



Оригинальная статья / Research article

Валидация аналитических методик контроля качества геля для реминерализации дентина

А. Л. Голованенко✉, Е. С. Березина, И. В. Алексеева, О. А. Олешко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Голованенко Анна Леонидовна. E-mail: annagolovanenko@yandex.ru

ORCID: А. Л. Голованенко – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Е. С. Березина – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>;
И. В. Алексеева – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; О. А. Олешко – <https://orcid.org/0000-0001-9211-0116>.

Статья поступила: 17.11.2023

Статья принята в печать: 15.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. В результате комплекса научно-экспериментальных исследований проведенных на кафедре фармацевтической технологии ПГФА разработан гель для реминерализации дентина с целью проведения медикаментозного лечения среднего и глубокого кариеса. В разработанном геле наравне с реминерализующим эффектом достигнуто антибактериальное действие необходимое при лечении кариеса дентина за счет введения хлоргексидина биглюконата (ХГБ). В предложенном составе одновременно содержатся основные реминерализующие ионы – кальция, фосфата и фторида в свободном активном состоянии. За счет этого обеспечивается существенное повышение их проникновения в дентин. В ходе подготовки нормативной документации на гель для лечения кариеса дентина проведена валидация методик, предназначенных для контроля качества действующих веществ.

Цель. Валидация методик испытания на подлинность и количественного определения действующих веществ в геле для реминерализации дентина.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели использовали активные фармацевтические субстанции фармакопейного качества. При разработке методик испытания на подлинность использованы фармакопейные и не фармакопейные реакции на определяемые катионы и анионы. Для количественного определения кальция хлорида использован комплексонометрический метод, способ обратного титрования, для калия фосфата двузамещенного ацидиметрический метод, для натрия фторида фотоэлектроколориметрический метод, для хлоргексидина биглюконата лаурилсульфатный метод. Объектами исследования являлись пять серийных образцов гелей.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований разработаны методики испытания на подлинность, установлено, что предложенные методики характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на модельных смесях, свободных от определяемого компонента, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент. Изучены валидационные характеристики методик количественного определения действующих веществ в геле, получены положительные результаты, предложенные методики могут быть использованы для включения в нормативную документацию на разработанный гель.

Заключение. При оценке валидационных характеристик предложенных методик установлено, что методики испытания на подлинность и количественного определения действующих веществ в геле являются специфичными, методики количественного определения характеризуются точностью и повторяемостью, линейной зависимостью в аналитической области $\pm 20\%$ от заявленного количества действующих веществ, что позволяет использовать их для достоверной оценки качества разработанного геля.

Ключевые слова: валидация, аналитические методики, дентин, гель, реминерализация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Л. Голованенко — сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования, написание текста. Е. С. Березина – статистическая обработка данных, концепция и дизайн исследования. О. А. Олешко, И. В. Алексеева – концепция и дизайн исследования.

Финансирование. Результаты работы получены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

Для цитирования: Голованенко А. Л., Березина Е. С., Алексеева И. В., Олешко О. А. Валидация аналитических методик контроля качества геля для реминерализации дентина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):96–103. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1656](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1656)

Validation of Analytical Methods for Quality Control of Gel for Dentin Remineralization

Anna L. Golovanenko✉, Elena S. Berezina, Irina V. Alekseeva, Olga A. Oleshko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Anna L. Golovanenko. E-mail: annagolovanenko@yandex.ru

ORCID: Anna L. Golovanenko – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Elena S. Berezina – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>;
Irina V. Alekseeva – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Olga A. Oleshko – <https://orcid.org/0000-0001-9211-0116>

Received: 17.11.2023

Revised: 15.12.2023

Published: 27.12.2023

© Голованенко А. Л., Березина Е. С., Алексеева И. В., Олешко О. А., 2023

© Golovanenko A. L., Berezina E. S., Alekseeva I. V., Oleshko O. A., 2023

Abstract

Introduction. As a result of a complex of scientific and experimental studies carried out at the Department of Pharmaceutical Technology of the State Pharmacy of Pharmaceuticals, a gel was developed for remineralization of dentin in order to carry out drug treatment of medium and deep caries. In the developed gel, along with the remineralizing effect, an antibacterial effect was achieved, which is necessary in the treatment of dentin caries due to the introduction of chlorhexidine bigluconate (CHB). The proposed composition simultaneously contains the main remineralizing ions – calcium, phosphate and fluoride in a free active state. Due to this, a significant increase in their penetration into the dentin is ensured. During the preparation of regulatory documentation for the gel for the treatment of dentine caries, validation of methods designed to control the quality of active substances was carried out.

Aim. Validation of methods for testing the authenticity and quantification of active substances in the gel for dentine remineralization.

Materials and methods. To achieve this goal, active pharmaceutical substances of pharmacopoeial quality are used. When developing test methods, pharmacopoeial and non-pharmacopoeial reactions to reacting cations and anions were used. For the quantitative determination of the chloride compound, the complexometric method, the back titration method is used, for potassium phosphate, the disubstituted acidimetric method, for sodium fluoride, the photoelectrocolorimetric method, for chlorhexidine bigluconate, the lauryl sulfate method. The objects of study were five serial samples of gels.

Results and discussion. As a result of the studies, methods of testing for authenticity were developed, it was found that the proposed methods are characterized by a negative analytical signal on model mixtures free of the analyte and placebo, and a positive analytical signal on model mixtures of various compositions containing the analyte. The validation characteristics of methods for the quantitative determination of active substances in the gel were studied, positive results were obtained, the proposed methods can be used for inclusion in the regulatory documentation for the developed gel.

Conclusion. When evaluating the validation characteristics of the proposed methods, it was found that the methods of testing for authenticity and quantitative determination of active substances in the gel are specific, the methods of quantitative determination are characterized by accuracy and repeatability, a linear dependence in the analytical region of $\pm 20\%$ of the declared amount of active substances, which allows them to be used for reliable assessment of the quality of the developed gel.

Keywords: validation, analytical techniques, dentin, gels, remineralization

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna L. Golovanenko – collection and processing of materials, research concept and design, writing a text. Elena S. Berezina – statistical data processing, research concept and design. Olga A. Oleshko, Irina V. Alekseeva – research concept and design.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

For citation: Golovanenko A. L., Berezina E. S., Alekseeva I. V., Oleshko O. A. Validation of analytical methods for quality control of gel for dentin remineralization. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):96–103. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1656](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1656)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность создания гелей представлена в большом количестве работ отечественных ученых. Характерные свойства гелей – одновременно твердого тела и жидкости – делают их одними из самых современных средств в практической медицине. Гели имеют простую технологию и комфортны в применении [1–11]. Стоматологические гели как твердое тело обладают способностью задерживаться на зубах, и как жидкость гели эффективны при аппликационном воздействии. Наиболее известными лекарственными препаратами (ЛП) для лечения кариеса дентина являются препараты, содержащие гидроксид кальция, так как, данные препараты имеют выраженное бактерицидное действие за счет высокого значения pH и обеспечивают образование вторичного дентина. Однако установлено, что под действием гидроксида кальция в дентине происходит избыточное отложение заместительного дентина, возможно возникновение облитерации пульпы, воспаление и гибель пульпы при

прямом покрытии за счет раздражающего действия. Препараты, содержащие гидроксид кальция, нельзя использовать в качестве материала для прокладки, так как они разрушаются дентинной жидкостью, что приводит к нарушению герметизма реставрации [12, 13]. В разработанном геле наравне с реминерализующим эффектом достигнуто антибактериальное действие необходимое при лечении кариеса дентина за счет введения хлоргексидина биглюконата (ХГБ). В предложенном составе одновременно содержатся основные реминерализующие ионы – кальция, фосфата и фторида в свободном активном состоянии. За счет этого обеспечивается существенное повышение их проникновения в дентин. Гель для реминерализации дентина рекомендован на первом этапе лечения глубокого кариеса для пломбирования кариозных полостей без лечебной подкладки, что может найти широкое применение в стоматологии [13]. Для подтверждения подлинности и количественного определения действующих веществ (ДВ) использовались химические и физико-химические методы, модифи-

цированные с учетом особенностей лекарственной формы (ЛФ)¹. Валидация аналитических методик проводилась в соответствии с ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик»².

Цель настоящего исследования – валидация методик испытания на подлинность и количественного определения ДВ в геле для реминерализации дентина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектами являлись пять серийных образцов гелей следующего состава (г): кальция хлорида 5,5, калия фосфата двузамещенного 7,4, натрия фторида 0,044, ХГБ 0,1, глицерина 10,0, метилцеллюлозы 4,0, воды очищенной до 100,0.

Для исследований использованы активные фармацевтические субстанции фармакопейного качества: кальция хлорид гексагидрат (ФС.2.2.0024.18 «Кальция хлорид гексагидрат», ОАО «Химический завод им. Л.Я. Карпова», Россия, серия 200920, срок хранения 3 года), калия фосфат двузамещенный (ФС 42-4297-79 «Калия фосфат двузамещенный», АО «ЛенРеактив», Россия, серия 101020, срок хранения 3 года), натрия фторид (ФС.2.2.0013 «Натрия фторид», ООО «АО РЕАХИМ», Россия, серия 201120, срок хранения 3 года); раствор хлоргексидина биглюконата 20%-й (ФС 001634-040417, «Хлоргексидина биглюконат», ООО «Аромасинтез», Россия, серия 300920, срок хранения 3 года); вспомогательные вещества, разрешенные к применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации: метилцеллюлоза (ФС.2.4.0017, АО «УЗПХ», Россия, серия 221220, срок хранения 3 года); глицерол (ФС.2.2.0006.15 «Глицерол», АО «Купавнареактив», Россия, серия 082020, срок хранения 3 года); вода очищенная (ФС.2.2.0020 «Вода очищенная»).

Для проведения испытаний на подлинность и количественного определения ДВ в гелях были использованы следующие реактивы: азотная кислота разведенная 16%-ая (азотная кислота разбавленная, х.ч., АО «БЕКТОН», Россия), аммиачный буферный раствор (аммиак водный, ч.д.а., ООО «Сигма Тек», Россия; аммоний хлористый, х.ч., АО «Купавнареактив», Россия), ализаринового красного С раствор 0,075%-й (ализариновый красный С(S), ч.д.а., АО «БЕКТОН», Россия), железа (III) хлорида раствор 3%-й (железа (III) хлорид, 6-водный, ч., АО «БЕКТОН»,

Россия), калия пироантимоната раствор (калий сульфиднокислый, 4-водный, ч.д.а., ООО «Химсервис», Россия), кислый раствор хлористого циркония 0,035%-й (цирконий хлорокись (IV), 8-водный, х.ч., АО «БЕКТОН», Россия), натрия кобальтинитрита раствор 10%-й (натрий гексанитрокобальтат (III), 0,5-водный, х.ч., АО «БЕКТОН», Россия), натрия эдетата раствор 0,05 М (стандарт-титр: соль динатриевая этилендиамин N,N',N'-тетрауксусной кислоты 2-водная (трилон Б) 0,1 моль/дм³ (0,1 н), ООО «Уральский завод химической продукции», Россия), серебра нитрата раствор 2%-й (серебро азотнокислое, х.ч., ООО «АльфаХим», Россия), танина раствор 0,1%-й (танин, ч., ООО «ВитаХим», Россия), уксусная кислота разведенная 30%-ая (уксусная кислота, х.ч., АО «БЕКТОН», Россия), хлористоводородной кислоты раствор 0,5 М (кислота соляная, х.ч., ООО «Нева-Реактив», Россия), натрия додецилсульфата раствор 0,005 М (натрия додецилсульфат, Ph.Eur., АО «БЕКТОН», Россия), аммония оксалата раствор 4%-й (аммоний щавелевокислый, 1-водный, ч.д.а., ООО «АО РЕАХИМ», Россия), хромовый темно-синий индикаторная смесь (хромовый темно-синий, ч.д.а., АО «БЕКТОН», Россия; натрий хлористый, х.ч., ООО «ХлоренХима», Россия), бромфенолового синего раствор 0,1%-й (бромфеноловый синий, ч.д.а., АО «БЕКТОН», Россия), метилового оранжевого раствор 0,1%-й (метилоранжевый, ч.д.а., ООО «АО РЕАХИМ», Россия), натрия хлорида насыщенный раствор (натрий хлористый, х.ч., ООО «ХлоренХима», Россия), магния сульфата раствор 0,05 М (магний сернокислый, 7 водный, ч.д.а., АО «ЛенРеактив»).

Для взятия навесок использовали аналитические весы HR-150AG (AND, Япония).

Методы

Гели изготовлены методом гомогенизации. Гомогенизацию полимерного раствора для гелей осуществляли погружной верхнеприводной лабораторной мешалкой RW 11 basic lab eqq (IKA, Германия).

Для оценки специфичности методик испытания на подлинность использовали модельные смеси известного состава: полный состав гелей, смеси с чередованием ДВ, гели плацебо. При апробации качественных реакций проводилась пробоподготовка: навеску геля 1,0 г растворяли в 20 мл воды очищенной и фильтровали через складчатый фильтр, полученный раствор использовали для проведения реакций. Для подтверждения подлинности ДВ использовались как фармакопейные, так и не фармакопейные реакции. Подлинность катиона кальция подтверждали реакцией осаждения раствором аммония оксалата, хлориды реакцией с раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты разведенной, ион калия реакцией с раствором натрия кобальтинитрита, фосфаты реакцией с раст-

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 14.11.2023.

² Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик». Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/validatsiya-analiticheskikh-metodov/> Ссылка активна на 14.11.2023.

вором серебра нитрата при $pH = 7$ (хлориды не мешают), ион натрия реакцией с раствором калия пироантимоната, фториды с цирконий ализариновым комплексом, основание хлоргексидина реакцией с раствором танина, остаток глюконовой кислоты реакцией с раствором железа(III) хлорида¹.

Для определения количественного содержания кальция хлорида использовали комплексонометрический метод. Предложен способ обратного титрования с соблюдением определенной последовательности добавления реактивов для предотвращения образования осадка кальция фосфата.

Методика: к 0,5 г геля прибавляют 10 мл (точно) натрия эдетата раствора 0,05 М, 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г хромового темно-синего (индикаторная смесь), тщательно перемешивают и титруют 0,05 М раствором магния сульфата от сине-фиолетовой окраски до красно-фиолетовой.

Параллельно проводят контрольный опыт. Количественное содержание калия фосфата двузамещенного определяли ацидиметрическим методом, по варианту вытеснения.

Методика: 2,0 г геля растворяют в 50 мл воды очищенной, прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида насыщенного, 2 капли метилового оранжевого раствора 0,1%-го и титруют раствором хлористоводородной кислоты 0,5 М до розового окрашивания.

Для определения количественного содержания натрия фторида использовали фотоэлектроколориметрический метод (фотометр КФК-3, АО «ЗОМЗ», Россия), с применением реакции с цирконий-ализариновым комплексом, расчет проводили по рабочему стандартному образцу².

Методика: 1,0 г геля помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 20 мл воды очищенной, 5 мл (точный объем) 0,05 М раствора натрия эдетата (для связывания ионов кальция), 5 мл аммиачного буферного раствора, тщательно перемешивают, прибавляют по 10 мл (точный объем) раствора ализаринового красного С и раствора кислого хлористого цирконила, доводят объем водой очищенной до метки. Раствор перемешивают и выдерживают в течение 30 минут. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 520 нм, в кювете с толщиной слоя 20 мм, раствор сравнения вода очищенная. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца, приготовленного аналогичным образом.

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. ОФС.1.2.2.0001 «Общие реакции на подлинность». Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia15>. Ссылка активна на 14.11.2023.

² Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. ОФС.1.2.1.1.0012.18. «Фотометрия». Доступно по: <https://femb.ru/record/pharmacopoea14>. Ссылка активна на 14.11.2023.

Для количественного определения ХГБ в геле использовали лаурилсульфатный метод, который основан на образовании труднорастворимых лаурилсульфатов органических соединений, содержащих основной атом азота и имеющих величину молярной массы более 200.

Методика: 2,0 г геля растворяют в 50 мл воды очищенной, прибавляют 3 мл уксусной кислоты разведенной, раствор должен быть прозрачным, прибавляют 5 капель раствора бромфенолового синего 0,1%-го и титруют 0,005 М раствором натрия додецилсульфата (лаурилсульфата натрия) до перехода окраски от зеленой через сине-зеленую до светло-зеленой [14].

Результаты исследований обработаны в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний»³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке специфичности методик испытания на подлинность, в результате проведенных исследований установлено, что предложенные методики характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на плацебо и модельных смесях, свободных от определяемых ДВ, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент.

Специфичность методик количественного определения ДВ оценивалась на модельных смесях различного состава с чередованием ДВ. Получены следующие результаты: доверительные интервалы для кальция хлорида $5,462 \pm 0,0743$, для калия фосфата двузамещенного $7,347 \pm 0,1238$, для натрия фторида $0,044 \pm 0,0016$, для ХГБ $0,100 \pm 0,0015$. Значения, принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов, что свидетельствует о соответствии критериям приемлемости. Линейная зависимость исследована в диапазоне концентраций от 80 до 120 % ДВ от заявленного количества. Было приготовлено 5 модельных образцов с содержанием ДВ 80, 90, 100, 110 и 120 % от заявленного количества. Полученные результаты обработаны в виде графика зависимости расхода титранта – для титриметрических методов и оптической плотности – для фотоэлектроколориметрического метода, от количества определяемых ДВ.

На рисунке 1 представлен график зависимости расхода титранта от количества кальция хлорида в модельных образцах при определении комплексонометрическим методом, способом обратного титрования. Так как использован способ обратного титро-

³ Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний». М., 2023; Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia15>. Ссылка активна на 14.11.2023.

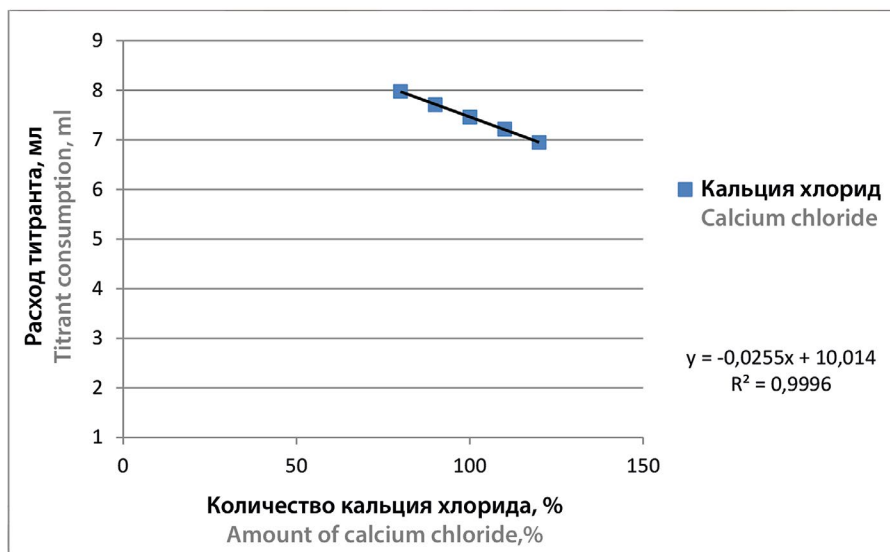


Рисунок 1. Зависимость расхода титранта (мл) от количества кальция хлорида в модельных смесях (в диапазоне от 80 до 120 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения

Figure 1. Dependence of titrant consumption (ml) on the amount of calcium chloride in model mixtures (in the range from 80 to 120 % of the declared content) according to the results of titrimetric determination

вания, угловой коэффициент имеет отрицательное значение $b = -0,0255$, свободный член $a = 10,014$, коэффициент корреляции $r = 0,9996$.

На рисунке 2 представлен график зависимости расхода титранта от количества калия фосфата двузамещенного в модельных образцах при определении ацидиметрическим методом. Угловой коэффициент $b = 0,013$, свободный член $a = 0$, коэффициент корреляции $r = 1,0000$.

На рисунке 3 представлен график зависимости оптической плотности от количества натрия фторида в модельных образцах при определении фотоэлектроколориметрическим методом. Наблюдает-

ся обратная зависимость оптической плотности от количества натрия фторида, так как в основе методики лежит реакция разрушения окрашенного цирконилаланинового комплекса фторид ионами. Угловой коэффициент имеет отрицательное значение $b = -0,0008$, свободный член $a = 0,2216$, коэффициент корреляции $r = 0,9982$.

На рисунке 4 представлен график зависимости расхода титранта от количества хлоргексидина биглюконата в модельных образцах при определении лаурилсульфатным методом. Угловой коэффициент $b = 0,0114$, свободный член $a = 0,27$, коэффициент корреляции $r = 0,9997$.

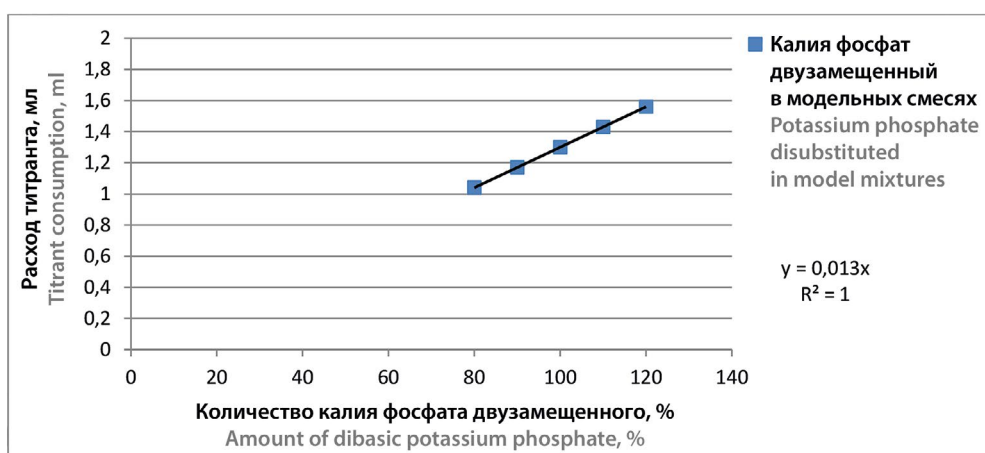


Рисунок 2. Зависимость расхода титранта (мл) от количества калия фосфата в модельных смесях (в диапазоне от 80 до 120 % от заявленного содержания) по результатам ацидиметрического определения

Figure 2. Dependence of titrant consumption (ml) on the amount of potassium phosphate in model mixtures (in the range from 80 to 120 % of the declared content) according to the results of acidimetric determination

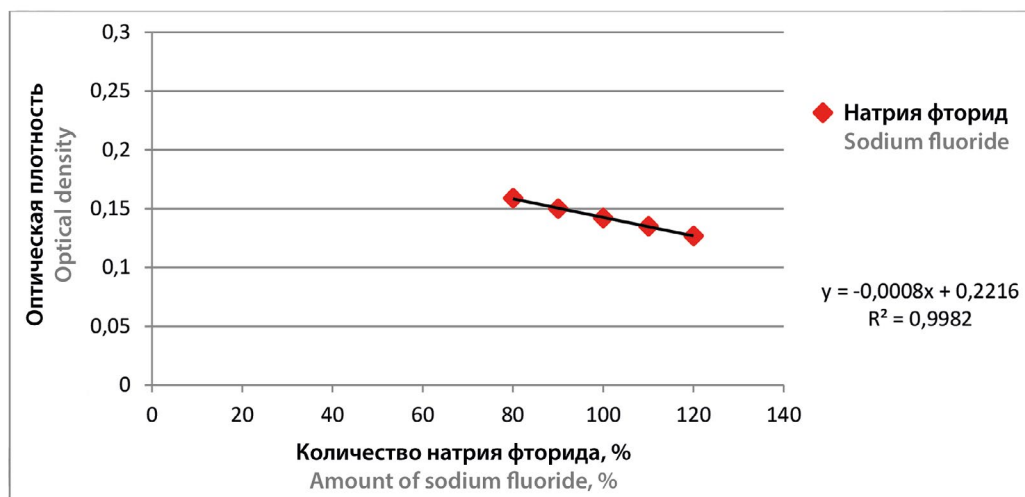


Рисунок 3. Зависимость оптической плотности от количества натрия фторида в модельных смесях (в диапазоне от 80 до 120 % от заявленного содержания) по результатам фотоэлектроколориметрического определения

Figure 3. Dependence of optical density on the amount of sodium fluoride in model mixtures (in the range from 80 to 120 % of the declared content) according to the results of photoelectrocolorimetric determination

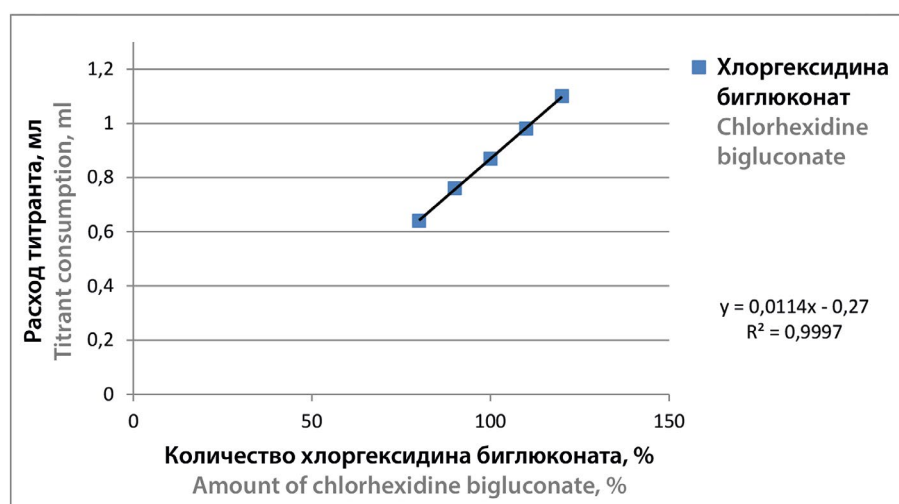


Рисунок 4. Зависимость расхода титранта (мл) от количества хлоргексидина биглюконата в модельных смесях (в диапазоне от 80 до 120 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения лаурилсульфатом натрия

Figure 4. Dependence of titrant consumption (ml) on the amount chlorhexidine bigluconate in model mixtures (in the range from 80 to 120 % of the declared content) according to the results of titrimetric determination sodium lauryl sulfate

Диапазон концентраций от 80 до 120 % от заявленного количества ДВ можно определить, как аналитическую область разработанных методик. Правильность методик оценивалась по результатам анализа модельных смесей 5 аналитических концентраций в интервале от 80 до 120 % от заявленного состава. Отношение «найденно:введено» находится в интервале от 97 до 102 %. Систематическая погрешность статистически неотличима от нуля. Полученные результаты свидетельствует об удовлетворительной правильности методик.

Результаты количественного определения ДВ в пяти серийных образцах геля представлены в таблице 1. Содержание ДВ приведено на 100,0 г геля.

Содержание в геле кальция хлорида должно находиться в пределах [5,34–5,66] г, калия фосфата двузамещенного [7,18–7,62] г и натрия фторида [0,037–0,051] г, ХГБ [0,090–0,11] г на массу геля 100,00 г. По величинам стандартного отклонения и доверительному интервалу, можно сделать заключение об удовлетворительной прецизионности (повторяемости) предложенных методик под влиянием внутрилабораторных вариаций.

Таблица 1. Результаты количественного определения ДВ в геле
Table 1. The results of the quantitative determination of AI in the gel

Действующие вещества Active ingredient	Серия Series	Метрологические характеристики Metrological characteristics					
		Результат отдельного определения X, г Result of a single definition X, g	Среднее значение результатов определений $\bar{X}$, г Average value of the results of determinations $\bar{X}$, g	Стандартное отклонение среднего результата S, г Standard deviation of the mean S, g	Доверительный интервал среднего результата $\Delta\bar{X}$ Confidence interval of the mean result $\Delta\bar{X}$	Относительная ошибка отдельного результата ϵ , % Relative error of a single result ϵ , %	Относительная ошибка среднего результата $\bar{\epsilon}$, % Relative error of the mean $\bar{\epsilon}$, %
Кальция хлорид Calcium chloride	1	5,511	5,492	0,01996	0,02500	1,01	0,46
	2	5,498				1,01	
	3	5,463				1,02	
	4	5,508				1,01	
	5	5,482				1,01	
Калия фосфат двузамещенный Potassium phosphatedisubstituted	1	7,401	7,400	0,02540	0,03160	1,19	0,43
	2	7,442				1,18	
	3	7,398				1,19	
	4	7,379				1,19	
	5	7,381				1,19	
Натрия фторид Sodium fluoride	1	0,046	0,044	0,00158	0,00196	9,55	4,45
	2	0,044				9,98	
	3	0,042				10,46	
	4	0,045				9,76	
	5	0,043				10,21	
Хлоргексидина биглюконат Chlorhexidine bigluconate	1	0,100	0,099	0,00278	0,00346	7,73	3,49
	2	0,098				7,89	
	3	0,095				8,16	
	4	0,101				7,65	
	5	0,099				7,81	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований изучены валидационные характеристики методик анализа геля для реминерализации дентина по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» ДВ. Валидированные методики апробированы в Региональном испытательном центре «Фарматест» Пермской государственной фармацевтической академии и в условиях аптеки МСЧ № 140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА (г. Пермь). Установлено, что разработанные методики специфичны, имеют линейную зависимость в аналитической области $\pm 20\%$ от заявленного количества ДВ, удовлетворительную правильность, повторяемость. Валидированные методики использованы при стандартизации геля по показателям «Подлинность» и «Количественное определение», при хранении методом долгосрочных испытаний стабильности, включены в проект ФС и Методические указания по изготовлению и контролю качества геля в условиях аптечных организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахрушина Е. О., Анурова М. Н., Демина Н. Б., Иванников Г. Ю. Перспективы и основные аспекты разработки гелей для приема внутрь. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;9(53):26–32. DOI:10.30906/0023-1134-2019-53-9-26-32.

2. Голованенко А. Л., Алексеева И. В., Березина Е. С., Флисюк Е. В., Ногаева У. В., Титович И. А. Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):194–200. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-194-200.

3. Филатова А. В., Тураев А. С., Выпова Н. Л. Местноанестезирующая активность и острая токсичность комбинированного геля в эксперименте. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;3(55):48–51. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-48-51.

4. Филатова А. В., Тураев А. С., Выпова Н. Л. Разработка состава, противовоспалительная и противоаллергическая активность геля «Флудигель». *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;8(54):29–34. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-29-34.

5. Филатова А. В., Тураев А. С., Джурабаев Д. Т., Азимова Л. Б. Стабильность комбинированного противоаллергического геля «Флудигель». *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;11(54):53–56. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-11-53-56.

6. Загорюлько Е. Ю., Караваева А. С. Подходы к выбору вспомогательных веществ для геля стоматологического с цетилпириди-

- ния хлоридом. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):54–63. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63
7. Майорова А. В., Сысуюв Б. Б., Иванкова Ю. О., Ханалиева И. А. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5):260–270. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270.
 8. Ольшанникова С. С., Холявка М. Г., Артюхов В. Г. Разработка методики включения фицина в гель на основе пищевого хитозана и сукцината хитозана. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;10(54):52–55. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-52-55.
 9. Султанова Э. М., Орипова М. Ж., Ощепкова Ю. И., Салихов Ш. И. Гелеобразная композиция на основе хитозана и мегосина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;5(54):43–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-43-46.
 10. Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Степанова О. И., Воробьев А. Н. Разработка состава и технология геля с твердой дисперсией нитрофурала. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;10(53):55–58. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-43-46.
 11. Шигабиева Ю. А., Богданова С. А., Заляллютдинова Л. Н., Галямеддинов Ю. Г., Гараев Р. С. Разработка фотопротективных гелей с ксимедоном и амфифильными компонентами. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;7(53):37–40. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-7-37-40.
 12. Голованенко А. Л. Использование комбинированных лекарственных паст для лечения кариеса дентина. *Стоматология для всех*. 2016;3:6–11.
 13. Леонова Л. Е., Першина Р. Г., Голованенко А. Л., Павлова Г. А., Березина Е. С. Средство для лечения кариеса дентина. Патент РФ № 2560680. 17.06.2014.
 14. Чекрышкина Л. А., Эвич Н. И., Березина Е. С., Киселева А. А. Анализ растворов хлоргексидина биглюконата в условиях аптеки. Новая аптека. Эффективное управление. 2009;3:49–51.
 9. Sultanova E. M., Oripova M. Zh., Oshchepkova Yu. I., Salikhov Sh. I. Gel-like composition based on chitosan and megosin. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2020;5(54):43–46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-43-46.
 10. Belyatskaya A. V., Kashlikova I. M., Krasnyuk I. I. (Jr.), Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Vorobyov A. N. Development of the composition and technology of a gel with a solid dispersion of nitrofurazone. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2019;10(53):55–58. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-43-46.
 11. Shigabieva Yu. A., Bogdanova S. A., Zalyalyutdinova L. N., Galyametdinov Yu. G., Garayev R. S. Development of photoprotective gels with xymedon and amphiphilic components. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2019;7(53):37–40. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-7-37-40.
 12. Golovanenko A. L. The use of combined medicinal pastes for the treatment of dentine caries. *Stomatology for everyone*. 2016;3:6–11. (In Russ.)
 13. Leonova L. E., Pershina R. G., Golovanenko A. L., Pavlova G. A., Berezina E. S. Medicine for the treatment of dentin caries. Patent № 2560680. 06.17.2014. (In Russ.)
 14. Chekryshkina L. A., Evich N. I., Berezina E. S., Kiseleva A. A. Analysis of solutions of chlorhexidine bigluconate in a pharmacy. *New Pharmacy. Effective management*. 2009;3:49–51. (In Russ.)

REFERENCES

1. Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Demina N. B., Ivannikov G. Yu. Prospects and main aspects of the development of gels for oral administration. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-26-32.
2. Golovanenko A. L., Alekseeva I. V., Berezina E. S., Flisyuk E. V., Nogaeva U. V., Titovich I. A. Research on the creation of dental gel with acycol. *Drug development & registration*. 2022;11(4):194–200. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-194-200.
3. Filatova A. V., Turaev A. S., Vypova N. L. Local anesthetic activity and acute toxicity of a combined gel in an experiment. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2021;3(55):48–51. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-48-51.
4. Filatova A. V., Turaev A. S., Vypova N. L. Development of the composition, anti-inflammatory and antiallergic activity of the Fludigel gel. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2020;8(54):29–34. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-29-34.
5. Filatova A. V., Turaev A. S., Djurabaev D. T., Azimova L. B. Studying the Stability of a Combined Anti-Allergic Gel Composition (Fludigel). *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2020;11(54):53–56. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-11-53-56.
6. Zagorulko E. Yu., Karavaeva A. S. Approaches to the selection of excipients for dental gel with cetylpyridinium chloride. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):54–63. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63.
7. Mayorova A. V., Sysuev B. B., Ivankova J. O., Hanaliev I. A. Collagenases in medical practice: modern collagenase-based preparations and prospects for their improvement. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5):260–270. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270.
8. Olshannikova S. S., Kholyavka M. G., Artyukhov V. G. Development of a method for incorporating ficin into a gel based on food-grade chitosan and chitosan succinate. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2020;10(54):52–55. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-52-55.