хлорамфеникол	1	1	1	100	-	-
Диоксометилтетрагидропиримидин+Сульфадиметоксин+Тримекаин+Хлорамфеникол	1	1	1	100	-	-
D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии						
Гидрокортизон+Окситетрациклин	2	5	3	75	1	25
D08 Антисептики и дезинфицирующие средства/ D08AG02 Повидон-йод						
Повидон-Йод	5	7	2	40	3	60
D08A Антисептики и дезинфицирующие средства						
dI-яблочная кислота+ бензойная кислота+ салициловая кислота	1	2	-	-	1	100
Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат	1	1	1	100	-	-
Гидрокси метилхиноксалиндиоксид+Тримекаин	1	1	1	100	-	-
D08AC Бигуаниды и амидины						
D08AC05 Полигексанид						
Полигексанид	1	1	-	-	1	100
D08AC52 Хлоргексидин в комбинации с другими препаратами						
Декспантенол+Хлоргексидин	2	2	1	50	1	50
D08AF Нитрофурана производные						
Коллаген+ глутаровый альдегид+хинозол+борную кислоту	1	1	1	100	-	-
D08AF01 Нитрофурал						
Нитрофурал	1	3	3	100	-	-
D08AG Препараты йода						
Диэтилбензимидазолия трийодид	2	2	1	100	-	-
Повидон-Йод + [Калия йодид]	1	1	1	100	-	-
D08AG03 Йод						
Йод+[Кадия йодид+Поливиниловый спирт]	1	5	5	100	-	-
D08AH Хинолина производные						
Гидрокси метилхиноксалиндиоксид	1	6	4	100	-	-
Гидрокси метилхиноксалиндиоксид+Тримекаин	1	1	1	100	-	-
D08AJ Четвертичные аммониевые соединения						
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний	2	2	1	50	1	50
бензалкония хлорид+ цетримид	1	1	-	-	1	100
D08AJ01 Бензалконий						
Бензалкония хлорид	1	1	1	100	-	-
D08AX Антисептики и дезинфицирующие препараты другие						
Метилурацил+ Облепихи масло +Сульфаэтидол	1	1	1	100	-	-
Бензокаин + борная кислота + облепихи крушиновидной плодов масло + хлорамфеникол	1	1	1	100	-	-
Поливинокс	1	2	1	100	-	-
D10 Препараты для лечения угревой сыпи						
D10B Препараты для системного лечения угревой сыпи						
D10BX Препараты для системного лечения угревой сыпи другие						
D10BX01 Ихтамзол						
Ихтаммол	2	6	6	100	-	-
D11 Дерматологические препараты другие						
D11A Дерматологические препараты другие						
D11AX Препараты для лечения заболеваний кожи другие						
Компоненты крови — депротеинизированный гемодериват крови телят	2	6	-	-	2	100
Дезоксирибонуклеат натрия	2	2	2	100	-	-
Диоксометилтетрагидропиримидин	2	11	11	100	-	-
Диоксометилтетрагидропиримидин+Ретинол	1	1	1	100	-	-
Фильтрат питательной среды бульонных культур микроорганизмов+ салициловая кислота+ цинка оксид	1	1	-	-	1	100
Биен+Гидрокси метилхиноксалиндиоксид	1	1	-	-	1	100

Таблица 50 – Сводная таблица данных по группе D Дерматологические препараты (по фирмам производителям)

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Фирма производитель (ФП)	Уд. вес ФП в группе D, %	ФП			
					российские		иностраные	
					Количество ФП	Уд. вес в подгруппе, %	Количество ФП	Уд. вес в подгруппе, %
1	D02	Препараты со смягчающим и защитным действием	1	1,33	1	100,00	0	0,00
2	D03	Препараты для лечения ран и язв	17	22,67	10	58,82	7	41,18
3	D06	Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи	30	40,00	21	70,00	9	30,00
4	D07	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	4	5,33	3	75,00	1	25,00
5	D08	Антисептики и дезинфицирующие средства	29	38,67	22	75,86	7	24,14
6	D10	Препараты для лечения угревой сыпи	6	8,00	6	100	0	0,00
7	D11	Дерматологические препараты другие	7	9,33	3	76,47	4	23,53
		Итого:	94	100,00	66 (70,31 % от всех ФП)	---	28 (29,79 % от всех ФП)	---

Таблица 51 – Сводная таблица данных по D Дерматологические препараты
(по странам производителям)

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Страна производитель (СП)	Уд. вес СП в группе D, %	СП			
					Россия		Другие страны	
					Количество СП	Уд. вес в подгруппе, %	Количество СП	Уд. вес в подгруппе, %
1	D02	Препараты со смягчающим и защитным действием	1	3,03%	1	100,00	0	00,00
2	D03	Препараты для лечения ран и язв	7	21,21%	1	14,29	6	85,71
3	D06	Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи	9	27,27%	1	11,11	8	88,89
4	D07	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	2	6,06%	1	50,00	1	50,00
5	D08	Антисептики и дезинфицирующие средства	8	24,24%	1	12,50	7	87,50
6	D10	Препараты для лечения угревой сыпи	1	3,03%	1	100,00	0	00,00
7	D11	Дерматологические препараты другие	5	15,15%	1	20,00	4	80,00

Таблица 52 – Удельный вес 12 подгрупп по количеству Форм выпуска в группе ««D Дерматологические препараты»»

ЛФ	D02	D03	D06	D07	D08	D10	D11	Общее количество	Удельный вес, %
Мазь	1	8	15	4	9	6	15	58	40,85%
Раствор			12		21		2	35	24,65%
Крем		3	5		3		1	12	8,45%
Линимент			6					6	4,23%
Лиофилизат		5						5	3,52%
Аэрозоль		3	1	1	4			9	6,34%
Губка			1		1		1	3	2,11%
Порошок			7					7	4,93%
Бальзам					3			3	2,11%
Паста					1			1	0,70%
Гель							2	2	1,41%
Концентрат					1			1	0,70%

Таблица 53 – Сводная таблица данных по группе «D Дерматологические препараты» по признаку «условия отпуска из аптек»

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Количество ТН ЛП	ТН противоожоговых ЛП			
				ТН ЛП, отпускаемые из аптек по рецепту врача		ТН ЛП, отпускаемые из аптек без рецепта врача	
				Количество	Уд.вес в подгруппе, %	Количество	Уд.вес в подгруппе, %
1	D02	Препараты со смягчающим и защитным действием	1	0	00,00	1	100,00
2	D03	Препараты для лечения ран и язв	19	5	26,32	14	73,68
3	D06	Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи	47	21	44,68	26	55,32
4	D07	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	5	5	100,00	0	00,00
5	D08	Антисептики и дезинфицирующие средства	43	14	32,56	29	67,44
6	D10	Препараты для лечения угревой сыпи	6	0	00,00	6	100,00
7	D11	Дерматологические препараты другие	21	2	9,52	19	90,48
		Итого:	142	48 (33,80% от всех ЛП)	---	94 (66,20% от всех ЛП)	---

Приложение Е

Таблица 54 – Сводная таблица данных по перевязочным материалам

№ п/п	Название материала	Основа	Производитель
<i>Содержат в своем составе специальное покрытие</i>			
1	Повязка Воскопран - без мазей	Пчелиный воск	ЗАО "Биотекфарм"
2	Повязка Гелепран - с антисептиком	Повязка с гидрогелевым покрытием в основе - мирамистин	
3	Повязка Воскосорб - сорбирующая повязка	Первый слой – пчелинный воск; второй слой – хлопок из вискозы.	
4	Повязка Silkofix GEL Ag - гидрогелевые бактерицидные неадгезивные на полимерной основе	Полимерная полиуретановая плёнка, покрытая гидрогелем	Фармапласт С. А. Е,
5	Повязка Silkofix GEL Ag Comfort - гидрогелевые бактерицидные адгезивные на полимерной основе	Полимерная полиуретановая плёнка, покрытая гидрогелем, с применением гипоаллергенного акрилатного геля.	
6	Повязка Silkofix Professional Fibrocold Ag	Повязка раневая липидоколлоидная стерильная на полимерной сетчатой основе	
7	Повязка Silkofix Fibrosorb	Повязка раневая липидоколлоидная стерильная на полимерной сетчатой основе	
8	Повязка Silkofix Professional Fibrotul	Повязка раневая липидоколлоидная стерильная на полимерной сетчатой основе	
9	Повязка Fibrogel Ag	На основе полимерной полиуретановой плёнки, покрытой гидрогелем с содержанием ионов серебра.	
10	Мазевая повязка Гидротюль - гидроактивная мазевая повязка	Мазевой масса на основе триглицеридов	Paul Hartmann
11	Специальная повязка Гидроколл - гидроколлоидная повязка	Гидроколлоидный слой	
12	Специальная повязка Гидросорб - гидрогелевая повязка	Гидрогель	
13	Мазевая повязка Атрауман	Мазевая повязка из гидрофобного полиэфирного материала, пропитанного нейтральной мазью	Mölnlycke Health Care
14	Контактная накладка на рану – Mepitel	Эластичная полиамидная сеть, покрытая слоем мягкого силикона с адгезивными свойствами	
15	Самоклеящаяся абсорбирующая повязка – Alldress	Многослойная полиуретановая пленка и полиэстеровое нетканое полотно, покрытое полиакрилатным клеевым слоем. Абсорбирующая прокладка покрыта слабосклеиваемым полиолефиновым сетчатым материалом.	
16	Тонкая абсорбирующая губчатая повязка - Mepilex	Мягкий силиконовый контактный слой - эластичная абсорбирующая прокладка из пенополиуретана.	
17	Тонкая абсорбирующая губчатая повязка - Mepilex Lite	Мягкий силиконовый контактный слой - эластичная абсорбирующая прокладка из пенополиуретана.	

18	Прозрачная дышащая самоклеящаяся пленочная повязка - Merpore Film	Пленочная повязка, изготовленная из полиуретана, покрытого полиакриловым адгезивом	
19	Антибактериальная губчатая повязка – Merpilex Ag	Антибактериальная губчатая повязка	
20	Салфетки ранозаживляющие ФЛАМЕНА	В состав гелевой композиции входят: дигидрокверцетин, фосфатидилхолин, глицин	Випс-Мед
21	Гелевые повязки ферментосодержащие (протеолитические) АППОЛО-ПАК-ДТ	Сетка с нанесенным на нее гидрогелем, в состав которого введены диоксидин и террилитин	АППОЛО, ТОРГОВЫЙ ДОМ, ООО
22	Гелевые повязки антимикробные (ранозаживляющие) АППОЛО-ПАК-АМ	Полимерный гидрогель, мирамистин, анилокаин, текстильная сетчатая салфетка	
23	Противоожоговые гидрогелевые повязки «АППОЛО-ПАК-АИ»	Полимерный гидрогель, йодовидон, анилокаин, текстильная сетчатая салфетка	
24	Лита-Цвет-1. Ранозаживляющая салфетка	Марлевая трехслойная салфетка, с гентомицином	НПФ "Лита-Цвет"
25	Салфетка углеродная атравматическая поверхностноактивная ЛЕГИУС	Углеродные волокна	Углеродные волокна и композиты НППЦ
26	Повязка атравматическая с впитывающим слоем «БИПС»	Впитывающий слой - смесь волокон искусственного шелка и полиэфирных волокон; Фиксирующий слой - эластичный бинт	НТЦ российской инженерной академии «ПОЛИФЕРМ»
27	Повязка для поверхностных ран "LOMATUELL H" ("Ломатюль H")	Сетчатая повязка с парафиновой пропиткой	Ломан энд Раушер Интернейшнл ГмБХ энд Ко.КГ
28	Повязка на раны Suprasorb C	Коллагеновая повязка на раны состоит из кориума крупного рогатого скота	
29	Полиуретановая мембрана Suprasorb® M	Полуокклюзионной адсорбирующая повязка	
30	Повязка "Супрасорб G"	Повязка гелевая, стерильная	
31	Повязка Фливактив	Повязка с сильной впитывающей способностью, содержащая в качестве внутреннего слоя активированный уголь	
	Повязка Фливактив ag	Впитывающий компресс с активированным углем и серебряным покрытием	
32	Повязка сетчатая с серебром Physiotulle Ag	Неприлипающая контактная сетка из полиэстра, импрегнированная карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), включенной в вазелин	Колопласт А/С", Дания,
33	Повязка губчатая адгезивная и неадгезивная с серебром Biatain Ag	Губчатые повязки со превосходной способностью контролировать и абсорбировать экссудат	
34	Влагосберегающая повязка БРЕЙМЕНДЕРМ	Стерильная полиэтиленовая рукавная лента, покрытая антибактериальным напылением	ООО "СоТиС-М"
35	Повязка Урготюль	Липидо-коллоидная повязка	Лабораториз УРГО
36	Повязка Urgotul Lite	Липидо-коллоидная повязка	
37	Повязка Urgotul Ag.	Липидо-коллоидная повязка	

38	Повязка Urgotul Absorb Border	Липидно-коллоидная абсорбирующая стерильная: адгезивная	
39	Повязка Urgotul Absorb	Липидно-коллоидная повязка	
40	Повязка гидрогелевая (аморфный гидрогель) стерильная Медисорб Г	Прозрачная повязка из полиуретановой пленки	TZMO S.A.
41	Специальная полимерная повязка Medisorb P	Повязка из самоклеящегося контактного слоя, слой гидрогеля, мягкой пенки, наружной полиуретановой пенки,	
42	Специальная полимерная повязка Medisorb H	Повязка из самоклеящегося контактного слоя, слой гидрогеля, мягкой пенки, наружной полиуретановой пенки,	
43	Специальная полимерная повязка Medisorb F	Повязка из самоклеящегося контактного слоя, слой гидрогеля, мягкой пенки, наружной полиуретановой пенки,	
44	Повязка биологическая "Дигестол"	Повязка представляет собой стерильные прямоугольные пластины губчатой структуры	ЗАО "Зеленая Дубрава
45	Повязки раневые абсорбирующие гидрофильные "МАГ":	Представляют собой либо эластичные однослойные пленки, либо эластичные двухслойные листы с перфорацией в виде просечек.	ООО "КАПИТАЛ - Медицинские Технологии"
46	Повязка медицинская непрлипающая «Адаптик»	Повязка из ацетата целлюлозы, пропитанная специальным раствором/эмульсией вазелина	Систадженикс Вунд Менеджмент, Лимитед
47	Повязка для лечения ран: "Н-А* Ультра	Контактный слой, состоящий из трикотажного вискозного волокна листа.	
48	Повязка медицинская прозрачная: «Биоклюзив»	Тонкая, прозрачная полиуретановая пленка	
<i>Содержат в своем составе компоненты лекарственного растительного сырья</i>			
1	Салфетки Колетекс с прополисом (и липким краем)	Трикотажное полотно медицинского назначения	ООО «Колетекс»
2	Салфетки Колетекс с прополисом и фурагином (и липким краем)	Трикотажное полотно медицинского назначения	
3	Салфетки Активтекс ФХФ с фурагин и масло эвкалипта	Трикотажное полотно медицинского назначения	Альтекс Плюс
4	Мазевая повязка Бранолинд Н - мазевая повязка с перуанским бальзамом	Повязка из крупноячеистой хлопчатобумажной ткани, пропитанной безводной мазевой массой с перуанским бальзамом	Paul Hartmann
5	Влажная салфетка с растительным антисептиком (сангвиритрином)	Для внутренней салфетки используется только натуральный нетканый материал (70% вискозы)	Компания «М.К. Асептика»
6	Повязка МАГ-Прополис	Представляют собой либо эластичные однослойные пленки, либо эластичные двухслойные листы с перфорацией в виде просечек, с содержанием БАВ	ООО "КАПИТАЛ - Медицинские Технологии"
<i>Содержат в своем составе лекарственные препараты</i>			
1	Салфетки Колетекс с диоксидином и лидокаином	Трикотажное полотно медицинского назначения	ООО «Колетекс»
2	Лечебная повязка Активтекс ХФЛ с хлоргексидин, фурагин и лидокаин	Трикотажное полотно медицинского назначения	Альтекс Плюс
3	Лечебное покрытие Активтекс Ф с фурагином	Трикотажное полотно медицинского назначения	

4	Лечебное покрытие Активтекс ФЛ с фурагином и лидокаином	Трикотажное полотно медицинского назначения		
5	Лечебное покрытие Активтекс ХЛ с хлоргексидином и лидокаином	Трикотажное полотно медицинского назначения		
6	Повязка Воскопран - с мазью Левомеколь	Сетчатая основа со специальным плетением ячеек	ЗАО "Биотекфарм"	
7	Повязка Воскопран - с мазью диоксидина 5%	Сетчатая основа со специальным плетением ячеек		
8	Повязка Воскопран - с мазью метилурациловой 10%	Сетчатая основа со специальным плетением ячеек		
9	Повязка Парапран - с лидокаином	Сетчатая хлопчатобумажная основа со специальным плетением ячеек Пропитка парафиновой композицией		
10	Повязка Парапран - с хлоргексидином	Сетчатая хлопчатобумажная основа со специальным плетением ячеек Пропитка парафиновой композицией		
11	Повязка Парапран - с химотрипсином	Сетчатая хлопчатобумажная основа со специальным плетением ячеек Пропитка парафиновой композицией		
12	Повязка Гелепран - с лидокаином	Повязка с гидрогелевым покрытием, которое представляет собой мягкую, прозрачную, эластичную, хорошо моделируемую пластину, содержащую до 70% воды		
13	Повязка Полипран - с диоксином	Повязка, представляющая собой тонкую прозрачную полимерную пленку		
14	Повязка Silkofix – Povl - мазевая с повидон-йодом	Сетка трикотажная полиэфирная, воск фармацевтический, мазь Повидон-Йод		Фармапласт С. А. Е,
15	Коллахит – ФА (на основе коллаген-хитозанового комплекса с фурагином и анилокаином)	трикотажное полотно медицинского назначения		ООО «Коллахит»
16	Влажная салфетка с йодовидоном (антисептическая)	Для внутренней салфетки используется только натуральный нетканый материал (70% вискозы)		Компания «М.К. Асептика»
17	Салфетка с лизоамидом «ЛИЗОАМИД»	Салфетка марлевая с лизоамидазой	НТЦ российской инженерной академии «ПОЛИФЕРМ»	
18	Лекарственный препарат «Дальцекс-трипсин»	Покрытие на основе диальдегидцеллюлозы		
19	Салфетка с трипсином «ПРОТЕОКС-Т»	Четырехслойная аппликация из диальдегидцеллюлозы		
20	Повязка с трипсином «ПАМ-Т»	Впитывающий слой представляет собой медицинский, не прилипающий к ране адсорбирующий нетканый материал, с обеих сторон покрытый перфорированной полиэтиленовой пленкой		
21	Повязка с лизоцимом и трипсином «ПАМ-ТЛ»	Трехслойной текстильной композиции; лечебный слой изготавливается из диальдегидцеллюлозы с соиммобилизованными ферментами трипсином и лизоцимом.		

22	Повязка МАГ-Диоксидин;	Представляют собой либо эластичные однослойные пленки, либо эластичные двухслойные листы с перфорацией в виде просечек, с содержанием БАВ	ООО "КАПИТАЛ - Медицинские Технологии"
23	Повязка МАГ-Серебра нитрат	Представляют собой либо эластичные однослойные пленки, либо эластичные двухслойные листы с перфорацией в виде просечек, с содержанием БАВ	
24	Повязка МАГ-Фурагин	Представляют собой либо эластичные однослойные пленки, либо эластичные двухслойные листы с перфорацией в виде просечек, с содержанием БАВ	
25	Повязка медицинская неприлипающая с йод-повидоном «Инадин»	Повязка из плетеного вискозного материала с йод-повидоном	Систадженикс Вунд Менеджмент, Лимитед
26	Повязка Suprasorb X	Состоит из целлюлозы, воды, консерванта и 0,085% хлоргексидина глюконата.	Ломан энд Раушер Интернейшнл ГмБХ энд Ко.КГ

Приложение Ж

Анкета посетителя

Аптека _____ № аптеки _____ Дата: _____
 Адрес аптеки: _____

В целях повышения качества обслуживания в аптеке просим ответить на вопросы предложенной анкеты. Пожалуйста, обведите кружком букву, удовлетворяющего Вас ответа

- 1) **Ваш пол**
 - а. Женский
 - б. Мужской

- 2) **Ваш возраст**
 - а. до 20 лет
 - б. От 20 до 40 лет
 - в. От 40 до 60 лет
 - г. Старше 60 лет

- 3) **Как часто у Вас бывают ожоги?**
 - а. Часто
 - б. Иногда
 - в. Редко
 - г. Никогда

- 4) **Какие препараты Вы используете при ожогах?**
 - а. Аэрозоль
 - б. Мазь
 - в. Повязка
 - г. Другие средства

- 5) **Какая информация при выборе препарата Вас интересует?**
 - а. Способ применения
 - б. Лечебный эффект
 - в. Противопоказания и побочные эффекты
 - г. Цена
 - д. Взаимодействия с другими лекарствами
 - е. Способ хранения

- 6) **Что имеет решающее значение при покупке лекарств?**
 - а. Доступная цена
 - б. Высокая терапевтическая эффективность
 - в. Отсутствие побочных эффектов
 - г. Способ применения
 - д. Наличие мелкой фасовки
 - е. Известность фирмы-производителя

- 7) **Знаете ли Вы о наличии в аптеках противоожоговых повязок**
 - а. Да
 - б. Нет

- 8) **Если Вам предлагают противоожоговую повязку, будете ли Вы ее использовать?**
 - а. Да
 - б. Нет

Приложение 3

Таблица 55 – Типы колебаний в изучаемых системах

Система ПВП-йод-новокаин	ПВП-новокаин	ПВП-йод	ПВП-йод-калия йодид	ПВП	Типы колебаний	Комментарии
Частота, см ⁻¹						
	3452,06 ср.				$\nu_{\text{O-H}}$	ν Валентные колебания OH – группы (водородные связи)
				3436,55ср.	$\nu_{\text{O-H}}$	ν Валентные колебания OH – группы (водородные связи)
3423,34 ср					$\nu_{\text{O-H}}$	ν Валентные колебания OH – группы (водородные связи)
			3419,99 ср		$\nu_{\text{O-H}}$	ν Валентные колебания OH – группы (водородные связи)
		3415,00 ср.			$\nu_{\text{O-H}}$	ν Валентные колебания OH – группы (водородные связи)
	3414,60 ср.				$\nu_{\text{N}^+=\text{C}}$	Валентные колебания связи $\text{N}^+=\text{C}$ в лактаме
			3406,70 ср.		$\nu_{\text{N}^+=\text{C}}$	Валентные колебания связи $\text{N}^+=\text{C}$ в лактаме
	3389,67 ср.				$\nu_{\text{N}^+=\text{C}}$	Валентные колебания связи $\text{N}^+=\text{C}$ в лактаме
		3385,10 ср.			$\nu_{\text{N}^+=\text{C}}$	Валентные колебания связи $\text{N}^+=\text{C}$ в лактаме
2951,50 ср					$\nu_{\text{st -C-H}}$	ν Валентные колебания алифатической CH_2 – группы
				2950,53 ср.	$\nu_{\text{st -C-H}}$	ν Валентные колебания алифатической CH_2 – группы
	2947,45 ср.				$\nu_{\text{st -C-H}}$	ν Валентные колебания алифатической CH_2 – группы
		2945,64 ср.			$\nu_{\text{st -C-H}}$	ν Валентные колебания алифатической CH_2 – группы
			2943,99 ср.		$\nu_{\text{st -C-H}}$	ν Валентные колебания алифатической CH_2 – группы
				2921,68 ср.	$\nu_{\text{c-c}}$	ν валентные колебания связи C-C
	2918,06 ср.		2918,86 ср		$\nu_{\text{c-c}}$	ν валентные колебания связи C-C
2916,69 ср		2916,69 ср.			$\nu_{\text{c-c}}$	ν валентные колебания связи C-C
2886,71 ср					$\nu_{\text{s CH}_2}$	ν валентные симметричные колебания связи C-H
			2877,80 ср.	2877,89 ср.	$\nu_{\text{s CH}_2}$	ν валентные симметричные колебания связи C-H
				1651,90 с.	$\nu_{\text{st C=O}}$	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме
			1650,84 с.		$\nu_{\text{st C=O}}$	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме
	1649,96 с.				$\nu_{\text{st-C=O}}$	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме

1644,73 с.		1644,85 с.			$\nu_{st} C=O$	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме
1560 ср.	1556,53 ср.				$\nu_{st} C=N$	Валентные колебания связи C=N
	1493,27 сл.		1493,06 сл.		δ_{OH}	Деформационные колебания, связанной OH группы,
1492,68 сл.		1492,46 сл.			δ_{OH}	Деформационные колебания, связанной OH группы,
				1491,92 сл.	δ_{OH}	Деформационные колебания, связанной OH группы,
1459,34 ср.	1460,71 ср.	1459,12 ср.	1460,05 ср.	1458,68 ср.	γ_{C-C-C} , δ_{N-H} и C-N	Деформационные колебания гетероциклического кольца C-C-C, деформационные колебания NH и C-N в циклических амидах.
					γ_{C-C-C} , δ_{N-H} и C-N	Деформационные колебания гетероциклического кольца C-C-C, деформационные колебания NH и C-N в циклических амидах.
	1420,49 с.				δ_{-CH_2-}	Деформационное колебание CH ₂ связи ножничное
			1419,55 с.	1419,36 ср.	δ_{-CH_2-}	Деформационное колебание CH ₂ связи ножничное
1418,62 с.		1418,97 с.			δ_{-CH_2-}	Деформационное колебание CH ₂ связи ножничное
					ω_{CH_2-CH}	Всерные колебания CH ₂ - CH
1371,70 ср.	1371,15 ср.	1371,65 ср.	1371,92 ср.	1371,51 сл.	ω_{CH_2-CH}	Всерные колебания CH ₂ - CH
	1316,12 сл.		1316,41 ср.		ν_{C-O}	Валентные колебания связи C-O
1315,96 ср.		1315,86 ср.			ν_{C-O}	Валентные колебания связи C-O
			1284,56 ср.		δ_{CH}	Плоскостные деформационные колебания связи C-H
1283,39 с.		1283,83 с.		1283,54 с.	δ_{CH}	Плоскостные деформационные колебания связи C-H
			1270,43 с.		δ_{CH}	Плоскостные деформационные колебания связи C-H
	1269,23 с.	1269,23 с.			δ_{NH}	Деформационные колебания CH
1268,93 с.				1268,96 с.	δ_{NH}	Деформационные колебания CH
					δ_{NH}	Деформационные колебания CH
				1229,75 ср.	$\nu_{st} C-N$	Валентные колебания связи C-N
1227,24 ср.					$\nu_{st} C-N$	Валентные колебания связи C-N
			1225,63 ср.		$\nu_{st} C-N$	Валентные колебания связи C-N
			1169,02 ср.		$\delta_s CH_2$	Ножничные деформационные колебания CH ₂
		1168,08 ср.			$\delta_s CH_2$	Ножничные деформационные колебания CH ₂
	1167,89 ср.				$\delta_s CH_2$	Ножничные деформационные колебания CH ₂
1166,38 ср.				1166,34 ср.	$\delta_s CH_2$	Ножничные деформационные колебания CH ₂

					γ_{CCC}	Деформационные колебания угла CCC
1017,11 сл		1017,02 сл.	1017,09 сл		γ_{CCC}	Деформационные колебания угла CCC
	1016,50 сл.				γ_{CCC}	Деформационные колебания угла CCC
					δ_{CH}	Ножничные деформационные колебания связи CH
843,16 сл			843,36 сл	843,83 сл.	δ_{CH}	Ножничные деформационные колебания связи CH
	840,43 сл.	840,61 сл.			δ_{CH}	Ножничные деформационные колебания связи CH
			734,88 сл		$\delta_{(\text{CH}_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание CH_2 группы
		733,47 сл.			$\delta_{(\text{CH}_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание CH_2 группы
	732,56 сл.				$\delta_{(\text{CH}_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание CH_2 группы
731,99 сл					$\delta_{(\text{CH}_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание CH_2 группы
			648,46 сл		δ_{OH}	Внеплоскостные деформационные колебания группы OH
647,24 сл					δ_{OH}	Внеплоскостные деформационные колебания группы OH
		645,46 сл.			δ_{OH}	Внеплоскостные деформационные колебания группы OH
	643,54 сл.			643,49 сл.	δ_{OH}	Внеплоскостные деформационные колебания группы OH
	572,11 сл.				$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
		571,56 сл.			$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
				568,14 сл.	$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
			565,73 сл.		$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
563,88 сл					$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I

Приложение И

Метрологические характеристики количественного определения

Таблица 56 – Метрологические характеристики определения йода в субстанции (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\epsilon (\%)$	$\bar{\epsilon} (\%)$
Рез-ты для 1 серии	2,13	0,01	1,00	0,00	0,64	2,13	5	2,117	3,92E-05	0,00626	0,002800	0,13228	2,78	0,02	0,008	0,82	0,37
	2,11					2,11											
	2,11					2,11											
	2,11					2,11											
	2,11					2,11											
Рез-ты для 2 серии	2,13	0,01	0,50	0,00		2,13	5	2,12	3,43E-05	0,00586	0,00262	0,12357	2,78	0,02	0,01	0,77	0,34
	2,12					2,12											
	2,12					2,12											
	2,11					2,11											
	2,11					2,11											
Рез-ты для 3 серии	2,12	0,01	0,00	0,50		2,12	5	2,115	3,43E-05	0,00586	0,002619	0,12381	3,18	0,02	0,008	0,88	0,39
	2,12					2,12											
	2,11					2,11											
	2,11					2,11											
	2,11					2,11											

Таблица 57 – Метрологические характеристики определения йода в субстанции (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контро. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			Q_1	Q_5										$Q(95\%, 5)$	Δx		
	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t (P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\epsilon (\%)$	$\bar{\epsilon} (\%)$
Рез-ты для 1 серии	2,43	0,02	0,00	0,00	0,64	2,43	5	2,426	7,68E-05	0,00876	0,00392	0,16158	2,78	0,02	0,011	1,00	0,45
	2,43					2,42											
	2,43					2,43											
	2,42					2,42											
	2,42					2,43											
Рез-ты для 2 серии	2,43	0,01	0,00	0,00	0,64	2,43	5	2,43	1,92E-05	0,00438	0,00196	0,08068	2,78	0,01	0,01	0,50	0,22
	2,43					2,42											
	2,43					2,43											
	2,42					2,42											
	2,42					2,43											
Рез-ты для 3 серии	2,43	0,01	1,00	0,00	0,64	2,42	5	2,424	0	0,00000	0,000000	0,00000	3,18	0,00	0,000	0,00	0,00
	2,42					2,42											
	2,42					2,42											
	2,42					2,42											
	2,42					2,42											

Таблица 58 – Метрологические характеристики определения йода в субстанции (90%)

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			Q_l	Q_s										$Q(95\%, 5)$	Δx		
	x_i	R	Q_l	Q_s	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$	$\bar{\varepsilon} (\%)$
Рез-ты для 1	2,74	0,02	0,00	0,00	0,64	2,43	5	2,426	7,68E-05	0,00876	0,00392	0,16158	2,78	0,02	0,011	1,00	0,45
	2,74					2,42											
	2,74					2,43											
	2,72					2,42											
	2,72					2,43											
Рез-ты для 2	2,74	0,01	0,00	0,00		2,43	5	2,43	1,92E-05	0,00438	0,00196	0,08068	2,78	0,01	0,01	0,50	0,22
	2,74					2,42											
	2,74					2,43											
	2,73					2,42											
	2,73					2,43											
Рез-ты для 3	2,74	0,01	0,00	0,00		2,42	5	2,424	0	0,00000	0,000000	0,00000	3,18	0,00	0,000	0,00	0,00
	2,74					2,42											
	2,74					2,42											
	2,73					2,42											
	2,73					2,42											

Таблица 59 – Метрологические характеристики определения йода в субстанции

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 содани	3,04	0,02	1,00	0,00	0,64	3,02	5	3,024	8E-05	0,00894	0,004000	0,13228	2,78	0,02	$\Delta \bar{x}$	0,82	0,37
	3,02					3,02											
	3,02					3,04											
	3,02					3,02											
	3,02					3,02											
Рез-ты для 2 содани	3,04	0,02	0,50	0,00		3,04	5	3,03	7E-05	0,00837	0,00374	0,12357	2,78	0,02	0,01	0,77	0,34
	3,03					3,03											
	3,03					3,02											
	3,02					3,02											
	3,02					3,03											
Рез-ты для 3 содани	3,03	0,02	0,00	0,50		3,03	5	3,022	7E-05	0,00837	0,003742	0,12381	3,18	0,03	0,012	0,88	0,39
	3,03					3,03											
	3,02					3,02											
	3,02					3,02											
	3,01					3,01											

Таблица 60 – Метрологические характеристики определения йода в субстанции (110%)

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			Q_l	Q_s										$Q(95\%, 5)$	Δx		
	x_i	R				x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$	$\bar{\varepsilon} (\%)$
Рез-ты для 1	3,34	0,02	0,00	0,00	0,64	3,34	5	3,335	0,0001452	0,01205	0,00539	0,16158	2,78	0,03	0,015	1,00	0,45
	3,34					3,34											
	3,34					3,34											
	3,32					3,32											
	3,32					3,32											
Рез-ты для 2	3,34	0,02	0,00	0,00		3,34	5	3,34	0,0001452	0,01205	0,00539	0,16158	2,78	0,03	0,01	1,00	0,45
	3,34					3,34											
	3,34					3,34											
	3,32					3,32											
	3,32					3,32											
Рез-ты для 3	3,34	0,02	0,00	0,00		3,34	5	3,335	0,0001452	0,01205	0,005389	0,16158	3,18	0,04	0,017	1,15	0,51
	3,34					3,34											
	3,34					3,34											
	3,32					3,32											
	3,32					3,32											

Таблица 61 – Метрологические характеристики определения йода в субстанции (120%)

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			Q_l	Q_s										$Q(95\%, 5)$	Δx		
	x_i	R	Q_l	Q_s	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$	$\bar{\varepsilon} (\%)$
Рез-ты для 1	3,65	0,02	0,00	0,00	0,64	3,65	5	3,638	0,0001728	0,01315	0,00588	0,16158	2,78	0,04	0,016	1,00	0,45
	3,65					3,65											
	3,65					3,65											
	3,62					3,62											
	3,62					3,62											
Рез-ты для 2	3,65	0,01	0,00	0,00		3,65	5	3,64	4,32E-05	0,00657	0,00294	0,08068	2,78	0,02	0,01	0,50	0,22
	3,65					3,65											
	3,65					3,65											
	3,64					3,64											
	3,64					3,64											
Рез-ты для 3	3,65	0,02	0,00	0,00		3,65	5	3,636	0,000144	0,01200	0,005367	0,14760	3,18	0,04	0,017	1,05	0,47
	3,65					3,65											
	3,64					3,64											
	3,62					3,62											
	3,62					3,62											

Таблица 62 – Метрологические характеристики определения новокаина (70%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_s	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	9,12	0,09	0,23	0,54	0,64	9,12	5	9,082	0,00114 17	0,03379	0,015111	0,16639	2,78	0,09	0,042	1,03	0,46
	9,10					9,10											
	9,08					9,08											
	9,08					9,08											
	9,03					9,03											
Рез-ты для 2	9,11	0,08	0,08	0,58		9,11	5	9,08	0,00109 27	0,03306	0,01478	0,16275	2,78	0,09	0,04	1,01	0,45
	9,11					9,11											
	9,09					9,09											
	9,08					9,08											
	9,03					9,03											
Рез-ты для 3	9,14	0,07	0,50	0,20		9,14	5	9,094	0,00069 58	0,02638	0,011797	0,12971	3,18	0,08	0,038	0,92	0,41
	9,10					9,10											
	9,09					9,09											
	9,08					9,08											
	9,07					9,07											

Таблица 63 – Метрологические характеристики определения новокаина (80%) в субстанции

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_s	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	10,42	0,10	0,23	0,54	0,64	10,42	5	10,379	0,0014912	0,03862	0,017270	0,16639	2,78	0,11	0,048	1,03	0,46
	10,40					10,40											
	10,38					10,38											
	10,38					10,38											
	10,32					10,32											
Рез-ты для 2	10,42	0,10	0,08	0,58		10,42	5	10,38	0,0014272	0,03778	0,01689	0,16275	2,78	0,11	0,05	1,01	0,45
	10,41					10,41											
	10,38					10,38											
	10,38					10,38											
	10,32					10,32											
Рез-ты для 3	10,44	0,08	0,50	0,20		10,44	5	10,394	0,0009088	0,03015	0,013482	0,12971	3,18	0,10	0,043	0,92	0,41
	10,40					10,40											
	10,39					10,39											
	10,38					10,38											
	10,36					10,36											

Таблица 64 – Метрологические характеристики определения новокаина (90%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_s	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	11,73	0,12	0,23	0,54	0,64	11,73	5	11,68	0,0018873	0,04344	0,019428	0,16639	2,78	0,12	0,054	1,03	0,46
	11,70					11,70											
	11,67					11,67											
	11,67					11,67											
	11,61					11,61											
Рез-ты для 2	11,72	0,11	0,08	0,58		11,72	5	11,68	0,0018063	0,04250	0,01901	0,16275	2,78	0,12	0,05	1,01	0,45
	11,71					11,71											
	11,68					11,68											
	11,67					11,67											
	11,61					11,61											
Рез-ты для 3	11,75	0,09	0,50	0,20		11,75	5	11,69	0,0011502	0,03391	0,015167	0,12971	3,18	0,11	0,048	0,92	0,41
	11,70					11,70											
	11,69					11,69											
	11,67					11,67											
	11,66					11,66											

Таблица 65 – Метрологические характеристики определения новокаина в субстанции

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	13,03	0,13	0,23	0,54	0,64	12,97	5	12,974	0,00233	0,04827	0,021587	0,16639	2,78	0,13	0,060	1,03	0,46
	13,00					12,97											
	12,97					12,90											
	12,97					13,00											
	12,90					13,03											
Рез-ты для 2 серии	13,02	0,12	0,08	0,58		13,02	5	12,98	0,00223	0,04722	0,02112	0,16275	2,78	0,13	0,06	1,01	0,45
	13,01					13,01											
	12,98					12,98											
	12,97					12,97											
	12,90					12,90											
Рез-ты для 3 серии	13,05	0,10	0,50	0,20	13,05	5	12,992	0,00142	0,03768	0,016852	0,12971	3,18	0,12	0,054	0,92	0,41	
	13,00				13,00												
	12,99				12,99												
	12,97				12,97												
	12,97				12,97												
	12,95				12,95												

Таблица 66 – Метрологические характеристики определения новокаина (110) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_s	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	14,33	0,14	0,23	0,54	0,64	14,33	5	14,271	0,0028193	0,05310	0,023746	0,16639	2,78	0,15	0,066	1,03	0,46
	14,30					14,30											
	14,27					14,27											
	14,27					14,27											
	14,19					14,19											
Рез-ты для 2	14,32	0,13	0,08	0,58		14,32	5	14,27	0,0026983	0,05195	0,02323	0,16275	2,78	0,14	0,06	1,01	0,45
	14,31					14,31											
	14,28					14,28											
	14,27					14,27											
	14,19					14,19											
Рез-ты для 3	14,36	0,11	0,50	0,20		14,36	5	14,291	0,0017182	0,04145	0,018538	0,12971	3,18	0,13	0,059	0,92	0,41
	14,30					14,30											
	14,29					14,29											
	14,27					14,27											
	14,25					14,25											

Таблица 67 – Метрологические характеристики определения новокаина (120) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	15,64	0,16	0,23	0,54	0,64	15,64	5	15,569	0,0033552	0,05792	0,02590	0,16639	2,78	0,16	0,072	1,03	0,46
	15,60					15,60											
	15,56					15,56											
	15,56					15,56											
	15,48					15,48											
Рез-ты для 2	15,62	0,14	0,08	0,58		15,62	5	15,57	0,0032112	0,05667	0,02534	0,16275	2,78	0,16	0,07	1,01	0,45
	15,61					15,61											
	15,58					15,58											
	15,56					15,56											
	15,48					15,48											
Рез-ты для 3	15,66	0,12	0,50	0,20		15,66	5	15,590	0,0020448	0,04522	0,020223	0,12971	3,18	0,14	0,064	0,92	0,41
	15,60					15,60											
	15,59					15,59											
	15,56					15,56											
	15,54					15,54											

Таблица 68 – Метрологические характеристики определения ПВП (70%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	58,961	0,33	0,04	0,38	0,64	58,961	5	59,09	0,0188405	0,13726	0,061385	0,10388	2,78	0,38	0,171	0,65	0,29
	58,975					58,975											
	59,08					59,08											
	59,164					59,164											
	59,29					59,29											
Рез-ты для 2	58,919	0,83	0,00	0,38		58,919	5	59,28	0,1270423	0,35643	0,15940	0,26891	2,78	0,99	0,44	1,67	0,75
	58,919					58,919											
	59,374					59,374											
	59,43					59,43											
	59,745					59,745											
Рез-ты для 3	59,122	0,66	0,30	0,47		59,122	5	59,41	0,0583492	0,24156	0,108027	0,18182	3,18	0,77	0,344	1,29	0,58
	59,318					59,318											
	59,374					59,374											
	59,472					59,472											
	59,78					59,78											

Таблица 69 – Метрологические характеристики определения ПВП (80%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			Q_1	Q_5										$Q(95\%, 5)$	Δx		
Результаты для 1 серии	67,38	0,38	0,04	0,38	0,64	67,38	5	67,54	0,024608	0,15687	0,070154	0,10388	2,78	0,44	0,195	0,65	0,29
	67,40					67,40											
	67,52					67,52											
	67,62					67,62											
	67,76					67,76											
Результаты для 2 серии	67,34	0,94	0,00	0,38	0,64	67,34	5	67,75	0,1659328	0,40735	0,18217	0,26891	2,78	1,13	0,51	1,67	0,75
	67,34					67,34											
	67,86					67,86											
	67,92					67,92											
	68,28					68,28											
Результаты для 3 серии	67,57	0,75	0,30	0,47	0,64	67,57	5	67,90	0,0762112	0,27606	0,123459	0,18182	3,18	0,88	0,393	1,29	0,58
	67,79					67,79											
	67,86					67,86											
	67,97					67,97											
	68,32					68,32											

Таблица 70 – Метрологические характеристики определения ПВП (90%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_s	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	75,81	0,42	0,04	0,38	0,64	75,81	5	75,98	0,0311445	0,17648	0,078923	0,10388	2,78	0,49	0,219	0,65	0,29
	75,83					75,83											
	75,96					75,96											
	76,07					76,07											
	76,23					76,23											
Рез-ты для 2	75,75	1,06	0,00	0,38		75,75	5	76,21	0,2100087	0,45827	0,20494	0,26891	2,78	1,27	0,57	1,67	0,75
	75,75					75,75											
	76,34					76,34											
	76,41					76,41											
	76,82					76,82											
Рез-ты для 3	76,01	0,85	0,30	0,47		76,01	5	76,39	0,0964548	0,31057	0,138892	0,18182	3,18	0,99	0,442	1,29	0,58
	76,27					76,27											
	76,34					76,34											
	76,46					76,46											
	76,86					76,86											

Таблица 71 – Метрологические характеристики определения ПВП в субстанции

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	84,23	0,47	0,04	0,38	0,64	84,23	5	84,42	0,03845	0,19609	0,087693	0,10388	2,78	0,55	0,244	0,65	0,29
	84,25					84,25											
	84,40					84,40											
	84,52					84,52											
	84,70					84,70											
Рез-ты для 2	84,17	1,18	0,00	0,38		84,17	5	84,68	0,25927	0,50919	0,22771	0,26891	2,78	1,42	0,63	1,67	0,75
	84,17					84,17											
	84,82					84,82											
	84,9					84,9											
	85,35					85,35											
Рез-ты для 3	84,46	0,94	0,30	0,47		84,46	5	84,88	0,11908	0,34508	0,154324	0,18182	3,18	1,10	0,491	1,29	0,58
	84,74					84,74											
	84,82					84,82											
	84,96					84,96											
	85,4					85,4											

Таблица 72 – Метрологические характеристики определения ПВП (110%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата		
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$			x_i	n
Рез-ты для 1	92,65	0,52	0,04	0,38	0,64	92,65	5	92,86	0,04652 45	0,21570	0,096462	0,10388	2,78	0,60	0,268	0,65	0,29		
	92,68					92,68													
	92,84					92,84													
	92,97					92,97													
	93,17					93,17													
Рез-ты для 2	92,59	1,30	0,00	0,38		92,59	5	93,15		0,31371 67		0,56010	0,25049	0,26891	2,78	1,56	0,70	1,67	0,75
	92,59					92,59													
	93,30					93,30													
	93,39					93,39													
	93,89					93,89													
Рез-ты для 3	92,91	1,03	0,30	0,47		92,91	5	93,36		0,14408 68		0,37959	0,169757	0,18182	3,18	1,21	0,540	1,29	0,58
	93,21					93,21													
	93,30					93,30													
	93,46					93,46													
	93,94					93,94													

Таблица 73 – Метрологические характеристики определения ПВП (120%) в субстанции

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1	101,08	0,56	0,04	0,38	0,64	101,08	5	101,30	0,055368	0,23530	0,105231	0,10388	2,78	0,65	0,293	0,65	0,29
	101,10					101,10											
	101,28					101,28											
	101,42					101,42											
	101,64					101,64											
Рез-ты для 2	101,00	1,42	0,00	0,38		101,00	5	101,62	0,3733488	0,61102	0,27326	0,26891	2,78	1,70	0,76	1,67	0,75
	101,00					101,00											
	101,78					101,78											
	101,88					101,88											
	102,42					102,42											
Рез-ты для 3	101,35	1,13	0,30	0,47		101,35	5	101,85	0,1714752	0,41410	0,185189	0,18182	3,18	1,32	0,589	1,29	0,58
	101,69					101,69											
	101,78					101,78											
	101,95					101,95											
	102,48					102,48											

Таблица 74 – Метрологические характеристики определения йода (70%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	0,212	0,00	0,00	0,00	0,64	0,212	5	0,212	1,47E-07	0,00038	0,000171	0,08095	2,78	0,001	0,000	0,50	0,23
	0,212					0,212											
	0,212					0,212											
	0,211					0,211											
	0,211					0,211											
Рез-ты для 2 серии	0,212	0,00	1,00	0,00		0,212	5	0,21	9,8E-08	0,00031	0,00014	0,06618	2,78	0,0009	0,00	0,41	0,18
	0,211					0,211											
	0,211					0,211											
	0,211					0,211											
	0,211					0,211											
Рез-ты для 3 серии	0,212	0,00	0,00	0,50		0,212	4	0,212	3,92E-07	0,00063	0,000313	0,14789	3,18	0,0020	0,001	0,94	0,47
	0,212					0,212											
	0,212					0,212											
	0,211					0,211											
	0,211					0,211											

Таблица 75 – Метрологические характеристики определения йода (80%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q ₁										t (P, f)	Δx		
	x _i	x _r	R	Q ₁	Q ₅	Q(95%, 5)	x _i	n	\bar{x}	s ²	s	s	s, %	t (P, f)	Δx	Δ \bar{x}	ε (%)
Рез-ты для 1 серии	0,242	0,00	0,00	0,00	0,64	0,242	5	0,242	1,92E-07	0,00044	0,000196	0,08095	2,78	0,001	0,001	0,50	0,23
	0,242																
	0,242																
	0,242																
	0,242																
Рез-ты для 2 серии	0,242	0,00	1,00	0,00	0,64	0,242	5	0,24	1,28E-07	0,00036	0,00016	0,06618	2,78	0,0010	0,00	0,41	0,18
	0,242																
	0,242																
	0,242																
	0,242																
Рез-ты для 3 серии	0,242	0,00	0,00	0,50	0,64	0,242	4	0,242	5,12E-07	0,00072	0,000358	0,14789	3,18	0,0023	0,001	0,94	0,47
	0,242																
	0,242																
	0,242																
	0,241																

Таблица 76 – Метрологические характеристики определения йода (90%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	0,273	0,00	0,00	0,00	0,64	0,273	5	0,272	2,43E-07	0,00049	0,000220	0,08095	2,78	0,001	0,001	0,50	0,23
	0,273																
	0,273																
	0,272																
	0,272																
Рез-ты для 2 серии	0,273	0,00	1,00	0,00	0,64	0,273	5	0,27	1,62E-07	0,00040	0,00018	0,06618	2,78	0,001	0,00	0,41	0,18
	0,272																
	0,272																
	0,272																
	0,272																
Рез-ты для 3 серии	0,273	0,00	0,00	0,50	0,64	0,273	4	0,272	6,48E-07	0,00080	0,000402	0,14789	3,18	0,002	0,001	0,94	0,47
	0,273																
	0,273																
	0,272																
	0,271																

Таблица 77 – Метрологические характеристики определения йода в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1 обовин	0,303	0,00	0,00	0,00	0,64	0,303	5	0,303	3E-07	0,00055	0,000245	0,08095	2,78	0,002	0,001	0,50	0,23
	0,303																
	0,303																
	0,302																
	0,302																
Рез-ты для 2 обовин	0,303	0,00	1,00	0,00		0,303	5	0,30	3E-06	0,00045	0,00020	0,06618	2,78	0,0012	0,00	0,41	0,18
	0,302																
	0,302																
	0,302																
	0,302																
Рез-ты для 3 обовин	0,303	0,00	0,00	0,50		0,303	4	0,302	8E-07	0,00089	0,000447	0,14789	3,18	0,0028	0,001	0,94	0,47
	0,303																
	0,303																
	0,302																
	0,301																

Таблица 78 – Метрологические характеристики определения йода (110%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	1,67	0,04	0,29	0,28	0,64	1,67	5	1,651	0,00020194	0,01421	0,006355	0,38500	2,78	0,04	0,018	2,39	1,07
	1,66					1,66											
	1,65					1,65											
	1,64					1,64											
	1,63					1,63											
Рез-ты для 2 серии	1,66	0,04	0,36	0,34	0,64	1,66	5	1,64	0,00025753	0,01605	0,00718	0,43759	2,78	0,04	0,02	2,72	1,22
	1,65					1,65											
	1,64					1,64											
	1,63					1,63											
	1,62					1,62											
Рез-ты для 3 серии	1,65	0,03	0,14	0,58	0,64	1,65	4	1,639	0,00015188	0,01232	0,006162	0,37604	3,18	0,04	0,020	2,39	1,20
	1,65					1,65											
	1,64					1,64											
	1,64					1,64											
	1,62					1,62											

Таблица 79 – Метрологические характеристики определения йода (120%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_l	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	0,364	0,00	0,00	0,00	0,64	0,364	5	0,363	4,32E-07	0,00066	0,000294	0,08095	2,78	0,002	0,001	0,50	0,23
	0,364																
	0,364																
	0,362																
	0,362																
Рез-ты для 2 серии	0,364	0,00	1,00	0,00	0,64	0,364	5	0,36	2,88E-07	0,00054	0,00024	0,06618	2,78	0,0015	0,00	0,41	0,18
	0,362																
	0,362																
	0,362																
	0,362																
Рез-ты для 3 серии	0,364	0,00	0,00	0,50	0,64	0,364	4	0,363	1,152E-06	0,00107	0,000537	0,14789	3,18	0,0034	0,002	0,94	0,47
	0,364																
	0,364																
	0,362																
	0,361																

Таблица 80 – Метрологические характеристики определения новокаина (70%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	1,06	0,02	0,29	0,28	0,64	1,06	5	1,050	8,1778E-05	0,00904	0,004044	0,38500	2,78	0,03	0,011	2,39	1,07
	1,06					1,06											
	1,05					1,05											
	1,05					1,05											
	1,04					1,04											
Рез-ты для 2 серии	1,06	0,03	0,36	0,34	0,64	1,06	5	1,04	0,00010429	0,01021	0,00457	0,43759	2,78	0,03	0,01	2,72	1,22
	1,05					1,05											
	1,05					1,05											
	1,04					1,04											
	1,03					1,03											
Рез-ты для 3 серии	1,05	0,02	0,14	0,58	0,64	1,05	4	1,043	6,1505E-05	0,00784	0,003921	0,37604	3,18	0,02	0,012	2,39	1,20
	1,05					1,05											
	1,04					1,04											
	1,04					1,04											
	1,03					1,03											

Таблица 81 – Метрологические характеристики определения новокаина (80%) в растворе

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q ₁										Q ₅	Q ₉₅		
Рез-ты для 1	1,21	0,03	0,29	0,28	0,64	1,21	5	1,201	0,00010681	0,01034	0,004622	0,38500	2,78	0,03	0,013	2,39	1,07
	1,21					1,21											
	1,20					1,20											
	1,19					1,19											
	1,19					1,19											
Рез-ты для 2	1,21	0,03	0,36	0,34	0,64	1,21	5	1,19	0,00013621	0,01167	0,00522	0,43759	2,78	0,03	0,01	2,72	1,22
	1,20					1,20											
	1,20					1,20											
	1,19					1,19											
	1,18					1,18											
Рез-ты для 3	1,20	0,02	0,14	0,58	0,64	1,20	4	1,192	8,0333E-05	0,00896	0,004481	0,37604	3,18	0,03	0,014	2,39	1,20
	1,20					1,20											
	1,19					1,19											
	1,19					1,19											
	1,18					1,18											

Таблица 82 – Метрологические характеристики определения новокаина (90%) в растворе

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1	1,37	0,03	0,29	0,28	0,64	1,37	5	1,351	0,00013518	0,01163	0,005200	0,38500	2,78	0,03	0,014	2,39	1,07
	1,36																
	1,35																
	1,34																
	1,34																
Рез-ты для 2	1,36	0,04	0,36	0,34		1,36	5	1,34	0,0001724	0,01313	0,00587	0,43759	2,78	0,04	0,02	2,72	1,22
	1,35																
	1,35																
	1,34																
	1,32																
Рез-ты для 3	1,35	0,03	0,14	0,58	1,35	4	1,341	0,00010167	0,01008	0,005042	0,37604	3,18	0,03	0,016	2,39	1,20	
	1,35																
	1,34																
	1,34																
	1,32																

Таблица 83 – Метрологические характеристики определения новокаина в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т. вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата	
	x_i		x_i	R										Q_1	Q_5			$Q(95\%, 5)$
Рез-ты для 1 образца	1,48	0,03	0,28	0,29	0,64	1,52	5	1,501	0,00016689	0,01292	0,005777	0,38500	2,78	0,04	0,016	2,39	1,07	
	1,49																	1,51
	1,50																	1,50
	1,51																	1,49
	1,52																	1,48
Рез-ты для 2 образца	1,47	0,04	0,34	0,36		1,51	5	1,49	0,00021283	0,01459	0,00652	0,43759	2,78	0,04	0,02	2,72	1,22	
	1,48																	1,50
	1,50																	1,50
	1,50																	1,48
	1,51																	1,47
Рез-ты для 3 образца	1,47	0,03	0,58	0,14	1,50	4	1,490	0,00012552	0,01120	0,005602	0,37604	3,18	0,04	0,018	2,39	1,20		
	1,49																1,50	
	1,49																1,49	
	1,50																1,49	
	1,50																1,47	

Таблица 84 – Метрологические характеристики определения новокаина (110%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контро. критерия	значение отдельного результата выборки и после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										$t(P, f)$	Δx		
	x_i	x_i			Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$			$\Delta \bar{x}$	$\epsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	1,67	0,04	0,29	0,28	0,64	1,67	5	1,651	0,00020194	0,01421	0,006355	0,38500	2,78	0,04	0,018	2,39	1,07
	1,66																
	1,65																
	1,64																
	1,63																
Рез-ты для 2 серии	1,66	0,04	0,36	0,34	0,64	1,66	5	1,64	0,00025753	0,01605	0,00718	0,43759	2,78	0,04	0,02	2,72	1,22
	1,65																
	1,64																
	1,63																
	1,62																
Рез-ты для 3 серии	1,65	0,03	0,14	0,58	0,64	1,65	4	1,639	0,00015188	0,01232	0,006162	0,37604	3,18	0,04	0,020	2,39	1,20
	1,65																
	1,64																
	1,64																
	1,62																

Таблица 85 – Метрологические характеристики определения новокаина (120%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
	x_i	x_f				$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$			$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	1,82	0,04	0,29	0,28	0,64	1,82	5	1,801	0,00024033	0,01550	0,006933	0,38500	2,78	0,04	0,019	2,39	1,07
	1,81																
	1,80																
	1,79																
	1,78																
Рез-ты для 2 серии	1,81	0,05	0,36	0,34	0,64	1,81	5	1,79	0,00030648	0,01751	0,00783	0,43759	2,78	0,05	0,02	2,72	1,22
	1,79																
	1,79																
	1,78																
	1,76																
Рез-ты для 3 серии	1,80	0,03	0,14	0,58	0,64	1,80	4	1,788	0,00018075	0,01344	0,006722	0,37604	3,18	0,04	0,021	2,39	1,20
	1,80																
	1,79																
	1,79																
	1,77																

Таблица 86 – Метрологические характеристики определения ПВП (70%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_7										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	5,854	0,10	0,49	0,16	0,64	5,854	5	5,799	0,00143374	0,03786	0,016934	0,29202	2,78	0,11	0,047	1,82	0,81
	5,807					5,807											
	5,806					5,806											
	5,772					5,772											
	5,756					5,756											
Рез-ты для 2 серии	5,842	0,07	0,45	0,05		5,842	5	5,80	0,00081551	0,02856	0,01277	0,22023	2,78	0,08	0,04	1,37	0,61
	5,810					5,810											
	5,797					5,797											
	5,775					5,775											
	5,772					5,772											
Рез-ты для 3 серии	5,859	0,09	0,41	0,18		5,859	4	5,809	0,0012419	0,03524	0,017620	0,30335	3,18	0,11	0,056	1,93	0,96
	5,822					5,822											
	5,810					5,810											
	5,784					5,784											
	5,768					5,768											

Таблица 87 – Метрологические характеристики определения ПВП (80%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_7										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	6,690	0,11	0,49	0,16	0,64	6,690	5	6,627	0,00187264	0,04327	0,019353	0,29202	2,78	0,12	0,054	1,82	0,81
	6,636					6,636											
	6,635					6,635											
	6,596					6,596											
	6,578					6,578											
Рез-ты для 2 серии	6,676	0,08	0,45	0,05		6,676	5	6,63	0,00106515	0,03264	0,01460	0,22023	2,78	0,09	0,04	1,37	0,61
	6,640					6,640											
	6,626					6,626											
	6,600					6,600											
	6,596					6,596											
Рез-ты для 3 серии	6,696	0,10	0,41	0,18		6,696	4	6,638	0,00162208	0,04028	0,020138	0,30335	3,18	0,13	0,064	1,93	0,96
	6,654					6,654											
	6,640					6,640											
	6,610					6,610											
	6,592					6,592											

Таблица 88 – Метрологические характеристики определения ПВП (90%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										Q_5	Q_95		
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	7,527	0,13	0,49	0,16	0,64	7,527	5	7,456	0,00237006	0,04868	0,021772	0,29202	2,78	0,14	0,061	1,82	0,81
	7,466																
	7,465																
	7,421																
	7,401																
Рез-ты для 2 серии	7,511	0,09	0,45	0,05		7,511	5	7,46	0,00134808	0,03672	0,01642	0,22023	2,78	0,10	0,05	1,37	0,61
	7,470																
	7,454																
	7,425																
	7,421																
Рез-ты для 3 серии	7,533	0,12	0,41	0,18	7,533	4	7,468	0,00205294	0,04531	0,022655	0,30335	3,18	0,14	0,072	1,93	0,96	
	7,485																
	7,470																
	7,437																
	7,416																

Таблица 89 – Метрологические характеристики определения ПВП в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1	8,363	0,14	0,49	0,16	0,64	8,363	5	8,284	0,002926	0,05409	0,024191	0,29202	2,78	0,15	0,067	1,82	0,81
	8,295					8,295											
	8,294					8,294											
	8,245					8,245											
	8,223					8,223											
Рез-ты для 2	8,345	0,10	0,45	0,05		8,345	5	8,28	0,0016643	0,04080	0,01824	0,22023	2,78	0,11	0,05	1,37	0,61
	8,300					8,300											
	8,282					8,282											
	8,25					8,25											
	8,245					8,245											
Рез-ты для 3	8,370	0,13	0,41	0,18	8,370	4	8,298	0,0025345	0,05034	0,025172	0,30335	3,18	0,16	0,080	1,93	0,96	
	8,317				8,317												
	8,300				8,300												
	8,263				8,263												
	8,240				8,240												

Таблица 90 – Метрологические характеристики определения ПВП (110%) в растворе

	первоначальное значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контрольного критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1	9,199	0,15	0,49	0,16	0,64	9,199	5	9,112	0,00354046	0,05950	0,026610	0,29202	2,78	0,17	0,074	1,82	0,81
	9,125																
	9,123																
	9,070																
	9,045																
Рез-ты для 2	9,180	0,11	0,45	0,05		9,180	5	9,11	0,0020138	0,04488	0,02007	0,22023	2,78	0,12	0,06	1,37	0,61
	9,130																
	9,110																
	9,075																
	9,070																
Рез-ты для 3	9,207	0,14	0,41	0,18	9,207	4	9,128	0,00306674	0,05538	0,027689	0,30335	3,18	0,18	0,088	1,93	0,96	
	9,149																
	9,130																
	9,089																
	9,064																

Таблица 91 – Метрологические характеристики определения ПВП (120%) в растворе

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
	x_i	x_i	R	Q_1	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для 1 серии	10,036	0,17	0,49	0,16	0,64	10,036	5	9,941	0,00421344	0,06491	0,029029	0,29202	2,78	0,18	0,081	1,82	0,81
	9,954																
	9,953																
	9,894																
	9,868																
Рез-ты для 2 серии	10,014	0,12	0,45	0,05		10,014	5	9,94	0,00239659	0,04895	0,02189	0,22023	2,78	0,14	0,06	1,37	0,61
	9,960																
	9,938																
	9,900																
	9,894																
Рез-ты для 3 серии	10,044	0,16	0,41	0,18	10,044	4	9,958	0,00364968	0,06041	0,030206	0,30335	3,18	0,19	0,096	1,93	0,96	
	9,980																
	9,960																
	9,916																
	9,888																

Таблица 92 – Метрологические характеристики определения йода в мазях, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q ₁										t (P, f)	Δx		
	x _i	x _i	R	Q ₁	Q ₅	Q(95%, 5)	x _i	n	\bar{x}	s ²	s	s	s, %	t (P, f)	Δx	Δ \bar{x}	ε (%)
Рез-ты для концентрации	0,006866	0,0000	0,14	0,43	0,64	0,006866	5	0,007	3,4359E- 10	0,00002	0,000008	0,12041	2,78	0,000 05	0,000 02	0,75	0,33
	0,006873																
	0,006879																
	0,006893																
	0,006913																
Рез-ты для концентрации	0,006899	0,0001	0,30	0,30		0,006899	5	0,01	6,7234E- 10	0,00003	0,00001	0,16722	2,78	0,000 07	0,000 03	1,04	0,46
	0,006920																
	0,006940																
	0,006947																
	0,006967																
Рез-ты для концентрации	0,006813	0,0001	0,33	0,41		0,006813	5	0,007	4,7376E- 10	0,00002	0,00001	0,14225	2,78	0,000 06	0,000 03	0,88	0,40
	0,006833																
	0,006846																
	0,006848																
	0,006873																

Таблица 93 – Метрологические характеристики определения йода в мазях, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации	0,0062967	0,00	0,49	0,16	0,64	0,00629674	5	0,0063	4,2974E-11	0,00001	0,000003	0,04648	2,78	0,00	0,000	0,29	0,13
	0,006305					0,00630497											
	0,0063091					0,00630914											
	0,0063109					0,0063109											
	0,0063135					0,00631354											
Рез-ты для концентрации	0,0424018	0,00	0,13	0,05		0,04240184	5	0,0428	8,9084E-08	0,00030	0,00013	0,31216	2,78	0,00	0,00	1,94	0,87
	0,042488					0,04248796											
	0,0428529					0,04285287											
	0,0430117					0,04301171											
	0,0430465					0,04304647											
Рез-ты для концентрации	0,006308	0,00	0,40	0,40		0,00630804	5	0,0063	4,9721E-10	0,00002	0,00001	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,0063326					0,00633263											
	0,0063388					0,00633881											
	0,006345					0,006345											
	0,0063699					0,00636988											

Таблица 94 – Метрологические характеристики определения йода в мазах, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_s		
Рез-ты для концентрации	0,008828	0,0001	0,14	0,43	0,64	0,008828	5	0,009	5,6798E-10	0,00002	0,000011	0,12041	2,78	0,00007	0,00003	0,75	0,33
	0,008836					0,008836											
	0,008845					0,008845											
	0,008862					0,008862											
	0,008888					0,008888											
Рез-ты для концентрации	0,008871	0,0001	0,30	0,30		0,008871	5	0,01	1,1114E-09	0,00003	0,00001	0,16722	2,78	0,00009	0,00004	1,04	0,46
	0,008897					0,008897											
	0,008923					0,008923											
	0,008931					0,008931											
	0,008958					0,008958											
Рез-ты для концентрации	0,008760	0,0001	0,33	0,41		0,008760	5	0,009	7,8315E-10	0,00003	0,00001	0,14225	2,78	0,00008	0,00003	0,88	0,40
	0,008785					0,008785											
	0,008802					0,008802											
	0,008805					0,008805											
	0,008836					0,008836											

Таблица 95 – Метрологические характеристики определения йода в мазах, содержащих наночастицы Fe₃O₄

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации	0,0098087	0,0001	0,14	0,43	0,64	0,00984675	5	0,010	7,0121E- 10	0,00003	0,000012	0,12041	2,78	0,000 07	0,000 03	0,75	0,33
	0,0098182					0,00981818											
	0,0098277					0,00987549											
	0,0098468					0,0098087											
	0,0098755					0,00982769											
Рез-ты для концентрации	0,0098563	0,0001	0,30	0,30		0,00995294	5	0,01	1,3721E- 09	0,00004	0,00002	0,16722	2,78	0,000 10	0,000 05	1,04	0,46
	0,0098851					0,00985631											
	0,0099141					0,00991406											
	0,0099238					0,00992375											
	0,0099529					0,0098851											
Рез-ты для концентрации	0,0097335	0,0001	0,33	0,41		0,00978325	5	0,010	9,6686E- 10	0,00003	0,00001	0,14225	2,78	0,000 09	0,000 04	0,88	0,40
	0,0097615					0,00981818											
	0,0097803					0,00973346											
	0,0097833					0,00976154											
	0,0098182					0,00978035											

Таблица 96 – Метрологические характеристики определения йода в мазах, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,01079	0,0001	0,14	0,43	0,64	0,01079	5	0,011	8,4846E-10	0,00003	0,000013	0,12041	2,78	0,00008	0,00004	0,75	0,33
	0,01080																
	0,01081																
	0,01083																
	0,01086																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,01084	0,0001	0,30	0,30	0,64	0,01084	5	0,01	1,6603E-09	0,00004	0,00002	0,16722	2,78	0,00011	0,00005	1,04	0,46
	0,01087																
	0,01091																
	0,01092																
	0,01095																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,01071	0,0001	0,33	0,41	0,64	0,01071	5	0,011	1,1699E-09	0,00003	0,00002	0,14225	2,78	0,00010	0,00004	0,88	0,40
	0,01074																
	0,01076																
	0,01076																
	0,01080																

Таблица 97 – Метрологические характеристики определения йода в мазах, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для концентрации	0,01177	0,0001	0,14	0,43	0,64	0,01177	5	0,012	1,0097E-09	0,00003	0,000014	0,12041	2,78	0,00009	0,00004	0,75	0,33
	0,01178					0,01178											
	0,01179					0,01179											
	0,01182					0,01182											
	0,01185					0,01185											
Рез-ты для концентрации	0,01183	0,0001	0,30	0,30		0,01183	5	0,01	1,9759E-09	0,00004	0,00002	0,16722	2,78	0,00012	0,00006	1,04	0,46
	0,01186					0,01186											
	0,01190					0,01190											
	0,01191					0,01191											
	0,01194					0,01194											
Рез-ты для концентрации	0,01168	0,0001	0,33	0,41		0,01168	5	0,012	1,3923E-09	0,00004	0,00002	0,14225	2,78	0,00010	0,00005	0,88	0,40
	0,01171					0,01171											
	0,01174					0,01174											
	0,01174					0,01174											
	0,01178					0,01178											

Таблица 98 – Метрологические характеристики определения йода в мази Новокомб 50% (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 образца	0,006833	0,0001	0,37	0,06	0,64	0,006833	5	0,007	1,9522E-09	0,00004	0,000020	0,28655	2,78	0,00	0,000	1,78	0,80
	0,006873					0,006873											
	0,006899					0,006899											
	0,006933					0,006933											
	0,006940					0,006940											
Рез-ты для 2 образца	0,006803	0,0001	0,36	0,12		0,006803	5	0,01	3,135E-09	0,00006	0,00003	0,36421	2,78	0,00	0,00	2,26	1,01
	0,006852					0,006852											
	0,006857					0,006857											
	0,006923					0,006923											
	0,006940					0,006940											
Рез-ты для 3 образца	0,006828	0,0001	0,40	0,06		0,006828	5	0,007	2,1264E-09	0,00005	0,00002	0,29911	2,78	0,00	0,00	1,86	0,83
	0,006873					0,006873											
	0,006899					0,006899											
	0,006933					0,006933											
	0,006940					0,006940											

Таблица 99 – Метрологические характеристики определения йода в мази Новокомб 50% (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1 образца	0,007809	0,0001	0,37	0,06	0,64	0,007809	5	0,008	2,5498E-09	0,00005	0,000023	0,28655	2,78	0,00	0,000	1,78	0,80
	0,007855					0,007855											
	0,007885					0,007885											
	0,007924					0,007924											
	0,007931					0,007931											
Рез-ты для 2 образца	0,007775	0,0002	0,36	0,12	0,007775	5	0,01	4,0946E-09	0,00006	0,00003	0,36421	2,78	0,00	0,00	2,26	1,01	
	0,007831				0,007831												
	0,007837				0,007837												
	0,007912				0,007912												
	0,007931				0,007931												
Рез-ты для 3 образца	0,007803	0,0001	0,40	0,06	0,007803	5	0,008	2,7773E-09	0,00005	0,00002	0,29911	2,78	0,00	0,00	1,86	0,83	
	0,007855				0,007855												
	0,007885				0,007885												
	0,007924				0,007924												
	0,007931				0,007931												

Таблица 100 – Метрологические характеристики определения йода в мази Новокомб 50% (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1	0,00879	0,0001	0,37	0,06	0,64	0,00884	5	0,009	5,0687E-09	0,00007	0,000032	0,35944	2,78	0,00	0,000	2,23	1,00
	0,00884																
	0,00887																
	0,00891																
	0,00892																
Рез-ты для 2	0,00875	0,0002	0,36	0,12		0,00881	5	0,01	3,9246E-09	0,00006	0,00003	0,31673	2,78	0,00	0,00	1,97	0,88
	0,00881																
	0,00882																
	0,00890																
	0,00892																
Рез-ты для 3	0,00878	0,0001	0,40	0,06		0,00884	5	0,021	0,00072686	0,02696	0,01206	57,57084	2,78	0,07	0,03	357,88	160,05
	0,00884																
	0,00887																
	0,00891																
	0,00892																

Таблица 101 – Метрологические характеристики определения йода в мази Новокомб 50%

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_s		
Рез-ты для 1 серии	0,009762	0,0002	0,37	0,06	0,64	0,009762	5	0,010	3,984E-09	0,00006	0,000028	0,28655	2,78	0,00	0,000	1,78	0,80
	0,009818					0,009818											
	0,009856					0,009856											
	0,009904					0,009904											
	0,009914					0,009914											
Рез-ты для 2 серии	0,009719	0,0002	0,36	0,12		0,009719	5	0,01	6,3979E-09	0,00008	0,00004	0,36421	2,78	0,00	0,00	2,26	1,01
	0,009788					0,009788											
	0,009796					0,009796											
	0,009890					0,009890											
	0,009914					0,009914											
Рез-ты для 3 серии	0,009754	0,0002	0,40	0,06		0,009754	5	0,010	4,3395E-09	0,00007	0,00003	0,29911	2,78	0,00	0,00	1,86	0,83
	0,009818					0,009818											
	0,009856					0,009856											
	0,009904					0,009904											
	0,009914					0,009914											

Таблица 102 – Метрологические характеристики определения йода в мази Новокомб 50% (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 образца	0,01074	0,0002	0,37	0,06	0,64	0,01074	5	0,011	4,8206E-09	0,00007	0,000031	0,28655	2,78	0,00	0,000	1,78	0,80
	0,01080																
	0,01084																
	0,01089																
	0,01091																
Рез-ты для 2 образца	0,01069	0,0002	0,36	0,12		0,01069	5	0,01	7,7414E-09	0,00009	0,00004	0,36421	2,78	0,00	0,00	2,26	1,01
	0,01077																
	0,01078																
	0,01088																
	0,01091																
Рез-ты для 3 образца	0,01073	0,0002	0,40	0,06		0,01073	5	0,011	5,2508E-09	0,00007	0,00003	0,29911	2,78	0,00	0,00	1,86	0,83
	0,01080																
	0,01084																
	0,01089																
	0,01091																

Таблица 103 – Метрологические характеристики определения йода в мази Новокомб 50% (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1 образца	0,01171	0,0002	0,37	0,06	0,64	0,01171	5	0,012	5,7369E-09	0,00008	0,000034	0,28655	2,78	0,00	0,000	1,78	0,80
	0,01178																
	0,01183																
	0,01189																
	0,01190																
Рез-ты для 2 образца	0,01166	0,0002	0,36	0,12		0,01166	5	0,01	9,213E-09	0,00010	0,00004	0,36421	2,78	0,00	0,00	2,26	1,01
	0,01175																
	0,01176																
	0,01187																
	0,01190																
Рез-ты для 3 образца	0,01170	0,0002	0,40	0,06		0,01170	5	0,012	6,2489E-09	0,00008	0,00004	0,29911	2,78	0,00	0,00	1,86	0,83
	0,01178																
	0,01183																
	0,01189																
	0,01190																

Таблица 104 – Метрологические характеристики определения йода в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для калибровочных стандартов	0,0068871	0,00	0,49	0,16	0,64	0,00689606	5	0,0069	5,1409E-11	0,00001	0,000003	0,04648	2,78	0,00	0,000	0,29	0,13
	0,0068961					0,00688706											
	0,0069006					0,00690255											
	0,0069025					0,00690062											
	0,0069054					0,00690543											
Рез-ты для калибровочных стандартов	0,04638	0,00	0,13	0,05		0,00689942	5	0,0069	3,1003E-10	0,00002	0,00001	0,11457	2,78	0,00	0,00	0,71	0,32
	0,04647					0,00686609											
	0,04687					0,00687938											
	0,04704					0,00686609											
	0,04708					0,00685284											
Рез-ты для калибровочных стандартов	0,0068994	0,00	0,40	0,40		0,00692632	5	0,0069	5,948E-10	0,00002	0,00001	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,0069263					0,00689942											
	0,0069331					0,00693984											
	0,0069398					0,00693307											
	0,0069671					0,00696706											

Таблица 105 – Метрологические характеристики определения йода в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата	
	x_i		R	Q_i									Q_5	$Q(95\%, 5)$			x_i
Рез-ты для концентрации	0,007871	0,00	0,49	0,16	0,64	0,007871	5	0,0079	6,7146E-11	0,00001	0,000004	0,04648	2,78	0,00	0,000	0,29	0,13
	0,007881					0,007881											
	0,007886					0,007886											
	0,007889					0,007889											
	0,007892					0,007892											
Рез-ты для концентрации	0,053002	0,00	0,13	0,05		0,053002	5	0,0535	1,3919E-07	0,00037	0,00017	0,31216	2,78	0,00	0,00	1,94	0,87
	0,053110					0,053110											
	0,053566					0,053566											
	0,053765					0,053765											
	0,053808					0,053808											
Рез-ты для концентрации	0,007885	0,00	0,40	0,40		0,007885	5	0,0079	7,7688E-10	0,00003	0,00001	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,007916					0,007916											
	0,007924					0,007924											
	0,007931					0,007931											
	0,007962					0,007962											

Таблица 106 – Метрологические характеристики определения йода в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для калибровочных стандартов	0,0088548	0,00	0,49	0,16	0,64	0,00886636	5	0,0089	8,4982E-11	0,00001	0,000004	0,04648	2,78	0,00	0,000	0,29	0,13
	0,0088664					0,00885479											
	0,0088722					0,0088747											
	0,0088747					0,00887223											
	0,0088784					0,00887841											
Рез-ты для испытуемых	0,05963	0,00	0,13	0,05		0,00887068	5	0,0088	2,8577E-09	0,00005	0,00002	0,27115	2,78	0,00	0,00	1,69	0,75
	0,05975					0,00882783											
	0,06026					0,00884492											
	0,06049					0,00872974											
	0,06053					0,0088108											
Рез-ты для испытуемых	0,0088707	0,00	0,40	0,40		0,00890526	5	0,0089	9,8324E-10	0,00003	0,00001	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,0089053					0,00887068											
	0,008914					0,00892266											
	0,0089227					0,00891395											
	0,0089576					0,00895765											

Таблица 107 – Метрологические характеристики определения йода в мазах, содержащих наночастицы Fe₃@C

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,0098387	0,00	0,49	0,16	0,64	0,00985151	5	0,0099	1,0492E-10	0,00001	0,000005	0,04648	2,78	0,00	0,000	0,29	0,13
	0,0098515					0,00983866											
	0,009858					0,00986078											
	0,0098608					0,00985803											
	0,0098649					0,0098649											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,06625	0,00	0,13	0,05	0,64	0,00985631	5	0,0098	6,3272E-10	0,00003	0,00001	0,11457	2,78	0,00	0,00	0,71	0,32
	0,06639					0,0098087											
	0,06696					0,00982769											
	0,06721					0,0098087											
	0,06726					0,00978978											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,0098563	0,00	0,40	0,40	0,64	0,00989474	5	0,0099	1,2139E-09	0,00003	0,00002	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,0098947					0,00985631											
	0,0099044					0,00991406											
	0,0099141					0,00990439											
	0,0099529					0,00995294											

Таблица 108 – Метрологические характеристики определения йода в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации	0,0108225	0,00	0,49	0,16	0,64	0,01083666	5	0,0108	1,2695E-10	0,0000 1	0,000005	0,04648	2,78	0,00	0,00 0	0,29	0,13
	0,0108367					0,01082252											
	0,0108438					0,01084686											
	0,0108469					0,01084384											
	0,0108514					0,01085139											
Рез-ты для концентрации	0,07288	0,00	0,13	0,05		0,01084194	5	0,0108	7,6559E-10	0,0000 3	0,00001	0,11457	2,78	0,00	0,00	0,71	0,32
	0,07303					0,01078957											
	0,07365					0,01081045											
	0,07393					0,01078957											
	0,07399					0,01076876											
Рез-ты для концентрации	0,0108419	0,00	0,40	0,40		0,01088421	5	0,0109	1,4688E-09	0,0000 4	0,00002	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,0108842					0,01084194											
	0,0108948					0,01090547											
	0,0109055					0,01089483											
	0,0109482					0,01094824											

Таблица 109 – Метрологические характеристики определения йода в мазах, содержащих наночастицы Fe₃@C (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,01181	0,00	0,49	0,16	0,64	0,01181	5	0,0118	1,5108E-10	0,00001	0,000005	0,04648	2,78	0,00	0,000	0,29	0,13
	0,01182					0,01182											
	0,01183					0,01183											
	0,01183					0,01183											
	0,01184					0,01184											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,07950	0,00	0,13	0,05		0,07950	5	0,0802	3,1319E-07	0,00056	0,00025	0,31216	2,78	0,00	0,00	1,94	0,87
	0,07966					0,07966											
	0,08035					0,08035											
	0,08065					0,08065											
	0,08071					0,08071											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,01183	0,00	0,40	0,40		0,01183	5	0,0119	1,748E-09	0,00004	0,00002	0,15732	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,01187					0,01187											
	0,01189					0,01189											
	0,01190					0,01190											
	0,01194					0,01194											

Таблица 110 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,046971	0,0009	0,29	0,57	0,64	0,04697	5	0,04732	1,0488E-07	0,00032	0,000145	0,30606	2,78	0,0009	0,000	1,90	0,85
	0,04722																
	0,04722																
	0,04735																
	0,04785																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,04871	0,0008	0,37	0,25	0,64	0,04871	5	0,04910	9,0643E-08	0,00030	0,00013	0,27424	2,78	0,0008	0,00	1,70	0,76
	0,04900																
	0,04900																
	0,04929																
	0,04949																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,04770	0,0008	0,34	0,81	0,64	0,04770	5	0,04778	1,9307E-07	0,00044	0,00020	0,41131	2,78	0,0012	0,00	2,56	1,14
	0,04744																
	0,04748																
	0,04785																
	0,04849																

Таблица 111 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	x_i		
Рез-ты для концентрации	0,05368	0,0010	0,29	0,57	0,64	0,05368	5	0,05408	1,3699E-07	0,00037	0,000166	0,30606	2,78	0,0010	0,000	1,90	0,85
	0,05397					0,05397											
	0,05397					0,05397											
	0,05411					0,05411											
	0,05468					0,05468											
Рез-ты для концентрации	0,05567	0,0009	0,37	0,25	0,64	0,05567	5	0,05611	1,1839E-07	0,00034	0,00015	0,27424	2,78	0,0010	0,00	1,70	0,76
	0,05599					0,05599											
	0,05599					0,05599											
	0,05634					0,05634											
	0,05656					0,05656											
Рез-ты для концентрации	0,05452	0,0009	0,34	0,81	0,64	0,05452	5	0,05462	2,333E-07	0,00048	0,00022	0,39549	2,78	0,0013	0,00	2,46	1,10
	0,05421					0,05421											
	0,05427					0,05427											
	0,05468					0,05468											
	0,05541					0,05541											

Таблица 112 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃O₄ (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для концентрации	0,06039	0,0011	0,29	0,57	0,64	0,06039	5	0,06084	1,7338E-07	0,00042	0,000186	0,30606	2,78	0,0012	0,001	1,90	0,85
	0,06072					0,06072											
	0,06072					0,06072											
	0,06088					0,06088											
	0,06152					0,06152											
Рез-ты для концентрации	0,06263	0,0010	0,37	0,25		0,06263	5	0,06312	1,4984E-07	0,00039	0,00017	0,27424	2,78	0,0011	0,00	1,70	0,76
	0,06299					0,06299											
	0,06299					0,06299											
	0,06338					0,06338											
	0,06363					0,06363											
Рез-ты для концентрации	0,06133	0,0010	0,34	0,81		0,06133	5	0,06145	2,9527E-07	0,00054	0,00024	0,39549	2,78	0,0015	0,00	2,46	1,10
	0,06099					0,06099											
	0,06105					0,06105											
	0,06152					0,06152											
	0,06234					0,06234											

Таблица 113 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃O₄

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с числом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для концентрации	0,0671014	0,0013	0,29	0,57	0,64	0,06746217	5	0,06760	2,1405E-07	0,00046	0,000207	0,30606	2,78	0,0013	0,001	1,90	0,85
	0,0674622					0,06835372											
	0,0674622					0,06746217											
	0,0676396					0,06710138											
	0,0683537					0,06763957											
Рез-ты для концентрации	0,0695846	0,0011	0,37	0,25		0,06999352	5	0,07014	1,8498E-07	0,00043	0,00019	0,27424	2,78	0,0012	0,00	1,70	0,76
	0,0699935					0,07069633											
	0,0699935					0,06999352											
	0,0704213					0,06958463											
	0,0706963					0,07042127											
Рез-ты для концентрации	0,0681444	0,0011	0,43	0,81		0,06814437	5	0,06805	8,6761E-08	0,00029	0,00013	0,19357	2,78	0,0008	0,00	1,20	0,54
	0,0676585					0,06826568											
	0,0678342					0,06835299											
	0,068353					0,06765854											
	0,0692657					0,06783417											

Таблица 114 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe_3O_4 (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для концентрации	0,07381	0,0014	0,29	0,57	0,64	0,07381	5	0,07436	2,59E-07	0,00051	0,000228	0,30606	2,78	0,0014	0,001	1,90	0,85
	0,07421																
	0,07421																
	0,07440																
	0,07519																
Рез-ты для концентрации	0,07654	0,0012	0,37	0,25	0,64	0,07654	5	0,07715	2,2383E-07	0,00047	0,00021	0,27424	2,78	0,0013	0,00	1,70	0,76
	0,07699																
	0,07699																
	0,07746																
	0,07777																
Рез-ты для концентрации	0,07496	0,0012	0,34	0,81	0,64	0,07496	5	0,07510	4,4108E-07	0,00066	0,00030	0,39549	2,78	0,0018	0,00	2,46	1,10
	0,07454																
	0,07462																
	0,07519																
	0,07619																

Таблица 115 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe_3O_4 (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации	0,08052	0,0015	0,29	0,57	0,64	0,08052	5	0,08112	3,0823E-07	0,00056	0,000248	0,30606	2,78	0,0015	0,001	1,90	0,85
	0,08095					0,08095											
	0,08095					0,08095											
	0,08117					0,08117											
	0,08202					0,08202											
Рез-ты для концентрации	0,08350	0,0013	0,37	0,25		0,08350	5	0,08417	2,6638E-07	0,00052	0,00023	0,27424	2,78	0,0014	0,00	1,70	0,76
	0,08399					0,08399											
	0,08399					0,08399											
	0,08451					0,08451											
	0,08484					0,08484											
Рез-ты для концентрации	0,08177	0,0013	0,34	0,81	0,08177	5	0,08193	5,2492E-07	0,00072	0,00032	0,39549	2,78	0,0020	0,00	2,46	1,10	
	0,08132				0,08132												
	0,08140				0,08140												
	0,08202				0,08202												
	0,08312				0,08312												

Таблица 116 – Метрологические характеристики определения новокаина в мази Новокомб 50% (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1	0,04905	0,0004	0,38	0,48	0,64	0,04905	5	0,04925	2,3026E-08	0,00015	0,000068	0,13779	2,78	0,0004	0,0002	0,86	0,38
	0,04921																
	0,04926																
	0,04927																
	0,04947																
Рез-ты для 2	0,04850	0,0007	0,14	0,26		0,04850	5	0,04884	8,3965E-08	0,00029	0,00013	0,26534	2,78	0,0008	0,0004	1,65	0,74
	0,04860																
	0,04889																
	0,04901																
	0,04919																
Рез-ты для 3	0,04829	0,0005	0,23	0,08		0,04829	5	0,04860	5,44E-08	0,00023	0,00010	0,21464	2,78	0,0006	0,0003	1,33	0,60
	0,04842																
	0,04864																
	0,04879																
	0,04883																

Таблица 117 – Метрологические характеристики определения новокаина в мази Новокомб 50% (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата	
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_s			$Q(95\%, 5)$
Рез-ты для 1	0,05605	0,0005	0,38	0,48	0,64	0,05605	5	0,05629	3,0074E-08	0,00017	0,000078	0,13779	2,78	0,0005	0,0002	0,86	0,38	
	0,05624																	0,05624
	0,05630																	0,05630
	0,05631																	0,05631
	0,05654																	0,05654
Рез-ты для 2	0,05543	0,0008	0,14	0,26		0,05543	5	0,05582	1,0967E-07	0,00033	0,00015	0,26534	2,78	0,0009	0,0004	1,65	0,74	
	0,05554																	0,05554
	0,05588																	0,05588
	0,05601																	0,05601
	0,05622																	0,05622
Рез-ты для 3	0,05519	0,0006	0,23	0,08		0,05519	5	0,05554	7,1053E-08	0,00027	0,00012	0,21464	2,78	0,0007	0,0003	1,33	0,60	
	0,05534																	0,05534
	0,05559																	0,05559
	0,05576																	0,05576
	0,05581																	0,05581

Таблица 118 – Метрологические характеристики определения новокаина в мази Новокомб 50% (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,06306	0,0005	0,38	0,48	0,64	0,06306	5	0,06332	3,8063E-08	0,00020	0,000087	0,13779	2,78	0,0005	0,0002	0,86	0,38
	0,06326																
	0,06333																
	0,06335																
	0,06360																
Рез-ты для 2 серии	0,06235	0,0009	0,14	0,26		0,06235	5	0,06279	1,388E-07	0,00037	0,00017	0,26534	2,78	0,0010	0,0005	1,65	0,74
	0,06248																
	0,06286																
	0,06302																
	0,06325																
Рез-ты для 3 серии	0,06209	0,0007	0,23	0,08		0,06209	5	0,06248	8,9926E-08	0,00030	0,00013	0,21464	2,78	0,0008	0,0004	1,33	0,60
	0,06225																
	0,06254																
	0,06273																
	0,06278																

Таблица 119 – Метрологические характеристики определения новокаина в мази Новокомб 50%

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (всодв.-т. вычисления)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_t	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,07007	0,0006	0,38	0,48	0,64	0,07007	5	0,07036	4,6991E-08	0,00022	0,000097	0,13779	2,78	0,0006	0,0003	0,86	0,38
	0,07029																
	0,07037																
	0,07038																
	0,07067																
Рез-ты для 2 серии	0,06928	0,0010	0,14	0,26	0,64	0,06928	5	0,06977	1,7136E-07	0,00041	0,00019	0,26534	2,78	0,0012	0,0005	1,65	0,74
	0,06942																
	0,06985																
	0,07002																
	0,07028																
Рез-ты для 3 серии	0,06899	0,0008	0,23	0,08	0,64	0,06899	5	0,06942	1,1102E-07	0,00033	0,00015	0,21464	2,78	0,0009	0,0004	1,33	0,60
	0,06917																
	0,06949																
	0,06970																
	0,06976																

Таблица 120 – Метрологические характеристики определения новокаина в мази Новокомб 50% (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений, n	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата	
	x_i		x_i	R										Q_1	Q_5			$Q(95\%, 5)$
Рез-ты для 1 серии	0,07707	0,0007	0,38	0,48	0,64	0,07707	5	0,07739	5,6859E-08	0,00024	0,000107	0,13779	2,78	0,0007	0,0003	0,86	0,38	
	0,07732																	0,07732
	0,07741																	0,07741
	0,07742																	0,07742
	0,07774																	0,07774
Рез-ты для 2 серии	0,07621	0,0011	0,14	0,26		0,07621	5	0,07675	2,0734E-07	0,00046	0,00020	0,26534	2,78	0,0013	0,0006	1,65	0,74	
	0,07636																	0,07636
	0,07683																	0,07683
	0,07702																	0,07702
	0,07731																	0,07731
Рез-ты для 3 серии	0,07589	0,0008	0,23	0,08		0,07589	5	0,07636	1,3433E-07	0,00037	0,00016	0,21464	2,78	0,0010	0,0005	1,33	0,60	
	0,07609																	0,07609
	0,07644																	0,07644
	0,07667																	0,07667
	0,07674																	0,07674

Таблица 121 – Метрологические характеристики определения новокаина в мази Новокомб 50% (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений, n	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_1	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,08408	0,0007	0,38	0,48	0,64	0,08408	5	0,08443	6,7667E-08	0,00026	0,000116	0,13779	2,78	0,0007	0,0003	0,86	0,38
	0,08435																
	0,08444																
	0,08446																
	0,08481																
Рез-ты для 2 серии	0,08314	0,0012	0,14	0,26		0,08314	5	0,08372	2,4675E-07	0,00050	0,00022	0,26534	2,78	0,0014	0,0006	1,65	0,74
	0,08331																
	0,08382																
	0,08402																
	0,08433																
Рез-ты для 3 серии	0,08279	0,0009	0,23	0,08		0,08279	5	0,08331	1,5987E-07	0,00040	0,00018	0,21464	2,78	0,0011	0,0005	1,33	0,60
	0,08301																
	0,08338																
	0,08364																
	0,08371																

Таблица 122 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,04820	0,00	0,04	0,45	0,64	0,04820	5	0,04841	4,8798E-08	0,00022	0,000099	0,20406	2,78	0,0006	0,000	1,27	0,57
	0,04822																
	0,04840																
	0,04850																
	0,04874																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,04638	0,00	0,13	0,05		0,04638	5	0,04677	1,0657E-07	0,00033	0,00015	0,31216	2,78	0,0009	0,00	1,94	0,87
	0,04647																
	0,04687																
	0,04704																
	0,04708																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,04693	0,00	0,44	0,32		0,04693	5	0,04729	6,0433E-08	0,00025	0,00011	0,23246	2,78	0,0007	0,00	1,45	0,65
	0,04723																
	0,04732																
	0,04739																
	0,04760																

Таблица 123 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,05509	0,00	0,04	0,45	0,64	0,05509	5	0,05533	6,3736E-08	0,00025	0,000113	0,20406	2,78	0,0007	0,000	1,27	0,57
	0,05511																
	0,05532																
	0,05543																
	0,05570																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,05300	0,00	0,13	0,05	0,05300	5	0,05345	1,3919E-07	0,00037	0,00017	0,31216	2,78	0,0010	0,00	1,94	0,87	
	0,05311																
	0,05357																
	0,05376																
	0,05381																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,05364	0,00	0,44	0,32	0,05364	5	0,05405	7,8933E-08	0,00028	0,00013	0,23246	2,78	0,0008	0,00	1,45	0,65	
	0,05397																
	0,05408																
	0,05416																
	0,05440																

Таблица 124 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,06197	0,00	0,04	0,45	0,64	0,06197	5	0,06224	8,0666E-08	0,00028	0,000127	0,20406	2,78	0,0008	0,000	1,27	0,57
	0,06200																
	0,06223																
	0,06235																
	0,06266																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,05963	0,00	0,13	0,05	0,05963	5	0,06013	1,7617E-07	0,00042	0,00019	0,31216	2,78	0,0012	0,00	1,94	0,87	
	0,05975																
	0,06026																
	0,06049																
	0,06053																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,06034	0,00	0,44	0,32	0,06034	5	0,06081	9,9899E-08	0,00032	0,00014	0,23246	2,78	0,0009	0,00	1,45	0,65	
	0,06072																
	0,06084																
	0,06093																
	0,06120																

Таблица 125 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	1,012	0,02	0,31	0,31	0,64	1,012	5	1,02	3,67E-05	0,00606	0,002709	0,26566	2,78	0,02	0,008	1,65	0,74
	1,017					1,017											
	1,019					1,019											
	1,023					1,023											
	1,028					1,028											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,1124	0,00	0,10	0,15		0,1124	5	0,113	8,03E-07	0,00090	0,00040	0,35327	2,78	0,002	0,00	2,20	0,98
	0,1126					0,1126											
	0,1137					0,1137											
	0,1141					0,1141											
	0,1144					0,1144											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,0099	0,00	0,19	0,25		0,0101	5	0,010	9,8E-08	0,00031	0,00014	1,34100	2,78	0,001	0,00	8,34	3,73
	0,0102					0,0102											
	0,0108					0,0105											
	0,0111					0,0105											
	0,0115					0,0109											

Таблица 126 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_1	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,07574	0,00	0,04	0,45	0,64	0,07574	5	0,07608	1,205E-07	0,00035	0,000155	0,20406	2,78	0,0010	0,000	1,27	0,57
	0,07577					0,07577											
	0,07606					0,07606											
	0,07621					0,07621											
	0,07659					0,07659											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,07288	0,00	0,13	0,05		0,07288	5	0,07349	2,6316E-07	0,00051	0,00023	0,31216	2,78	0,0014	0,00	1,94	0,87
	0,07303					0,07303											
	0,07365					0,07365											
	0,07393					0,07393											
	0,07399					0,07399											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,07375	0,00	0,44	0,32		0,07375	5	0,07432	1,4923E-07	0,00039	0,00017	0,23246	2,78	0,0011	0,00	1,45	0,65
	0,07421					0,07421											
	0,07436					0,07436											
	0,07447					0,07447											
	0,07481					0,07481											

Таблица 127 – Метрологические характеристики определения новокаина в мазях, содержащих наночастицы Fe₃@C (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_L	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,08263	0,00	0,04	0,45	0,64	0,08263	5	0,08299	1,4341E-07	0,00038	0,000169	0,20406	2,78	0,0011	0,000	1,27	0,57
	0,08266					0,08266											
	0,08298					0,08298											
	0,08314					0,08314											
	0,08355					0,08355											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,07950	0,00	0,13	0,05		0,07950	5	0,08018	3,1319E-07	0,00056	0,00025	0,31216	2,78	0,0016	0,00	1,94	0,87
	0,07966					0,07966											
	0,08035					0,08035											
	0,08065					0,08065											
	0,08071					0,08071											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,08045	0,00	0,44	0,32		0,08045	5	0,08108	1,776E-07	0,00042	0,00019	0,23246	2,78	0,0012	0,00	1,45	0,65
	0,08096					0,08096											
	0,08112					0,08112											
	0,08123					0,08123											
	0,08161					0,08161											

Таблица 128 – Метрологические характеристики определения содержания наночастиц Fe₃O₄ в мазах непосредственно после изготовления

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	1,022	0,0160	0,31	0,19	0,64	1,0223	5	1,031	3,966E-05	0,00630	0,002816	0,27328	2,78	0,02	0,008	1,70	0,76
	1,027					1,0271											
	1,03					1,0303											
	1,035					1,0352											
	1,038					1,0381											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,1123	0,0049	0,55	0,16		0,1145	5	0,1152	4,45E-07	0,00067	0,00030	0,25897	2,78	0,002	0,00	1,61	0,72
	0,115					0,1148											
	0,1157					0,115											
	0,1164					0,1155											
	0,1172					0,1162											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,0103	0,0032	0,44	0,16		0,0111	5	0,012	9,3E-08	0,00030	0,00014	1,17977	2,78	0,0008	0,00	7,33	3,28
	0,0117					0,0114											
	0,0123					0,0117											
	0,013					0,0118											
	0,0135					0,0118											

Таблица 129– Метрологические характеристики определения содержания наночастиц Fe₃O₄ в мазах через 5 месяцев после изготовления

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,332	0,0060	0,17	0,17	0,64	0,332	5	0,335	5,8E-06	0,00241	0,001077	0,32112	2,78	0,0067	0,003	2,00	0,89
	0,334					0,334											
	0,336					0,336											
	0,337					0,337											
	0,338					0,338											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,0292	0,0005	0,40	0,00	0,64	0,0292	5	0,0295	4,7E-08	0,00022	0,00010	0,32888	2,78	0,00060	0,00	2,04	0,91
	0,0294					0,0294											
	0,0294					0,0294											
	0,0297					0,0297											
	0,0297					0,0297											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,0062	0,0005	0,00	0,60	0,64	0,0062	5	0,006	4,3E-08	0,00021	0,00009	1,45812	2,78	0,0006	0,00	9,06	4,05
	0,0062					0,0062											
	0,0063					0,0063											
	0,0064					0,0064											
	0,0067					0,0067											

Таблица 130 – Метрологические характеристики определения содержания наночастиц Fe@C в мазах непосредственно после изготовления

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	1,012	0,02	0,31	0,31	0,64	1,012	5	1,02	3,67E-05	0,00606	0,002709	0,26566	2,78	0,02	0,008	1,65	0,74
	1,017					1,017											
	1,019					1,019											
	1,023					1,023											
	1,028					1,028											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,1124	0,00	0,10	0,15	0,64	0,1124	5	0,113	8,03E-07	0,00090	0,00040	0,35327	2,78	0,002	0,00	2,20	0,98
	0,1126					0,1126											
	0,1137					0,1137											
	0,1141					0,1141											
	0,1144					0,1144											
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,0099	0,00	0,19	0,25	0,64	0,0101	5	0,010	9,8E-08	0,00031	0,00014	1,34100	2,78	0,001	0,00	8,34	3,73
	0,0102					0,0102											
	0,0108					0,0105											
	0,0111					0,0105											
	0,0115					0,0109											

Таблица 131 – Метрологические характеристики определения содержания наночастиц Fe@C в мазах через 5 месяцев после изготовления

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_i										$t(P, f)$	Δx		
	x_i	x_i			Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$		Δx	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon (\%)$
Рез-ты для концентрации наночастиц 1%	0,285	0,0090	0,33	0,00			5	0,290	0,0000152	0,00390	0,001744	0,60081	2,78	0,0108	0,005	3,73	1,67
	0,288																
	0,29																
	0,294																
	0,294																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%	0,0192	0,0015	0,13	0,13	0,64		5	0,0200	4,57E-07	0,00068	0,00030	1,51011	2,78	0,00188	0,00	9,39	4,20
	0,0194																
	0,0203																
	0,0205																
	0,0207																
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%	0,002	0,0007	0,43	0,43			5	0,002	6,3E-08	0,00025	0,00011	4,79700	2,78	0,0007	0,00	29,82	13,34
	0,0023																
	0,0023																
	0,0024																
	0,0027																

Таблица 132 – Метрологические характеристики определения йода в салфетке (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,0040614	0,0007	0,32	0,25	0,64	0,0040614	5	0,004	7,4283E-08	0,00027	0,000122	2,74446	2,78	0,00	0,000	17,06	7,63
	0,0042868					0,0042868											
	0,0045073					0,0045073											
	0,0045885					0,0045885											
	0,0047621					0,0047621											
Рез-ты для 2 серии	0,0041188	0,0007	0,41	0,26		0,0041188	5	0,00	5,9769E-08	0,00024	0,00011	2,44791	2,78	0,00	0,00	15,22	6,81
	0,0043848				0,0043848												
	0,0044555				0,0044555												
	0,0046011				0,0046011												
	0,0047719				0,0047719												
Рез-ты для 3 серии	0,0041538	0,0008	0,13	0,48		0,0041538	5	0,005	1,09E-07	0,00033	0,00015	3,27692	2,78	0,00	0,00	20,37	9,11
	0,0042665				0,0042665												
	0,0045115				0,0045115												
	0,0045934				0,0045934												
	0,0050029				0,0050029												

Таблица 133 – Метрологические характеристики определения йода в салфетке (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,004758	0,0008	0,32	0,25	0,64	0,004758	5	0,005	1,0193E-07	0,00032	0,000143	2,74446	2,78	0,00	0,000	17,06	7,63
	0,005022																
	0,005280																
	0,005375																
	0,005578																
Рез-ты для 2 серии	0,004825	0,0008	0,41	0,26		0,004825	5	0,01	8,2018E-08	0,00029	0,00013	2,44791	2,78	0,00	0,00	15,22	6,81
	0,005136																
	0,005219																
	0,005390																
	0,005590																
Рез-ты для 3 серии	0,004866	0,0010	0,13	0,48		0,004866	5	0,005	1,4957E-07	0,00039	0,00017	3,27692	2,78	0,00	0,00	20,37	9,11
	0,004998																
	0,005285																
	0,005381																
	0,005861																

Таблица 134 – Метрологические характеристики определения йода в салфетке (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,005280	0,0009	0,32	0,25	0,64	0,005280	5	0,006	1,2554E-07	0,00035	0,000158	2,74446	2,78	0,00	0,000	17,06	7,63
	0,005573					0,005573											
	0,005859					0,005859											
	0,005965					0,005965											
	0,006191					0,006191											
Рез-ты для 2 серии	0,005354	0,0008	0,41	0,26		0,005354	5	0,01	1,0101E-07	0,00032	0,00014	2,44791	2,78	0,00	0,00	15,22	6,81
	0,005700				0,005700												
	0,005792				0,005792												
	0,005981				0,005981												
	0,006203				0,006203												
Рез-ты для 3 серии	0,005400	0,0011	0,13	0,48		0,005400	5	0,006	1,842E-07	0,00043	0,00019	3,27692	2,78	0,00	0,00	20,37	9,11
	0,005546				0,005546												
	0,005865				0,005865												
	0,005971				0,005971												
	0,006504				0,006504												

Таблица 135 – Метрологические характеристики определения йода в салфетке

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,005802	0,0010	0,32	0,25	0,64	0,005802	5	0,006	1,516E-07	0,00039	0,000174	2,74446	2,78	0,00	0,000	17,06	7,63
	0,006124					0,006124											
	0,006439					0,006439											
	0,006555					0,006555											
	0,006803					0,006803											
Рез-ты для 2 серии	0,005884	0,0009	0,41	0,26		0,005884	5	0,01	1,2198E-07	0,00035	0,00016	2,44791	2,78	0,00	0,00	15,22	6,81
	0,006264				0,006264												
	0,006365				0,006365												
	0,006573				0,006573												
	0,006817				0,006817												
Рез-ты для 3 серии	0,005934	0,0012	0,13	0,48		0,005934	5	0,006	2,2244E-07	0,00047	0,00021	3,27692	2,78	0,00	0,00	20,37	9,11
	0,006095				0,006095												
	0,006445				0,006445												
	0,006562				0,006562												
	0,007147				0,007147												

Таблица 136 – Метрологические характеристики определения йода в салфетке (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,006498	0,0011	0,32	0,25	0,64	0,006498	5	0,007	1,9016E-07	0,00044	0,000195	2,74446	2,78	0,00	0,001	17,06	7,63
	0,006859																
	0,007212																
	0,007342																
	0,007619																
Рез-ты для 2 серии	0,006590	0,0010	0,41	0,26		0,006590	5	0,01	1,5301E-07	0,00039	0,00017	2,44791	2,78	0,00	0,00	15,22	6,81
	0,007016																
	0,007129																
	0,007362																
	0,007635																
Рез-ты для 3 серии	0,006646	0,0014	0,13	0,48		0,006646	5	0,007	2,7903E-07	0,00053	0,00024	3,27692	2,78	0,00	0,00	20,37	9,11
	0,006826																
	0,007218																
	0,007349																
	0,008005																

Таблица 137 – Метрологические характеристики определения йода в салфетке (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,007020	0,0012	0,32	0,25	0,64	0,007020	5	0,008	2,2195E-07	0,00047	0,000211	2,74446	2,78	0,00	0,001	17,06	7,63
	0,007410					0,007410											
	0,007791					0,007791											
	0,007932					0,007932											
	0,008232					0,008232											
Рез-ты для 2 серии	0,007120	0,0011	0,41	0,26		0,007120	5	0,01	1,7859E-07	0,00042	0,00019	2,44791	2,78	0,00	0,00	15,22	6,81
	0,007579				0,007579												
	0,007702				0,007702												
	0,007953				0,007953												
	0,008249				0,008249												
Рез-ты для 3 серии	0,007180	0,0015	0,13	0,48		0,007180	5	0,008	3,2567E-07	0,00057	0,00026	3,27692	2,78	0,00	0,00	20,37	9,11
	0,007375				0,007375												
	0,007798				0,007798												
	0,007940				0,007940												
	0,008648				0,008648												

Таблица 138 – Метрологические характеристики определения новокаина в салфетке (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_i	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,04399	0,00	0,40	0,00	0,64	0,04399	5	0,046	2,205E-06	0,00148	0,000664	1,44089	2,78	0,00	0,002	8,96	4,01
	0,04539																
	0,04609																
	0,04749																
	0,04749																
Рез-ты для 2 серии	0,04469	0,00	0,25	0,25	0,64	0,04469	5	0,05	0,000001225	0,00111	0,00049	1,07398	2,78	0,00	0,00	6,68	2,99
	0,04539																
	0,04609																
	0,04679																
	0,04749																
Рез-ты для 3 серии	0,04399	0,00	0,42	0,06	0,64	0,04399	5	0,046	2,07417E-06	0,00144	0,000644	1,40090	3,18	0,00	0,002	9,96	4,45
	0,04546																
	0,04567																
	0,04728																
	0,04749																

Таблица 139 – Метрологические характеристики определения новокаина в салфетке (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	0,05027	0,00	0,40	0,00	0,64	0,05027	5	0,053	0,00000288	0,00170	0,000759	1,44089	2,78	0,00	0,002	8,96	4,01
	0,05187																
	0,05267																
	0,05427																
	0,05427																
Рез-ты для 2 серии	0,05107	0,00	0,25	0,25	0,64	0,05107	5	0,05	0,0000016	0,00126	0,00057	1,07398	2,78	0,00	0,00	6,68	2,99
	0,05187																
	0,05267																
	0,05347																
	0,05427																
Рез-ты для 3 серии	0,05027	0,00	0,42	0,06	0,64	0,05027	5	0,053	2,70912E-06	0,00165	0,000736	1,40090	3,18	0,01	0,002	9,96	4,45
	0,05195																
	0,05219																
	0,05403																
	0,05427																

Таблица 140 – Метрологические характеристики определения новокаина в салфетке (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	0,05656	0,00	0,40	0,00	0,64	0,05656	5	0,059	3,645E-06	0,00191	0,000854	1,44089	2,78	0,01	0,002	8,96	4,01
	0,05836					0,05836											
	0,05926					0,05926											
	0,06106					0,06106											
	0,06106					0,06106											
Рез-ты для 2 серии	0,05746	0,00	0,25	0,25		0,05746	5	0,06	2,025E-06	0,00142	0,00064	1,07398	2,78	0,00	0,00	6,68	2,99
	0,05836					0,05836											
	0,05926					0,05926											
	0,06016					0,06016											
	0,06106					0,06106											
Рез-ты для 3 серии	0,05656	0,00	0,42	0,06		0,05656	5	0,059	3,42873E-06	0,00185	0,000828	1,40090	3,18	0,01	0,003	9,96	4,45
	0,05845					0,05845											
	0,05872					0,05872											
	0,06079					0,06079											
	0,06106					0,06106											

Таблица 141 – Метрологические характеристики определения новокаина в салфетке

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	0,06284	0,01	0,40	0,00	0,64	0,06284	5	0,066	4,5E-06	0,00212	0,000949	1,44089	2,78	0,01	0,003	8,96	4,01
	0,06484					0,06484											
	0,06584					0,06584											
	0,06784					0,06784											
	0,06784					0,06784											
Рез-ты для 2 серии	0,06384	0,00	0,25	0,25		0,06384	5	0,07	0,0000025	0,00158	0,00071	1,07398	2,78	0,00	0,00	6,68	2,99
	0,06484					0,06484											
	0,06584					0,06584											
	0,06684					0,06684											
	0,06784					0,06784											
Рез-ты для 3 серии	0,06284	0,01	0,42	0,06		0,06284	5	0,066	4,233E-06	0,00206	0,000920	1,40090	3,18	0,01	0,003	9,96	4,45
	0,06494					0,06494											
	0,06524					0,06524											
	0,06754					0,06754											
	0,06784					0,06784											

Таблица 142 – Метрологические характеристики определения новокаина в салфетке (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_1	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,06912	0,01	0,40	0,00	0,64	0,06912	5	0,072	5,445E-06	0,00233	0,001044	1,44089	2,78	0,01	0,003	8,96	4,01
	0,07132					0,07132											
	0,07242					0,07242											
	0,07462					0,07462											
	0,07462					0,07462											
Рез-ты для 2 серии	0,07022	0,00	0,25	0,25	0,64	0,07022	5	0,07	3,025E-06	0,00174	0,00078	1,07398	2,78	0,00	0,00	6,68	2,99
	0,07132					0,07132											
	0,07242					0,07242											
	0,07352					0,07352											
	0,07462					0,07462											
Рез-ты для 3 серии	0,06912	0,01	0,42	0,06	0,64	0,06912	5	0,072	5,12193E-06	0,00226	0,001012	1,40090	3,18	0,01	0,003	9,96	4,45
	0,07143					0,07143											
	0,07176					0,07176											
	0,07429					0,07429											
	0,07462					0,07462											

Таблица 143 – Метрологические характеристики определения новокаина в салфетке (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	0,07541	0,01	0,40	0,00	0,64	0,07541	5	0,079	6,48E-06	0,00255	0,001138	1,44089	2,78	0,01	0,003	8,96	4,01
	0,07781					0,07781											
	0,07901					0,07901											
	0,08141					0,08141											
	0,08141					0,08141											
Рез-ты для 2 серии	0,07661	0,00	0,25	0,25		0,07661	5	0,08	0,0000036	0,00190	0,00085	1,07398	2,78	0,01	0,00	6,68	2,99
	0,07781					0,07781											
	0,07901					0,07901											
	0,08021					0,08021											
	0,08141					0,08141											
Рез-ты для 3 серии	0,07541	0,01	0,42	0,06		0,07541	5	0,079	6,09552E-06	0,00247	0,001104	1,40090	3,18	0,01	0,004	9,96	4,45
	0,07793					0,07793											
	0,07829					0,07829											
	0,08105					0,08105											
	0,08141					0,08141											

Таблица 144 – Метрологические характеристики определения ПВП в салфетке (70%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	0,1999	0,04	0,36	0,34	0,64	0,1999	5	0,22	0,00021265	0,01458	0,006521	2,96926	2,78	0,04	0,018	18,46	8,25
	0,2139																
	0,2190																
	0,2260																
	0,2393																
Рез-ты для 2 серии	0,1975	0,04	0,48	0,18	0,64	0,1975	5	0,22	0,00026202	0,01619	0,00724	3,24814	2,78	0,04	0,02	20,19	9,03
	0,2178																
	0,2279																
	0,2318																
	0,2393																
Рез-ты для 3 серии	0,2055	0,03	0,34	0,28	0,64	0,2055	5	0,22	0,00017089	0,01307	0,005846	2,62471	3,18	0,04	0,019	18,66	8,35
	0,2172																
	0,2208																
	0,2302																
	0,2400																

Таблица 145 – Метрологические характеристики определения ПВП в салфетке (80%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_i										Q_5	$Q(95\%, 5)$		
Рез-ты для 1 серии	0,2370	0,05	0,36	0,34	0,64	0,2370	5	0,26	0,00029896	0,01729	0,007733	2,96926	2,78	0,05	0,021	18,46	8,25
	0,2536					0,2536											
	0,2596					0,2596											
	0,2680					0,2680											
	0,2838					0,2838											
Рез-ты для 2 серии	0,2341	0,05	0,48	0,18		0,2341	5	0,26	0,00036837	0,01919	0,00858	3,24814	2,78	0,05	0,02	20,19	9,03
	0,2582					0,2582											
	0,2702					0,2702											
	0,2749					0,2749											
	0,2838					0,2838											
Рез-ты для 3 серии	0,2437	0,04	0,34	0,28		0,2437	5	0,26	0,00024026	0,01550	0,006932	2,62471	3,18	0,05	0,022	18,66	8,35
	0,2575					0,2575											
	0,2618					0,2618											
	0,2730					0,2730											
	0,2845					0,2845											

Таблица 146 – Метрологические характеристики определения ПВП в салфетке (90%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,2600	0,05	0,36	0,34	0,64	0,2600	5	0,29	0,00035977	0,01897	0,008483	2,96926	2,78	0,05	0,024	18,46	8,25
	0,2782																
	0,2848																
	0,2940																
	0,3113																
Рез-ты для 2 серии	0,2569	0,05	0,48	0,18		0,2569	5	0,29	0,00044329	0,02105	0,00942	3,24814	2,78	0,06	0,03	20,19	9,03
	0,2833																
	0,2965																
	0,3016																
	0,3113																
Рез-ты для 3 серии	0,2673	0,04	0,34	0,28		0,2673	5	0,29	0,00028913	0,01700	0,007604	2,62471	3,18	0,05	0,024	18,66	8,35
	0,2825																
	0,2872																
	0,2995																
	0,3121																

Таблица 147 – Метрологические характеристики определения ПВП в салфетке

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,2856	0,06	0,36	0,34	0,64	0,2856	5	0,31	0,00043397	0,02083	0,009316	2,96926	2,78	0,06	0,026	18,46	8,25
	0,3056					0,3056											
	0,3128					0,3128											
	0,3229					0,3229											
	0,3419					0,3419											
Рез-ты для 2 серии	0,2821	0,06	0,48	0,18		0,2821	5	0,32	0,00053473	0,02312	0,01034	3,24814	2,78	0,06	0,03	20,19	9,03
	0,3111					0,3111											
	0,3256					0,3256											
	0,3312					0,3312											
	0,3419					0,3419											
Рез-ты для 3 серии	0,2936	0,05	0,34	0,28		0,2936	5	0,32	0,00034877	0,01868	0,008352	2,62471	3,18	0,06	0,027	18,66	8,35
	0,3103					0,3103											
	0,3154					0,3154											
	0,3289					0,3289											
	0,3428					0,3428											

Таблица 148 – Метрологические характеристики определения ПВП в салфетке (110%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,3170	0,06	0,36	0,34	0,64	0,3170	5	0,35	0,0005347	0,02312	0,010341	2,96926	2,78	0,06	0,029	18,46	8,25
	0,3392																
	0,3472																
	0,3584																
	0,3795																
Рез-ты для 2 серии	0,3131	0,07	0,48	0,18		0,3131	5	0,35	0,00065884	0,02567	0,01148	3,24814	2,78	0,07	0,03	20,19	9,03
	0,3453																
	0,3614																
	0,3676																
	0,3795																
Рез-ты для 3 серии	0,3259	0,05	0,34	0,28		0,3259	5	0,35	0,00042971	0,02073	0,009271	2,62471	3,18	0,07	0,029	18,66	8,35
	0,3444																
	0,3501																
	0,3651																
	0,3805																

Таблица 149 – Метрологические характеристики определения ПВП в салфетке (120%)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_l										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,3513	0,07	0,36	0,34	0,64	0,3513	5	0,39	0,00065656	0,02562	0,011459	2,96926	2,78	0,07	0,032	18,46	8,25
	0,3759																
	0,3847																
	0,3972																
	0,4205																
Рез-ты для 2 серии	0,3470	0,07	0,48	0,18		0,3470	5	0,39	0,00080899	0,02844	0,01272	3,24814	2,78	0,08	0,04	20,19	9,03
	0,3827																
	0,4005																
	0,4074																
	0,4205																
Рез-ты для 3 серии	0,3611	0,06	0,34	0,28		0,3611	5	0,39	0,00052765	0,02297	0,010273	2,62471	3,18	0,07	0,033	18,66	8,35
	0,3817																
	0,3879																
	0,4045																
	0,4216																

Таблица 150 – Реологические характеристики мазей

Реологические характеристики мази, содержащей наночастицы Fe@C						Реологические характеристики мази, содержащей наночастицы Fe ₃ O ₄						Реологические характеристики мази Новокомб 50%	
Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%		Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%		Рез-ты для концентрации наночастиц 1%		Рез-ты для концентрации наночастиц 0,01%		Рез-ты для концентрации наночастиц 0,1%		Рез-ты для концентрации наночастиц 1%			
Dr (с-1)	H (Pa*c)	Dr (с-1)	H (Pa*c)	Dr (с-1)	H (Pa*c)	Dr (с-1)	H (Pa*c)	Dr (с-1)	H (Pa*c)	Dr (с-1)	H (Pa*c)	Dr (с-1)	H (Pa*c)
23,86	2,94794	23,86	1,94381	23,86	0,91797	23,86	3,00295	23,86	1,92611	23,86	0,92049	23,86	4,45644
26,6503	2,94555	26,6503	1,94624	26,6503	0,92044	24,13652	3,00177	24,13652	1,92666	24,13652	0,92096	26,90168	4,43834
29,44061	2,94325	29,44061	1,94855	29,44061	0,92287	27,1782	2,98951	30,4964	1,93835	29,11381	0,92869	29,94336	4,42038
32,23091	2,94106	32,23091	1,95075	32,23091	0,92526	30,21988	2,9785	35,75021	1,94679	37,40931	0,93861	32,98505	4,40258
35,02121	2,93897	35,02121	1,95284	35,02121	0,92761	32,70853	2,97036	40,72751	1,95381	45,42829	0,94543	36,02673	4,38492
37,81152	2,93698	37,81152	1,95481	37,81152	0,92992	34,92066	2,96373	46,25784	1,96056	52,61772	0,94982	39,06841	4,36742
40,60182	2,93509	40,60182	1,95668	40,60182	0,93219	36,85628	2,95838	51,78817	1,96626	60,91321	0,95345	42,11009	4,35007
43,39212	2,93329	43,39212	1,95845	43,39212	0,93442	39,06841	2,95275	56,76547	1,97057	67,27309	0,95552	45,15177	4,33286
46,18242	2,93159	46,18242	1,96011	46,18242	0,93661	41,28054	2,94761	62,57231	1,97466	73,90949	0,95724	48,19345	4,31581
48,97273	2,92998	48,97273	1,96167	48,97273	0,93876	44,32222	2,94129	68,37916	1,97783	79,1633	0,95841	51,23514	4,29891
51,76303	2,92846	51,76303	1,96314	51,76303	0,94087	47,3639	2,93577	75,56859	1,9806	85,52318	0,9597	54,27682	4,28215
54,55333	2,92703	54,55333	1,96452	54,55333	0,94295	50,40559	2,93099	80,8224	1,9819	90,777	0,96075	57,3185	4,26555
57,34364	2,92569	57,34364	1,96581	57,34364	0,94498	53,44727	2,92688	87,18228	1,98275	97,41339	0,9621	60,36018	4,24909
60,13394	2,92444	60,13394	1,96701	60,13394	0,94698	56,48895	2,92338	94,0952	1,98291	109,02709	0,96473	63,40186	4,23279
62,92424	2,92327	62,92424	1,96812	62,92424	0,94894	59,53063	2,92044	100,45508	1,98246	114,2809	0,96607	66,44354	4,21664
65,71455	2,92219	65,71455	1,96916	65,71455	0,95087	62,84883	2,9178	108,75057	1,9812	120,08775	0,96768	69,48523	4,20063
68,50485	2,92118	68,50485	1,97011	68,50485	0,95275	66,16703	2,9157	129,21279	1,97623	127,00066	0,96976	72,52691	4,18478
71,29515	2,92026	71,29515	1,97099	71,29515	0,9546	69,48523	2,91407	135,01964	1,97466	132,80751	0,97163	75,56859	4,16908
74,08545	2,91942	74,08545	1,9718	74,08545	0,95641	72,80342	2,91287	140,82649	1,97316	139,72042	0,974	78,61027	4,15352
76,87576	2,91865	76,87576	1,97254	76,87576	0,95818	75,84511	2,91208	146,35682	1,97184	145,80378	0,97617	81,65195	4,13812
79,66606	2,91796	79,66606	1,97321	79,66606	0,95992	78,88679	2,91157	151,61063	1,97074	150,78108	0,978	84,69363	4,12287
82,45636	2,91735	82,45636	1,97381	82,45636	0,96162	81,37544	2,91133	157,97051	1,96966	157,97051	0,98069	87,73532	4,10776
85,24667	2,9168	85,24667	1,97436	85,24667	0,96329	84,41712	2,91122	163,77736	1,96898	166,81904	0,98401	90,777	4,09281
88,03697	2,91633	88,03697	1,97484	88,03697	0,96492	87,4588	2,91129	169,5842	1,96862	172,07285	0,98596	93,81868	4,07801
90,82727	2,91593	90,82727	1,97527	90,82727	0,96651	90,50048	2,91152	174,00847	1,96859	178,15622	0,98816	96,86036	4,06335

93,61758	2,91559	93,61758	1,97565	93,61758	0,96807	93,54216	2,91187	177,60318	1,96874	183,96306	0,99019	99,90204	4,04885
96,40788	2,91532	96,40788	1,97597	96,40788	0,9696	96,58384	2,91233	183,96306	1,96939	189,49339	0,99204	102,94372	4,0345
99,19818	2,91512	99,19818	1,97625	99,19818	0,97109	99,62553	2,91287	190,32294	1,97057	195,30024	0,99389	105,98541	4,02029
101,98848	2,91498	101,98848	1,97648	101,98848	0,97254	102,66721	2,91347	198,61844	1,97293	202,48967	0,99602	109,02709	4,00624
104,77879	2,9149	104,77879	1,97668	104,77879	0,97397	105,70889	2,91413	204,42529	1,97515	211,06168	0,99831	112,06877	3,99234
107,56909	2,91488	107,56909	1,97683	107,56909	0,97535	108,75057	2,91482	210,23213	1,97783	217,14505	0,99977	115,11045	3,97858
110,35939	2,91492	110,35939	1,97694	110,35939	0,97671	111,79225	2,91553	212,16775	1,97882	222,12234	1,00086	118,15213	3,96498
113,1497	2,91502	113,1497	1,97703	113,1497	0,97803	114,83393	2,91625	214,10336	1,97986	228,20571	1,00206	121,19381	3,95153
115,94	2,91517	115,94	1,97708	115,94	0,97932	117,87562	2,91697	216,03898	1,98095	236,22468	1,00343	124,2355	3,93823
118,7303	2,91538	118,7303	1,97711	118,7303	0,98058	120,9173	2,91768	217,97459	1,98209	242,58456	1,00437	127,27718	3,92507
121,52061	2,91563	121,52061	1,97711	121,52061	0,9818	123,95898	2,91838	219,91021	1,98328	249,49748	1,00525	130,31886	3,91207
124,31091	2,91594	124,31091	1,97709	124,31091	0,983	127,00066	2,91906	221,56931	1,98433	255,02781	1,00586	133,36054	3,89922
127,10121	2,9163	127,10121	1,97705	127,10121	0,98416	130,04234	2,91973	223,78144	1,98578	264,70589	1,00675	136,40222	3,88651
129,89152	2,91671	129,89152	1,97699	129,89152	0,98529	133,08402	2,92036	225,44054	1,98691	269,9597	1,00715	139,4439	3,87396
132,68182	2,91716	132,68182	1,97692	132,68182	0,98639	136,12571	2,92097	227,09964	1,98807	276,31958	1,00755	142,48559	3,86156
135,47212	2,91766	135,47212	1,97684	135,47212	0,98746	139,16739	2,92156	229,03526	1,98946	281,84991	1,00782	145,52727	3,8493
138,26242	2,9182	138,26242	1,97675	138,26242	0,9885	142,20907	2,92212	230,97087	1,99089	282,12643	1,00784	148,56895	3,8372
141,05273	2,91878	141,05273	1,97666	141,05273	0,98951	145,25075	2,92267	232,62997	1,99214	282,40294	1,00785	151,61063	3,82525
143,84303	2,9194	143,84303	1,97656	143,84303	0,99049	148,29243	2,92319	234,28907	1,99342	282,67946	1,00786	154,65231	3,81345
146,63333	2,92006	146,63333	1,97646	146,63333	0,99144	151,33411	2,92369	235,94817	1,99473	282,95598	1,00787	157,69399	3,80179
149,42364	2,92075	149,42364	1,97637	149,42364	0,99236	154,3758	2,92419	237,88378	1,99628	283,23249	1,00788	160,73568	3,79029
152,21394	2,92148	152,21394	1,97629	152,21394	0,99326	157,41748	2,92467	240,09592	1,99809	283,50901	1,00789	163,77736	3,77894
155,00424	2,92224	155,00424	1,97621	155,00424	0,99412	160,45916	2,92516	242,30805	1,99993	283,78553	1,0079	166,81904	3,76773
157,79455	2,92304	157,79455	1,97615	157,79455	0,99496	163,50084	2,92564	244,52018	2,00181	284,06204	1,00791	169,86072	3,75668
160,58485	2,92387	160,58485	1,9761	160,58485	0,99577	166,54252	2,92614	246,73231	2,00371	284,33856	1,00792	172,9024	3,74578
163,37515	2,92472	163,37515	1,97607	163,37515	0,99656	169,5842	2,92666	249,22096	2,00588	284,61508	1,00793	175,94408	3,73503
166,16545	2,9256	166,16545	1,97606	166,16545	0,99732	172,62589	2,92719	251,70961	2,00807	284,89159	1,00794	178,98577	3,72442
168,95576	2,92651	168,95576	1,97607	168,95576	0,99805	175,66757	2,92775	253,64523	2,00978	285,16811	1,00795	182,02745	3,71397
171,74606	2,92745	171,74606	1,97611	171,74606	0,99876	178,70925	2,92835	256,96342	2,01274	285,44462	1,00796	185,06913	3,70367
174,53636	2,9284	174,53636	1,97618	174,53636	0,99944	181,47441	2,92893	257,23994	2,01298	285,72114	1,00797	188,11081	3,69352

177,32667	2,92938	177,32667	1,97627	177,32667	1,0001	184,5161	2,92961	258,06949	2,01372	285,99766	1,00798	191,15249	3,68351
180,11697	2,93037	180,11697	1,97641	180,11697	1,00074	187,55778	2,93035	260,55814	2,01594	286,27417	1,00799	194,19417	3,67366
182,90727	2,93139	182,90727	1,97658	182,90727	1,00135	187,83429	2,93042	263,59982	2,01863	286,55069	1,008	197,23586	3,66396
185,69758	2,93242	185,69758	1,97679	185,69758	1,00193	190,59946	2,93114	266,6415	2,02128	286,82721	1,00801	200,27754	3,65441
188,48788	2,93346	188,48788	1,97705	188,48788	1,0025	193,64114	2,932	269,68318	2,02389	287,10372	1,00802	203,0427	3,64585
191,27818	2,93452	191,27818	1,97735	191,27818	1,00304	196,68282	2,93292	272,72486	2,02643	287,38024	1,00803	206,08438	3,63659
194,06848	2,93559	194,06848	1,9777	194,06848	1,00356	199,7245	2,93391	275,76655	2,02888	287,65676	1,00803	209,12607	3,62747
196,85879	2,93667	196,85879	1,9781	196,85879	1,00406	202,76619	2,93498	278,80823	2,03122	287,93327	1,00804	212,16775	3,6185
199,64909	2,93776	199,64909	1,97856	199,64909	1,00453	205,80787	2,93612	279,08474	2,03143	288,20979	1,00805	215,20943	3,60969
202,43939	2,93885	202,43939	1,97907	202,43939	1,00499	208,84955	2,93735	282,12643	2,03364	288,48631	1,00806	218,25111	3,60102
205,2297	2,93995	205,2297	1,97964	205,2297	1,00543	211,89123	2,93865	282,95598	2,03421	288,76282	1,00806	221,29279	3,59251
208,02	2,94105	208,02	1,98028	208,02	1,00584	214,93291	2,94003	284,61508	2,03533	289,03934	1,00807	224,33447	3,58414
210,8103	2,94216	210,8103	1,98098	210,8103	1,00624	217,97459	2,94149	287,10372	2,03691	289,31586	1,00808	227,37616	3,57592
213,60061	2,94327	213,60061	1,98175	213,60061	1,00662	221,01628	2,94302	288,20979	2,03758	289,59237	1,00808	230,41784	3,56786
216,39091	2,94438	216,39091	1,98259	216,39091	1,00698	224,05796	2,94462	289,31586	2,03821	289,86889	1,00809	233,45952	3,55994
219,18121	2,94548	219,18121	1,98351	219,18121	1,00732	227,09964	2,94629	290,14541	2,03867	290,14541	1,0081	236,5012	3,55218
221,97152	2,94658	221,97152	1,98451	221,97152	1,00764	230,14132	2,94802	290,42192	2,03882	290,42192	1,0081	239,54288	3,54456
224,76182	2,94767	224,76182	1,98558	224,76182	1,00795	233,183	2,9498	290,69844	2,03897	290,69844	1,00811	242,58456	3,5371
227,55212	2,94876	227,55212	1,98674	227,55212	1,00824	236,22468	2,95162	290,97495	2,03912	290,97495	1,00811	245,62625	3,52978
230,34242	2,94984	230,34242	1,98798	230,34242	1,00852	239,26637	2,95346	291,25147	2,03926	291,25147	1,00812	248,66793	3,52261
233,13273	2,95091	233,13273	1,98931	233,13273	1,00878	242,30805	2,95533	291,52799	2,03941	291,52799	1,00812	251,70961	3,5156
235,92303	2,95197	235,92303	1,99073	235,92303	1,00902	245,34973	2,95719	292,08102	2,03969	291,8045	1,00813	254,75129	3,50873
238,71333	2,95301	238,71333	1,99225	238,71333	1,00925	248,39141	2,95904	292,35754	2,03982	292,08102	1,00813	257,79297	3,50202
241,50364	2,95404	241,50364	1,99386	241,50364	1,00947	251,43309	2,96085	294,29315	2,04073	292,35754	1,00814	260,83465	3,49545
244,29394	2,95505	244,29394	1,99557	244,29394	1,00967	254,47477	2,9626	294,56967	2,04085	292,63405	1,00814	263,87634	3,48904
247,08424	2,95604	247,08424	1,99739	247,08424	1,00986	257,51646	2,96427	294,84619	2,04097	292,91057	1,00814	266,91802	3,48277
249,87455	2,95702	249,87455	1,99931	249,87455	1,01004	260,55814	2,96583	295,1227	2,04108	293,18709	1,00815	269,9597	3,47665
252,66485	2,95797	252,66485	2,00134	252,66485	1,01021	263,59982	2,96726	295,39922	2,0412	293,4636	1,00815	273,00138	3,47069
255,45515	2,9589	255,45515	2,00348	255,45515	1,01036	266,6415	2,96852	295,67574	2,04131	293,74012	1,00815	276,04306	3,46487
258,24545	2,95981	258,24545	2,00573	258,24545	1,01051	269,68318	2,96959	295,95225	2,04142	294,01664	1,00815	279,08474	3,45921

261,03576	2,96069	261,03576	2,0081	261,03576	1,01064	272,72486	2,97041	296,22877	2,04153	296,22877	1,00816	282,12643	3,45369
263,82606	2,96154	263,82606	2,01059	263,82606	1,01077	275,76655	2,97097	296,50529	2,04164	296,50529	1,00816	285,16811	3,44833
266,61636	2,96236	266,61636	2,01321	266,61636	1,01089	278,80823	2,97121	296,7818	2,04174	296,7818	1,00816	288,20979	3,44311
269,40667	2,96316	269,40667	2,01594	269,40667	1,01099	281,84991	2,97108	297,05832	2,04184	297,05832	1,00816	291,25147	3,43805
272,19697	2,96392	272,19697	2,01881	272,19697	1,01109	284,89159	2,97056	297,33483	2,04194	297,33483	1,00816	294,29315	3,43313
274,98727	2,96465	274,98727	2,02181	274,98727	1,01119	287,93327	2,96957	297,61135	2,04204	297,61135	1,00816	297,33483	3,42837
277,77758	2,96534	277,77758	2,02494	277,77758	1,01127	290,97495	2,96807	297,88787	2,04214	297,88787	1,00816	297,61135	3,42794
280,56788	2,96599	280,56788	2,02821	280,56788	1,01135	294,01664	2,96601	298,16438	2,04223	298,16438	1,00815	297,88787	3,42751
283,35818	2,96661	283,35818	2,03161	283,35818	1,01143	297,05832	2,96332	298,4409	2,04232	298,4409	1,00815	298,4409	3,42667
286,14848	2,96719	286,14848	2,03516	286,14848	1,0115	298,16438	2,96217	298,71742	2,04241	298,71742	1,00815	298,71742	3,42625
288,93879	2,96772	288,93879	2,03886	288,93879	1,01156	298,4409	2,96187	298,99393	2,04249	298,99393	1,00815	298,99393	3,42583
291,72909	2,96822	291,72909	2,0427	291,72909	1,01163	298,71742	2,96157	299,27045	2,04258	299,27045	1,00814	299,27045	3,42541
294,51939	2,96866	294,51939	2,04669	294,51939	1,01169	299,54697	2,96061	299,54697	2,04266	299,54697	1,00814	299,54697	3,42499
297,3097	2,96907	297,3097	2,05084	297,3097	1,01174	299,82348	2,96028	299,82348	2,04273	299,82348	1,00813	299,82348	3,42458
300,1	2,96942	300,1	2,05514	300,1	1,0118	300,1	2,95994	300,1	2,04281	300,1	1,00813	300,1	3,42416

Таблица 151 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (0,17ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_I	Q_5	$Q(95\%, 5)$	x_i	n	\bar{x}	s^2	s	s	$s, \%$	$t(P, f)$	Δx	x_i	x_i
Рез-ты для 1 серии	0,000989	0,0000	0,14	0,42	0,64	0,000993	5	0,001	7,0037E-12	0,00000	0,000001	0,11938	2,78	0,00001	0,00000	0,74	0,33
	0,000990					0,000990											
	0,000991					0,000995											
	0,000993					0,000989											
	0,000995					0,000991											
Рез-ты для 2 серии	0,000990	0,0000	0,25	0,25		0,000990	5	0,00	5,6112E-13	0,00000	0,00000	0,03387	2,78	0,00000	0,00000	0,21	0,09
	0,000990					0,000990											
	0,000989					0,000989											
	0,000989					0,000989											
	0,000988					0,000988											
Рез-ты для 3 серии	0,000982	0,0000	0,32	0,56		0,000982	5	0,001	1,8193E-11	0,00000	0,00000	0,19325	2,78	0,00001	0,00001	1,20	0,54
	0,000986					0,000986											
	0,000987					0,000987											
	0,000987					0,000987											
	0,000994					0,000994											

Таблица 152 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (0,5 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,002641	0,0000	0,14	0,42	0,64	0,002641	5	0,003	5E-11	0,00001	3,16E-06	0,11938	2,78	0,00002	0,00001	0,74	0,33
	0,002643					0,002643											
	0,002646					0,002646											
	0,002651					0,002651											
	0,002658					0,002658											
Рез-ты для 2 серии	0,002644	0,0000	0,25	0,25		0,002644	5	0,00	2,4E-11	0,00000	2,19E-06	0,08289	2,78	0,00001	0,00001	0,52	0,23
	0,002643					0,002643											
	0,002651					0,002651											
	0,002640					0,002640											
	0,002639					0,002639											
Рез-ты для 3 серии	0,002634	0,0000	0,12	0,59		0,002634	5	0,003	7,13E-11	0,00001	3,78E-06	0,14303	2,78	0,00002	0,00001	0,89	0,40
	0,002636					0,002636											
	0,002638					0,002638											
	0,002643					0,002643											
	0,002655					0,002655											

Таблица 153 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (1 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,003773	0,0000	0,14	0,42	0,64	0,003773	5	0,004	1,02E-10	0,00001	0,000005	0,11938	2,78	0,00003	0,00001	0,74	0,33
	0,003776					0,003776											
	0,003780					0,003780											
	0,003787					0,003787											
	0,003798					0,003798											
Рез-ты для 2 серии	0,003772	0,0000	0,20	0,35		0,003772	5	0,00	5,2E-11	0,00001	0,000000	0,08534	2,78	0,00002	0,00001	0,53	0,24
	0,003775					0,003775											
	0,003777					0,003777											
	0,003784					0,003784											
	0,003790					0,003790											
Рез-ты для 3 серии	0,003763	0,0000	0,06	0,16		0,003763	5	0,004	1,72E-10	0,00001	0,000001	0,15539	2,78	0,00004	0,00002	0,97	0,43
	0,003765					0,003765											
	0,003768					0,003768											
	0,003786					0,003786											
	0,003791					0,003791											

Таблица 154 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (2 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,004716	0,0000	0,14	0,42	0,64	0,004716	5	0,005	1,59E-10	0,00001	0,000006	0,11938	2,78	0,00004	0,00002	0,74	0,33
	0,004720																
	0,004725																
	0,004734																
	0,004748																
Рез-ты для 2 серии	0,004713	0,0000	0,20	0,59		0,004713	5	0,00	7,02E-11	0,00001	0,000000	0,07934	2,78	0,00002	0,00001	0,49	0,22
	0,004718																
	0,004720																
	0,004722																
	0,004735																
Рез-ты для 3 серии	0,004709	0,0000	0,10	0,24		0,004709	5	0,005	1,04E-10	0,00001	0,000000	0,09651	2,78	0,00003	0,00001	0,60	0,27
	0,004711																
	0,004714																
	0,004726																
	0,004732																

Таблица 155 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (3 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,005588	0,0000	0,14	0,42	0,64	0,005588	5	0,006	2,24E-10	0,00001	0,000007	0,11938	2,78	0,00004	0,00002	0,74	0,33
	0,005593																
	0,005599																
	0,005610																
	0,005626																
Рез-ты для 2 серии	0,005570	0,0000	0,58	0,11		0,005570	5	0,01	9,79E-11	0,00001	0,000000	0,07923	2,78	0,00003	0,00001	0,49	0,22
	0,005584																
	0,005587																
	0,005593																
	0,005595																
Рез-ты для 3 серии	0,005564	0,0000	0,41	0,15		0,005564	5	0,006	5,13E-11	0,00001	0,000000	0,05747	2,78	0,00002	0,00001	0,36	0,16
	0,005571																
	0,005576																
	0,005579																
	0,005582																

Таблица 156 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (4 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (<i>коэффициент вариации</i>)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,006979	0,0000	0,14	0,42	0,64	0,006979	5	0,007	3,49E-10	0,00002	0,000008	0,11938	2,78	0,00005	0,00002	0,74	0,33
	0,006986																
	0,006993																
	0,007006																
	0,007026																
Рез-ты для 2 серии	0,006974	0,0000	0,25	0,25		0,006974	5	0,01	2,8E-11	0,00001	0,000000	0,03387	2,78	0,00001	0,00001	0,21	0,09
	0,006978																
	0,006981																
	0,006985																
	0,006988																
Рез-ты для 3 серии	0,006864	0,0002	0,50	0,45		0,006864	5	0,007	4,69E-09	0,00007	0,000003	0,43993	2,78	0,00019	0,00009	2,73	1,22
	0,006961																
	0,006968																
	0,006971																
	0,007058																

Таблица 157 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (12 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэффициент вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,009439	0,0001	0,14	0,42	0,64	0,009476	5	0,009	6,38E-10	0,00003	0,000011	0,11938	2,78	0,00007	0,00003	0,74	0,33
	0,009448					0,009448											
	0,009457					0,009503											
	0,009476					0,009439											
	0,009503					0,009457											
Рез-ты для 2 серии	0,009433	0,0000	0,22	0,56		0,009433	5	0,01	2,41E-10	0,00002	0,00001	0,07354	2,78	0,00004	0,00002	0,46	0,20
	0,009442					0,009442											
	0,009447					0,009447											
	0,009451					0,009451											
	0,009474					0,009474											
Рез-ты для 3 серии	0,009410	0,0001	0,14	0,17		0,009428	5	0,009	8,06E-10	0,00003	0,00001	0,13450	2,78	0,00008	0,00004	0,84	0,37
	0,009419					0,009464											
	0,009428					0,009419											
	0,009464					0,009475											
	0,009475					0,009410											

Таблица 158 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (16 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,009569	0,0001	0,14	0,42	0,64	0,009569	5	0,010	6,56E-10	0,00003	0,000011	0,11938	2,78	0,00007	0,00003	0,74	0,33
	0,009577					0,009577											
	0,009587					0,009587											
	0,009606					0,009606											
	0,009633					0,009633											
Рез-ты для 2 серии	0,009562	0,0000	0,25	0,25		0,009562	5	0,01	5,26E-11	0,00001	0,000000	0,03387	2,78	0,00002	0,00001	0,21	0,09
	0,009567					0,009567											
	0,009572					0,009572											
	0,009576					0,009576											
	0,009581					0,009581											
Рез-ты для 3 серии	0,009553	0,0000	0,32	0,55		0,009553	5	0,010	2,85E-10	0,00002	0,00001	0,07881	2,78	0,00005	0,00002	0,49	0,22
	0,009568					0,009568											
	0,009569					0,009569											
	0,009574					0,009574											
	0,009599					0,009599											

Таблица 159 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (0,17ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (без учета отброса)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,0009964	0,00	0,21	0,40	0,64	0,00099641	5	0,0010	3,4516E-12	0,00000	0,000001	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,0009974																
	0,0009983																
	0,0009993																
	0,0010012																
Рез-ты для 2 серии	0,0009952	0,00	0,25	0,25		0,00099516	5	0,0010	5,8525E-13	0,00000	0,000000	0,03435	2,78	0,00	0,00	0,21	0,10
	0,0009956																
	0,0009961																
	0,0009966																
	0,0009971																
Рез-ты для 3 серии	0,0009927	0,00	0,25	0,25		0,00099274	5	0,0010	5,8525E-13	0,00000	0,000000	0,03443	2,78	0,00	0,00	0,21	0,10
	0,0009932																
	0,0009937																
	0,0009942																
	0,0009947																

Таблица 160 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (0,5 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,002852	0,00	0,21	0,40	0,64	0,002852	5	0,0029	2,83E-11	0,00001	0,000002	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,002855					0,002855											
	0,002857					0,002857											
	0,00286					0,00286											
	0,002866					0,002866											
Рез-ты для 2 серии	0,00285	0,00	0,10	0,60		0,00285	5	0,0029	1,33E-10	0,00001	0,00001	0,18056	2,78	0,00	0,00	1,12	0,50
	0,002852					0,002852											
	0,002854					0,002854											
	0,002861					0,002861											
	0,002878					0,002878											
Рез-ты для 3 серии	0,002834	0,00	0,32	0,53		0,002834	5	0,0028	9,71E-11	0,00001	0,00000	0,15484	2,78	0,00	0,00	0,96	0,43
	0,002843					0,002843											
	0,002845					0,002845											
	0,002847					0,002847											
	0,002861					0,002861											

Таблица 161 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (1 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% от среднего значения)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_l	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,003802	0,00	0,21	0,40	0,64	0,003802	5	0,0038	5,02E-11	0,00001	0,000003	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,003806					0,003806											
	0,003809					0,003809											
	0,003813					0,003813											
	0,003820					0,003820											
Рез-ты для 2 серии	0,003758	0,00	0,27	0,58		0,003758	5	0,0038	2,93E-09	0,00005	0,00002	0,63449	2,78	0,00	0,00	3,94	1,76
	0,003797					0,003797											
	0,003803					0,003803											
	0,003819					0,003819											
	0,003904					0,003904											
Рез-ты для 3 серии	0,003755	0,00	0,19	0,18		0,003755	5	0,0038	7,29E-10	0,00003	0,00001	0,31877	2,78	0,00	0,00	1,98	0,89
	0,003767					0,003767											
	0,003793					0,003793											
	0,003808					0,003808											
	0,003820					0,003820											

Таблица 162 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (2 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,004506	0,00	0,21	0,40	0,64	0,004506	5	0,0045	7,06E-11	0,00001	0,000004	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,004510																
	0,004514																
	0,004519																
	0,004527																
Рез-ты для 2 серии	0,004500	0,00	0,25	0,25		0,004500	5	0,0045	1,2E-11	0,00000	0,00000	0,03435	2,78	0,00	0,00	0,21	0,10
	0,004502																
	0,004504																
	0,004506																
	0,004509																
Рез-ты для 3 серии	0,004489	0,00	0,25	0,25		0,004489	5	0,0045	1,2E-11	0,00000	0,00000	0,03443	2,78	0,00	0,00	0,21	0,10
	0,004491																
	0,004493																
	0,004496																
	0,004498																

Таблица 163 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (3 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэффициент вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,005132	0,00	0,21	0,40	0,64	0,005132	5	0,0051	9,16E-11	0,00001	0,000004	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,005137																
	0,005142																
	0,005147																
	0,005157																
Рез-ты для 2 серии	0,005123	0,00	0,16	0,62		0,005123	5	0,0051	1,67E-10	0,00001	0,00001	0,11238	2,78	0,00	0,00	0,70	0,31
	0,005128																
	0,005133																
	0,005136																
	0,005157																
Рез-ты для 3 серии	0,005113	0,00	0,06	0,61		0,005113	5	0,0051	3,28E-10	0,00002	0,00001	0,15793	2,78	0,00	0,00	0,98	0,44
	0,005116																
	0,005123																
	0,005131																
	0,005158																

Таблица 164 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (4 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,007330	0,00	0,21	0,40	0,64	0,007330	5	0,0073	1,87E-10	0,00001	0,000006	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,007337					0,007337											
	0,007344					0,007344											
	0,007351					0,007351											
	0,007365					0,007365											
Рез-ты для 2 серии	0,007321	0,00	0,13	0,01		0,007321	5	0,0073	6,53E-10	0,00003	0,00001	0,15552	2,78	0,00	0,00	0,97	0,43
	0,007328					0,007328											
	0,007341					0,007341											
	0,007374					0,007374											
	0,007375					0,007375											
Рез-ты для 3 серии	0,007306	0,00	0,10	0,37		0,007306	5	0,0073	9,84E-10	0,00003	0,00001	0,19126	2,78	0,00	0,00	1,19	0,53
	0,007313					0,007313											
	0,007317					0,007317											
	0,007353					0,007353											
	0,007380					0,007380											

Таблица 165 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (12 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,009315	0,00	0,21	0,40	0,64	0,009315	5	0,0093	3,02E-10	0,00002	0,000008	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,009324					0,009324											
	0,009333					0,009333											
	0,009342					0,009342											
	0,009360					0,009360											
Рез-ты для 2 серии	0,009303	0,00	0,25	0,25		0,009303	5	0,0093	5,11E-11	0,00001	0,000000	0,03435	2,78	0,00	0,00	0,21	0,10
	0,009307					0,009307											
	0,009312					0,009312											
	0,009317					0,009317											
	0,009321					0,009321											
Рез-ты для 3 серии	0,009285	0,00	0,11	0,23		0,009285	5	0,0093	1,41E-09	0,00004	0,000002	0,18004	2,78	0,00	0,00	1,12	0,50
	0,009294					0,009294											
	0,009348					0,009348											
	0,009350					0,009350											
	0,009369					0,009369											

Таблица 166 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (16 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	0,009445	0,00	0,21	0,40	0,64	0,009445	5	0,0095	3,1E-10	0,00002	0,000008	0,08321	2,78	0,00	0,000	0,52	0,23
	0,0094547					0,0094547											
	0,009463					0,009463											
	0,009473					0,009473											
	0,009491					0,009491											
Рез-ты для 2 серии	0,009433	0,00	0,20	0,59		0,009433	5	0,0095	2,91E-10	0,00002	0,000001	0,08066	2,78	0,00	0,00	0,50	0,22
	0,009442					0,009442											
	0,009447					0,009447											
	0,009452					0,009452											
	0,009479					0,009479											
Рез-ты для 3 серии	0,009429	0,00	0,48	0,08		0,009429	5	0,0095	7,01E-10	0,00003	0,000001	0,12506	2,78	0,00	0,00	0,78	0,35
	0,009460					0,009460											
	0,009472					0,009472											
	0,009490					0,009490											
	0,009495					0,009495											

Таблица 167 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50%(0,17ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования		Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (без учета выключенных)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_i	Q_5										$Q(95\%, 5)$	x_i		
Рез-ты для 1 серии	0,0009840	0,0000	0,37	0,07	0,64	0,0009840	5	0,001	4,0167E-11	0,00001	0,000003	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79	
	0,0009897																	
	0,0009935																	
	0,0009983																	
	0,0009993																	
Рез-ты для 2 серии	0,0009083	0,0001	0,07	0,07		0,0009083	5	0,00	3,0367E-09	0,00006	0,00002	2,53512	2,78	0,00	0,00	15,76	7,05	
	0,0009159																	
	0,0010045																	
	0,0010121																	
	0,0010198																	
Рез-ты для 3 серии	0,0009236	0,0001	0,07	0,03	0,0009313	5	0,001	3,4197E-09	0,00006	0,00003	2,63828	2,78	0,00	0,00	16,40	7,33		
	0,0009313																	
	0,0010274																	
	0,0010351																	
	0,0010389																	

Таблица 168 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50%(0,5 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,002786	0,0000	0,37	0,07	0,64	0,002786	5	0,003	3,22E-10	0,00002	0,000008	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79
	0,002802																
	0,002813																
	0,002827																
	0,002829																
Рез-ты для 2 серии	0,002655	0,0002	0,52	0,09		0,002655	5	0,00	8,84E-09	0,00009	0,00004	1,49837	2,78	0,00	0,00	9,31	4,17
	0,002776																
	0,002844																
	0,002866																
	0,002887																
Рез-ты для 3 серии	0,002631	0,0003	0,25	0,07		0,002631	5	0,003	1,98E-08	0,00014	0,00006	2,22889	2,78	0,00	0,00	13,86	6,20
	0,002709																
	0,002898																
	0,002920																
	0,002942																

Таблица 169 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50% (1 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,004161	0,0001	0,37	0,07	0,64	0,004161	5	0,004	7,18E-10	0,00003	0,000012	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79
	0,004184																
	0,004201																
	0,004221																
	0,004225																
Рез-ты для 2 серии	0,004112	0,0002	0,03	0,18		0,004112	5	0,00	7,4E-09	0,00009	0,00004	0,91448	2,78	0,00	0,00	5,68	2,54
	0,004118																
	0,004247																
	0,004263																
	0,004296																
Рез-ты для 3 серии	0,004093	0,0003	0,83	0,06		0,004093	5	0,004	1,38E-08	0,00012	0,00005	1,22153	2,78	0,00	0,00	7,59	3,40
	0,004328																
	0,004344																
	0,004360																
	0,004377																

Таблица 170 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50% (2 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата	
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$			Δx
Рез-ты для 1 серии	0,004798	0,0001	0,37	0,07	0,64	0,004798	5	0,005	9,55E-10	0,00003	0,000014	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79	
	0,004826																	0,004826
	0,004844																	0,004844
	0,004868																	0,004868
	0,004873																	0,004873
Рез-ты для 2 серии	0,004716	0,0003	0,12	0,15		0,004716	5	0,00	1,83E-08	0,00014	0,00006	1,24032	2,78	0,00	0,00	7,71	3,45	
	0,004754																	0,004754
	0,004935																	0,004935
	0,004972																	0,004972
	0,005018																	0,005018
Рез-ты для 3 серии	0,004947	0,0001	0,23	0,23		0,004947	5	0,005	1,07E-09	0,00003	0,00001	0,29332	2,78	0,00	0,00	1,82	0,82	
	0,004966																	0,004966
	0,004991																	0,004991
	0,005010																	0,005010
	0,005028																	0,005028

Таблица 171 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50% (3 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,005658	0,0001	0,37	0,07	0,64	0,005658	5	0,006	1,33E-09	0,00004	0,000016	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79
	0,005691																
	0,005713																
	0,005740																
	0,005746																
Рез-ты для 2 серии	0,005442	0,0004	0,61	0,10		0,005442	5	0,01	2,79E-08	0,00017	0,00007	1,30622	2,78	0,00	0,00	8,12	3,63
	0,005698																
	0,005776																
	0,005820																
	0,005864																
Рез-ты для 3 серии	0,005608	0,0003	0,48	0,06		0,005608	5	0,006	2,01E-08	0,00014	0,00006	1,08789	2,78	0,00	0,00	6,76	3,02
	0,005774																
	0,005886																
	0,005930																
	0,005952																

Таблица 172 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50% (4 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$		
Рез-ты для 1 серии	0,006829	0,0001	0,37	0,07	0,64	0,006829	5	0,007	1,93E-09	0,00004	0,000020	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79
	0,006868																
	0,006894																
	0,006928																
	0,006935																
Рез-ты для 2 серии	0,006897	0,0002	0,48	0,17		0,006897	5	0,01	3,44E-09	0,00006	0,00003	0,37545	2,78	0,00	0,00	2,33	1,04
	0,006970																
	0,006977																
	0,007024																
	0,007050																
Рез-ты для 3 серии	0,006830	0,0004	0,23	0,51	0,006830	5	0,007	1,74E-08	0,00013	0,00006	0,84649	2,78	0,00	0,00	5,26	2,35	
	0,006910																
	0,006956																
	0,007003																
	0,007183																

Таблица 173 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50% (12 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
			R	Q_1										$t(P, f)$	Δx		
Рез-ты для 1 серии	0,009010	0,0001	0,37	0,07	0,64	0,009010	5	0,009	3,37E-09	0,00006	0,000026	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79
	0,009062					0,009062											
	0,009097					0,009097											
	0,009141					0,009141											
	0,009151					0,009151											
Рез-ты для 2 серии	0,009033	0,0003	0,39	0,39		0,009033	5	0,01	9,57E-09	0,00010	0,00004	0,47717	2,78	0,00	0,00	2,97	1,33
	0,009138					0,009138											
	0,009168					0,009168											
	0,009198					0,009198											
	0,009303					0,009303											
Рез-ты для 3 серии	0,009013	0,0004	0,14	0,08		0,009013	5	0,009	3,78E-08	0,00019	0,00009	0,94272	2,78	0,00	0,00	5,86	2,62
	0,009073					0,009073											
	0,009178					0,009178											
	0,009408					0,009408											
	0,009443					0,009443											

Таблица 174 – Метрологические характеристики определения йода при высвобождении из мази Новокомб 50% (16 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата	
	x_i		R	Q_1										Q_5	$t(P, f)$			Δx
Рез-ты для 1 серии	0,009132	0,0001	0,37	0,07	0,64	0,009132	5	0,009	3,46E-09	0,00006	0,000026	0,28544	2,78	0,00	0,000	1,77	0,79	
	0,009185																	0,009185
	0,009220																	0,009220
	0,009265																	0,009265
	0,009275																	0,009275
Рез-ты для 2 серии	0,009193	0,0002	0,27	0,27		0,009193	5	0,01	8,38E-09	0,00009	0,00004	0,43963	2,78	0,00	0,00	2,73	1,22	
	0,009258																	0,009258
	0,009322																	0,009322
	0,009364																	0,009364
	0,009429																	0,009429
Рез-ты для 3 серии	0,009035	0,0003	0,50	0,02		0,009035	5	0,009	1,26E-08	0,00011	0,00005	0,54510	2,78	0,00	0,00	3,39	1,52	
	0,009171																	0,009171
	0,009242																	0,009242
	0,009300																	0,009300
	0,009306																	0,009306

Таблица 175 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (0,17ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.т.вариац.)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	4,0091	0,0288	0,43	0,35	0,64	4,0091	5	4,024	0,00010964	0,01047	0,004683	0,11638	2,78	0,02911	0,01302	0,72	0,32
	4,0214					4,0214											
	4,0223					4,0223											
	4,0279					4,0279											
	4,0379					4,0379											
Рез-ты для 2 серии	3,9957	0,0540	0,15	0,70		3,9957	5	4,01	0,00043998	0,02098	0,00938	0,23371	2,78	0,05831	0,02608	1,45	0,65
	4,0037					4,0037											
	4,0077					4,0077											
	4,0117					4,0117											
	4,0497					4,0497											
Рез-ты для 3 серии	3,9917	0,0650	0,16	0,29		3,9917	5	4,021	0,00069101	0,02629	0,01176	0,29235	2,78	0,07308	0,03268	1,82	0,81
	4,0024					4,0024											
	4,0177					4,0177											
	4,0376					4,0376											
	4,0567					4,0567											

Таблица 176 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (0,5 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% от среднего значения)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	3,7788	0,0487	0,23	0,61	0,64	3,7788	5	3,797	0,00034	0,01843	0,008241	0,21705	2,78	0,05123	0,02291	1,35	0,60
	3,7898					3,7898											
	3,7903					3,7903											
	3,7978					3,7978											
	3,8275					3,8275											
Рез-ты для 2 серии	3,7947	0,0072	0,25	0,25		3,7947	5	3,79	8,13E-06	0,00285	0,00127	0,03363	2,78	0,00793	0,00354	0,21	0,09
	3,7929					3,7929											
	3,7911					3,7911											
	3,7893					3,7893											
	3,7875					3,7875											
Рез-ты для 3 серии	3,7857	0,0072	0,25	0,25		3,7857	5	3,782	8,13E-06	0,00285	0,00127	0,03371	2,78	0,00793	0,00354	0,21	0,09
	3,7839					3,7839											
	3,7821					3,7821											
	3,7803					3,7803											
	3,7785					3,7785											

Таблица 177 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (1 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% абсолют. вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,8748	0,0310	0,25	0,22	0,64	6,8748	5	6,892	0,000164	0,01280	0,005725	0,08306	2,78	0,03559	0,01591	0,52	0,23
	6,8827					6,8827											
	6,8977					6,8977											
	6,8991					6,8991											
	6,9058					6,9058											
Рез-ты для 2 серии	6,8495	0,0243	0,25	0,25	0,64	6,8495	5	6,86	9,21E-05	0,00960	0,00429	0,06254	2,78	0,02667	0,01193	0,39	0,17
	6,8556					6,8556											
	6,8617					6,8617											
	6,8678					6,8678											
	6,8738					6,8738											
Рез-ты для 3 серии	6,8435	0,0243	0,25	0,25	0,64	6,8435	5	6,831	9,21E-05	0,00960	0,00429	0,06281	2,78	0,02667	0,01193	0,39	0,17
	6,8374					6,8374											
	6,8313					6,8313											
	6,8253					6,8253											
	6,8192					6,8192											

Таблица 178 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (2 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% от среднего значения)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,6764	0,2253	0,39	0,11	0,64	6,8676	5	6,817	0,008941	0,09456	0,042287	0,62029	2,78	0,26287	0,11756	3,86	1,72
	6,7643					6,7643											
	6,8676					6,6764											
	6,8760					6,9018											
	6,9018					6,8760											
Рез-ты для 2 серии	6,8504	0,0486	0,25	0,16		6,8504	5	6,88	0,00057	0,02388	0,01068	0,15526	2,78	0,06639	0,02969	0,97	0,43
	6,8625					6,8625											
	6,8747					6,8747											
	6,9068					6,9068											
	6,8990					6,8990											
Рез-ты для 3 серии	6,8754	0,0721	0,34	0,34		6,9111	5	6,911	0,00072	0,02683	0,01200	0,17363	2,78	0,07460	0,03336	1,08	0,48
	6,8997					6,9233											
	6,9111					6,8754											
	6,9233					6,9476											
	6,9476					6,8997											

Таблица 179 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (3 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% абсолют. вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,7694	0,0600	0,50	0,17	0,64	6,7694	5	6,805	0,000531	0,02305	0,010307	0,15145	2,78	0,06407	0,02865	0,94	0,42
	6,7994					6,7994											
	6,8099					6,8099											
	6,8194					6,8194											
	6,8294					6,8294											
Рез-ты для 2 серии	6,8068	0,0125	0,25	0,25		6,8068	5	6,81	2,42E-05	0,00492	0,00220	0,03231	2,78	0,01368	0,00612	0,20	0,09
	6,8099					6,8099											
	6,8131					6,8131											
	6,8162					6,8162											
	6,8193					6,8193											
Рез-ты для 3 серии	6,8224	0,0125	0,25	0,25	6,8224	5	6,829	2,42E-05	0,00492	0,00220	0,03224	2,78	0,01368	0,00612	0,20	0,09	
	6,8255				6,8255												
	6,8286				6,8286												
	6,8317				6,8317												
	6,8348				6,8348												

Таблица 180 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe₃O₄ 1% (4 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% от среднего значения)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,8977	0,0224	0,36	0,11	0,64	6,8977	5	6,910	8,41E-05	0,00917	0,004100	0,05934	2,78	0,02549	0,01140	0,37	0,16
	6,9057					6,9057											
	6,9077					6,9077											
	6,9177					6,9177											
	6,9201					6,9201											
Рез-ты для 2 серии	6,9142	0,0059	0,25	0,25		6,9142	5	6,92	5,49E-06	0,00234	0,00105	0,01515	2,78	0,00651	0,00291	0,09	0,04
	6,9157					6,9157											
	6,9172					6,9172											
	6,9187					6,9187											
	6,9202					6,9202											
Рез-ты для 3 серии	6,9216	0,0059	0,25	0,25	6,9216	5	6,925	5,49E-06	0,00234	0,00105	0,01513	2,78	0,00651	0,00291	0,09	0,04	
	6,9231				6,9231												
	6,9246				6,9246												
	6,9261				6,9261												
	6,9276				6,9276												

Таблица 181 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (0,17ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т. вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата	
			R	Q _t										Q _s	t (P, f)			Δx
	x _i	x _i				Q(95%, 5)	x _i	n	\bar{x}	s ²	s	s	s, %			x _i	x _i	
Рез-ты для 1 серии	4,3795	0,03	0,20	0,37	0,64	4,3865	5	4,3908	0,00011499	0,01072	0,004796	0,10922	2,78	0,03	0,013	0,68	0,30	
	4,3849																	4,4065
	4,3865																	4,3965
	4,3965																	4,3795
	4,4065																	4,3849
Рез-ты для 2 серии	4,3818	0,01	0,25	0,25		4,3818	5	4,3757	2,2801E-05	0,00478	0,00214	0,04880	2,78	0,01	0,01	0,30	0,14	
	4,3787					4,3787												
	4,3757					4,3757												
	4,3727					4,3727												
	4,3697					4,3697												
Рез-ты для 3 серии	4,3667	0,01	0,25	0,25		4,3667	5	4,3606	2,2801E-05	0,00478	0,00214	0,04897	2,78	0,01	0,01	0,30	0,14	
	4,3636					4,3636												
	4,3606					4,3606												
	4,3576					4,3576												
	4,3546					4,3546												

Таблица 182 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (0,5 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	4,0297	0,00	0,40	0,18	0,64	4,0327	5	4,0314	1,38E-06	0,00117	0,000525	0,01302	2,78	0,00	0,001	0,08	0,04
	4,0309					4,0317											
	4,0317					4,0297											
	4,0321					4,0309											
	4,0327					4,0321											
Рез-ты для 2 серии	4,0308	0,00	0,25	0,25		4,0308	5	4,0305	8,83E-08	0,00030	0,00013	0,00330	2,78	0,00	0,00	0,02	0,01
	4,0307					4,0307											
	4,0305					4,0305											
	4,0303					4,0303											
	4,0301					4,0301											
Рез-ты для 3 серии	4,0299	0,00	0,25	0,25		4,0299	5	4,0295	8,83E-08	0,00030	0,00013	0,00330	2,78	0,00	0,00	0,02	0,01
	4,0297					4,0297											
	4,0295					4,0295											
	4,0293					4,0293											
	4,0292					4,0292											

Таблица 183 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (1 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% от среднего значения)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата		
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5			$Q(95\%, 5)$	x_i
Рез-ты для 1 серии	6,8068	0,03	0,25	0,22	0,64	6,8374	5	6,8238	0,000161	0,01267	0,005668	0,08306	2,78	0,04	0,016	0,52	0,23		
	6,8145					6,8294												6,8307	6,8068
	6,8294					6,8307												6,8068	6,8058
	6,8307					6,8058												6,7998	6,7937
	6,8374					6,7937												6,7998	6,7877
Рез-ты для 2 серии	6,7817	0,02	0,25	0,25		6,8058	5	6,7937	9,03E-05	0,00950	0,00425	0,06254	2,78	0,03	0,01	0,39	0,17		
	6,7877					6,7998												6,7817	6,7757
	6,7937					6,7937												6,7817	6,7697
	6,7998					6,7877												6,7757	6,7637
	6,8058					6,7817												6,7697	6,7577
Рез-ты для 3 серии	6,7757	0,02	0,25	0,25		6,7757	5	6,7637	9,03E-05	0,00950	0,00425	0,06281	2,78	0,03	0,01	0,39	0,17		
	6,7697					6,7637												6,7577	6,7517
	6,7637					6,7577												6,7517	
	6,7577																		
	6,7517																		

Таблица 184 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (2 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,8911	0,02	0,50	0,05	0,64	6,9112	5	6,9047	7,3E-05	0,00854	0,003821	0,05534	2,78	0,02	0,011	0,34	0,15
	6,9012					6,9012											
	6,9094					6,8911											
	6,9102					6,9102											
	6,9112					6,9094											
Рез-ты для 2 серии	6,9063	0,00	0,25	0,25		6,9063	5	6,9074	7,29E-07	0,00085	0,00038	0,00553	2,78	0,00	0,00	0,03	0,02
	6,9068					6,9068											
	6,9074					6,9074											
	6,9079					6,9079											
	6,9084					6,9084											
Рез-ты для 3 серии	6,9090	0,00	0,25	0,25		6,9090	5	6,9101	7,29E-07	0,00085	0,00038	0,00553	2,78	0,00	0,00	0,03	0,02
	6,9095					6,9095											
	6,9101					6,9101											
	6,9106					6,9106											
	6,9111					6,9111											

Таблица 185 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (3 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	7,1076	0,01	0,22	0,34	0,64	7,1056	5	7,1037	1,29E-05	0,00359	0,001606	0,02261	2,78	0,01	0,004	0,14	0,06
	7,1056					7,1076											
	7,1050					7,0986											
	7,1016					7,1016											
	7,0986					7,1050											
Рез-ты для 2 серии	7,0986	0,00	0,25	0,25		7,1015	5	7,1000	1,34E-06	0,00116	0,00052	0,00730	2,78	0,00	0,00	0,05	0,02
	7,0993					7,1008											
	7,1000					7,1000											
	7,1008					7,0993											
	7,1015					7,0986											
Рез-ты для 3 серии	7,0949	0,00	0,25	0,25		7,0978	5	7,0964	1,34E-06	0,00116	0,00052	0,00730	2,78	0,00	0,00	0,05	0,02
	7,0956					7,0971											
	7,0964					7,0964											
	7,0971					7,0956											
	7,0978					7,0949											

Таблица 186 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази, содержащей наночастицы Fe@C 1% (4 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (% от среднего значения)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	7,1191	0,01	0,87	0,00	0,64	7,1191	5	7,1260	1,51E-05	0,00388	0,001735	0,02435	2,78	0,01	0,005	0,15	0,07
	7,1269					7,1269											
	7,1279					7,1279											
	7,1280					7,1280											
	7,1280					7,1280											
Рез-ты для 2 серии	7,1285	0,00	0,25	0,25		7,1285	5	7,1303	2,07E-06	0,00144	0,00064	0,00902	2,78	0,00	0,00	0,06	0,03
	7,1294					7,1294											
	7,1303					7,1303											
	7,1312					7,1312											
	7,1321					7,1321											
Рез-ты для 3 серии	7,1330	0,00	0,25	0,25		7,1330	5	7,1348	2,07E-06	0,00144	0,00064	0,00902	2,78	0,00	0,00	0,06	0,03
	7,1339					7,1339											
	7,1348					7,1348											
	7,1357					7,1357											
	7,1367					7,1367											

Таблица 187 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази Новокомб 50% (0,17ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования		Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф.-т. вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i	x_i	R	Q_t	Q_s										$Q(95\%, 5)$	x_i		
Рез-ты для 1 серии	4,0365	0,0025	0,52	0,20	0,64	4,0365	5	4,038	8,8266E-07	0,00094	0,000420	0,01041	2,78	0,00	0,001	0,06	0,03	
	4,0378					4,0378												
	4,0380					4,0380												
	4,0385					4,0385												
	4,0390					4,0390												
Рез-ты для 2 серии	4,0375	0,0022	0,16	0,15		4,0375	5	4,04	9,7791E-07	0,00099	0,00044	0,01095	2,78	0,00	0,00	0,07	0,03	
	4,0379					4,0379												
	4,0393					4,0393												
	4,0394					4,0394												
	4,0397					4,0397												
Рез-ты для 3 серии	4,0396	0,0010	0,25	0,25		4,0396	5	4,040	1,5209E-07	0,00039	0,00017	0,00432	2,78	0,00	0,00	0,03	0,01	
	4,0399					4,0399												
	4,0401					4,0401												
	4,0404					4,0404												
	4,0406					4,0406												

Таблица 188 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази Новокомб 50%(0,5 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (<i>коэффициент вариации</i>)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	5,0640	0,0021	0,07	0,13	0,64	5,0640	5	5,065	9,23E-07	0,00096	0,000430	0,00848	2,78	0,00	0,001	0,05	0,02
	5,0641					5,0641											
	5,0655					5,0655											
	5,0658					5,0658											
	5,0660					5,0660											
Рез-ты для 2 серии	5,0617	0,0020	0,25	0,25		5,0617	5	5,06	5,97E-07	0,00077	0,00035	0,00682	2,78	0,00	0,00	0,04	0,02
	5,0622					5,0622											
	5,0626					5,0626											
	5,0631					5,0631											
	5,0636					5,0636											
Рез-ты для 3 серии	5,0612	0,0020	0,25	0,25		5,0612	5	5,060	5,97E-07	0,00077	0,00035	0,00683	2,78	0,00	0,00	0,04	0,02
	5,0607					5,0607											
	5,0602					5,0602											
	5,0597					5,0597											
	5,0592					5,0592											

Таблица 189 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази Новокомб 50% (1 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэффициент вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,0342	0,0018	0,50	0,25	0,64	6,0342	5	6,035	4,43E-07	0,00067	0,000298	0,00493	2,78	0,00	0,001	0,03	0,01
	6,0351					6,0351											
	6,0352					6,0352											
	6,0356					6,0356											
	6,0360					6,0360											
Рез-ты для 2 серии	6,0341	0,0006	0,25	0,25		6,0341	5	6,03	6E-08	0,00024	0,00011	0,00181	2,78	0,00	0,00	0,01	0,01
	6,0343					6,0343											
	6,0345					6,0345											
	6,0346					6,0346											
	6,0348					6,0348											
Рез-ты для 3 серии	6,0334	0,0006	0,25	0,25		6,0334	5	6,034	6E-08	0,00024	0,00011	0,00182	2,78	0,00	0,00	0,01	0,01
	6,0335					6,0335											
	6,0337					6,0337											
	6,0338					6,0338											
	6,0340					6,0340											

Таблица 190 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази Новокомб 50% (2 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,2998	0,0565	0,14	0,19	0,64	6,2998	5	6,325	0,000615	0,02479	0,011088	0,17531	2,78	0,07	0,031	1,09	0,49
	6,3078					6,3078											
	6,3135					6,3135											
	6,3454					6,3454											
	6,3563					6,3563											
Рез-ты для 2 серии	6,2857	0,0335	0,19	0,42		6,2857	5	6,30	0,000166	0,01288	0,00576	0,09140	2,78	0,04	0,02	0,57	0,25
	6,2922					6,2922											
	6,2987					6,2987											
	6,3051					6,3051											
	6,3192					6,3192											
Рез-ты для 3 серии	6,2716	0,0686	0,19	0,50		6,2716	5	6,298	0,000702	0,02649	0,01185	0,18810	2,78	0,07	0,03	1,17	0,52
	6,2844					6,2844											
	6,2887					6,2887											
	6,3058					6,3058											
	6,3401					6,3401											

Таблица 191 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази Новокомб 50% (3 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,8590	0,0499	0,20	0,20	0,64	6,8590	5	6,883	0,000429	0,02071	0,009264	0,13459	2,78	0,06	0,026	0,84	0,37
	6,8689					6,8689											
	6,8789					6,8789											
	6,8989					6,8989											
	6,9089					6,9089											
Рез-ты для 2 серии	6,8830	0,0299	0,33	0,33		6,8830	5	6,87	0,000169	0,01302	0,00582	0,08473	2,78	0,04	0,02	0,53	0,24
	6,8730					6,8730											
	6,8830					6,8830											
	6,8630					6,8630											
	6,8530					6,8530											
Рез-ты для 3 серии	6,8624	0,0106	0,25	0,25		6,8624	5	6,857	1,76E-05	0,00419	0,00188	0,02734	2,78	0,01	0,01	0,17	0,08
	6,8597					6,8597											
	6,8571					6,8571											
	6,8544					6,8544											
	6,8518					6,8518											

Таблица 192 – Метрологические характеристики определения новокаина при высвобождении из мази Новокомб 50% (4 ч)

	первонач. значение отдельного результата выборки	Размах варьирования	Контрольные критерии		табличное значение контр. критерия	значение отдельного результата выборки после отброса ошибки	число параллельных определений с учетом отброса ошибки	среднее значение выборки	дисперсия	стандартное отклонение	стандартное отклонение среднего результата	относительное стандартное отклонение среднего результата (коэф-т вариации)	критерий Стьюдента	Доверительный интервал		относительная ошибка результата отдельного определения	относительная ошибка среднего результата
	x_i		x_i	R										Q_I	Q_5		
Рез-ты для 1 серии	6,9204	0,0298	0,42	0,03	0,64	6,9204	5	6,937	0,000155	0,01245	0,005567	0,08025	2,78	0,03	0,015	0,50	0,22
	6,9330					6,9330											
	6,9342					6,9342											
	6,9492					6,9492											
	6,9502					6,9502											
Рез-ты для 2 серии	6,9346	0,0134	0,20	0,20		6,9346	5	6,94	3,1E-05	0,00557	0,00249	0,03588	2,78	0,02	0,01	0,22	0,10
	6,9373					6,9373											
	6,9430					6,9430											
	6,9453					6,9453											
	6,9480					6,9480											
Рез-ты для 3 серии	6,9341	0,0120	0,10	0,13		6,9341	5	6,941	3,17E-05	0,00563	0,00252	0,03625	2,78	0,02	0,01	0,23	0,10
	6,9353					6,9353											
	6,9438					6,9438											
	6,9446					6,9446											
	6,9461					6,9461											

