

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему **«ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ  
КОМБІНАЦІЇ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРИЮ ТА ЛІДОКАЇНУ  
ГІДРОХЛОРИДУ У РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу,  
групи 1081А

напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальності 226 «Фармація, промислова  
фармація»

освітньої програми «Фармація»

Філюк Віталія Анатоліївна

Керівники: завідувачка кафедри,  
кандидатка хімічних наук,

доцентка Зайцева Галина Миколаївна

Рецензент: докторка біологічних наук,  
професорка Мінарченко Валентина Миколаївна

**Київ – 2026**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	6
1.1. Фармацевтичні аспекти застосування нестероїдних протизапальних засобів та місцевих анестетиків у складі комбінованих рідких лікарських форм.....	6
1.2. Особливості та вимоги до аналітичного контролю комбінованих рідких лікарських засобів .....	11
1.3 Аналітичні методи, що застосовуються для аналізу комбінованих рідких лікарських форм .....	13
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	16
2.1. Вибір об'єкту дослідження .....	16
2.2. Матеріали та методи дослідження .....	19
2.3. Методики дослідження.....	21
2.3.1. Методи ідентифікації лідокаїну гідрохлориду.....	23
2.3.2. Методи ідентифікації диклофенаку натрію.....	23
2.3.3. Методи ідентифікації комбінації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду.....	26
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	33
3.1 Порівняльний аналіз валідаційних характеристик методик одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах .....	34
3.2 Порівняльний аналіз методів одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах .....	36
3.3. Переваги та обмеження методів одночасної ідентифікації а диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах.....	38
ВИСНОВКИ.....	411
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	42
ДОДАТОК .....	47
SUMMARY .....	48

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ**

ХМПРП – хворобомодифікувальний протиревматичний препарат

ФНС – функціональна недостатність суглобів

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДФУ – Державна фармакопея України

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ВЕРХ (HPLC) – високоефективна рідина хроматографія

RSD – коефіцієнт варіації

ICH – міжнародна рада з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Аналіз комбінованих рідких лікарських засобів характеризується підвищеною аналітичною складністю, що зумовлено наявністю кількох активних фармацевтичних інгредієнтів з різними фізико-хімічними властивостями, а також допоміжних речовин, які можуть впливати на результати визначення. Основними особливостями такого аналізу є необхідність одночасного забезпечення селективності та чутливості методики щодо кожного компонента, подолання можливого перекривання спектрів або сигналів, а також мінімізація матричних ефектів розчинника й ексципієнтів. Важливу роль відіграє коректний вибір аналітичного методу та умов аналізу (рухомої фази, довжини хвилі детекції, типу детектора), що забезпечують адекватне розділення та точне кількісне визначення компонентів.

*Мета роботи* полягає у проведенні порівняльного аналізу методів одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду з подальшою оптимізацією підходів до контролю їх якості у рідких лікарських формах.

*Завдання:*

1) Проаналізувати чинні монографії Державної Фармакопеї України та наукові публікації щодо методів ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду.

2) Провести порівняльний аналіз рекомендованих аналітичних методик та визначити їх переваги й обмеження для одночасної ідентифікації цих речовин у рідких лікарських формах.

3) Обґрунтувати вибір оптимального методу для одночасного визначення диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах з урахуванням критеріїв точності, селективності та відтворюваності.

*Методи дослідження* включали бібліографічний аналіз, аналітико-порівняльний метод, метод узагальнення та логічний аналіз.

*Наукова новизна та значення отриманих результатів* полягають у комплексному дослідженні та порівнянні доступних аналітичних підходів до ідентифікації комбінації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду. Результати роботи можуть бути використані для подальшого впровадження оптимізованого методу у практику рутинного контролю якості у центральних лабораторіях контролю лікарських засобів, а також у науково-дослідних установах.

*Апробація результатів дослідження:* за результатами роботи було опубліковано 1 тезу у збірнику 12-тої Міжнародної науково-практичної конференції “Global trends in science and education”, 15-17 грудня 2025 року, Київ, Україна (Додаток 1).

*Публікації:* Філюк В. А., Порівняльний аналіз методів ідентифікації комбінації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах // Тези доповідей 12-тої Міжнародної науково-практичної конференції “Global trends in science and education”, 15-17 грудня 2025 року, Київ, Україна. С.286-289.

*Структура роботи:* кваліфікаційна робота викладена на 51 сторінці друкованого тексту, містить 4 рисунки, 3 таблиці і складається з вступу, трьох розділів, списку використаних джерел (42 джерел), 1 додатку та анотації.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### **1.1 Фармацевтичні аспекти застосування нестероїдних протизапальних засобів та місцевих анестетиків у складі комбінованих рідких лікарських форм**

*Захворювання опорно-рухового апарату як об'єкт фармацевтичного забезпечення.* Широке поширення захворювань опорно-рухового апарату, що проявляються гострим або тривалим больовим синдромом, зумовлює необхідність застосування швидкодіючих та ефективних терапевтичних стратегій.

Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту ґрунтуються на низці ключових принципів, серед яких провідне значення має раціональне поєднання фармакологічних та нефармакологічних методів. Основу терапії становлять хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, нестероїдні протизапальні засоби та глюкокортикоїди, які доповнюються фізіотерапією, працетерапією та психологічною підтримкою [1].

Базисна терапія передбачає обов'язкове застосування препаратів із групи хворобомодифікуючих засобів (ХМАРП). Розрізняють "синтетичні (не біологічні)" і "біологічні" ХМАРП. До синтетичних ХМАРП належать: метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, хлорохін.

Глюкокортикостероїди забезпечують швидке зменшення проявів суглобового запалення та уповільнюють руйнування суглобів, тому їх нерідко призначають на ранніх етапах хвороби – до того часу, поки базисні хворобомодифікуючі препарати ще не проявили ефект, – а також під час загострень. Враховуючи значну кількість можливих побічних реакцій, дозу стероїдів необхідно максимально швидко знижувати та обмежувати тривалість їх застосування. За потреби препарати цієї групи можуть вводитися безпосередньо в уражений суглоб (наприклад, преднізолон або метилпреднізолон).

Нестероїдні протизапальні засоби допомагають зменшити біль і скутість у суглобах, проте не впливають на перебіг та прогресування захворювання, тому використовуються лише як допоміжні симптоматичні ліки. Ці препарати також можуть спричиняти значні побічні ефекти, включно з ризиком шлунково-кишкових кровотеч, порушенням функції нирок і підвищеною ймовірністю серцево-судинних ускладнень. Важливо не комбінувати кілька препаратів із цієї групи одночасно та не перевищувати рекомендованих доз. До найчастіше застосовуваних належать диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, напроксен та німесулід [2].

*Основні фармакотерапевтичні підходи при ревматоїдному артриті.* З метою стандартизації ведення пацієнтів були розроблені рекомендації щодо застосування синтетичних і біологічних хворобомодифікуючих препаратів та глюкокортикоїдів, які регулярно оновлюються [1].

Оновлені європейські рекомендації з ведення ревматоїдного артриту визначають необхідність негайного початку базисної терапії після встановлення діагнозу та формулюють чіткі критерії оцінки ефективності лікування. Основною терапевтичною метою є досягнення стійкої ремісії або низької активності, що передбачає регулярний моніторинг стану пацієнта. Препаратом першої лінії залишається метотрексат у рекомендованих дозах; при його непереносимості можуть застосовуватися лефлуномід або сульфасалазин. Глюкокортикоїди призначаються короткочасно як засоби для швидкого контролю запалення, переважно у вигляді терапії-містка, з поступовим зниженням дози до повної відміни при стабілізації стану пацієнта.

Після досягнення стійкої ремісії можливе поступове зниження дози біологічних чи таргетних препаратів, насамперед у пацієнтів, які не отримують глюкокортикоїдів. За сприятливих умов також допускається обережне зниження дози традиційних синтетичних хворобомодифікуючих засобів. Поряд із фармакотерапією значну роль відіграють фізіотерапія, кінезитерапія, навчання

пацієнтів методам самомасажу, корекції харчування й формуванню збалансованого режиму активності та відпочинку [1].

*Нестероїдні протизапальні засоби у фармацевтичній практиці.* Найчастіше нестероїдні протизапальні препарати застосовують для контролю больового синдрому, який супроводжує гострі стани, травми та хронічні захворювання, істотно знижуючи якість життя та функціональну активність пацієнтів. Оскільки усунення болю є одним із ключових завдань медичної практики, НПЗП посідають провідне місце серед засобів симптоматичної терапії завдяки добре вивченому механізму дії, доведеній ефективності, зручності у використанні та широкій доступності. У низці хронічних ревматичних патологій вони виступають не лише симптоматичними, але й патогенетичними засобами, поєднуючи знеболювальний ефект зі здатністю сповільнювати структурні зміни та прогресування хвороби.

НПЗП поділяють на селективні та неселективні інгібітори циклооксигенази залежно від того, наскільки вибірково вони пригнічують ізоформи ферменту ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Ступінь селективності визначають за коефіцієнтом інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2: понад 5 – селективні інгібітори ЦОГ-2, понад 50 – високоселективні. До традиційних неселективних засобів належать диклофенак, індометацин, ібупрофен, кеторолак, кетопрофен, напроксен. Серед селективних інгібіторів ЦОГ-2, які менш впливають на ЦОГ-1, – лорноксикам, мелоксикам, набуметон, німесулід; до високоселективних належать парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб та еторикоксиб. Найвищу селективність демонструють коксиби, проте їх застосування обмежується кардіоваскулярними ризиками [3].

Диклофенак наразі залишається еталонним знеболювальним засобом, оскільки найбільш ефективно пригнічує синтез прозапальних простагландинів. Клінічні дослідження також підтверджують його перевагу над мелоксикамом: пацієнти, які отримували мелоксикам, значно частіше припиняли лікування через недостатній ефект.

Серед препаратів із швидким початком дії особливе місце посідає німесулід. Уже через 30 хвилин після прийому він досягає значущої концентрації в крові (не менше 25% від максимальної), а повний знеболювальний та протизапальний ефект формується протягом 1-3 годин, що робить його особливо корисним для терапії гострого болю [3].

*Диклофенак натрію як активний фармацевтичний інгредієнт.* Диклофенак надзвичайно ефективно інгібує синтез PGE<sub>2</sub> – одного з головних медіаторів запалення та болю. Згідно з даними джерел, диклофенак може знижувати рівні PGE<sub>2</sub> приблизно на 93 %, що перевищує ефективність багатьох інших НПЗП. Дослідження на клітинах синовії показали, що диклофенак має нижче IC<sub>50</sub> по відношенню до PGE<sub>2</sub>, ніж, наприклад, індометацин, що підсилює його протизапальний ефект. В експерименті на хондроцитах диклофенак повністю інгібував PGE<sub>2</sub>-продукцію при терапевтичних концентраціях.

Диклофенак – один з найбільш досліджених НПЗП, і його ступінь інгібування PGE<sub>2</sub> корелює з концентрацією препарату в плазмі. У здорових добровольців при підвищенні дози диклофенаку спостерігалось значне зниження метаболіту PGE<sub>2</sub> (PGEM), що підтверджує дозозалежність його дії.

Окрім прямої інгібіції ЦОГ, диклофенак здатен зменшувати продукцію прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), у хондроцитах, що може додатково стримувати запальний процес при ревматичних захворюваннях.

Завдяки своїй потужності й широкому спектру дії диклофенак лишається однією з «стандартних» опцій для симптоматичної терапії в клінічній практиці ревматологів, особливо при вираженому запаленні й болю. Він добре опрацьований як у довготривалих стратегіях, так і при гострих епізодах [4, 5, 6].

*Лідокаїну гідрохлорид як активний фармацевтичний інгредієнт.* Лідокаїну гідрохлорид – місцевоанестезувальний лікарський засіб, що належить до групи амідних анестетиків та широко застосовується для різних видів місцевої і регіонарної анестезії. Його фармакологічний ефект зумовлений здатністю

стабілізувати мембрани нервових клітин шляхом зниження їх проникності для іонів натрію, що блокує формування потенціалу дії й переривання проведення нервового імпульсу. Лідоканін пригнічує проведення як больових сигналів, так і імпульсів іншої модальності, що забезпечує його високу ефективність. Анестезувальний ефект розвивається після короткого латентного періоду та зберігається в середньому 1-1,5 години, що в 2-6 разів перевищує силу дії прокаїну. У разі запального процесу активність препарату може знижуватися.

*Комбіновані лікарські засоби диклофенаку натрію та лідоканіну гідрохлориду.* Використання комбінованих фармакологічних підходів є одним із ключових напрямів оптимізації лікування больового синдрому та запальних процесів при ревматичних захворюваннях, зокрема ревматоїдному артриті. Комбінація диклофенаку – нестероїдного протизапального препарату з вираженою антипростагландиноюю активністю – та лідоканіну – місцевого анестетика амідного типу – демонструє клінічно значущі переваги, які обґрунтовані результатами фармакологічних та клінічних досліджень.

Однією з ключових переваг поєднання диклофенаку з лідоканіном є швидший початок аналгетичної дії. Лідоканін забезпечує блокаду натрієвих каналів у периферичних нервових волокнах, що призводить до негайного зниження інтенсивності больових імпульсів, тоді як диклофенак поступово реалізує свою протизапальну та аналгетичну активність через інгібування циклооксигенази та зменшення синтезу простагландинів. Комбіноване застосування забезпечує синергічний ефект, що проявляється як швидким знеболенням, так і тривалим протизапальним впливом [7, 8].

Літературні дані також свідчать, що додавання лідоканіну сприяє зменшенню локальних побічних реакцій, характерних для параартикулярних чи внутрішньом'язових ін'єкцій диклофенаку, включаючи біль, печіння та утворення інфільтрату. Місцевий анестезуючий ефект покращує переносимість

ін'єкції та підвищує комплаєнтність пацієнтів, що є важливим фактором при тривалому лікуванні ревматичних захворювань [9, 10].

Значущим є і те, що застосування цієї комбінації дозволяє знизити необхідні дози диклофенаку завдяки посиленню аналгетичного ефекту лідокаїном, що потенційно зменшує ризик системних побічних дій НПЗП – гастропатій, нефротоксичності та кардіоваскулярних ускладнень. Підвищена локальна біодоступність диклофенаку при поєднанні з лідокаїном також може сприяти більш вираженому зменшенню запальної інфільтрації та набряку у ділянці ураженого суглоба, що підтверджується експериментальними моделями запалення.

Таким чином, аналіз сучасних літературних джерел демонструє, що комбінація диклофенаку та лідокаїну є перспективним терапевтичним рішенням у менеджменті больового синдрому при ревматоїдному артриті, поєднуючи швидкий початок знеболення, виражений протизапальний ефект та покращену переносимість лікування.

Застосування комбінованих рідких лікарських форм потребує надійних методів аналітичної ідентифікації кожного активного фармацевтичного інгредієнта в умовах їх сумісної присутності

## **1.2. Особливості та вимоги до аналітичного контролю комбінованих рідких лікарських засобів**

Аналіз комбінованих рідких лікарських засобів є складним аналітичним завданням, що зумовлено одночасною присутністю кількох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які можуть істотно відрізнятися за хімічною структурою, полярністю, розчинністю, стабільністю та спектральними характеристиками. Додаткову складність створюють допоміжні речовини, а також сам розчинник, які можуть викликати матричні ефекти, інтерференції або зміну аналітичного сигналу. Тому ключовими вимогами до методів аналізу комбінованих рідких форм є висока селективність, достатня чутливість, відтворюваність і

здатність забезпечувати точне одночасне визначення кожного компонента без взаємного впливу.

Особливу увагу при аналізі таких препаратів приділяють стадії пробопідготовки, яка має забезпечувати повний і стабільний перехід усіх АФІ у вимірювану форму без деградації або втрат. Часто виникає необхідність оптимізації рН середовища, вибору відповідного розчинника або застосування буферних систем для стабілізації компонентів. У спектрофотометричних методах важливим аспектом є перекривання спектрів поглинання, що потребує використання багатохвильових підходів, похідної спектрофотометрії або хемометричних методів обробки даних. Хроматографічні методи (ВЕРХ, зворотно-фазова ВЕРХ) вважаються найбільш придатними для аналізу комбінованих рідких лікарських засобів, оскільки забезпечують ефективне розділення компонентів і мінімізацію впливу матриці [11, 12].

Відповідно до настанов Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH), методи аналізу комбінованих лікарських форм повинні бути обов'язково валідовані. Згідно з ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures», для таких методик необхідно оцінювати специфічність (здатність визначати кожен АФІ в присутності інших компонентів і домішок), лінійність, діапазон застосування, точність, прецизійність (повторюваність та внутрішньолабораторну відтворюваність), межу виявлення та кількісного визначення (за потреби), а також робастність до незначних змін аналітичних умов. Для комбінованих рідких лікарських засобів специфічність є критичним параметром, оскільки саме вона підтверджує відсутність взаємних інтерференцій між компонентами [13, 14].

Крім того, вимоги ICH Q8–Q10 підкреслюють необхідність науково обгрунтованого підходу до розробки аналітичних методів у межах концепції Quality by Design (QbD), що передбачає ідентифікацію критичних параметрів методу та контроль їхнього впливу на якість результатів аналізу. У випадку рідких

комбінованих форм це особливо актуально через можливі зміни стабільності компонентів під час зберігання, що зумовлює потребу у стабільність-індикативних методах аналізу (stability-indicating methods) [15, 16, 17].

Таким чином, аналіз комбінованих рідких лікарських засобів вимагає комплексного підходу, який поєднує ретельно підібрану пробопідготовку, застосування селективних аналітичних методів і повну валідацію відповідно до вимог ІСН. Дотримання цих принципів забезпечує достовірний контроль якості, безпеки та ефективності комбінованих препаратів і є необхідною умовою їх фармакопейної та регуляторної оцінки.

### **1.3. Аналітичні методи, що застосовуються для аналізу комбінованих рідких лікарських форм**

Сучасний аналіз комбінованих рідких лікарських засобів ґрунтується на застосуванні високочутливих та селективних інструментальних методів, здатних забезпечити одночасне визначення кількох компонентів у складних матрицях.

Найбільш поширеним і універсальним методом аналізу комбінованих рідких лікарських форм є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), зокрема її зворотно-фазовий варіант. Цей метод забезпечує високу селективність, чутливість та відтворюваність результатів, дозволяючи ефективно розділяти сполуки з різною полярністю та спектральними характеристиками. Застосування УФ- або діодноматричних детекторів дає змогу не лише проводити кількісне визначення, але й підтверджувати ідентичність аналітів за спектральними даними, що є важливим для контролю якості комбінованих препаратів [18].

Розробляються чутливі та селективні методики зворотно-фазової ВЕРХ для визначення комбінацій різних АФІ як у лікарських формах, так і в сироватці крові людини. Оптимізовані умови (колонка, складу мобільної фази з корекцією рН, метод детекції) забезпечують низькі межі виявлення і кількісного визначення, високий ступінь відновлення (>98 %) та відсутність впливу допоміжних речовин і супутніх лікарських засобів [19].

Також у низці досліджень описано повністю автоматизований підхід, що поєднує on-line твердофазну екстракцію великих об'ємів зразка з високоефективною рідинною хроматографією та тандемною мас-спектрометрією (HPLC–MS/MS). Такий підхід дає змогу одночасно визначати фармацевтичні речовини, гормони та стероли у водних середовищах, забезпечуючи низькі межі виявлення (на рівні нг/л) і високі коефіцієнти відновлення. Порівняння різних методів іонізації за атмосферного тиску (APPI, HESI, APCI) показало, що фотоіонізація з використанням толуену як допantu є найбільш чутливою для більшості аналітів, включно з фармацевтичними препаратами та стероїдними сполуками [20].

Окрім класичних хроматографічних підходів, для аналізу комбінованих препаратів використовують альтернативні аналітичні системи з елементами хемометрії. Зокрема, поєднання потенціометричного «електронного язика» з системою послідовного інжекційного аналізу (SIA) та багатовимірними статистичними методами (PLS-аналіз, штучні нейронні мережі) дозволяє здійснювати кількісне визначення кількох активних фармацевтичних інгредієнтів у присутності інтерферентів. Застосування вейвлет-перетворення та хемометричної обробки сигналів суттєво підвищує роздільну здатність і точність одночасного аналізу багатокomпонентних сумішей [21].

Тонкошарова хроматографія (ТШХ), особливо у поєднанні з денситометричним детектуванням, розглядається як альтернативний або допоміжний метод аналізу. Вона характеризується відносною простотою виконання, економічною доступністю та можливістю одночасного аналізу великої кількості зразків, що є доцільним для скринінгових і напівкількісних досліджень. Проте чутливість і селективність ТШХ поступаються ВЕРХ, а результати значною мірою залежать від умов хроматографування та якості сорбенту [22].

УФ-спектрофотометрія залишається одним із найбільш доступних і технологічно простих методів аналізу комбінованих рідких лікарських засобів.

Вона широко використовується для рутинного контролю якості та попередньої оцінки вмісту АФІ. Разом із тим, істотним обмеженням методу є можливе перекривання спектрів поглинання компонентів, що часто потребує застосування математичних методів розділення сигналів або похідної спектрофотометрії, що може знижувати точність аналізу.

У деяких випадках для аналізу комбінованих рідких лікарських форм застосовують газову хроматографію, зокрема з полум'яно-іонізаційним або мас-спектрометричним детектуванням, однак цей метод є доцільним переважно для летких або термічно стабільних компонентів і має обмежене застосування для водних ін'єкційних форм [23].

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить, що для контролю якості комбінованих рідких лікарських засобів найбільш доцільним є застосування високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з різними типами детектування (УФ, DAD, MS/MS), а також використання сучасних автоматизованих і хемометричних підходів. Це забезпечує необхідну селективність, чутливість і відповідність методів сучасним вимогам фармацевтичного аналізу. В свою чергу ТШХ та УФ-спектрофотометрія можуть ефективно використовуватися як альтернативні або допоміжні методи відповідно до завдань фармацевтичного аналізу та вимог ІСН.

## РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Вибір об'єкту дослідження

Використання комбінованих фармакологічних підходів є одним із ключових напрямів оптимізації лікування больового синдрому та запальних процесів при ревматичних захворюваннях, зокрема ревматоїдному артриті. Комбінація диклофенаку – нестероїдного протизапального препарату з вираженою антипростагландиноюю активністю – та лідокаїну – місцевого анестетика амідного типу – демонструє клінічно значущі переваги, які обґрунтовані результатами фармакологічних та клінічних досліджень.

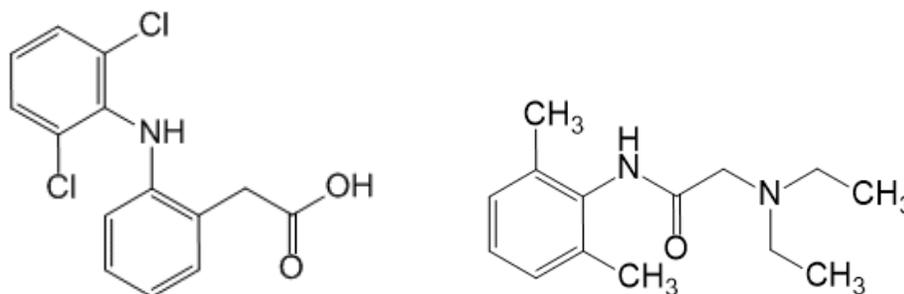


Рис. 2.1. Хімічні формули диклофенаку натрію (А) та лідокаїну гідрохлориду (Б)

Диклофенак натрію є представником групи нестероїдних протизапальних препаратів, який проявляє виражені протизапальні, анальгезивні та помірні жарознижувальні властивості. Фармакологічна дія препарату пов'язана з інгібуванням ферменту циклооксигенази, що призводить до зниження синтезу простагландинів – ключових медіаторів болю, набряку та запалення. В терапевтичних концентраціях диклофенак не впливає на біосинтез протеогліканів у хрящовій тканині, що зумовлює його безпеку щодо структурних компонентів суглобового хряща.

Лікарська форма розчину для ін'єкцій призначена для короткочасного застосування і використовується з метою швидкого купірування гострого больового синдрому. Стандартна разова доза для дорослих становить 75 мг, що вводять шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у верхньо-зовнішній

квадрант сідничного м'яза. У тяжких випадках добову дозу можна збільшити до 150 мг, виконуючи дві ін'єкції з інтервалом у кілька годин і чергуючи сторони введення. Тривалість використання ін'єкційної форми зазвичай не перевищує двох діб, після чого рекомендовано перейти на пероральні або ректальні форми препарату.

Особливої обережності вимагає застосування у пацієнтів літнього віку, яким рекомендовано призначати найменші ефективні дози з огляду на підвищений ризик побічних реакцій, насамперед з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Препарат протипоказаний для застосування у дітей у формі ін'єкцій [24].

Лідокаїну гідрохлорид – місцевоанестезувальний лікарський засіб, що належить до групи амідних анестетиків та широко застосовується для різних видів місцевої і регіонарної анестезії. Його фармакологічний ефект зумовлений здатністю стабілізувати мембрани нервових клітин шляхом зниження їх проникності для іонів натрію, що блокує формування потенціалу дії й переривання проведення нервового імпульсу. Лідокаїн пригнічує проведення як больових сигналів, так і імпульсів іншої модальності, що забезпечує його високу ефективність. Анестезувальний ефект розвивається після короткого латентного періоду та зберігається в середньому 1-1,5 години, що в 2-6 разів перевищує силу дії прокаїну. У разі запального процесу активність препарату може знижуватися.

Лідокаїн застосовують ін'єкційно (внутрішньошкірно, підшкірно, внутрішньом'язово) та місцево, зокрема на слизові оболонки. Препарат спричиняє місцеве розширення судин, не чинить подразнювальної дії та характеризується швидкою біотрансформацією.

З метою провідникової анестезії, зокрема плечового чи крижового сплетіння, стандартний об'єм введення становить 5-10 мл (100-200 мг), для дрібних ділянок (пальці, ніс, вушні раковини) – 2-3 мл. Гранична добова доза для дорослих не повинна перевищувати 200 мг у межах одноразового введення.

У педіатричній практиці використовують мінімально ефективні дози, розраховані відповідно до маси тіла. Максимальна разова доза лідокаїну не повинна перевищувати 3 мг/кг, а у дітей до 3 років - не більше 1,25 мл за застосування. Для дітей заборонено повторне використання препарату частіше ніж один раз на 2 години; максимальна добова кількість введення не повинна перевищувати чотирьох доз [25].

Комбінація диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду забезпечує одночасне отримання вираженого протизапального, аналгетичного та антипіретичного ефектів диклофенаку, а також швидкого локального знеболення за рахунок мембраностабілізуючої дії лідокаїну. Диклофенак натрію діє через інгібування синтезу прозапальних простагландинів, що відіграють ключову роль у формуванні болю, запальної реакції та гіпертермії. Компонент лідокаїну сприяє зменшенню больового відчуття у місці ін'єкції, покращує переносимість процедури та потенційно прискорює розвиток аналгетичного ефекту.

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями комбінований препарат забезпечує зменшення інтенсивності болю в спокої та при русі, скорочення тривалості ранкової скутості, зменшення суглобових набряків і покращення функціональної активності. Знеболювальна дія розвивається протягом 15-30 хвилин після введення, що дозволяє використовувати препарат як початковий засіб терапії при загостренні запального процесу.

Застосовується виключно внутрішньом'язово, у вигляді глибокої ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза. Звичайна разова доза становить 75 мг диклофенаку натрію та 20 мг лідокаїну гідрохлориду (1 ампула) один раз на добу. Розчин вводять одразу після відкриття ампули, а надлишок не використовують повторно. У разі інтенсивного больового синдрому препарат може бути введений двічі на добу з інтервалом у кілька годин, за умови змінювання місця ін'єкції; однак добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку.

Комбінований препарат не призначений для внутрішньовенного введення. У зв'язку з ризиком гострих анафілактичних реакцій пацієнт після ін'єкції має перебувати під медичним наглядом щонайменше 1 годину, а засоби для надання невідкладної допомоги повинні бути доступними.

З огляду на потенційні серцево-судинні ризики, застосування диклофенаку обмежують у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями або неконтрольованою артеріальною гіпертензією; у разі необхідності дозу слід обмежувати  $\leq 100$  мг/добу при тривалому застосуванні понад 4 тижні. Препарат протипоказаний при тяжкій нирковій або печінковій недостатності. У пацієнтів літнього віку корекція дози зазвичай не потрібна, але рекомендована підвищена обережність через підвищений ризик побічних ефектів. Препарат не застосовують у дітей [26].

## **2.2. Матеріали та методи дослідження**

У ході проведення дослідження, спрямованого на порівняльний аналіз методів ідентифікації комбінації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду, було застосовано комплекс теоретичних методів наукового пізнання, що забезпечив всебічне вивчення предмета, систематизацію наявної інформації та формування обґрунтованих висновків. До основних методів, використаних у роботі, належать: бібліографічний аналіз, аналітико-порівняльний метод, метод узагальнення та метод логічного аналізу.

Бібліографічний аналіз передбачає цілеспрямований пошук, добір, структурування та критичне вивчення інформації з наукових статей, фармакопейних монографій, аналітичних звітів, оглядових публікацій, міжнародних настанов із контролю якості лікарських засобів та сучасних методичних рекомендацій. Застосування цього методу дозволило сформулювати теоретичну основу дослідження, визначити рівень розробленості проблематики

та узагальнити тенденції у сфері аналітичного контролю комбінованих препаратів [27].

Аналітико-порівняльний метод використовується для зіставлення різних підходів до ідентифікації та якісного аналізу диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду, включно з такими як методами хроматографії та спектроскопії. Порівняння здійснювалося за критеріями чутливості, селективності, відтворюваності, технологічної складності та відповідності вимогам фармакопей. Це дозволило оцінити сильні та слабкі сторони кожної методики та визначити найбільш доцільні підходи для контролю якості комбінованих лікарських засобів у сучасних лабораторних умовах [28].

Метод узагальнення застосовувався для інтеграції отриманих даних, результатів аналізу літературних джерел та порівняння характеристик аналітичних методів у цілісну систему знань. На основі цього методу були сформовані загальні висновки щодо ефективності та аналітичної придатності різних підходів до ідентифікації комбінації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду [29].

Метод логічного аналізу дав змогу дослідити внутрішню структуру аналітичних методів, оцінити взаємозв'язки між їх етапами та теоретичними засадами, виявити концептуальні недоліки або можливі обмеження їх застосування. Застосування цього методу сприяло формулюванню науково обґрунтованих суджень щодо доцільності використання конкретних аналітичних підходів, а також дало можливість ідентифікувати найбільш раціональні шляхи оптимізації методів контролю якості препаратів [30].

Загалом поєднання зазначених теоретичних методів забезпечує методологічну цілісність дослідження, дозволяє провести комплексний науковий аналіз та сформувані обґрунтовані висновки щодо перспективності та ефективності застосування існуючих методів ідентифікації комбінованих рідких лікарських засобів, що містять диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду.

## **2.3. Методики дослідження**

### **2.3.1. Методи ідентифікації лідокаїну гідрохлориду**

Для ідентифікації лідокаїну гідрохлориду можуть використовуватись наступні методи: спектрофотометрія, потенціометрія, високоефективна рідинна хроматографія, обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія, газова хроматографія.

За фармакопеею України ідентифікація лідокаїну гідрохлориду визначається такими методами:

1) Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробованого розчину в області від 200 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 263 нм.

2) Температура плавлення лідокаїну пікрату, який отримують шляхом додавання до лідокаїну гідрохлориду розчину пікринової кислоти з наступним утворенням і висушуванням осаду, має бути близько 230 °С [31].

У сучасних аналітичних дослідженнях місцевих анестетиків особливу увагу привертають електрохімічні методи, які забезпечують високу чутливість, селективність та можливість мініатюризації сенсорних систем. Так, у роботі Hassan та Fathy представлено новий мініатюризований потенціометричний екранно-друкований електрод для високочутливого та вибіркового визначення лідокаїну. Конструкція сенсора включала одностінні вуглецеві нанотрубки як твердоконтактний провідний шар, а також молекулярно імпринтований полімер, що виконував функцію селективного розпізнавального елемента.

Час відгуку становив менше ніж 6 секунд, що свідчить про високу оперативність методу. Межа виявлення досягала  $7,75 \times 10^{-8}$  моль/л (18,16 нг/мл), що значно перевищує чутливість традиційних потенціометричних систем. Застосування молекулярно імпринтованого полімеру забезпечило суттєве підвищення селективності, тоді як інтеграція вуглецевих нанотрубок сприяла покращенню чутливості, відтворюваності та стабільності потенціалу [32].

У дослідженні Özdemir та Dinç-Zor було розроблено екологічно безпечний метод ВЕРХ для ідентифікації лідокаїну гідрохлориду шляхом заміни токсичних органічних модифікаторів у рухомій фазі на більш екологічні аналоги. Як органічний компонент рухомої фази запропоновано використовувати етанол, що дозволило отримати високі аналітичні характеристики без погіршення селективності чи чутливості методу. Таким чином автори реалізували принципи зеленої хроматографії, зменшивши екологічне навантаження та ризики для аналітика.

Розроблена методика продемонструвала високу аналітичну ефективність, чутливість і відтворюваність, що дозволяє рекомендувати її як екологічну альтернативу традиційним методам ВЕРХ для аналізу лідокаїну у фармацевтичних препаратах [33].

У проведеному дослідженні турецьких вчених було розроблено газохроматографічний метод із полум'яно-іонізаційним детектором для ідентифікації лідокаїну гідрохлориду у готових лікарських формах, зокрема ін'єкційних розчинах. Метод продемонстрував високу лінійність у концентраційному діапазоні 0,1–5,0 мкг/мл, що забезпечує його придатність для аналізу як низьких, так і середніх концентрацій активної речовини. Межа виявлення (LOD) становила 0,03 мкг/мл, а межа кількісного визначення (LOQ) – 0,11 мкг/мл, що свідчить про високу чутливість методу. Середнє значення аналітичного відновлення лідокаїну гідрохлориду дорівнювало 99,47%, що підтверджує високу точність та відтворюваність визначення. З огляду на отримані результати, метод може бути ефективно застосований у рутинному контролі якості фармацевтичної продукції, забезпечуючи надійність та оперативність аналітичного процесу [34].

У рамках досліджень, спрямованих на удосконалення аналітичного контролю місцевих анестетиків, було розроблено та валідовано високочутливий метод вискоелективної рідинної хроматографії з УФ-детектуванням для

ідентифікації лідокаїну гідрохлориду у фармацевтичних препаратах. Для розділення застосовували колонку Ion Pac Ergus C18 (250 × 4,5 мм, 5 мкм) при температурі 25 °С, використовуючи рухома фазу, що складалася з води та ацетонітрилу у співвідношенні 80:20 (v/v) із додаванням 5% оцтової кислоти (рН 3,4). Швидкість потоку становила 1,0 мл/хв, а детектування проводили при 254 нм. Метод було перевірено на відповідність ключовим валідаційним параметрам, зокрема лінійності, чутливості, точності та прецизійності [35].

### **2.3.2. Методи ідентифікації диклофенаку натрію**

Для ідентифікації диклофенаку натрію можуть використовуватись наступні методи: спектрофотометрія, амперометрія, високоефективна рідинна хроматографія, тонкошарова хроматографія.

За фармакопесю України ідентифікація диклофенаку натрію визначається такими методами:

1) Інфрачервона спектрометрія. Інфрачервоний спектр поглинання має відповідати спектру натрію диклофенаку.

2) Тонкошарова хроматографія. Використовується ТШХ пластини покрита шаром силікагелю GF<sub>254</sub>. Рухома фаза: розчин аміаку концентрований-метанол- етилацетат (10:10:80). Об'єм проби: 5 мкл (25 мкг) випробовуваного розчину та 5 мкл (25 мкг) розчину порівняння (а) 5 мкл (25 мкг натрію диклофенак і 25 мкг індоміцину) розчину порівняння (б). Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см. Висушують пластину на повітрі. Виявлення відбувається у УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром. Результати аналізу вважаються вірогідними якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями [36]

У межах дослідження Atto було розроблено доступний та прямий метод високоефективної рідинної хроматографії для ідентифікації диклофенаку натрію як у чистій субстанції, так і в різних лікарських формах.

Метод ґрунтувався на використанні рухомої фази, що складалася з метанолу, ацетонітрилу та деіонізованої води у співвідношенні 60:20:20 (v/v/v). Така комбінація забезпечила швидке та ефективно розділення аналіту – хроматографічний процес завершувався протягом 2 хв, що є суттєвою перевагою для рутинного контролю якості. Запропонований метод успішно застосовано для аналізу диклофенаку натрію в широкому спектрі лікарських форм, включаючи ін'єкції, таблетки, очні краплі, супозиторії та гель [37].

У науковій літературі представлено значну кількість спектрофотометричних методик ідентифікації диклофенаку, що базуються на реакціях окиснення або комплексоутворення. Один із підходів передбачає окиснення диклофенаку йонами заліза (III) з утворенням ферум(II), які далі реагують з орто-фенантроліном, формуючи забарвлений хелатний комплекс. Інший варіант окиснення – обробка концентрованою азотною кислотою (63% w/v), у результаті чого утворюється жовтувата сполука, яку вимірюють при 380 нм. Також описано методику, що використовує окиснення диклофенаку залізом (III) та подальшу реакцію з гексаціанофератом калію, утворений продукт визначають при 710 нм. Структура диклофенаку свідчить про його здатність утворювати хелатні комплекси з іонами металів, що також використано в ряді аналітичних методик. Наприклад, комплексоутворення з Cu(II) при рН 5,3 дає зелений комплекс із максимумом поглинання при 680 нм.

У літературі описано низку ефективних ВЕРХ-методик ідентифікації диклофенаку натрію, що ґрунтуються на використанні різних комбінацій органічних розчинників та буферних систем. Наприклад, для елюювання диклофенаку застосовували мобільну фазу на основі ортофосфатної кислоти та ацетонітрилу зі швидкістю потоку 2 мл/хв та детекцією при 210 нм. Інші

дослідники використовували більш полярну систему – суміш мурашиної кислоти та ацетонітрилу в співвідношенні 30:70 (v/v), при швидкості потоку 1 мл/хв та детекції на 275 нм. В деяких роботах застосовували фосфатні буферні розчини у поєднанні з метанолом або ацетонітрилом, залежно від необхідного ступеня полярності рухомої фази. Окремі методики рекомендують використання ацетатного буфера в комбінації з метанолом для роботи з колонками типу SB-C7 [38].

У дослідженні було представлено розробку одноразового електрохімічного сенсора для ідентифікації диклофенаку натрію. Конструкція пристрою ґрунтувалася на використанні 3D-друкованої підкладки з акрилонітрилбутадієнстиролу, на поверхню якої наносився композитний матеріал на основі графіту та нітролаку. Собівартість одного електроду становила близько 0,02 долари США, що робить систему економічно привабливою для рутинного аналітичного застосування.

Порівняння запропонованого сенсора з комерційним скляновуглецевим електродом продемонструвало суттєве покращення аналітичних характеристик: сигнал струмової відповіді був приблизно у 1,8 рази вищим. Крім того, автори розробили амперометричний метод визначення диклофенаку у зразках фармацевтичних препаратів із використанням системи проточної інжекції.

Оптимізована методика забезпечила низьку межу виявлення, високу точність та відтворюваність, а також високий рівень відновлення при введенні стандарту. Сенсор продемонстрував високу аналітичну пропускну здатність – близько 108 ін'єкцій за годину, що свідчить про перспективність його застосування у системах рутинного аналізу та контролю якості, зокрема завдяки хорошій селективності, чутливості та низькій вартості [39].

### **2.3.3. Методи ідентифікації комбінації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду**

У доступних наукових джерелах представлено значну кількість досліджень, спрямованих на розроблення та оптимізацію аналітичних методик для окремого визначення диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду. Проте питання їх одночасної ідентифікації залишається недостатньо висвітленим.

Попри широке застосування комбінованих лікарських форм, що містять ці дві діючі речовини, та їхню наявність на фармацевтичному ринку України, чинні фармакопейні монографії не містять регламентованих методів для їх комплексного, одночасного визначення. Це підкреслює актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

Переважає більшість наявних досліджень зосереджується на застосуванні хроматографічних методів аналізу, таких як метод обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії, тонкошарової хроматографії, також використовуються спектрофотометричний метод.

*Метод зворотно-фазової високоефективної рідинної хроматографії для одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах*

Матеріали. Метанол (аналітичної чистоти), натрію ацетат, дейонізована вода, очищену системою Milli-Q, субстанції диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду, чистота становила 99,9% для диклофенаку натрію та 99,7% для лідокаїну гідрохлориду відповідно до сертифікатів виробника, як зразки лікарських форм використовували ампули Olfen 75 IM, що містять 75 мг диклофенаку натрію та 20 мг лідокаїну гідрохлориду.

Обладнання. Аналітичні дослідження проводили із застосуванням системи Waters Alliance 2695 (США), обладнаної: автоматичним автосамплером, чотириканальною дегазуючою системою, дегазаційним блоком та системою подачі рухомої фази. Детектування здійснювали за допомогою UV–Vis детектора

Waters 2487 або фотодіодного масиву Waters 996. Детектор 2487 характеризується високою чутливістю, низьким рівнем шуму, зменшеною шириною оптичної щілини та можливістю двохвильового вимірювання. Система керувалася програмним забезпеченням Empower. Хроматографічне розділення виконували на колонці Waters Symmetry C7 RP-HPLC (4.6 × 150 мм) [40].

Приготування розчинів

Стандартні розчини.

Стандартні розчини лідокаїну гідрохлориду (1 мг/мл) та диклофенаку натрію (3,75 мг/мл) готували у рухомій фазі.

Приготування розчину зразка.

Змішували вміст десяти ампул Olfen, відбирали 2,0 мл розчину, що відповідало 20 мг лідокаїну гідрохлориду та 75 мг диклофенаку натрію. Вміст переносили у мірну колбу на 50 мл та доводили об'єм рухомою фазою.

Хроматографічні умови. Хроматографічний аналіз здійснювали методом зворотно-фазової ВЕРХ із використанням колонки Waters Symmetry C7 (4,6 × 150 мм). Як рухому фазу застосовували суміш метанолу та 0,1 М ацетатного буфера у співвідношенні 60:40 (v/v), яку перед використанням дегазували шляхом ультразвукової обробки та фільтрації через мембранний фільтр 0,45 мкм. Швидкість подачі рухомої фази підтримували на рівні 1,0 мл/хв, температура колонки становила 25 °С, а об'єм ін'єкції – 20 мкл. Детектування проводили у УФ-діапазоні при довжині хвилі 254 нм. За встановлених умов час утримування становив  $4,1 \pm 0,5$  хв для лідокаїну гідрохлориду та  $10,8 \pm 0,5$  хв для диклофенаку натрію [40].

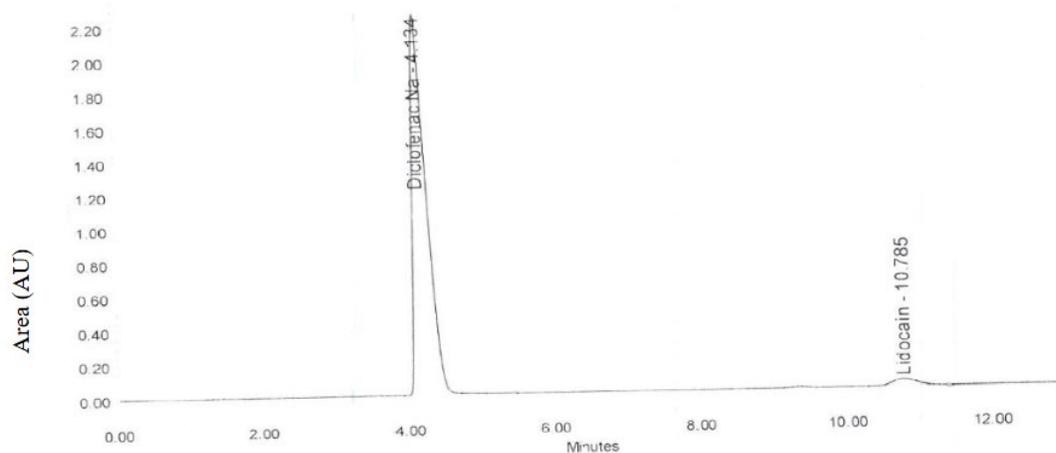


Рис.2.1. Зворотно-фазова вискоєфективна рідинна хроматограма диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду і відповідний час утримання з детекцією при 254 нм

*Метод тонкошарової хроматографії з денситометричним детектуванням для одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах*

Матеріали. У дослідженні використовували стандартизовані зразки диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду. Встановлена чистота субстанцій відповідно до методик становила 100,11% для диклофенаку натрію та 100,05% для лідокаїну гідрохлориду. Як модель лікарської форми застосовували ін'єкційні розчини Olfen®, кожна ампула яких містила що містять 75 мг диклофенаку натрію та 20 мг лідокаїну гідрохлориду. Для приготування стандартних та робочих розчинів використовували метанол HPLC-чистоти.

Обладнання. Тонкошарову хроматографію проводили з використанням денситометра Camag TLC Scanner 3 (щілина  $5 \times 0,2$  мм, швидкість сканування 20 мм/с, частота розпилення  $10 \text{ s } \mu\text{L}^{-1}$ , роздільна здатність  $100 \mu\text{m/step}$ ). Як стаціонарну фазу застосовували хроматографічні пластини силікагелю 60 F<sub>254</sub> 20×20 см. Нанесення проб здійснювали аплікатором Camag Linomat IV зі шприцом 100 мкл.

Приготування розчинів

Стандартні розчини.

Стандартний розчин диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду готували в метанолі у концентрації 1 мг/мл. Із нього шляхом послідовних розбавлень отримували робочі стандартні розчини з концентрацією 0,1 мг/мл. Для побудови калібрувальних графіків на хроматографічні пластини наносили аліквоти, що забезпечували діапазон 4–40 мкг/пляму для диклофенаку натрію та 1–10 мкг/пляму для лідокаїну гідрохлориду. Зразки лікарської форми готували шляхом змішування вмісту 10 ампул Olfen®, подальшим відбором об'єму, еквівалентного 25 мг лідокаїну гідрохлориду і 100 мг диклофенаку натрію, розчиненням у 100 мл метанолу та отриманням робочих розведень 25 та 100 мкг/мл відповідно [41].

Хроматографічні умови. Для аналізу застосовували метод тонкошарової хроматографії з денситометричним детектуванням. Нанесення проб здійснювали у вигляді 6-мм смужок із міжсмужовою відстанню 5 мм, на відстані 10 мм від нижнього краю пластини (20 × 10 см, товщина шару 250 мкм). Витримку хроматограм проводили у камері протягом 30 хв із використанням рухомої фази: етилацетат : хлороформ : метанол : аміак (5 : 3,3 : 1,5 : 0,2, v/v). Висота фронту розвитку становила 8 см. Денситометричне сканування виконували при довжині хвилі 203 нм, що забезпечувало найвищу чутливість. Оптимальні розміри щілини становили 6 × 0,45 мм, що гарантувало чітке вимірювання оптичної густини без перекриття сусідніх зон. За встановлених умов Rf значення складали 0,15 для диклофенаку натрію та 0,85 для лідокаїну гідрохлориду [41].

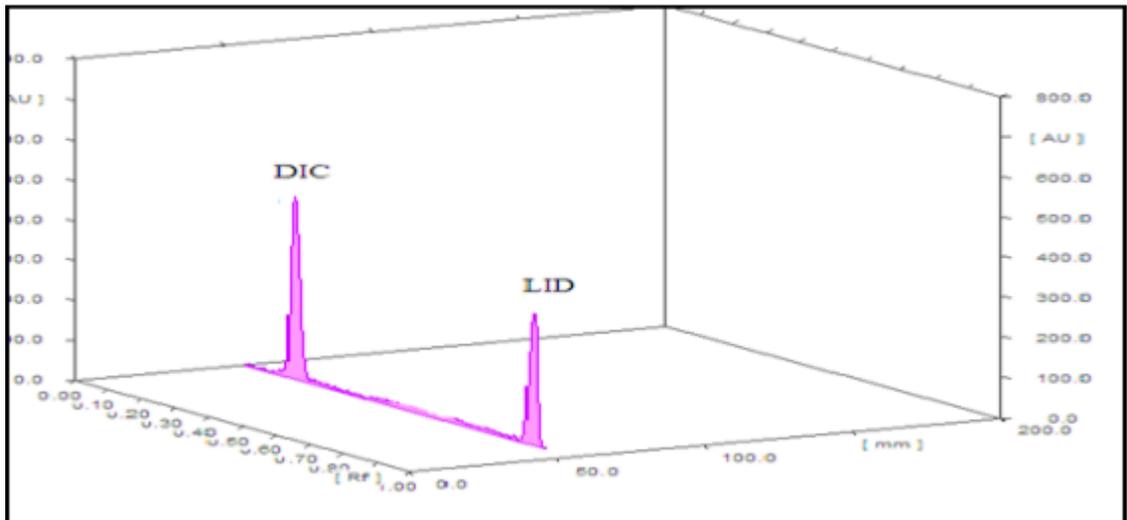


Рис.2.2. Тонкошарова хроматограма диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду і відповідні Rf значення з детекцією при 203 нм

*Метод спектрофотометрії для одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах*

Матеріали. Субстанції диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду, чистота субстанцій становила 99 % та 99,5 % відповідно. Як модель лікарської форми застосовували ампули Olfen®, що містять 75 мг диклофенаку натрію та 20 мг лідокаїну гідрохлориду. Усі розчини готували із використанням двічі дистильованої води, яка застосовувалась як основний розчинник у всіх спектрофотометричних процедурах.

Обладнання. Спектрофотометричні вимірювання проводили на двопробному УФ-спектрофотометрі фірми Jasco (Японія), обладнаному програмним забезпеченням для обробки спектрів, що дозволяє виконувати числову фільтрацію та математичні операції над отриманими спектрами поглинання. Для приготування зразків лікарських форм та прискорення розчинення використовували ультразвукову ванну Daihan WUC-A01H (Корея).

## Приготування розчинів

Приготування стандартних розчинів. У мірні колби місткістю 100 мл вносили 10 мг диклофенаку натрію та 100 мг лідокаїну гідрохлориду, після чого додавали 70 мл двічі дистильованої води та проводили ультразвукову обробку протягом 5 хвилин. Об'єм доводили водою до мітки, отримуючи стандартні розчини з концентраціями: 100 мкг/мл для диклофенаку натрію, 1000 мкг/мл для лідокаїну гідрохлориду. Ці розчини слугували вихідними для подальших розведень та побудови калібрувальних залежностей.

Приготування розчину зразка. Для приготування досліджуваного розчину в мірну колбу на 100 мл вносили об'єм лікарського препарату, еквівалентний 75 мг диклофенаку натрію та 20 мг лідокаїну гідрохлориду. Попередньо п'ять ампул препарату ретельно перемішували з метою отримання однорідного розчину. Після внесення відповідного об'єму препарату колбу доводили до мітки подвійно дистильованою водою.

Оскільки вміст лідокаїну у вихідному препараті був відносно низьким і не відповідав робочому діапазону побудованої калібрувальної кривої, проводили додаткове збагачення зразка. Для цього до отриманого маточного розчину вводили 300 мкг стандартного розчину лідокаїну гідрохлориду. Після збагачення здійснювали відповідні розведення до необхідних концентрацій, придатних для хроматографічного або спектрофотометричного аналізу.

Під час подальших розрахунків фактичну концентрацію лідокаїну у препараті визначали з урахуванням внесеної кількості стандарту: додану масу лідокаїну гідрохлориду попередньо віднімали для отримання коректного значення вмісту діючої речовини у досліджуваному зразку.

Спектрофотометричні умови. Дослідження УФ-спектрів проводили у кварцових кюветах з оптичною довжиною шляху 1 см у діапазоні 200–400 нм, використовуючи двічі дистильовану воду як холостий розчин. Поглинання диклофенаку вимірювали при  $\lambda = 275$  нм, що дає можливість визначати цю

речовину без впливу лідокаїну. Визначення лідокаїну вимірювали при  $\lambda = 267$  нм [42].

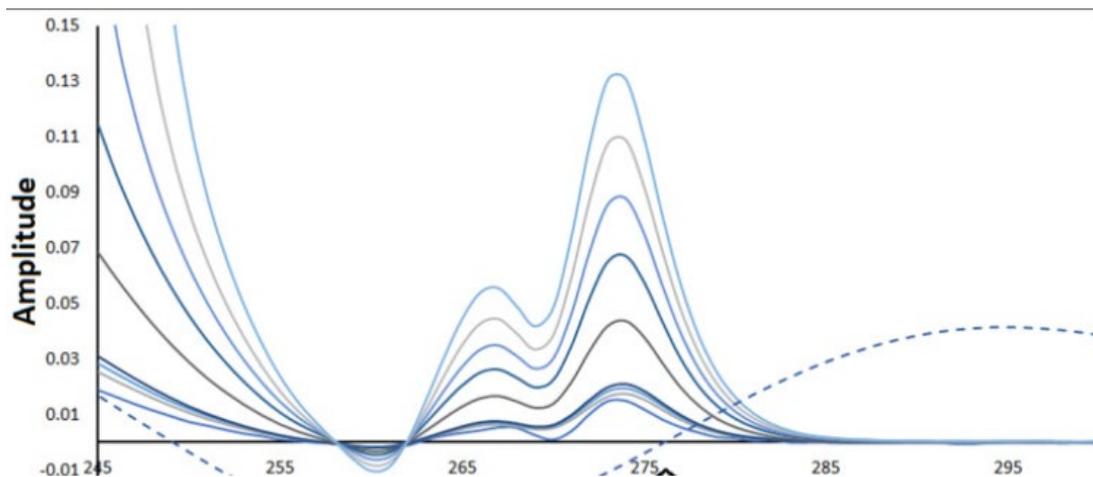


Рис.2.3. Спектрофотометрична діаграма ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду і відповідні максимуми довжин хвиль

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Одночасна ідентифікація диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих рідких лікарських формах є доцільним та ефективним підходом, що відповідає сучасним вимогам до фармацевтичного аналізу. Така стратегія дозволяє підвищити якість контролю готової продукції, оптимізувати лабораторні процеси та покращити відтворюваність отриманих результатів.

Застосування єдиного аналітичного підходу забезпечує раціональне використання лабораторних ресурсів. Проведення аналізу двох активних фармацевтичних інгредієнтів у межах одного вимірювального циклу скорочує тривалість дослідження, знижує витрати реактивів і розчинників, а також мінімізує обсяг необхідних зразків. Такий підхід не лише економічно вигідний, але й відповідає принципам екологічної раціональності, оскільки зменшує кількість лабораторних відходів.

Одночасне визначення сприяє уніфікації методики контролю якості комбінованих препаратів. Використання одного аналітичного алгоритму для обох активних речовин спрощує стандартизацію лабораторних процедур та полегшує ведення супровідної документації. Це забезпечує узгодженість отриманих даних та зменшує ризик помилок, пов'язаних із використанням декількох незалежних методик.

Дослідження обох субстанцій в одній пробі дозволяє зменшити аналітичні похибки, що виникають при багатоетапній підготовці зразків. Відсутність міжсерійних коливань та мінімізація впливу факторів, пов'язаних із окремими пробопідготовками, підвищують точність та відтворюваність результатів кількісного визначення.

Одночасна ідентифікація є ефективним інструментом підвищення продуктивності лабораторій. Можливість аналізувати більшу кількість зразків за один і той самий проміжок часу особливо важлива для фармацевтичних

виробництв, де контроль якості здійснюється на постійній основі та потребує високої оперативності.

Крім того, такий підхід відповідає сучасним міжнародним вимогам, зокрема рекомендаціям ІСН та належної виробничої практики, які передбачають обов'язкове одночасне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі комбінованих лікарських засобів. Це сприяє підвищенню достовірності оцінки якості та забезпечує відповідність продукції світовим стандартам.

Важливою додатковою перевагою є можливість паралельного контролю стабільності та супутніх домішок. Оскільки визначення обох компонентів здійснюється одночасно, це дозволяє більш ефективно відстежувати зміни у їх концентрації, ідентифікувати потенційні продукти деградації та оцінювати сумісність компонентів у процесі зберігання.

Таким чином, одночасна ідентифікація диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду є оптимальним підходом для аналізу комбінованих лікарських форм, що поєднує високу аналітичну ефективність, економічність, точність і відповідність сучасним регуляторним вимогам.

### **3.1 Порівняльний аналіз валідаційних характеристик методик одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах**

Для перевірки усіх методів були визначені наступні валідаційні параметри: лінійність, прецизійність, точність, селективність, робастність. Валідаційні випробування проводилися відповідно до настанов ІСН та наведені у табл. 3.1.

**Таблиця 3.1 Результати валідації методик одночасної ідентифікації  
диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду**

<b>Критерій валідації</b>	<b>Зворотно-фазова ВЕРХ</b>	<b>ТШХ з денситометрією</b>	<b>УФ- спектрофотометрія</b>
Діапазон лінійності	Диклофенак: 3.75–75 мг/мл Лідокаїн: 1–20 мг/мл	Диклофенак: 4–40 мг/пляму Лідокаїн: 1–10 мг/пляму	Диклофенак: 5–35 мг/мл Лідокаїн: 60–600 мг/мл
Коефіцієнт кореляції (r)	Диклофенак: 0.999956 Лідокаїн: 0.999996	~0.9997 для обох речовин	0.9994–0.9998 для обох речовин
Похибка лінійності (R <sup>2</sup> )	0.9999–1.0000	0.9997	0.9996–0.9998
Точність	Диклофенак: 99.77–101.16 % Лідокаїн: 99.78– 100.64 %	Диклофенак: 99.80 % Лідокаїн: 99.94 %	Диклофенак: 99.68– 100.36 % Лідокаїн: 99.51–100.03 %
Прецизійність, %RSD (внутрішньоденна)	Диклофенак: 0.02–0.43 % Лідокаїн: 0.04– 0.22 %	Диклофенак: 0.61– 0.75 % Лідокаїн: 0.82–0.93 %	Диклофенак: 0.49–0.99 % Лідокаїн: 0.69–0.89 %
Прецизійність, %RSD (міжденна)	<0.25 %	0.6–1.7 %	0.62–1.23 %
Селективність	Висока, повне розділення піків	Висока при оптимальних умовах	Помірна, потребує математичної корекції
Робастність	Стабільність при зміні умов мобільної фази	Стійкість до зміни аміаку ±0.02 mL та λ ±1 нм	Стабільна, але чутлива до зсувів λ

Найвищі показники чутливості та точності продемонстрував метод зворотно-фазової ВЕРХ, який забезпечив майже ідеальну лінійність ( $r > 0.99995$ ), мінімальні значення %RSD ( $< 0.5\%$ ) і високі відсотки відновлення (99.8–101.2%). Завдяки повному хроматографічному розділенню піків ВЕРХ може вважатися референтним методом для контролю якості комбінованих розчинів.

ТШХ-денситометричний аналіз також показав добрі метрологічні характеристики, забезпечивши високу кореляцію ( $r \approx 0.9997$ ), прийнятні межі лінійності та відтворювані значення точності на рівні близько 99.8–99.9%. Робастність методу підтверджена незмінністю результатів при зміні складу

рухомої фази та довжини хвилі сканування, що дозволяє рекомендувати ТШХ як надійний та економічніший інструмент рутинного контролю.

УФ-спектрофотометрія, хоча й поступається за селективністю та чутливістю, забезпечила стабільні значення точності (99.5–100.3 %) і прийнятну прецизійність (%RSD <1.23 %). Метод вимагає застосування математичних процедур, що дозволяють коректно розділити спектри двох речовин та підвищити аналітичну специфічність.

Узагальнення валідаційних параметрів демонструє, що всі три методи можуть бути використані для контролю якості комбінованих лікарських форм, однак оптимальним з точки зору чутливості, відтворюваності та селективності є зворотно-фазова ВЕРХ. ТШХ-денситометрія може застосовуватися як альтернативний експрес-метод, тоді як УФ-спектрофотометрія – як доступний, недорогий і технологічно простий підхід для лабораторій з обмеженим технічним забезпеченням.

### **3.2 Порівняльний аналіз методів одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах**

У процесі дослідження було розглянуто три різні методики ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих твердих лікарських формах – ТШХ, зворотно-фазову ВЕРХ та УФ-спектрофотометричний метод, порівняльний аналіз яких представлений у табл.3.2.

**Таблиця 3.2. Порівняльний аналіз методів одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду**

<b>Критерій</b>	<b>Обернено-фазова ВЕРХ</b>	<b>ТШХ з денситометрією</b>	<b>УФ-спектрофотометрія</b>
<b>Обладнання</b>	Waters Alliance 2695, PDA/UV детектори	Денситометр Camag, пластини TLC	Двопроменевий UV-спектрофотометр
<b>Мобільна фаза / Розчинник</b>	Метанол: 0,1 М ацетатний буфер (60:40, v/v)	Метанол	Дистильована вола

<b>Критерій</b>	<b>Обернено-фазова ВЕРХ</b>	<b>ТШХ з денситометрією</b>	<b>УФ-спектрофотометрія</b>
<b>Довжина хвилі детекції</b>	254 нм	203 нм	200–400 нм
<b>Час аналізу</b>	10–12 хв на пробу	20–30 хв на пластину (включно з витримкою)	<5 хв на пробу
<b>Лінійність визначення</b>	Диклофенк: 3,75–75 мг/мл; Лідокаїн: 1–20 мг/мл	Диклофенк: 4–40 мкг/пляму; Лідокаїн: 1–10 мкг/пляму	Диклофенк: 5–35 мкг/мл; Лідокаїн: 60–600 мкг/мл
<b>Аналітична селективність</b>	Висока: повне хроматографічне розділення піків	Середня: залежить від Rf та якості фази	Помірна: потребує математичних методів
<b>Чутливість методу</b>	Дуже висока	Висока	Середня

Зворотно-фазова ВЕРХ характеризується використанням високовартісного автоматизованого обладнання, що забезпечує максимальну точність, відтворюваність та високу селективність аналізу завдяки повному розділенню аналітичних піків. Комбінація метанолу та ацетатного буфера як мобільної фази забезпечує оптимальні хроматографічні умови, а детекція при 254 нм дозволяє отримати високу чутливість для обох речовин. Метод демонструє найширший діапазон лінійності та найнижчі межі виявлення, що робить його найбільш придатним для контролю комбінованих лікарських форм.

ТШХ є методом середньої вартості, який не потребує складного обладнання, однак його селективність значною мірою залежить від рівномірності нанесення зразка, якості сорбенту та стабільності рухливої фази. Детекція у УФ-діапазоні (203 нм) забезпечує добру чутливість, проте точність визначення може варіювати через різницю значень Rf та можливе перекриття зон. Незважаючи на це, метод залишається зручним для первинного скринінгу та порівняльних досліджень.

УФ-спектрофотометрія є найбільш доступним методом, оскільки потребує недорогого обладнання та мінімальної підготовки проб. Використання дистильованої води як розчинника робить метод економічним та екологічно

безпечним. Однак спектральне перекриття диклофенаку та лідокаїну зумовлює необхідність застосування математичних підходів (похідні спектри, методи розділення сигналів), що знижує селективність порівняно з хроматографічними методами. Попри це, спектрофотометрія забезпечує достатню точність і швидкість аналізу для рутинного контролю за умови правильної валідації методики.

Таким чином, порівняльний аналіз показує, що зворотньо-фазова ВЕРХ є найбільш інформативним та точним методом, ТШХ – економічною альтернативою аналізу, тоді як УФ-спектрофотометрія залишається швидким та доступним методом для загальної аналітичної оцінки комбінованих препаратів.

### **3.3. Переваги та обмеження методів одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах**

Порівняння трьох аналітичних підходів до одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах, що представлено у табл. 3.3, показало, що кожна з методик має свої особливості, можливості, рівень точності та вимоги до лабораторних умов.

**Таблиця 3.3 Переваги та обмеження методів одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у рідких лікарських формах**

<b>Метод</b>	<b>Переваги</b>	<b>Обмеження</b>
<b>Зворотньо-фазова ВЕРХ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Висока селективність та можливість повного хроматографічного розділення піків.</li> <li>– Дуже висока чутливість та низькі межі виявлення.</li> <li>– Висока відтворюваність та точність кількісного визначення.</li> <li>– Можливість одночасної ідентифікації та кількісного аналізу у складних матрицях.</li> <li>– Автоматизація процесу, мінімізація людського фактору.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Висока вартість обладнання та витратних матеріалів.</li> <li>– Необхідність регулярного обслуговування системи та кваліфікованого персоналу.</li> <li>– Тривалий час підготовки рухомої фази та стабілізації системи.</li> <li>– Потреба у високій чистоті розчинників.</li> </ul>

Метод	Переваги	Обмеження
<b>ТШХ з денситометрією</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Відносно низька вартість обладнання й витратних матеріалів.</li> <li>– Можливість одночасного аналізу багатьох зразків на одній пластині.</li> <li>– Зручність швидкого порівняльного аналізу та скринінгу.</li> <li>– Висока чутливість при денситометричному детектуванні</li> <li>– Простота підготовки зразків.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Нижча селективність порівняно з ВЕРХ (можливе часткове перекриття зон).</li> <li>– Залежність результатів від якості пластин, умов нанесення та камери витримки.</li> <li>– Нижча точність і відтворюваність кількісних визначень.</li> <li>– Триваліший час витримки у камері (до 30 хв).</li> </ul>
<b>УФ-спектрофотометрія</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Доступність і низька вартість методу.</li> <li>– Мінімальні вимоги до розчинників (дистильована вода).</li> <li>– Швидкість аналізу (&lt;5 хв).</li> <li>– Простота виконання.</li> <li>– Підходить для рутинного контролю за умови стабільної матриці.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Значне перекриття спектрів диклофенаку та лідокаїну → необхідність математичних процедур.</li> <li>– Низька селективність у порівнянні з хроматографією.</li> <li>– Чутливість нижча, ніж у ВЕРХ та ТШХ.</li> <li>– Неможливість точного аналізу у наявності домішок або складних матриць.</li> <li>– Потреба у збагаченні зразка для лідокаїну через низьку концентрацію.</li> </ul>

Метод зворотно-фазової ВЕРХ є найбільш технологічно розвиненим та аналітично точним. Він забезпечує повне розділення аналітів, високу чутливість та відтворюваність, що робить його оптимальним вибором для офіційного контролю якості складних лікарських препаратів. Разом з тим, висока вартість обладнання та необхідність кваліфікованого персоналу обмежують можливості його широкого впровадження у невеликих лабораторіях. Попри це, ВЕРХ залишається «золотим стандартом» у фармацевтичному аналізі завдяки високим метрологічним характеристикам.

Тонкошарова хроматографія з денситометрією є компромісним рішенням між точністю та економічною доступністю. Вона дозволяє одночасно аналізувати велику кількість зразків, що є важливою перевагою при скринінгових

дослідженнях та контрольних аналізах. Однак селективність методу є нижчою, ніж у ВЕРХ, а точність значною мірою залежить від умов нанесення проб і якості сорбенту. Незважаючи на ці обмеження, ТШХ залишається ефективним інструментом для рутинного якісного аналізу.

УФ-спектрофотометрія, у свою чергу, є найбільш доступною та економічно вигідною методикою. Вона передбачає мінімальні витрати часу та ресурсів, що робить її привабливою для рутинних лабораторій та початкових етапів оцінки якості. Однак суттєве перекриття спектрів диклофенаку та лідокаїну потребує використання математичних процедур розділення, що знижує точність результатів. Крім того, метод є менш чутливим та не придатний для аналізу складних матриць.

Проведений порівняльний аналіз демонструє, що для одночасної ідентифікації диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих рідких лікарських формах можуть бути успішно застосовані такі аналітичні методи, як тонкошарова хроматографія, зворотно-фазова ВЕРХ та УФ-спектрофотометрія. Відсутність фармакопейної монографії на цю комбінацію активних речовин у Державній фармакопеї України, незважаючи на наявність відповідних препаратів на фармацевтичному ринку, підкреслює актуальність розроблення та впровадження валідованих методик контролю якості. Використання зазначених аналітичних підходів забезпечує надійність і відтворюваність отриманих результатів, а також гарантує відповідність готових лікарських форм чинним нормативним вимогам, що є важливим для належної фармацевтичної практики. Кожна з розглянутих методик має своє чітке місце у системі аналітичного контролю: ВЕРХ – для високоточного визначення, ТШХ – для швидкого порівняльного аналізу та скринінгу, УФ-спектрофотометрія – для оперативного та економічного контролю за умови відносно простої матриці. Оптимальний метод слід обирати з урахуванням конкретних аналітичних цілей, ресурсів лабораторії та вимог до точності.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що на сьогодні у Державній фармакопеї України відсутня офіційна монографія, яка б регламентувала методи аналізу комбінованої лікарської форми, що містить диклофенак натрію та лідокаїн гідрохлорид. Разом із тим, узагальнення наукових публікацій та практичного досвіду фармацевтичного аналізу свідчить про те, що для їх одночасного визначення у рідких лікарських формах можуть ефективно застосовуватися тонкошарова хроматографія, зворотно-фазова вискоефективна рідинна хроматографія та УФ-спектрофотометрія.

2. Порівняльна оцінка зазначених аналітичних підходів за ключовими метрологічними параметрами – чутливістю, селективністю, роздільною здатністю, відповідністю валідаційним вимогам, а також за критеріями практичності та матеріально-технічної доступності – дала змогу встановити, що кожен із методів має власні переваги та певні технологічні обмеження, які визначають доцільність їх використання у конкретних умовах лабораторного аналізу.

3. На підставі отриманих результатів найбільш придатним для комплексного контролю якості комбінованих препаратів диклофенаку натрію та лідокаїну гідрохлориду визначено метод зворотно-фазової вискоефективної рідинної хроматографії, який забезпечує найвищі показники селективності, точності та відтворюваності. ТШХ-денситометрія може розглядатися як ефективний альтернативний метод для рутинного контролю, тоді як УФ-спектрофотометрія є доступним, економічно вигідним і технологічно нескладним інструментом, що може широко використовуватися у лабораторіях із базовим рівнем технічного оснащення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гонт А. А., Зарудна О. І. Ревматоїдний артрит – історія, сучасні погляди, тактика, результат. *Медсестринство*. 2020. № 4. С. 30-36.
2. НПЗП в ревматології: ефективність, ризики та безпека. *Український ревматологічний журнал*. 2021, №84. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16310
3. Єгудіна Є.Д. Нестероїдні протизапальні препарати: докази ефективності, факти, міфи. *Здоров'я України*. 2021, №3. С. 20-21.
4. Стасенко Т. НПЗП в ревматології і не тільки. *Ваше здоров'я*. 2021.
5. Giagoudakis G., Markantonis S. L. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Clinical Trial. Pharmacotherapy*. 2005, №1, P.18-25
6. Gan, T. J., Habib, A. S. NSAIDs in the management of postoperative pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007, V. 82, №5, P. 482–485.
7. Arendt-Nielsen, L., Skoyles, J. R. The analgesic efficacy of NSAIDs in combination with local anesthetics. *Pain*. 2011, V. 152, №6, P. 1238–1245.
8. Gozzani, J. L., Côrtes, A., Oliveira, S. Combination of local anesthetics with NSAIDs in injection therapy: local tolerance and analgesic synergy. *Pain Research and Management*. 201318, №3, P. 145–150.
9. Gaskell, H., Derry, S., Moore, R. A. Local anaesthetics and their combination with systemic analgesics: a review of efficacy and safety. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019, №3.
10. Kumar, V., Singh, B., & Singh, S. Anti-inflammatory and analgesic synergism of diclofenac with local anesthetics in experimental models. *International Journal of Inflammation*. 2014, P. 1–7.
11. Snyder L.R., Kirkland J.J., Dolan J.W. Introduction to Modern Liquid Chromatography. 3rd ed. Wiley, 2010.

12. Watson D.G. *Pharmaceutical Analysis: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists*. 4th ed. Elsevier, 2012.
13. ICH Q2(R1). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. International Council for Harmonisation, 2005.
14. Blessy M. et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs – A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2014.
15. ICH Q8(R2). *Pharmaceutical Development*. International Council for Harmonisation, 2009.
16. ICH Q9. *Quality Risk Management*. International Council for Harmonisation, 2005.
17. ICH Q10. *Pharmaceutical Quality System*. International Council for Harmonisation, 2008.
18. Snyder L. R., Kirkland J. J., Dolan J. W. *Introduction to Modern Liquid Chromatography*. 3rd ed. – Hoboken : John Wiley & Sons, 2010. – 912 p.
19. Sultana N., Arayne M. S., Naveed S. Simultaneous Quantitation of Captopril and NSAID's in API, Dosage Formulations and Human Serum by RP-HPLC. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 2010, V. 57, No.1. P. 62-67.
20. Wang C., Gardinali P. R. Comparison of multiple API techniques for the simultaneous detection of microconstituents in water by on-line SPE-LC-MS/MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012, V. 47, No.10. P. 1255-1268.
21. Wesoly M., Cetó X., Valle M., Ciosek P., Wróblewski W. Quantitative Analysis of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Using a Potentiometric Electronic Tongue in a SIA Flow System. *Electroanalysis*. 2016, V.28, No.3. P. 626-632.
22. Sherma J., Fried B. *Handbook of Thin-Layer Chromatography*. 3rd ed. – New York : Marcel Dekker, 2003. – 1076 p.
23. Watson D. G. *Pharmaceutical Analysis*. 4th ed. – Edinburgh : Churchill Livingstone Elsevier, 2012. – 456 p.

24. ДИКЛОФЕНАК НАТРИУ: веб-сайт. URL:  
[https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[8263\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[8263]).

25. ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИД: веб-сайт. URL:  
[https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[17632\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[17632]).

26. ОЛФЕН® -75: веб-сайт. URL:  
[https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[40327\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[40327]).

27. Coates P. Research Methods in Pharmacy Practice. *Pharmaceutical Press*. 2020.

28. Ahuja S., Dong M. Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC. *Elsevier*. 2015.

29. ICH Q2(R2). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 2022.

30. Snyder L.R., Kirkland J.J., Dolan J.W. Introduction to Modern Liquid Chromatography. *Wiley*. 2021.

31. Державна фармакопея України / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. - 1-ше вид. – Доповнення 4 - Харків: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2011. 540 с.

32. Hassan S. S. M., Fathy M. A. A novel miniaturized potentiometric electrode based on carbon nanotubes and molecularly imprinted polymer for the determination of lidocaine. *Microchimica Acta*. 2024, V. 191, doi:10.1007/s00604-024-06802-6.

33. Özdemir E., Dinç-Zor Ş. Development of an RP-HPLC Method for the Determination of Lidocaine Hydrochloride in Injectable Formulation: Combining White Analytical Chemistry and Experimental Design with an Eco-Friendly and Cost-

Effective Method. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*. 2025, V. 108, № 6, P. 859-867.

34. Alptug A. and Yucel K. Determination of Lidocaine HCl in commercially cream and injection forms by GC-FID method. *Bioorg. Med. Chem. Rep.* 2022, V. 5, № 1, P. 9-19.

35. Khan, N. U. H., Hamad, A., Quratulain, Suleman, N., Rashid, S., Abdul Sami, & Nawaz, M. A.. Quantitative Determination of Lidocaine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations Using HPLC-UV Detection. *Indus Journal of Bioscience Research*. 2025, V.3, №1, P. 287-294.

36. Державна фармакопея України / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. - 1-ше вид. - Харків: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2001. 526 с.

37. Atto R. A. New method for determination of diclofenac sodium by High Performance Liquid Chromatography. *Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012, V. 8 No. 1, doi:10.25130/tjphs.2012.8.1.8.60.67.

38. Khalil N. A., Mahmood H. Sh. A review: Determination of Diclofenac Sodium in Certain Pharmaceutical Preparations by Spectrophotometric and Chromatographic Methods. *Rafidain Journal of Science*. 2023, V. 32, No.2 , P.75-80.

39. Lisboa T. P., Verissimo de Oliveira W. B., Cunha de Souza C., Oliveira R. S., Matos M. A. C., Matos R. C. Development of a 3D disposable device for the electrochemical determination of diclofenac in different matrices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2023, V. 415, P. 357–366.

40. Salih M. A., Aziz D. F., Ali S. I. Development and Validation of New High Performance Liquid Chromatography Analytical Technique For Separation of Diclofenac Sodium and Lidocaine Hydrochloride From Ampoule Injection. *Kurdistan Journal of Applied Research*. 2020, V.5, №1, P. 115-127.

41. Ali N. W., Abdelwahab N. S., Abdelkawy M. M., Elgebaly A. M. Different Spectrophotometric and TLC-Densitometric Methods for Determination of Diclofenac Na and Lidocaine HCl. *The Pharma Innovation Journal*. 2014, V.6, №3, P. 57-64.

42. Hafez H. M., Mostafa A. A., El-Abassy O. M. Spider diagram with greenness assessment criteria for mathematical UV spectrophotometric methodologies for separating overlaid spectrum signals of diclofenac sodium and lidocaine hydrochloride. *Green Analytical Chemistry*. 2025, V.13, doi: 10.1016/j.greeac.2025.100265.

**CERTIFICATE**  
is awarded to  
**Filiuk Vitaliia**  
for being an active participant in  
XII International Scientific and Practical Conference  
**“GLOBAL TRENDS IN  
SCIENCE AND EDUCATION”**  
*24 Hours of Participation*  
*(0,8 ECTS credits)*



**KYIV**  
15-17 December 2025

[sci-conf.com.ua](http://sci-conf.com.ua)

## SUMMARY

**Filiuk Vitaliia**

**Topic:** “Comparative analysis of methods for identification of the combination of diclofenac sodium and lidocaine hydrochloride in liquid dosage forms”

**Department of analytical, physical and colloid chemistry**

**Scientific supervisor: Zaitseva Galyna**

**Keywords:** musculoskeletal diseases, rheumatoid arthritis, analgesics, anesthetics, diclofenac sodium, lidocaine hydrochloride, TLC-densitometric method, RP-HPLC, UV spectrophotometric method.

**Introduction.** The high prevalence of musculoskeletal disorders accompanied by acute or chronic pain highlights the need for rapid and effective therapeutic approaches. Diclofenac sodium, a representative of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, remains one of the key agents for reducing inflammation and pain; however, its use may be associated with the risk of adverse reactions.

The combined administration of injectable diclofenac with lidocaine offers the potential to enhance analgesic efficacy by uniting anti-inflammatory and local anesthetic actions, ensuring a faster onset of therapeutic effect and enabling a reduction in the NSAID dosage burden. This makes the study of such a combination particularly important for optimizing the management of pain conditions and minimizing medication-related risks for patients.

**Materials and methods.** Bibliographic analysis, generalization method, analytical-comparative method and logical analysis using to study methods for simultaneous identifying of diclofenac sodium and lidocaine hydrochloride in liquid dosage forms.

**Results.** As a result of the study, it was established that the State Pharmacopoeia of Ukraine currently lacks an official monograph regulating the analysis of combined dosage forms containing diclofenac sodium and lidocaine hydrochloride. However, a review of scientific literature and practical experience demonstrates that thin-layer

chromatography, reversed-phase high-performance liquid chromatography, and UV spectrophotometry can be effectively used for their simultaneous determination in liquid dosage forms.

Comparative evaluation of these methods based on key analytical parameters—sensitivity, selectivity, resolution, compliance with validation requirements, as well as practicality and technical accessibility—showed that each approach has specific advantages and limitations. Reversed-phase HPLC is the most precise and technologically advanced method, ensuring complete separation of analytes, high sensitivity, and excellent reproducibility. Although it requires costly equipment and qualified personnel, it remains the preferred technique for official quality control.

TLC with densitometry offers a balance between analytical accuracy and affordability, enabling parallel analysis of multiple samples, though its selectivity and reproducibility are lower than those of HPLC. UV spectrophotometry is the simplest and most economical method, suitable for routine laboratories, but spectral overlap between the analytes reduces accuracy and limits its applicability to more complex matrices.

**Conclusions.** Based on the obtained findings, reversed-phase high-performance liquid chromatography was identified as the most appropriate method for comprehensive quality control of combined diclofenac sodium and lidocaine hydrochloride preparations, providing the highest levels of selectivity, accuracy, and reproducibility. TLC–densitometry may serve as an efficient alternative rapid method for routine screening, whereas UV spectrophotometry offers an accessible, cost-effective, and technologically simple analytical option suitable for laboratories with basic technical capabilities.