

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**факультет фармацевтичний
кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ДІЮЧИХ РЕЧОВИН В ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ «МІЛІСТАН
ГАРЯЧИЙ ЧАЙ ВІД КАШЛЮ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм17(5,6з)-02а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Тамара ГЛАДКОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія БЕВЗ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент Ірина СИЧ

АНОТАЦІЯ

У роботі наведено розробку спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів готового лікарського засобу «Мілістан гарячий чай від кашлю». Обґрунтовано підібрані умови проведення аналізу і визначено кількісний вміст амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти при сумісній присутності. Отримані дані підтверджують достовірність результатів і подальше використання методики для контролю якості лікарського засобу. Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Зміст роботи викладений на 47 сторінках, містить 10 таблиць, 10 рисунків та 3 схеми.

Ключові слова: амброксолу гідрохлорид, аскорбінова кислота, стандартизація лікарського засобу, спектрофотометрія.

ANNOTATION

This paper describes the development of the spectrophotometric method for quantitative determination of the active ingredients of the medicinal drug "Milistan cough hot tea". The conditions of the analysis were chosen and the quantitative content of ambroxol hydrochloride and ascorbic acid in their simultaneous presence was determined. The obtained data confirm the reliability of the results and the further use of the method for quality control of the medicinal product. The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references. The content of the work is presented on 47 pages, which contains 10 tables, 10 figures and 3 schemas.

Key words: ambroxol hydrochloride, ascorbic acid, drug standardization, spectrophotometry.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ І. ХАРАКТЕРИСТИКА АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ ОДНОГО З КОМПОНЕНТІВ ОБ'ЄКТУ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ	7
1.1 Комбінований лікарський засіб - Мілістан, гарячий чай від кашлю	7
1.2 Способи отримання і методи аналізу амброксолу гідрохлориду	10
Висновки	16
РОЗДІЛ ІІ. АСКОРБІНОВА КИСЛОТА: СИНТЕЗ, МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ	19
2.1 Методи синтезу аскорбінової кислоти	19
2.2 Методи ідентифікації аскорбінової кислоти	20
2.3 Методи кількісного визначення аскорбінової кислоти	23
Висновки	24
РОЗДІЛ ІІІ. РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН В ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ «МІЛІСТАН ГАРЯЧИЙ ЧАЙ ВІД КАШЛЮ» (Експериментальна частина)	25
3.1 Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в досліджуваній лікарській формі	26
3.2 Кількісне визначення аскорбінової кислоти в лікарській формі «Мілістан гарячий чай від кашлю»	36
Висновки	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
ДОДАТКИ	54

ВСТУП

Актуальність теми. Мілістан гарячий чай від кашлю є комбінованим лікарським засобом, який застосовується при кашлі та застудних захворюваннях. Випускається у вигляді порошку для орального розчину і містить в своєму складі 30 мг амброксолу гідрохлориду та 200 мг аскорбінової кислоти.

Амброксол є активним метаболітом бромгексину — синтетичного похідного алкалоїду вазицину. Амброксол нормалізує патологічно змінену секрецію клітин залоз слизової оболонки бронхів, сприяє розрідженню в'язкого бронхіального секрету та полегшує його відходження за рахунок збільшення мукоциліарного кліренсу, змінює співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння. Дуже важливою властивістю амброксолу та його похідних є здатність стимулювати продукцію сурфактанту, підвищуючи його синтез, секрецію та гальмуючи його розпад. Будучи одним із компонентів системи місцевого захисту легень, сурфактант перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів, посилює активність вій миготливого епітелію, що у поєднанні з покращенням реологічних властивостей бронхіального секрету призводить до ефективного очищення дихальних шляхів, допомагаючи хворому добре відкашлюватися.

Друга речовина, що входить до складу препарату Мілістан від кашлю, — аскорбінова кислота, сприяє оптимальному перебігу тканинного обміну; бере активну участь в окисно-відновних реакціях, утворюючи з дегідроаскорбіновою кислотою систему перенесення протона водню, проявляє властивості антиоксиданту, за рахунок чого забезпечує стабільність клітинних мембран.

Мета дослідження. Метою роботи є розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти при сумісній присутності в готовому лікарському засобі.

Завдання дослідження. Розробка методик контролю якості діючих компонентів в лікарській формі і можливість використання в фармацевтичній практиці, досягалось в наступній послідовності:

1. Розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, показань та фармакологічної дії амброксолу гідрохлориду.
2. Розглянути способи синтезу, фізико-хімічні властивості та методи аналізу аскорбінової кислоти в субстанції та в складі моно- та багатокомпонентних лікарських засобів.
3. Підібрати умови для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії.
4. Розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення аскорбінової кислоти.
5. Перевірити придатність запропонованих методик для проведення контролю якості лікарських засобів з амброксолу гідрохлориду і аскорбіновою кислотою в лікарській формі.

Об'єкт дослідження. В якості об'єкту дослідження обраний лікарський засіб «Мілістан гарячий чай від кашлю», виробництва ІксЕль Лабораторіес Пвт. Лтд., Індія; заявник - Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія.

Предмет дослідження. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти при сумісній присутності.

Методи дослідження. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій ділянках, статистичний аналіз результатів хімічного експерименту.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені методики контролю якості можуть застосовуватися для подальшого кількісного визначення амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти у складі лікарської форми «Мілістан гарячий чай від кашлю».

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на секційному засіданні СНТ

кафедри фармацевтичної хімії в рамках III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних літературних джерел. Зміст роботи викладений на 47 сторінках, містить 10 таблиць, 10 рисунків та 3 схеми.

РОЗДІЛ І

ХАРАКТЕРИСТИКА АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ ОДНОГО З КОМПОНЕНТІВ ОБ'ЄКТУ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

1.1 Комбінований лікарський засіб - Мілістан, гарячий чай від кашлю

Лікарська форма – порошок для орального розчину «Мілістан, гарячий чай від кашлю» (Milistan Hot Tea Anticough) виробляється компанією ІксЕль Лабораторіес Пвт. Лтд., Індія; заявник - Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія. Активні фармацевтичні інгредієнти лікарського засобу: амброксолу гідрохлорид та аскорбінова кислота [1,2].

Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Код АТХ R05C B10.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Амброксол є активним метаболітом бромгексину, який нормалізує патологічно змінену секрецію клітин залоз слизової оболонки бронхів, сприяє розрідженню в'язкого бронхіального секрету та полегшує його відходження за рахунок збільшення мукоциліарного кліренсу, змінює співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння. Стимулює клітини Кларка та активізує гідролізуючі ферменти, що також сприяє зниженню в'язкості мокротиння. Амброксол має секретомоторні властивості: стимулює роботу миготливого епітелію бронхів, поновлює дренажну функцію дрібних бронхів і бронхіол. Препарат стимулює утворення ендogenous сурфактанта, не спричиняє надмірного утворення секрету, зменшує спастичну гіперреактивність бронхів. Кашель та об'єм мокротиння значно зменшуються. Вітамін С є водорозчинним вітаміном. Діє як антиоксидант і слабкий імуностимулятор.

Фармакокінетика. Після застосування всередину амброксол практично повністю абсорбується у травній системі, добре проникає у тканини легенів.

Абсолютна біодоступність при пероральному застосуванні становить 70–80%. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2 години після застосування всередину. Період напіввиведення становить 7–12 годин. Виводиться, головним чином, із сечею.

Аскорбінова кислота швидко абсорбується із травної системи. Біодоступність становить приблизно 70%. Метаболізується переважно у печінці, виводиться нирками.

Кислота аскорбінова бере участь у процесах гідроксилування ароматичних амінокислот (при синтезі серотоніну і норадреналіну), стероїдів (біосинтез кортикостероїдів) та вітаміну D₃ з перетворенням його у кальцитріол. За участю вітаміну С відбувається відновлення кислоти фолієвої до тетрагідрофолієвої кислоти (ТГФК); відновлення іонів феруму (III) до феруму (II), що є умовою всмоктування заліза у кишечнику.

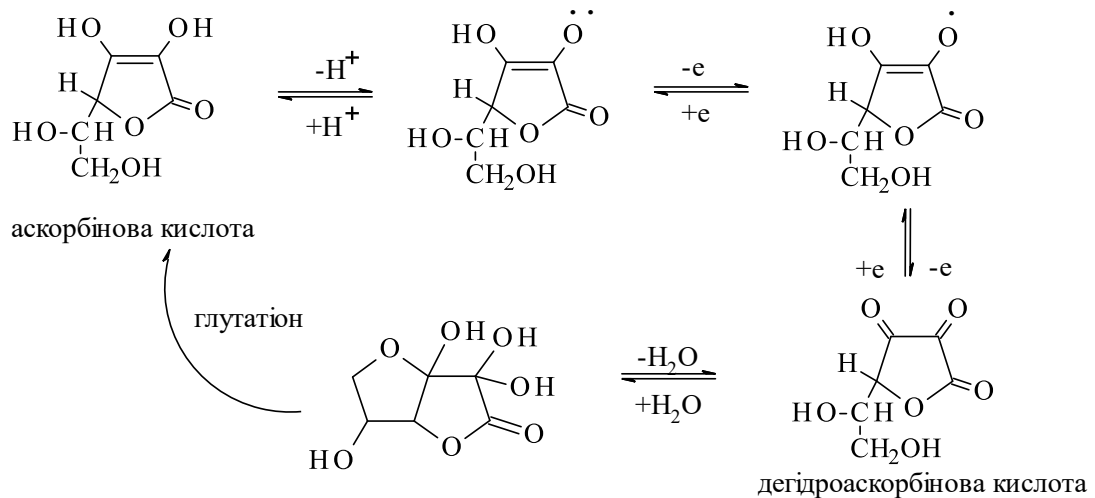
На прояв біологічної дії вітаміну С суттєво впливає наявність гідроксильних груп у структурі та число атомів карбону в аліфатичному ланцюжку. Дослідження показали, що отримання різноманітних похідних за рахунок гідроксильних груп або збільшенні кількості атомів карбону у боковому ланцюжку призводить до втрати або до зменшення біологічної активності.

Важлива роль кислоти аскорбінової полягає в усуненні вільних радикалів, що призводить до стабільності мембран клітин, і, як наслідок, прояву антиоксидантної дії.

Кислота аскорбінова відноситься до гідрофільних антиоксидантів, які реагують з окисниками у цитозолі клітин та плазмі крові.

Антиоксидантні властивості вітаміну С обумовлені її оксиредуктазними переходами. Кислота аскорбінова, втрачаючи один атом гідрогену перетворюється у вільний радикал аскорбіл (монодегідроаскорбінову кислоту), яка і проявляє антиоксидантний ефект. Втрата ще одного електрону, призводить до утворення дегідроаскорбінової

кислоти, яка після гідратації рециркулює до аскорбінової кислоти шляхом відновлення через глутатіон.



Вітамін С відіграє роль коферменту в реакції ферментативного гідроксилювання, при якому залишки проліну в колагені перетворюються на залишки 4-гідроксипроліну. Гідроксильовані амінокислоти відіграють роль у стабілізації спіральної структури колагену, отже, дефіцит вітаміну С може погіршити належну функцію колагену. Колаген є частиною структурного складу сполучної тканини; таким чином, дефіцит вітаміну С призводить до погіршення стану ясен та кровотечі, негативного впливу на цілісність кісток, що призводить до втрати зубів та знебарвлення шкіри. Таким чином, аскорбінова кислота бере участь в утворенні основного компоненту сполучної тканини.

Антиоксидантна здатність вітаміну С призвела до виявлення додаткових біологічних властивостей аскорбінової кислоти. Встановлено, що здатність вітаміну С гальмувати початкове окислення приводить до зменшення ішемічної хвороби серця та гіпертонії. Існує теорія, що підвищений рівень вітаміну С у плазмі крові, обумовлений із збільшенням споживання фруктів та овочів (загальних джерел вітаміну С), призводить до зменшення різних видів раку, включаючи рак порожнини рота, стравоходу, шлунку, товстої кишки та легенів.

Показання до застосування Мілістану, гарячого чаю від кашлю:

Секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхопульмональних захворюваннях, пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу [1,2].

1.2 Способи отримання і методи аналізу амброксолу гідрохлориду

Вихідним продуктом у синтезі амброксолу є парацетамол (1), який відновлюють до транс-4-ацетамідоциклогексанолу (2), а потім омилюють до транс-4-аміноциклогексанолу (3). Транс-4-аміноциклогексанол (3) при взаємодії з 2-аміно-3,5-дибромбензальдегідом (4) утворює транс-4-(2-аміно-3,5-дибромбензиліденаміно)-циклогексанол (5), діючи на який натрію тетрагідробаратом або мурашиною кислотою, утворюється амброксол (6) (Схема 1.1) [3]:

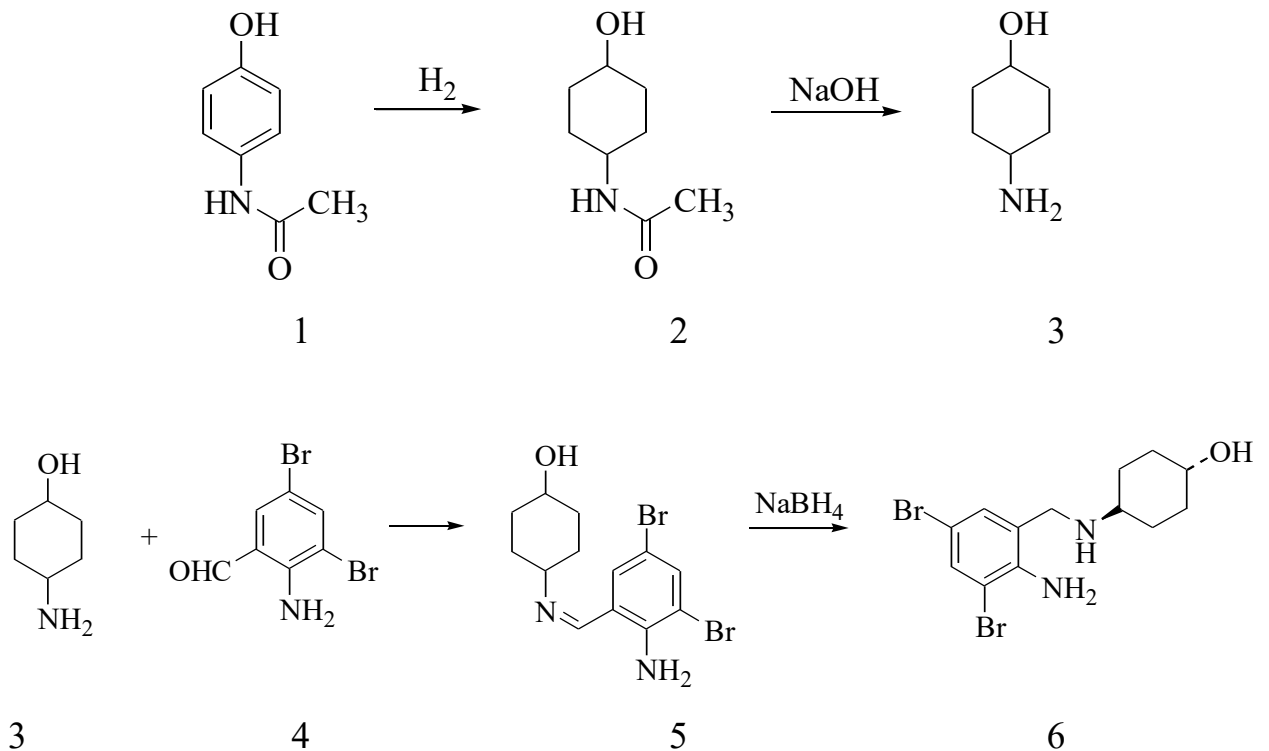
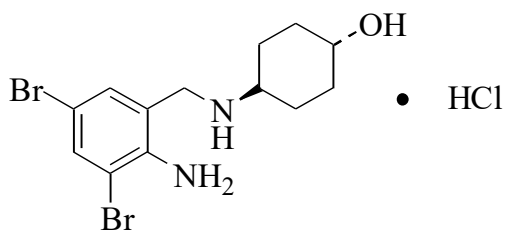


Схема 1.1 Схема синтезу амброксолу

Амброксолу гідрохлорид

Ambroxoli hydrochloridum

Ambroxol hydrochloride

 $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$

М.м. 414,6

транс-4-[(2-Аміно-3,5-дибромбензил)аміно]циклогексанол гідрохлорид

Субстанція амброксолу гідрохлориду це кристалічний порошок білого або жовтавого кольору, помірно розчинний у воді, розчинний у метанолі, практично не розчинний у етиленхлориді.

Ідентифікацію субстанції амброксолу гідрохлориду згідно вимогам провідних фармакопей світу проводять фізико-хімічними (абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та інфрачервоній областях спектру та метод тонкошарової хроматографії) та хімічними методами (реакція на хлориди) [4-6].

А. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій ділянках.

Для приготування випробовуваного розчину, масу наважки субстанції розчиняють у 0.05 М розчині сірчаної кислоти. УФ-спектр 0,00004% розчину субстанції в сірчаній кислоті в області від 200 нм до 350 нм повинен мати абсорбційні максимуми: за довжин хвиль 245 нм і 310 нм. Відношення оптичних густин: A_{245}/A_{310} має бути від 3.2 до 3.4.

В. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній ділянці.

ІЧ-спектр поглинання субстанції повинен відповідати ІЧ-спектру фармакопейного стандартного зразка ФСЗ амброксолу гідрохлориду (Рис.1.1) [7].

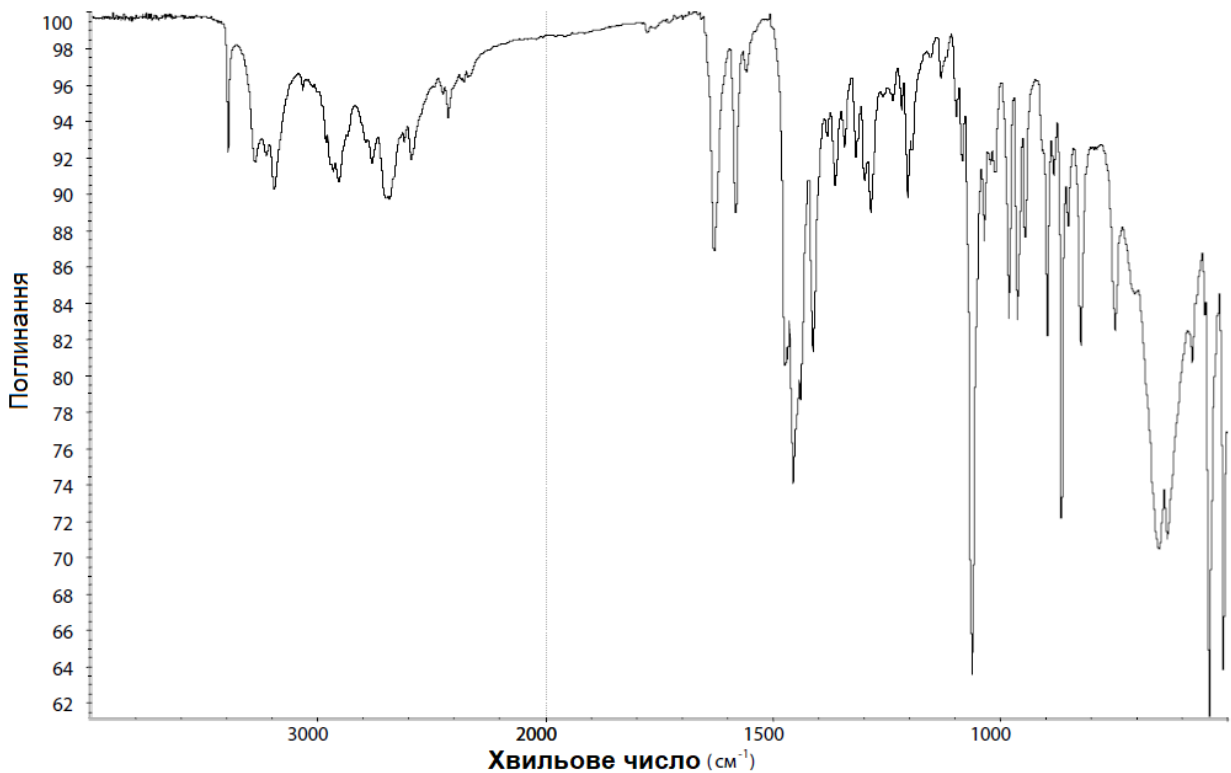
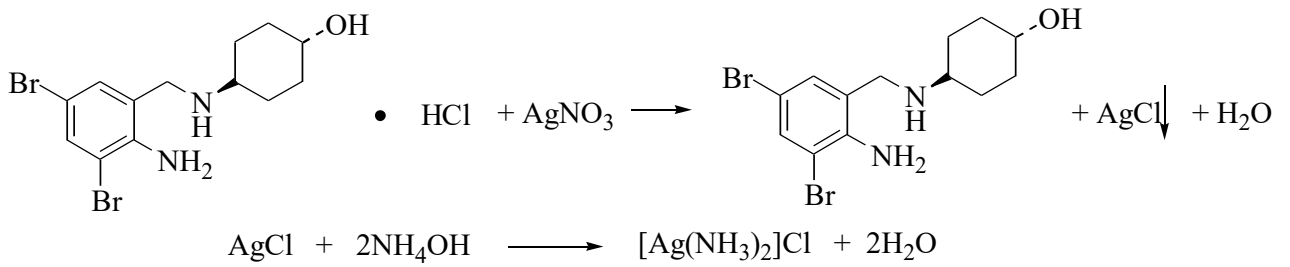


Рис. 1.1 Інфрачервоний спектр поглинання ФСЗ амброксолу гідрохлориду

С. Тонкошарова хроматографія. Для приготування випробовуваного та розчину порівняння, масу наважки субстанції та ФСЗ амброксолу гідрохлориду розчиняють у метанолі.

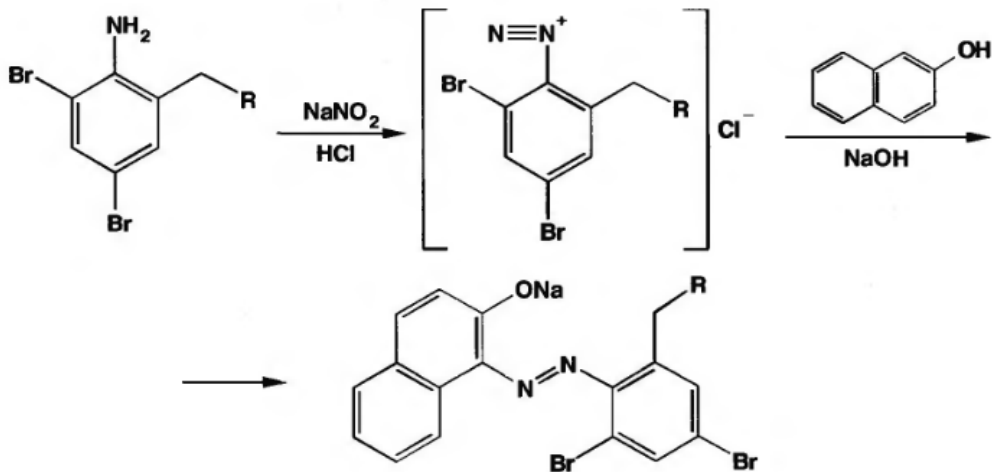
У якості нерухомої фази використовують ТШХ пластинку із шаром силікагелю F₂₅₄. Рухома фаза: аміаку розчин концентрований - пропанол - етилацетат - гексан (1:10:20:70). Хроматограму переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.

Д. Субстанція дає характерну реакцію (а) на хлориди – з розчином срібла нітрату утворюється осад білого кольору, розчинний в розчині амоніаку:



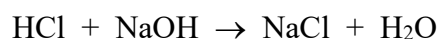
Наявність третинної аміногрупи в молекулі встановлюють по утворенню червоно-фіолетового забарвлення після нагрівання на водяній бані з 2% розчином лимонної кислоти в оцтовому ангідриді.

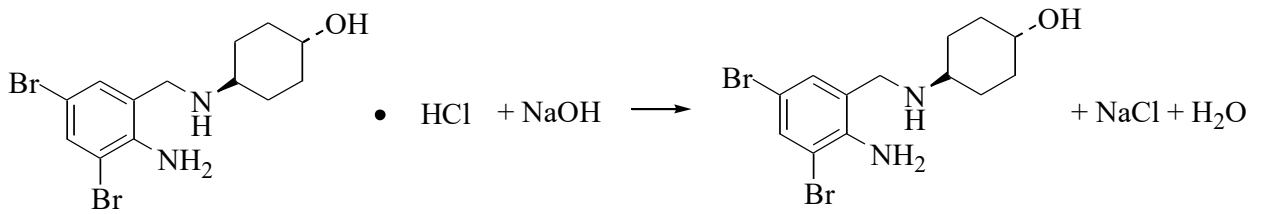
Наявність в молекулі первинної ароматичної аміногрупи обумовлює позитивну реакцію утворення азобарвника з використанням різних азоскладових, наприклад β -нафтолу:



Для ідентифікації амброксолу гідрохлориду також використовують загальноалкалоїдні реактиви, наприклад реакцією з реактивом Драгендорфа – утворюється осад помаранчевого кольору [8,9].

Кількісне визначення субстанції амброксолу здійснюють фармакопейним методом кислотного титрування, а саме алкаліметрії [4-6]. Масу наважки субстанції розчиняють в суміші спирту і 0.01 М розчину хлористоводневої кислоти і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.





Для визначення амброксолу гідрохлориду в таблетках розроблений спектрофотометричний метод. Після діазотування сполуки натрію нітритом в присутності оцтової кислоти, сполучали з катехином або резорцином або β -нафтолом у лужному середовищі. Абсорбцію отриманих забарвлених азобарвників в розчині вимірювали безпосередньо при максимальному поглинанні при 425 нм [10].

Іншим методом визначення амброксолу в таблетках є метод спектрофотометрії, заснований на утворенні основ Шиффа з *n*-диметиламінобензальдегідом (PDAВ) яскраво-жовтого забарвлення. Поглинання утвореного забарвленого продукту вимірювали в максимумі (λ_{max}) 423 нм. Механізм утворення основ Шиффа наведений на схемі 1.2 [11]:

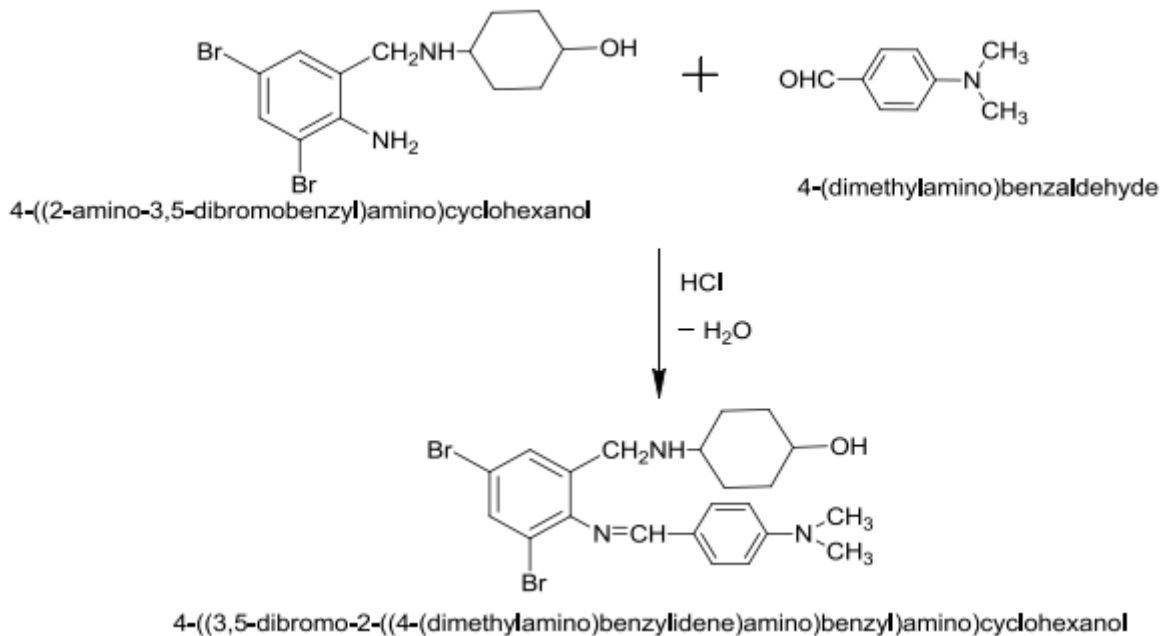


Схема 1.2 Утворення основ Шиффа

Інша спектрофотометрична у видимій ділянці методика ґрунтується на використанні 3-метил-2-бензотіазолін гідразину гідрохлориду у присутності

церію-амонію сульфату або 3-метил-2-бензотіазолін гідразину гідрохлориду у присутності заліза хлориду. Були отримані хромогени фіолетового кольору, забарвлення яких вимірювали при довжині хвилі у максимумі поглинання 575 нм порівняно з холостими реагентами [12].

Для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду у таблетках розроблено та валідовано методи високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-випромінюванням. ВЕРХ проводили методом оберненої фази (RP) на колонці RP-18 з рухомою фазою, що складається з ацетонітрилу та води (рН 3,5 доведений ортофосфорною кислотою [60:40]). УФ-детектування проводили у λ тах при 250 нм. Обидва методи показали лінійність, відтворюваність і точність [13,14].

Авторами [15] розроблений новий електрохімічний метод визначення амброксолу гідрохлориду в таблетках, який базувався на MWCNT/Nafion модифікованих скловугільних електродах. У циклічній вольтамперометрії сполука показала необоротний пік окислення. Його порівняли з результатами на голому скловугільному електроді та скловугільному електроді, модифікованому нафіоном, і отримали значні покращення чутливості на MWCNT/модифікованому нафіоні скловугільному електроді. Межі диференціального імпульсного вольтаметричного виявлення були визначені як 3×10^{-8} М, 4×10^{-9} М та 1×10^{-9} М на голому скловугільному електроді, модифікованому Nafion скловугільному електроді та MWCNT/Nafion модифікованому скловугільному електроді, відповідно.

Для якісного та кількісного визначення амброксолу в розчині для ін'єкцій запропонована процедура поєднання спектроскопії комбінаційного розсіювання (Raman spectroscopy) та хемометрії [16].

Для визначення амброксолу гідрохлориду в присутності антимікробних консервантів (метилпарабену, пропілпарабену) у пероральному рідкому засобі було розроблено простий градієнтний метод високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Хроматографічне розділення було досягнуто за допомогою колонки Inertsil C8 (250 X 4,6 мм, розмір частинок 5)

з використанням градієнтної техніки. Елюенти виявляли при 245 нм за допомогою фотодіодного матричного детектора. Оптимізована рухома фаза складалася з 0,1% трифтороцтової кислоти як рухомої фази А та суміші рухомої фази А та ацетонітрилу у співвідношенні 76:24% як рухомої фази В. Амброксолу гідрохлорид та мікробні консерванти елюювали при швидкості потоку 1,0 мл/хв [17].

У літературних джерелах описані різні методи, такий як електрохімічний, спектрофотометричний, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), рідинна хромато-мас-спектрометрія, газова хроматографія, ультраефективна рідинна хроматографія і високоефективна тонкошарова хроматографія, які були розроблені та запроваджені для якісної та кількісної оцінки амброксолу гідрохлориду в суміші з іншими активним фармацевтичними інгредієнтами [18] (Табл.1.1).

Висновки

Об'єктом дослідження обраний порошок для орального розчину «Мілістан, гарячий чай від кашлю», який містить у складі амброксолу гідрохлорид та аскорбінову кислоту.

В розділі описано синтез, якісний та кількісний аналіз амброксолу гідрохлориду. Зокрема проаналізовані літературні дані щодо методів аналізу амброксолу гідрохлориду в суміші з іншими активним фармацевтичними інгредієнтами: бромгексину гідрохлорид, геміфлоксацину мезилат, доксициклін, доксофілін, левоцетиризину дигідрохлорид, нітазоксанід, сальбутамол, цетиризину гідрохлорид, лоратадин, гвайфенезин, тербуталіну сульфат, псевдоефедрин, хлорфеніраміну maleat.

Таблиця 1.1

Методи аналізу амброксолу гідрохлориду в суміші з іншими активним фармацевтичними інгредієнтами

АФІ	Лікарська форма	Метод, умови	Літературне джерело
1	2	3	4
бромгексину гідрохлорид	таблетки	Спектрофотометрія (метод I) (утворення комплексу між кожним із препаратів та еозином Y при 540 нм при рН 3,6). Спектрофлуориметрія (метод II) (гасіння нативної флуоресценції еозину досліджуваними препаратами, яка вимірюється при 540 нм після збудження при 302 нм)	[19]
бромгексину гідрохлорид	таблетки	ВЕРХ (колонка BDS Hypersil C8 (250 × 4,6 мм, 5 мкм), 25 мМ КН ₂ РО ₄ (рН 3,5) у водній рухомій фазі, 65% MeOH. Довжина хвилі детектування - 210 нм)	[20]
геміфлоксацину мезилат	таблетки	Спектроскопія похідних першого порядку (360 нм (перетин геміфлоксацину) і при 221,6 нм (нульовий перетин амброксолу))	[21]
доксциклін	бінарна суміш, капсули	Спектрофотометрія (246,5 нм для амброксолу, для доксицикліну - 244 нм (розчинник - метанол))	[22]
доксофілін	таблетки	Хемометричні методи з використанням УФ-спектрофотометрії (метод похідної спектрів співвідношення та регресія часткових найменших квадратів)	[23]
левоцетиризину дигідрохлорид	таблетки	Спектрофотометрія (першої та другої похідної)	[24]
нітазоксанід	таблетки	ВЕРХ зі зворотною фазою (колонка phenomenex C18 (4,6x250 мм, 5 μm), рухома фаза буфер рН-3,5 та ацетонітрилу (40:60), довжина хвилі виявлення при 235 нм)	[25]
сальбутамол	таблетки	ВЕРХ зі зворотною фазою (колонка Cosmosil c18, рухома фаза - метанол та 0,1% триетиламін (рН 3,0) (50:50). Довжина хвилі детектування - 224 нм)	[26]

Продовж.табл.1.1

1	2	3	4
сальбутамол	таблетки	Спектрофотометрія (244 нм і 276 нм, λ тах амброксолу та сальбутамолу сульфату у фосфатному буфері з рН 6,8)	[27]
сальбутамол	сироп	Спектрофотометрія (224 нм і 244 нм, λ тах сальбутамолу та амброксолу)	[28]
цетиризину гідрохлорид	таблетки	Спектрофотометрія (244 нм і 230 нм, λ тах амброксолу та цетиризину гідрохлориду у фосфатному буфері з рН 6,8)	[29]
лоратадин, гвайфенезин	Рідка ЛФ	ВЕРХ (колонка C18 (Waters, 250 x 4,6 мм, 5 мкм) в ізократичному режимі. Рухома фаза - 0,1 М KH_2PO_4 буфер (рН 5,5) і метанол (50:50) Довжина хвилі детектування - 245 нм)	[30]
тербуталіну сульфат, гвайфенезин	сироп	Ізократична обернено-фазова ВЕРХ (колонка Phenomenex C18, рухома фаза – метанол: ацетонітрил: 50 мМ KH_2PO_4 (рН 5) (55:10:35). Довжина хвилі детектування - 220 нм)	[31]
тербуталіну сульфат, гвайфенезин	сироп	ВЕРХ (алюмінієві пластини НРТLC Merck, попередньо покритих силікагелем 60 F254. Система розчинників - хлороформу: метанолу: етилацетату: оцтової кислоти: мурашиної кислоти (7,0:1,4: 0,8:1,0:0,5). Довжина хвилі детектування - 200 нм)	[32]
тербуталіну сульфат, гвайфенезин	пероральн а рідка форма	ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Phenomenex Luna C18, 100А, 5 μ (4.6 X 250mm), рухома фаза - 0,012 (М) натрієва сіль 1-гексансульфо-кислота:ацетонітрил (73:27), (рН 3 з ортофосфорною кислотою. Довжина хвилі детектування - 220 нм)	[33]
тербуталіну сульфат, гвайфенезин	ЛФ	ВЕРХ з оберненою фазою (колонка sun fire C18 (250 мм, 4,6 мм, 5 мкм), рухома фаза - буфер (0,1% триетиламін, рН-3,0) : ацетонітрил (80: 20). Довжина хвилі детектування - 220 нм)	[34]
псевдоефедрин, гвайфенезин, хлорфеніраміну малеат	сироп	ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Hypersil BDS C18, 5 мкм, 100 мм x 4,6 мм, за допомогою ізократичної системи при 215 нм, рухома фаза- буфер (0,007 мМ/л KH_2PO_4 , (рН 3,0 з ортофосфорною кислотою) та ацетонітрил (78:22))	[35]

РОЗДІЛ II

АСКОРБІНОВА КИСЛОТА:

СИНТЕЗ, МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО

ВИЗНАЧЕННЯ

Завдяки своїй антиоксидантній активності аскорбінова кислота є важливим інгредієнтом у фармацевтичній і косметичній промисловості та поширеним консервантом. Було виявлено, що аскорбінова кислота посилює бактерицидну активність еритроміцину, сульфаметоксазол-триметоприму, але не тетрацикліну проти *P. aeruginosa*. Крім того, аскорбінова кислота може діяти як інгібітор β -лактамази в *P. aeruginosa*. Також, повідомлялося, що аскорбінова кислота є інгібітором ефлюксної помпи при гемолітичній *E. coli*. Як результат, вона може посилити активність різних класів антимікробних препаратів проти *E. Coli* [36].

За рахунок антиоксидантних властивостей, аскорбінова кислота нормалізує проникність капілярів, підвищує неспецифічну резистентність організму. Аскорбінова кислота в складі комбінованих лікарських засобів підсилює захисні сили організму, тим самим виступаючи в якості імуностимулятора.

2.1 Методи синтезу аскорбінової кислоти

Аскорбінову кислоту у промислових масштабах отримують з D-глюкози, яку відновлюють в D-сорбіт каталітичним гідруванням. Важливим етапом є процес глибинного бактеріохімічного окиснення за допомогою *Acetobacter suboxydans* D-сорбіта до L-сорбози. Останню підвергають ацетонуванню і отриману діацетон L-сорбозу окиснюють до діацетонкетогулонової кислоти. Потім здійснюють процес омилення і лактонізацію 2-кето-L-гулонової кислоти до аскорбінової кислоти (Схема 2.1) [8].

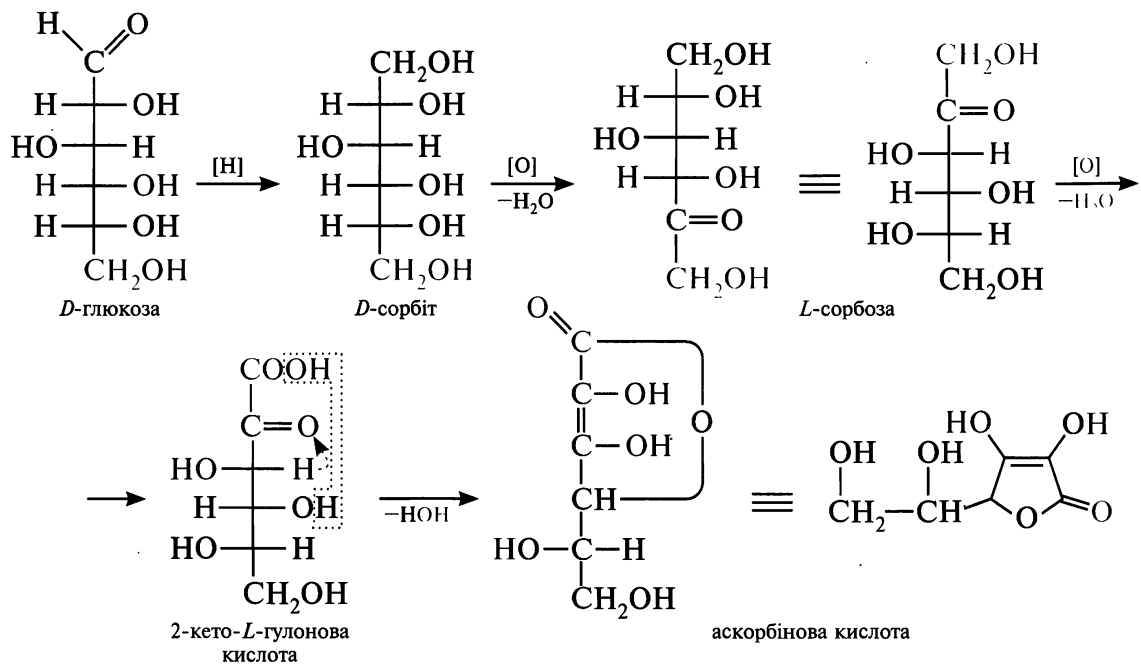
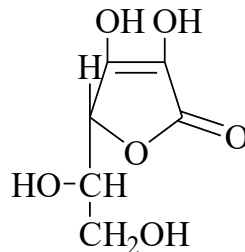


Схема 2.1 Схема синтезу аскорбінової кислоти

Аскорбінова кислота

Acidum ascorbicum



(5R)-5-[(1S)-1,2-Дигідроксиетил]-3,4-дигідрокси-фуран-2(5H)-он

 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

М.м. 176,13

2.2 Методи ідентифікації аскорбінової кислоти

Для ідентифікації аскорбінової кислоти в субстанції фармакопейним [4-6,37,38] методом є абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях. 0,001% розчин аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої характеризується наявністю максимуму за довжині хвилі 243 нм, питомий показник поглинання в максимумі має складати від 545 до 585.

Також використовують метод абсорбційної спектроскопії в інфрачервоній області, для чого спектр субстанції аскорбінової кислоти порівнюють зі спектром ФСЗ аскорбінової кислоти (Рис.2.1).

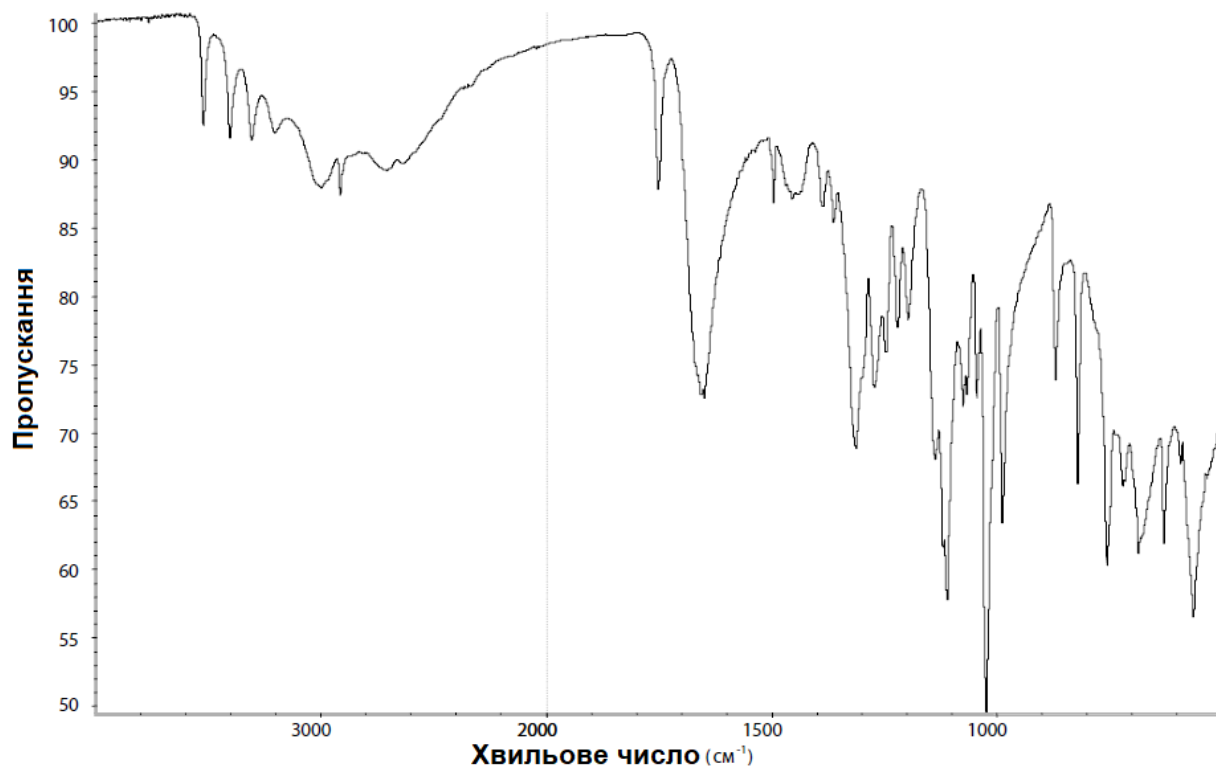


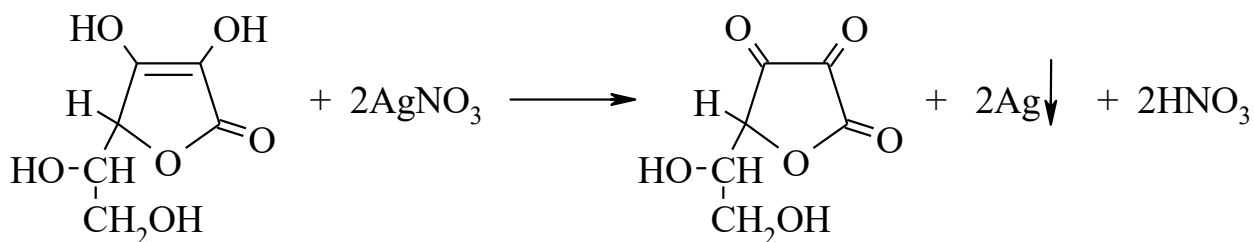
Рис. 2.1 ІЧ-спектр пропускання ФСЗ аскорбінової кислоти

Речовина містить енольні гідроксили і є кислотою. Визначають рН 5% водного розчину субстанції, який згідно вимог фармакопей [4-6,37,38] має бути від 2.1 до 2.6.

За рахунок наявності асиметричного атому карбону, сполука здатна обертати поляризований промінь світла. Питоме оптичне обертання 10% водного розчину має бути від +20.5 до +21.5 [4-6,37,38].

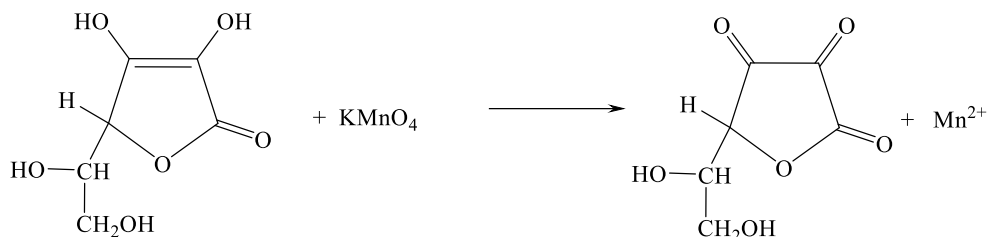
Серед хімічних методів – фармакопейним є:

- реакція зі сріблом нітратом в присутності азотної кислоти розведеної – утворюється сірий осад [4-6,37,38]:

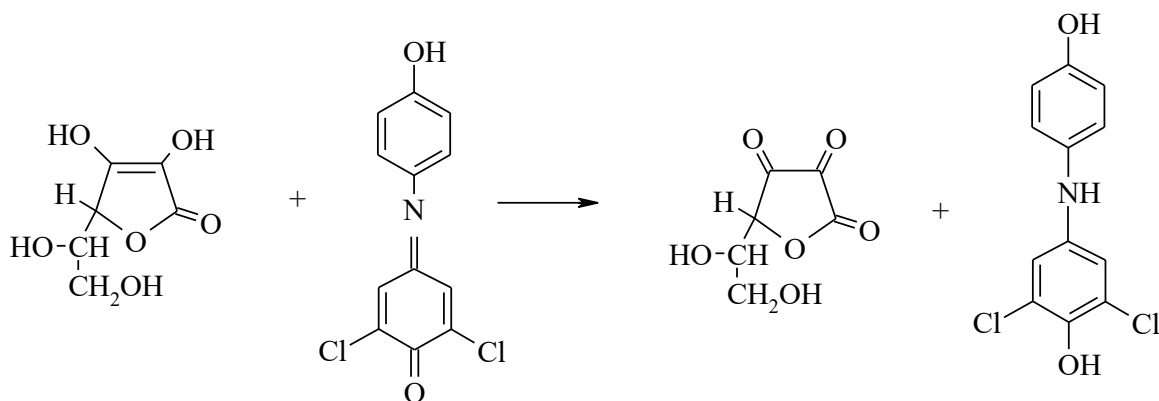


З нефармакопейних методів ідентифікації використовують наступні:

- реакція з розчином калію перманганату [38]:



або з розчином натрію 2,6-дихлоріндофенолу – колір розчину в обидвох випадках змінюється одразу:

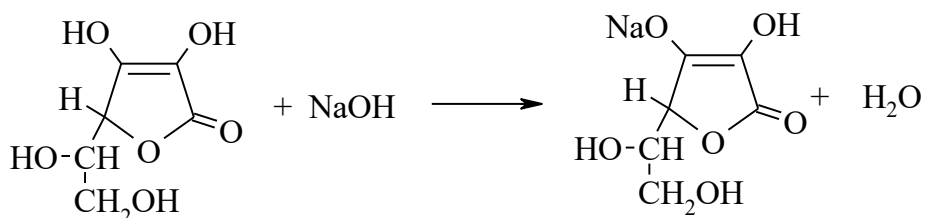


- реакція з розчином йоду в присутності метафосфорної кислоти, розчин набуває жовтого кольору, після подальшого додавання краплі міді (II) сульфату пентагідрату і краплі піролу та нагрівання з'являється блакитне забарвлення [38].

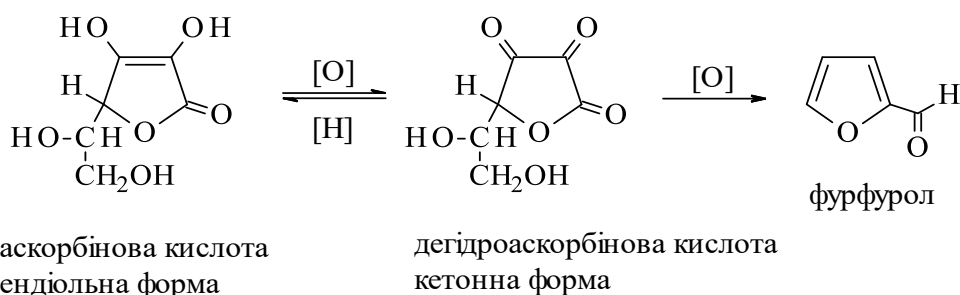
Кислота аскорбінова може існувати у вигляді чотирьох оптичних ізомерів, які отримані синтетично. Однак, тільки L-ізомер є біологічно активним.

За рахунок наявності ендіольного угруповання кислота аскорбінова проявляє відновні та кислотні властивості.

Кислота аскорбінова проявляє кислотні властивості (рКа 4,25), які пояснюються рухливістю атому гідрогену гідроксильної групи в положенні 3.



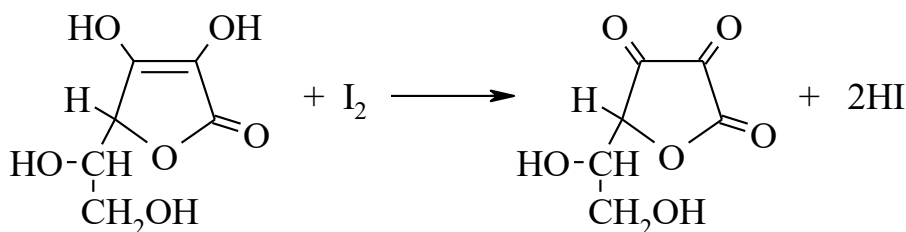
Відновні властивості кислоти аскорбінової мають важливе значення у життєдіяльності організму. Кислота аскорбінова здатна віддавати два атоми водню, окислюючись у дегідроаскорбінову кислоту, яка, в свою чергу, може відновлюється знову до ендіольної форми, і до незворотної форми – фурфуролу:



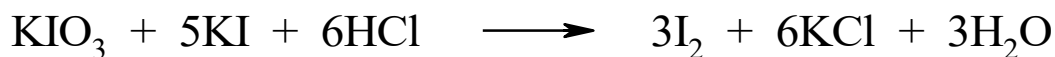
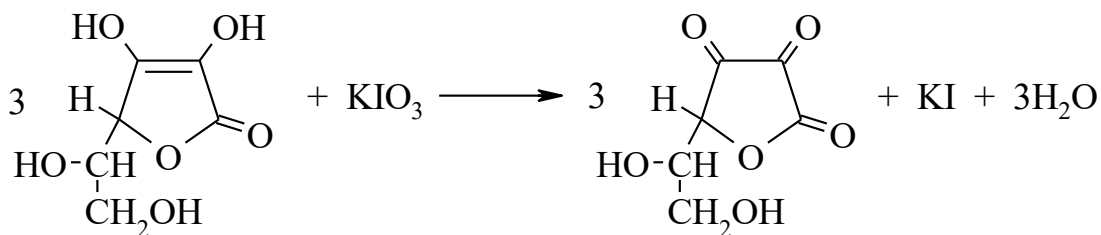
Здатність кислоти аскорбінової легко віддавати та приєднувати атоми водню і зворотність реакції окиснення пояснює її біологічну роль, а саме: можливість переносити гідроген у ферментних системах та брати участь в окиснювально-відновних процесах в організмі. На ферменти кислота аскорбінова діє по-різному: в процесах гідроксилування – активує, в процесах, пов'язаних з вільними радикалами, виступає в ролі інгібітору.

2.3 Методи кількісного визначення аскорбінової кислоти

Кількісно визначають аскорбінову кислоту в субстанції [4-6,37,38] методом йодометрії в суміші сірчаної кислоти розведеної та води, титрують 0.05 М розчином йоду до одержання стійкого фіолетово-синього забарвлення, індикатор – розчин крохмалю:



У розчині для ін'єкцій кількісний вміст аскорбінової кислоти визначають методом йодатометрії:



Літературний огляд показав, що для аналізу аскорбінової кислоти також використовують методи:

- Спектрофотометричні [39]
- Спектрофлуориметричні [40]
- Хроматографічні, зокрема ВЕРХ [41,42]
- Електрохімічні [43]

Висновки

Розглянуто та узагальнено літературні дані щодо синтезу, методів ідентифікації та кількісного визначення аскорбінової кислоти. Для ідентифікації субстанції аскорбінової кислоти використовують фізико-хімічні методи УФ- і ІЧ-спектрофотометрії, поляриметрії, визначення рН, а також хімічні методи. Для кількісної оцінки аскорбінової кислоти використовують методи йодометрії, йодатометрії, а також можливо спектрофотометричні, спектрофлуориметричні, хроматографічні та електрохімічні.

РОЗДІЛ ІІІ
РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН В
ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ «МІЛІСТАН ГАРЯЧИЙ ЧАЙ ВІД КАШЛЮ»
(Експериментальна частина)

Вирішення поставлених завдань багато в чому залежало від ефективного використання комплексу сучасних фізико-хімічних методів, які дозволяють надійно та швидко отримати інформацію про склад та якість лікарського засобу. До таких методів належить спектрофотометрія, рідинна хроматографія, газова хроматографія, які знаходять все більше застосування в аналітичній практиці, фармацевтичному та хімічному аналізі. Ці методи доступні, дозволяють проводити швидкий контроль вмісту речовин у широкому діапазоні концентрацій. Вони включені до ДФУ та фармакопей всіх зарубіжних країн. Згідно з вимогами ДФУ порошки для орального застосування стандартизують за такими показниками якості: опис, ідентифікація, середня маса та однорідність дозованих одиниць або однорідність, маси/однорідність вмісту, втрата в масі при висушуванні, супутні домішки, залишкові кількості органічних розчинників (при їх використанні в технології), мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Метою наших досліджень є розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, складових порошку для орального застосування.

«Мілістан гарячий чай від кашлю» – порошок для орального розчину, по 6 г у пакетику; по 10 пакетиків у картонній коробці.

Номер реєстраційного посвідчення: UA/2433/01/01

Серія лікарського засобу № P549.



Склад

1 пакетик (6 г) містить діючі речовини:

амброксолу гідрохлориду - 30 мг;

аскорбінової кислоти - 200 мг.

Допоміжні речовини: цукроза, кислота лимонна безводна, кислота винна, натрію цитрат, барвник хіноліновий жовтий (E 104), лимонна есенція, аспартам (E 951).

Основні фізико-хімічні властивості: гранульований сипучий порошок у вигляді суміші білого, блідо-жовтого і/або жовтого кольору різного розміру гранул зі смаком лимона та запахом лимона при розчиненні.

3.1 Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в досліджуваній лікарській формі

Структура амброксолу гідрохлориду свідчить про наявність в молекулі сполуки супряжених подвійних зв'язків, тому кількісний вміст речовини можна провести методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці. Монографії світових фармакопей [4-6,37,38] для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу лікарської форми, амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти рекомендують використовувати метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, використовуючи як розчинник 0,05 М розчин сульфатної кислоти або 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Амброксолу гідрохлорид відноситься до солі хлористоводневої кислоти органічної основи, що спонукало досліджувати абсорбційні спектри поглинання активних фармацевтичних інгредієнтів в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти. Встановили, що УФ-спектр поглинання 0,001% розчину амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти характеризується наявністю максимумів поглинання при 245 нм та 310 нм (рис. 3.1).

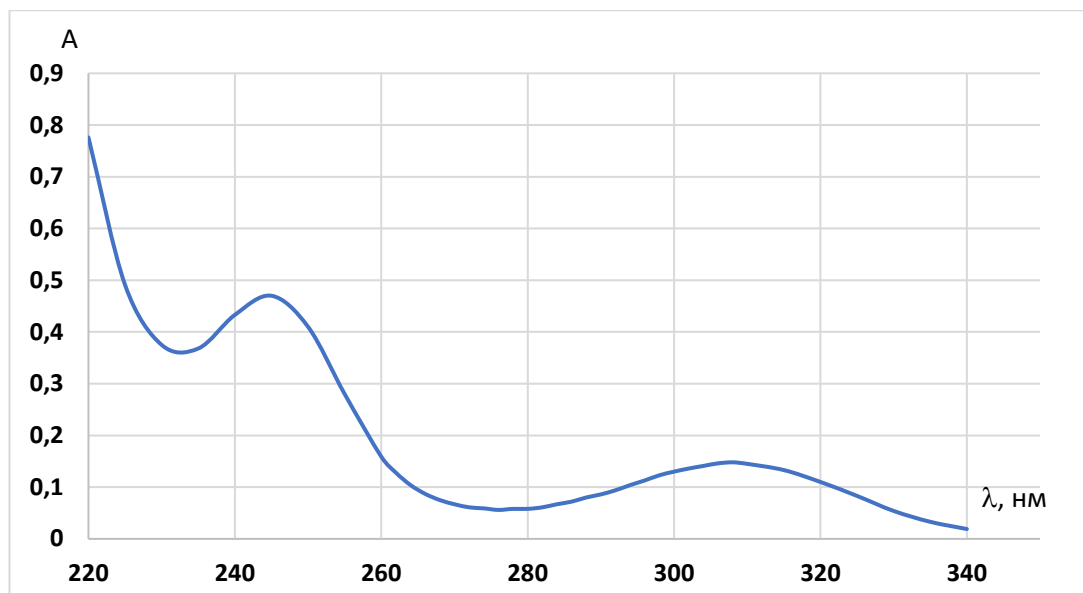


Рис. 3.1 УФ-спектр поглинання 0,001 % розчину амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

При дослідженні абсорбційного спектру поглинання 0,001% розчину аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої в ділянці від 220 нм до 300 нм встановили, що максимум поглинання спостерігається за довжини хвилі 243 нм (рис. 3.2.).

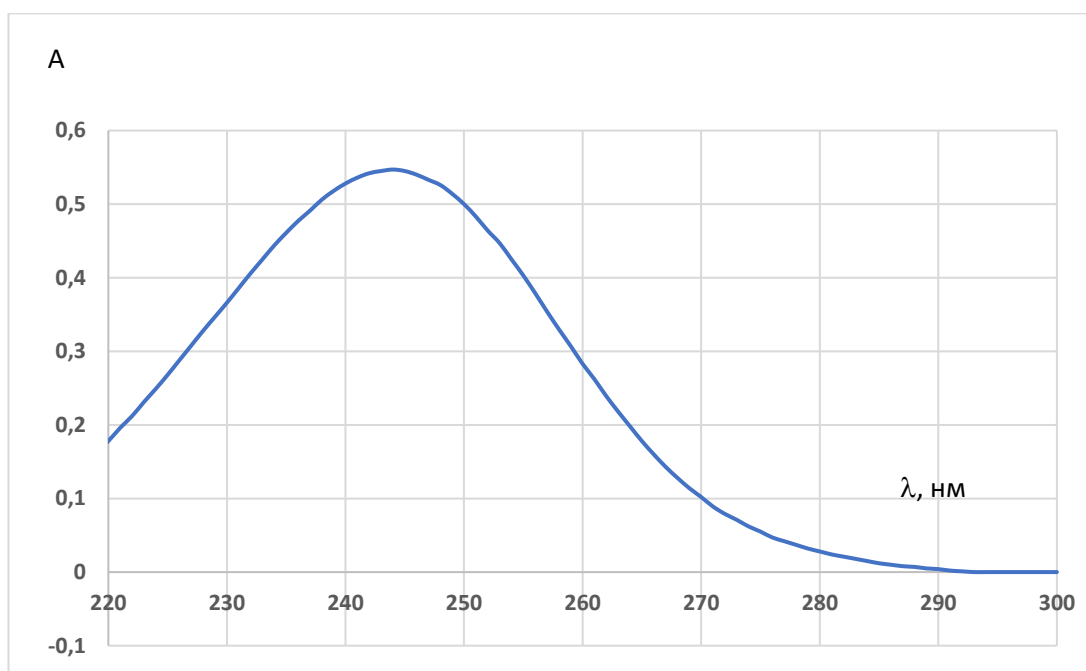


Рис. 3.2 УФ-спектр 0,001% розчину аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

Таким чином, обидва активних фармацевтичних інгредієнта поглинають практично при одній довжині хвилі 243 ± 2 нм (рис. 3.3). У той же час амброксолу гідрохлорид має специфічний максимум поглинання за довжини хвилі 310 нм, при якій аскорбінова кислота практично не поглинає.

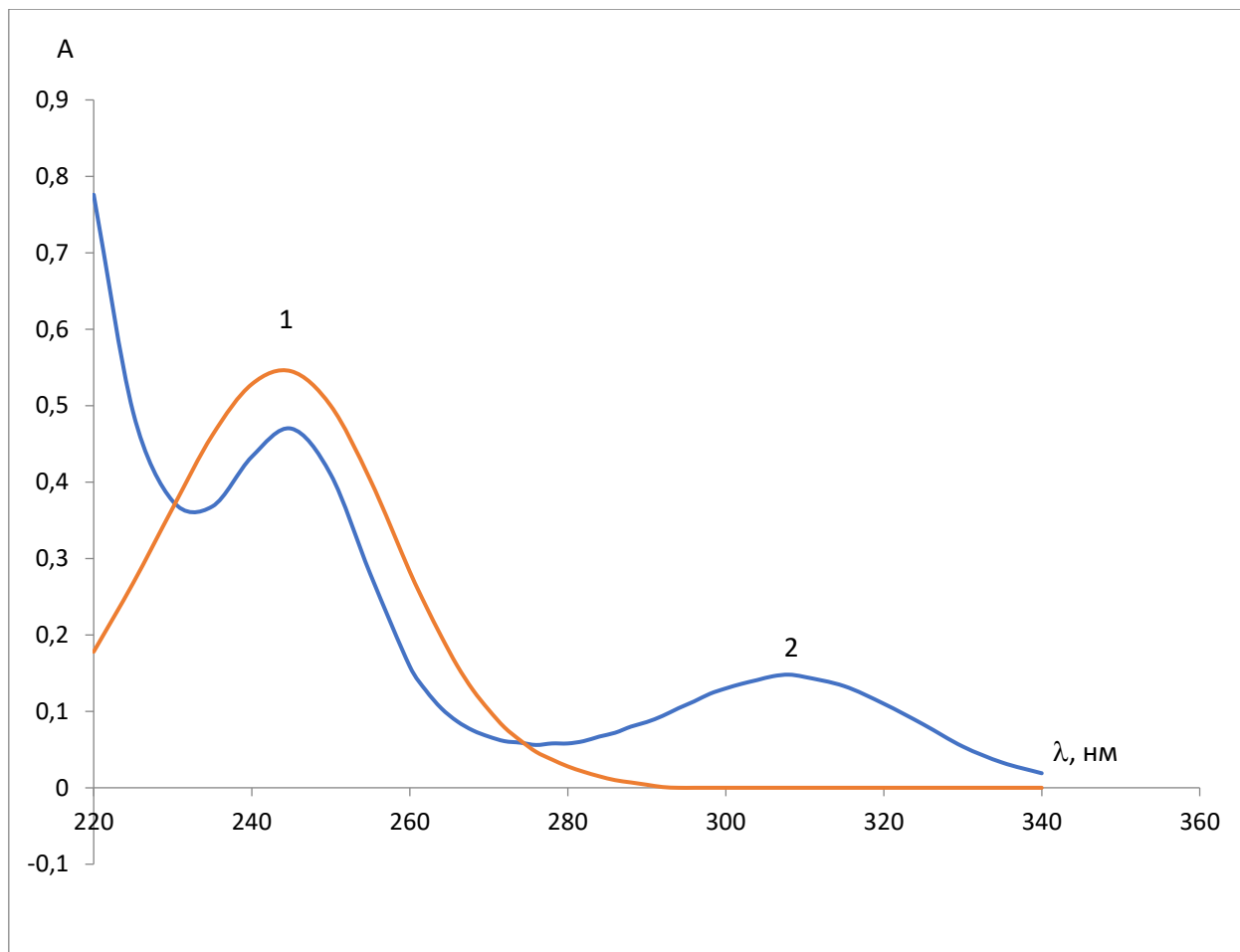


Рис. 3.3 УФ-спектри поглинання 0,001% розчинів в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти: 1 – аскорбінової кислоти, 2 – амброксолу гідрохлориду

Для подальшого використання для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду обрали аналітичну довжину хвилі за 310 нм. Для використання в фармацевтичному аналізі встановленого максимуму поглинання і розчинника необхідно було встановити підпорядкованість розчинів сполуки в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти закону Бугера-Ламберта-Бера. Готували серію стандартних розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М

розчині хлористоводневої кислоти та визначали їх оптичні густини на спектрофотометрі при довжині хвилі 310 нм (рис. 3.3).

Методика приготування стандартних розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти для визначення питомого показника поглинання за довжини хвилі 310 нм.

0,050 г амброксолу гідрохлориду вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 30 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять об'єм тим самим розчинником до мітки і перемішують.

0,5 мл; 1,0 мл; 2,0 мл; 3,0 мл; 4,0 мл; 5,0 мл або 6,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину отриманих кислих розчинів сполуки на спектрофотометрі при довжині хвилі 310 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Отримані результати відношення оптичної густини від концентрації розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі поглинання при 310 нм наведено в таблиці 3.1, залежність оптичної густини від концентрації стандартних розчинів на рис. 3.4.

Результати свідчать про те, що підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі при 310 нм спостерігається в межах концентрацій речовини $1,0 \cdot 10^{-3}$ - $3,0 \cdot 10^{-2}\%$, питомий показник поглинання становить від 74 до 78 (табл. 3.1).

Для вивчення впливу аскорбінової кислоти і допоміжних речовин лікарської форми проводили кількісне визначення амброксолу гідрохлориду у модельній суміші.

Таблиця 3.1

Результати відношення оптичної густини від концентрації розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти при довжині хвилі 310 нм

№ п/п	Взято розчину, мл	Концентрація, %	Оптична густина, А	Питомий показник поглинання, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	0,5	$1,00 \cdot 10^{-3}$	0,074	74
2	1,0	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,155	78
3	1,5	$3,00 \cdot 10^{-3}$	0,233	78
4	2,0	$4,00 \cdot 10^{-3}$	0,306	77
5	2,5	$5,00 \cdot 10^{-3}$	0,382	76
6	3,0	$6,00 \cdot 10^{-3}$	0,468	78
7	3,5	$7,00 \cdot 10^{-3}$	0,543	78
8	4,0	$8,00 \cdot 10^{-3}$	0,617	77
9	4,5	$9,00 \cdot 10^{-3}$	0,693	77
10	5,0	$1,00 \cdot 10^{-2}$	0,771	77
11	5,5	$2,00 \cdot 10^{-2}$	0,846	77
12	6,0	$3,00 \cdot 10^{-2}$	0,897	74

Методика виготовлення модельної суміші

0,0300 г амброксолу гідрохлориду, 0,2000 г аскорбінової кислоти та допоміжних речовин до отримання 6,0000 г порошку для орального застосування, поміщають у мірну колбу об'ємом 100,00 мл, додають 50 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти і ретельно струшують впродовж 10 хвилин. Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату.

3,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

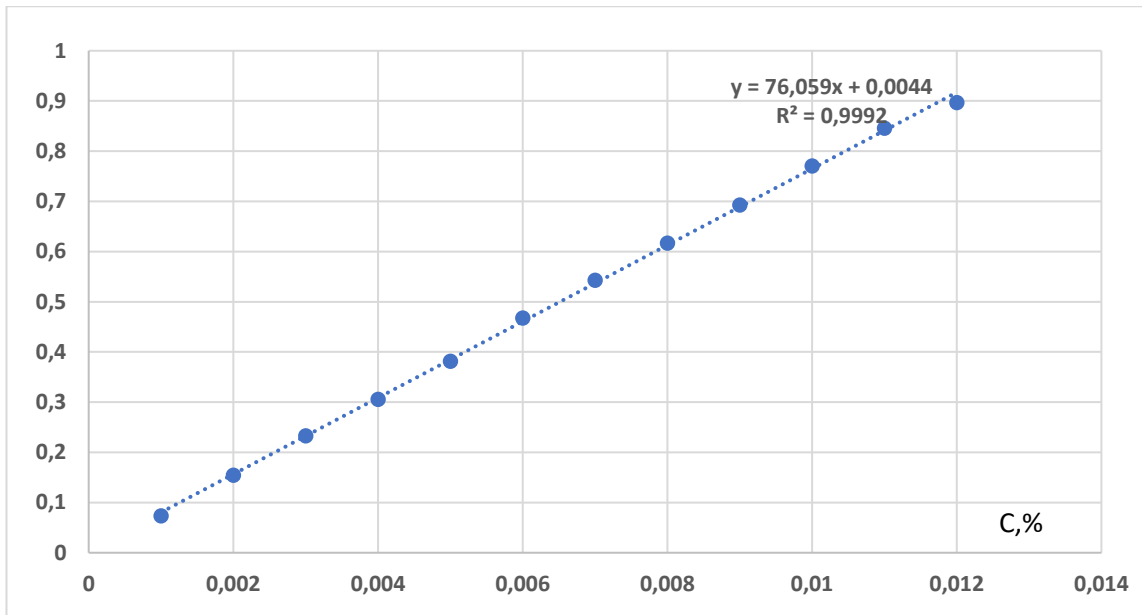


Рис. 3.4 Графік залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 310 нм

Вимірюють оптичну густина отриманого розчину при довжині хвилі 310 нм на спектрофотометре в кювете з товщиною шара 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин – 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Паралельно вимірюють оптичну густина розчину стандартного зразку (СЗ) амброксолу гідрохлориду.

Вміст амброксолу гідрохлориду (x, мг) у модельній суміші розраховують за формулою:

$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot 100,0 \cdot 25,0 \cdot 2,0 \cdot 1000 \cdot m_n}{A_o \cdot m_n \cdot 100,0 \cdot 3,0 \cdot 25,0} = \frac{A \cdot m_o \cdot 2 \cdot m_n \cdot 1000}{A_o \cdot m_n \cdot 3}$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

A_o – оптична густина розчину СЗ амброксолу гідрохлориду;

m_n – маса наважки амброксолу гідрохлориду у модельній суміші, в грамах;

m_o – маса наважки амброксолу гідрохлориду для приготування розчину СЗ, в грамах.

Вміст амброксолу гідрохлориду в модельній суміші має бути від 27,75 мг до 32,25 мг.

Примітка. Приготування розчину стандартного зразку (СЗ) амброксолу гідрохлориду. 0,050 г амброксолу гідрохлориду вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 30 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять об'єм тим самим розчинником до мітки і перемішують.

2,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Розчин використовують свіжовиготовленим.

Отримані результати спектрофотометричного метода кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в модельних сумішах наведені в таблиці 3.2, метрологічна характеристика метода в таблиці 3.3.

Таблиця 3.2

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в модельних сумішах

№ п/п	Маса наважки амброксолу гідрохлориду, г	Маса наважки СЗ амброксолу гідрохлориду, г	A	A ₀	Знайдено амброксолу гідрохлориду в модельній суміші, мг
1	0,0300	0,0500	0,286	0,308	30,95
2			0,271		29,33
3			0,282		30,52
4			0,278		30,09
5			0,269		29,11
6			0,274		29,65

Таблиця 3.3

Метрологічні характеристики спектрофотометричного метода аналізу амброксолу гідрохлориду

μ	ν	\bar{x}	S^2	S	P	t(P, ν)	$\Delta\bar{x}$	$\varepsilon, \%$
0,0300	5	29,94	0,5048	0,7105	95	2,5706	0,7456	6,70

Отримані результати свідчать про те, що відносна похибка окремого визначення складає $\pm 6,70\%$ та не перевищує обраний інтервал відхилень для діючої речовини ($\pm 7,5\%$) [44].

Розроблену методику використовували для визначення кількісного вмісту амброксолу гідрохлориду в порошок для орального застосування «Мілістан гарячий чай від кашлю».

Спектрофотометричне визначення амброксолу гідрохлориду в лікарській формі проводили методом стандарту.

Методика кількісного визначення

Випробовуваний розчин. Порошок лікарської форми, еквівалентний 0,0300 г амброксолу гідрохлориду, вміщують у мірну колбу об'ємом 100,00 мл, додають 50 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти і ретельно струшують впродовж 10 хвилин. Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату.

3,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Розчин порівняння. 0,050 г СЗ амброксолу гідрохлориду вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 30 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять об'єм тим самим розчинником до мітки і перемішують.

2,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Компенсаційний розчин. 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння на спектрофотометре при довжині хвилі 310 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст амброксолу гідрохлориду (x, мг) розраховують за формулою:

$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot 100,0 \cdot 25,0 \cdot 2,0 \cdot 1000 \cdot m_{cp}}{A_o \cdot m_n \cdot 100,0 \cdot 3,0 \cdot 25,0} = \frac{A \cdot m_o \cdot 2 \cdot m_{cp} \cdot 1000}{A_o \cdot m_n \cdot 3}$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_o – оптична густина розчину СЗ амброксолу гідрохлориду;

m_n – маса наважки порошку для орального застосування, в грамах;

m_o – маса наважки амброксолу гідрохлориду для приготування розчину СЗ, в грамах.

Вміст амброксолу гідрохлориду має бути від 27,75 мг до 32,25 мг у перерахунку на середню масу вмісту пакету.

Для визначення середньої маси вмісту пакету використовували вимоги для однодозових порошоків статті Державної Фармакопеї України 2.9.5 Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу (похибка складає $\pm 7,5\%$).

$m_1 = 6,0067$	$m_6 = 6,0058$	$m_{11} = 5,9873$	$m_{16} = 5,9975$
$m_2 = 6,0029$	$m_7 = 5,9817$	$m_{12} = 5,9906$	$m_{17} = 5,9789$
$m_3 = 6,0123$	$m_8 = 5,9952$	$m_{13} = 5,9768$	$m_{18} = 6,0204$
$m_4 = 6,0083$	$m_9 = 5,2130$	$m_{14} = 6,0307$	$m_{19} = 5,9895$
$m_5 = 5,9949$	$m_{10} = 5,9891$	$m_{15} = 5,9832$	$m_{20} = 6,0077$

Середня маса вмісту пакету складає 5,9586 г; відносне відхилення для найменшої кількості 5,2130 г (12,51%), для найбільшої кількості 6,0307 г (1,21%).

Таким чином, лікарський засіб витримує випробування, так як тільки одна індивідуальна маса відхиляється від середньої маси на величину, яка перевищує табличне значення (ДФУ, Табл. 2.9.5-1; $\pm 7,5\%$) і не відхиляється від середньої маси на величину, що у два рази перевищує значення.

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в порошок для орального застосування «Мілістан гарячий чай від кашлю» наведені в таблиці 3.4, метрологічні характеристики середнього результату – в таблиці 3.5.

Таблиця 3.4

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в порошок для орального застосування «Мілістан гарячий чай від кашлю»

№ п/п	Маса наважки, г	A	A ₀	Знайдено амброксолу гідрохлориду, мг
1	6,0058	0,292	0,312	31,08
2	5,9817	0,265		28,29
3	5,9768	0,261		27,91
4	6,0123	0,283		30,08
5	5,9906	0,295		31,47
6	5,9832	0,279		29,80

Таблиця 3.5

Метрологічні характеристики середнього результату амброксолу гідрохлориду в лікарській формі

v	\bar{x}	S ²	S	S _x	P	t(P,v)	Δx	Δ \bar{x}	$\bar{\epsilon}$,%
5	29,77	2,0706	1,4389	0,5875	95	2,5706	3,6990	1,5101	5,07

Встановлено (табл. 3.12), що відносна невизначеність середнього результату $\pm 5,07\%$ не перевищує обрані допуски відхилень $\pm 7,5\%$ [44], і запропоновану методику можна використовувати для кількісної оцінки амброксолу гідрохлориду в досліджуваній лікарській формі.

3.2 Кількісне визначення аскорбінової кислоти в лікарській формі «Мілістан гарячий чай від кашлю»

За рахунок поглинання обох активних фармацевтичних інгредієнтів досліджуваної лікарської форми в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти практично за однією довжиною хвилі 244 нм (аскорбінова кислота) і 245 нм (амброксолу гідрохлорид) (рис. 3.3), абсорбція суміші сполук (1:7)

спостерігається за довжині хвилі 244 нм, а її інтенсивність свідчить про вклад амброксолу гідрохлориду в характер абсорбційного спектру поглинання аскорбінової кислоти (рис. 3.5).

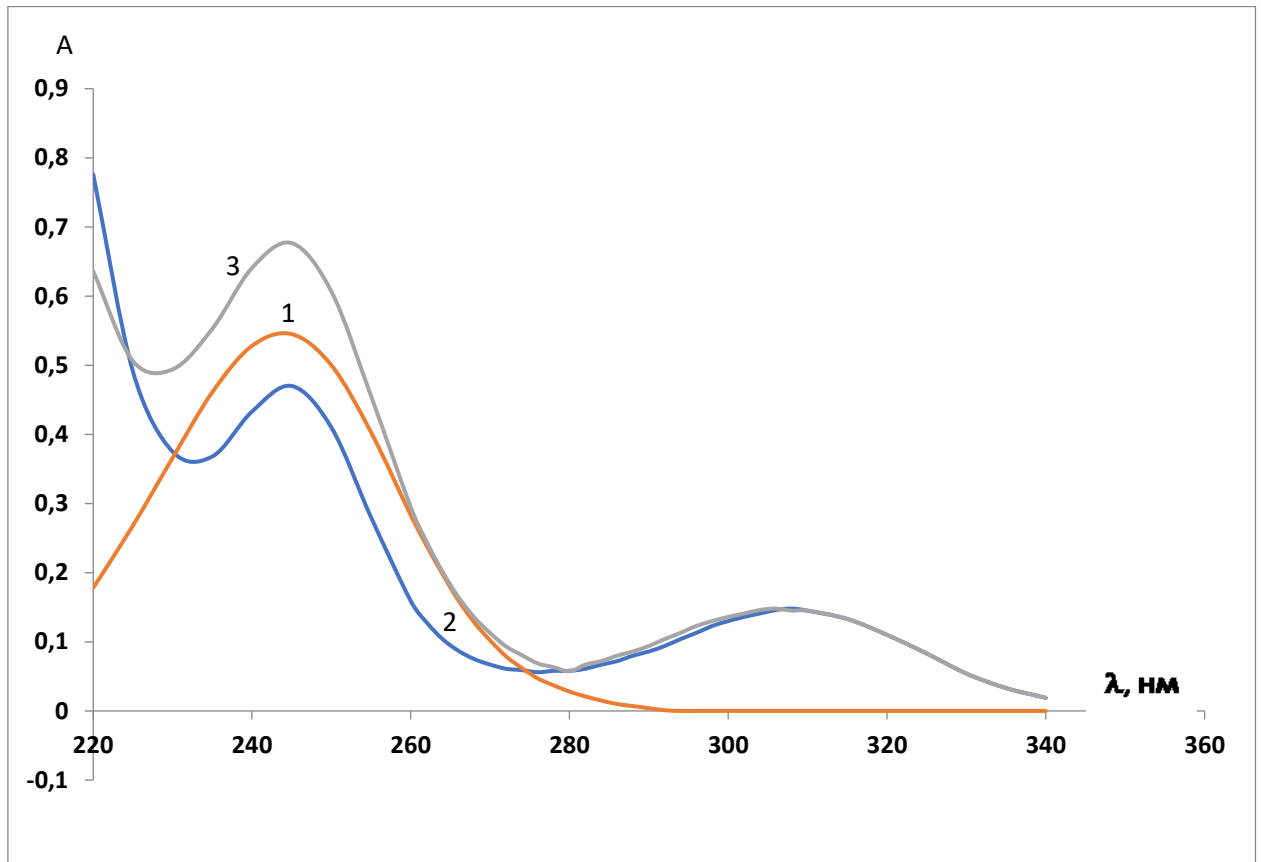


Рис. 3.5 УФ-спектри поглинання в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти: 1 – 0,001% розчину аскорбінової кислоти, 2 – 0,001% розчину амброксолу гідрохлориду, 3 – розчину вилучення з лікарської форми

Для розрахунку вмісту аскорбінової кислоти в суміші доцільно дослідити підпорядкування розчинів амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі за довжині хвилі 244 нм основному закону світлопоглинання. Необхідно розрахувати питомий показник поглинання амброксолу гідрохлориду з подальшим використанням для кількісного визначення другого діючого компонента суміші.

Методика приготування стандартних розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти для визначення питомого показника поглинання за довжини хвилі 244 нм.

0,050 г амброксолу гідрохлориду вміщують у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 30 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять об'єм тим самим розчинником до мітки і перемішують.

0,2 мл; 0,4 мл; 0,6 мл; 0,8 мл; 1,0 мл; 1,2 мл; 1,4 мл; 1,6 мл; 1,8 мл або 2,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину отриманих кислих розчинів сполуки на спектрофотометрі «Thermo scientific Evolution 60S» при довжині хвилі 244 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Отримані результати розрахунку питомого показника поглинання розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі поглинання при 244 нм наведено в таблиці 3.6, залежність оптичної густини від концентрації стандартних розчинів на рис. 3.6.

Таблиця 3.6

Результати визначення питомого показника поглинання амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти при довжині хвилі 244 нм

№ п/п	Взято розчину, мл	Концентрація, %	Оптична густина, А	Питомий показник поглинання, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	0,2	$4,00 \cdot 10^{-4}$	0,094	235
2	0,4	$8,00 \cdot 10^{-4}$	0,184	230
3	0,6	$1,20 \cdot 10^{-3}$	0,277	231
4	0,8	$1,60 \cdot 10^{-3}$	0,378	236
5	1,0	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,476	238
6	1,2	$2,40 \cdot 10^{-3}$	0,567	236
7	1,4	$2,80 \cdot 10^{-3}$	0,659	235
8	1,6	$3,20 \cdot 10^{-3}$	0,758	237
9	1,8	$3,60 \cdot 10^{-3}$	0,861	239
10	2,0	$4,00 \cdot 10^{-3}$	0,965	241

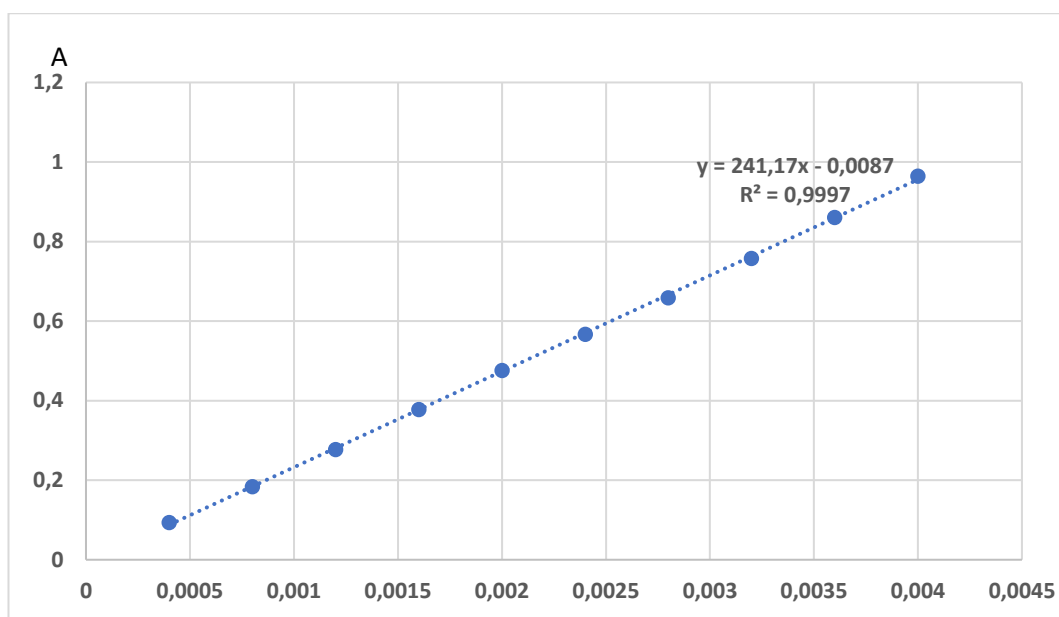


Рис. 3.6 Графік залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм

Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що стандартні розчини амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі при 244 нм в межах концентрацій речовини $4,0 \cdot 10^{-4}$ - $4,0 \cdot 10^{-3}\%$ підпорядковуються закону Бугера-Ламберта-Бера, розрахований питомий показник поглинання становить $236 \pm 3,36$ (табл. 3.6).

Для подальшого застосування спектрофотометричної методики необхідно було вивчити підпорядкування розчинів аскорбінової кислоти у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм основному закону світлопоглинання.

Методика приготування стандартних розчинів аскорбінової кислоти

0,050 г СЗ аскорбінової кислоти вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 50 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, перемішують до розчинення, доводять об'єм розчину тим же розчинником до мітки і перемішують.

0,50 мл; 1,00 мл; 1,50 мл; 2,00 мл; 2,50 мл; 3,00 мл отриманого розчину вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину отриманих розчинів на спектрофотометрі «Thermo scientific Evolution 60S» при довжині хвилі 244 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Результати визначення залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм наведені в табл. 3.7, графічна залежність оптичної густини від концентрації на рис. 3.7.

Таблиця 3.7

Результати визначення оптичної густини стандартних розчинів аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм

№ п/п	Взято розчину А, мл	Концентрація, %	Оптична густина, А	Питомий показник поглинання, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	0,50	$2,50 \cdot 10^{-4}$	0,143	572
2	1,00	$5,00 \cdot 10^{-4}$	0,282	564
3	1,50	$7,50 \cdot 10^{-4}$	0,427	569
4	2,00	$1,00 \cdot 10^{-3}$	0,558	558
5	2,50	$1,25 \cdot 10^{-3}$	0,702	562
6	3,00	$1,50 \cdot 10^{-3}$	0,847	565

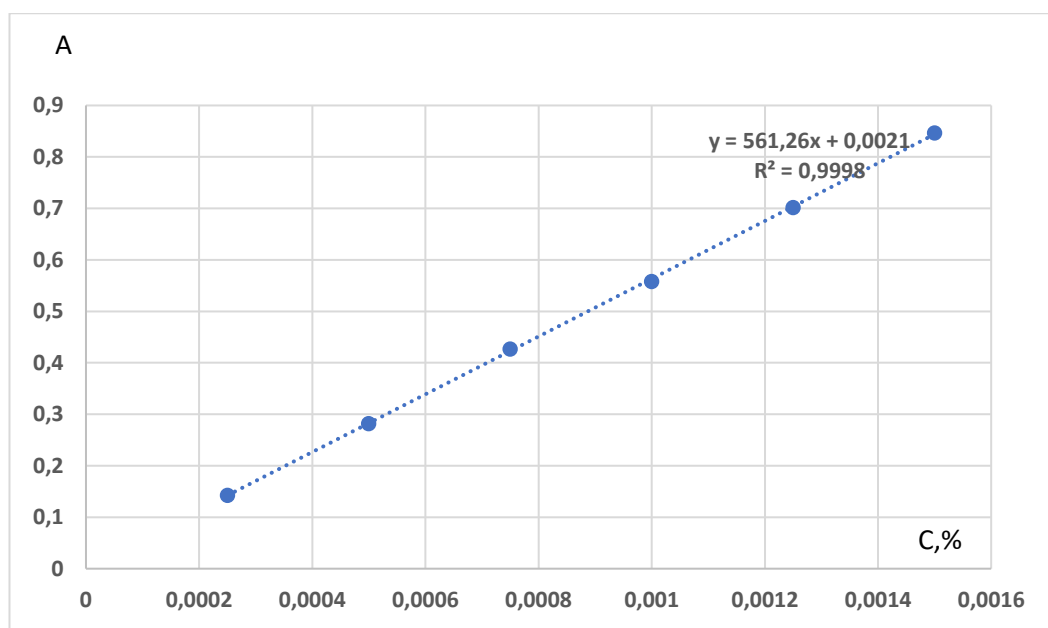


Рис. 3.7 Графік залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів аскорбінової кислоти

Як показали результати досліджень, підпорядкування розчинів аскорбінової кислоти у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігається в межах концентрацій сполуки від $2,50 \cdot 10^{-4}$ до $1,50 \cdot 10^{-3}\%$ (рис. 3.7), питомий показник поглинання в цих умовах становить від 545 до 552.

Для подальших спектрофотометричних досліджень необхідно було визначити вплив допоміжних речовин вмісту пакету на характер абсорбційного спектру поглинання (рис. 3.8).

Установлено (рис. 3.8), що УФ-спектр поглинання вилучення з лікарської форми 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 244 нм, який співпадає з максимумами поглинання абсорбційного спектру СЗ аскорбінової кислоти в цих умовах, але інтенсивність його вища (рис. 3.5).

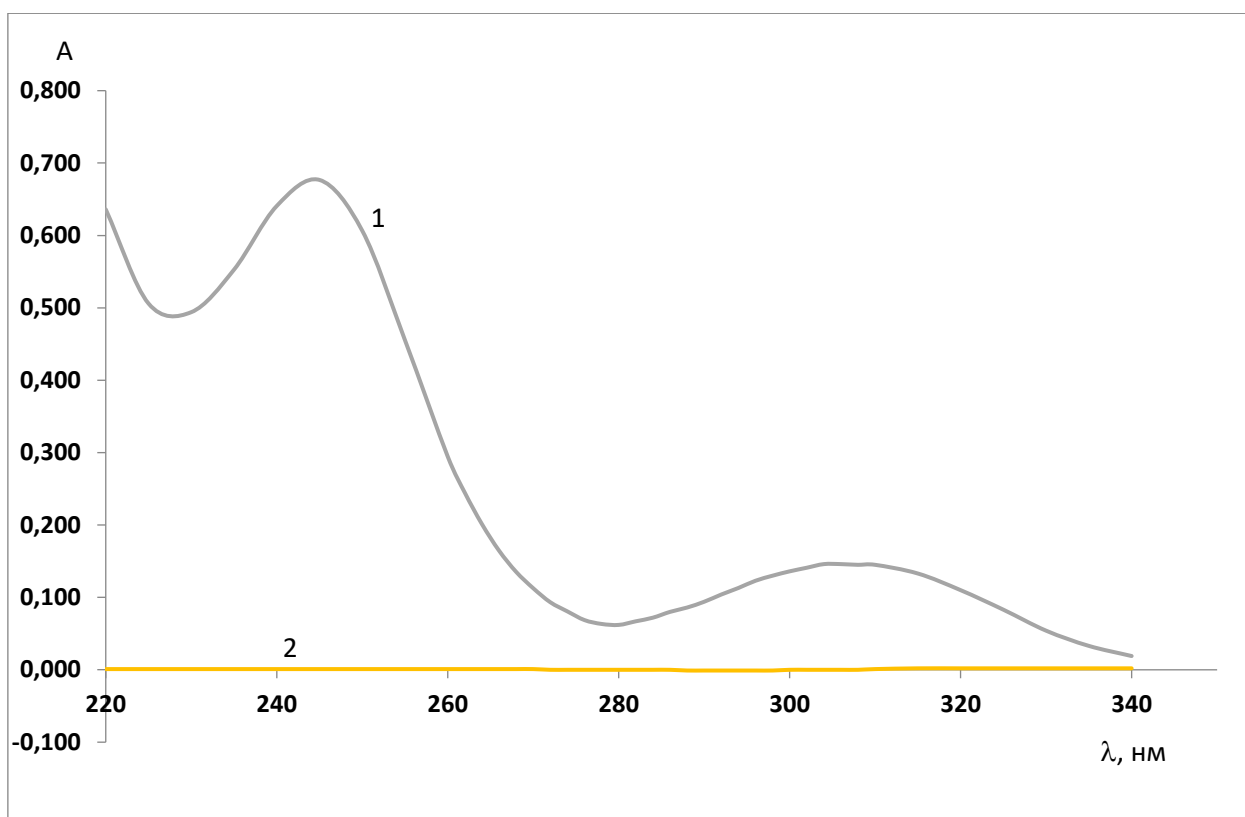


Рис. 3.8 УФ-спектри поглинання в 0,001 М розчині хлористоводневої кислоти: 1 – вилучення з вмісту пакету, 2 – допоміжних речовин

Таким чином, для кількісного визначення аскорбінової кислоти в лікарській формі у присутності амброксолу гідрохлориду спектрофотометричним методом обраний розчинник – 0,01 М розчин хлористоводневої кислоти і аналітична довжина хвилі – 244 нм.

Методика спектрофотометричного кількісного визначення аскорбінової кислоти

Випробовуваний розчин. Наважку порошку для орального застосування, еквівалентну 100 мг аскорбінової кислоти вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 50 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, енергійно збовтують протягом 10 хвилин, доводять об'єм розчину тим же розчинником до мітки, перемішують і фільтрують, відкидаючи перші 10 мл фільтрату. 2,0 мл одержаного фільтрату вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Розчин порівняння. Близько 0,100 г СЗ аскорбінової кислоти поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 50 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, перемішують до розчинення, доводять об'єм розчину тим же розчинником до мітки і перемішують. 2,0 мл одержаного розчину вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Компенсаційний розчин. 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 244 нм проти компенсаційного розчину.

Кількість аскорбінової кислоти (x) у одному пакеті у міліграмах розраховують за формулою:

$$x = \frac{(A_1 - A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C) \cdot m_0 \cdot 100,0 \cdot 100,0 \cdot 2,0 \cdot m_{\text{сер.пакету}} \cdot 1000}{A_0 \cdot m_{\text{н}} \cdot 100,0 \cdot 100,0 \cdot 2,0} = \frac{(A_1 - A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C) \cdot m_0 \cdot m_{\text{сер.пакету}} \cdot 1000}{A_0 \cdot m_{\text{н}}},$$

де

A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_1 – маса наважки вмісту пакету, г;

m_0 – маса наважки СЗ аскорбінової кислоти, г;

$m_{\text{сер.пакету}}$ – середня маса вмісту пакету, г;

C – концентрація амброксолу гідрохлориду у випробовуваному розчині, у %;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання амброксолу гідрохлориду за довжини хвилі 244 нм, який дорівнює 236.

Вміст $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ (кислоти аскорбінової) має бути від 190,0 мг до 210,0 мг, обчислюючи на середню масу одного пакету.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення аскорбінової кислоти в лікарській формі наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Результати кількісного спектрофотометричного кількісного визначення аскорбінової кислоти в лікарському засобі

№ п/п	Маса наважки СЗ, г	Маса наважки порошку, г	A	A ₀	Знайдено, мг
1	0,1005	3,0023	0,619	0,549	199,17
2		2,9908	0,627		202,39
3		2,9976	0,632		204,21
4		2,9946	0,609		196,04
5		2,9991	0,644		208,47
6		3,0017	0,621		199,94

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного кількісного визначення аскорбінової кислоти у лікарській формі «Мілістан гарячий чай від кашлю» наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Метрологічні характеристики окремого результату спектрофотометричного кількісного визначення аскорбінової кислоти в лікарській формі

μ,мг	ν	\bar{x}	S ²	S	S _{x̄}	P	t(P, ν)	Δ \bar{x}	ε, %
200,0	5	201,70	18,8286	4,3392	1,7715	95	2,5706	4,5337	2,26

Таким чином, відносна невизначеність окремого результату кількісного визначення аскорбінової кислоти 2,26% свідчить про можливість використання спектрофотометричної методики для визначення аскорбінової кислоти в досліджуваній лікарській формі в присутності амброксолу гідрохлориду.

Висновки

1. Для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів лікарської форми вивчені абсорбційні спектри поглинання амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти. Встановлено, що УФ-спектр поглинання 0,001% кислого розчину амброксолу гідрохлориду характеризується максимумами поглинання при довжинах хвиль 245 нм і 310 нм, 0,001% кислого розчину аскорбінової кислоти абсорбцією при 244 нм. У той же час аскорбінова кислота при 310 нм у обраному розчиннику практично не поглинає і не заважає кількісному визначенню амброксолу гідрохлориду.
2. Експериментально доведено, що підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі за довжині хвилі 310 нм спостерігається в межах концентрацій сполуки від $1,0 \cdot 10^{-3}$ до $3,0 \cdot 10^{-2}\%$, питомий показник поглинання становить від 74 до 78.
3. Кількісне визначення амброксолу гідрохлориду в лікарській формі «Мілістан гарячий чай від кашлю» запропоновано проводити спектрофотометричним методом з розрахунком вмісту діючої речовини методом стандарту. Методика метрологічно атестована на модельних сумішах.
4. При вивченні абсорбційних спектрів поглинання активних фармацевтичних інгредієнтів експериментально доведено, що в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої амброксолу гідрохлорид і аскорбінова кислота мають максимуми поглинання практично при однакових довжинах хвиль (245 нм і 244 нм відповідно). Співвідношення кількості діючих речовин у лікарському засобі хоча і складає 1:7, але амброксолу гідрохлорид впливає на сумарний спектр

поглинання і збільшує оптичну густину аскорбінової кислоти в максимумі при довжині хвилі 244 нм.

5. Для запобігання впливу амброксолу гідрохлориду на результати кількісного визначення аскорбінової кислоти, був розрахований питомий показник поглинання амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти при довжині хвилі 244 нм з подальшим його використанням у формулі розрахунку. Встановлено, що підпорядкування кислих розчинів амброксолу гідрохлориду при 244 нм основному закону світлопоглинання відбувається в межах концентрацій речовини $4,0 \cdot 10^{-4}$ - $4,0 \cdot 10^{-3}\%$, розрахований питомий показник поглинання становить $236 \pm 3,36$.
6. Встановлено, що підпорядкування розчинів аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм спостерігається в межах концентрацій від $2,50 \cdot 10^{-4}$ до $1,50 \cdot 10^{-3}\%$, питомий показник поглинання складає від 545 до 552.
7. Встановлено, що при спектрофотометричному кількісному визначенні вміст активних фармацевтичних інгредієнтів в лікарській формі «Мілістан гарячий чай від кашлю» відповідає зазначеному складу препарату.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вивчено дані літератури щодо способів синтезу, методів аналізу та фармакологічної активності активних фармацевтичних інгредієнтів досліджуваної лікарської форми – амброксолу гідрохлориду і кислоти аскорбінової у субстанціях та моно- та багатокомпонентних готових лікарських формах.
2. Для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів лікарської форми вивчені абсорбційні спектри поглинання амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти. Встановлені аналітичні довжини хвиль для кількісного визначення діючих компонентів 310 нм – для амброксолу гідрохлориду і 244 нм – для аскорбінової кислоти.
3. Експериментально доведено, що підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі за довжині хвилі 310 нм спостерігається в межах концентрацій сполуки від $1,0 \cdot 10^{-3}$ до $3,0 \cdot 10^{-2}\%$, питомий показник поглинання становить від 74 до 78; розчинів аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм – в межах від $2,50 \cdot 10^{-4}$ до $1,50 \cdot 10^{-3}\%$, питомий показник поглинання складає від 545 до 552.
4. Для запобігання впливу амброксолу гідрохлориду на абсорбцію аскорбінової кислоти, був розрахований питомий показник поглинання амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти при довжині хвилі 244 нм з подальшим його використанням у формулі розрахунку. Встановлено, що підпорядкування кислих розчинів амброксолу гідрохлориду при 244 нм основному закону світлопоглинання відбувається в межах концентрацій речовини $4,0 \cdot 10^{-4}$ - $4,0 \cdot 10^{-3}\%$, розрахований питомий показник поглинання становить $236 \pm 3,36$.

5. Запропоновані методики абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці апробовані для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти у лікарській формі «Мілістан, гарячий чай від кашлю».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інструкція для застосування Мілістан гарячий чай від кашлю. Джерело: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=52186>
2. Компендіум. Джерело: <https://compendium.com.ua/dec/267146/>
3. Kleemann A., Engel J. *Pharmaceutical Substances: syntheses, patents, applications.* / Thieme Medical Publishers; 4th edition. 2001. 2488 p.
4. *European Pharmacopoeia.* 6th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. Vol. 2. 3308 p.
5. *British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat.* London, 2013. Vol. 1. P. 10952. <http://www.vek-com.ru/78022.html>
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
7. Daharwal S. J., Jangade R. K., Thakur V. D., Sahu B. P. Compatibility study of Ambroxol HCl drug-excipients by using IR spectroscopy // *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2013. Vol. 3 (3). P. 98-101.
8. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. проф. Безуглого П. О. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.
9. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянци, І. С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В. А. Георгіянци. Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. 552 с.
10. Rele Rajan V., Gurav Pankaj J. Simple Spectrophotometric methods for determination of Ambroxol Hydrochloride from pharmaceutical formulation // *International Journal of PharmTech Researche.* 2012. Vol. 4 (3). P. 994-998.

11. Siddappa K., Hanamshetty P.C. Spectrophotometric quantitative determination of Ambroxol hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage forms using PDAB reagent // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. Vol. 5 (10). P. 4188-4194.
12. Sathishr T., Babu K., Kumaf K., Reddys B. Novel spectrophotometric methods for the determination of ambroxol hydrochloride // *Biosciences, Biotechnology Research Asia*. 2005. Vol. 3 (2). P. 383-386.
13. Muralidharan S., Kumar J. R., Dhanara S. A. Development and validation of an high-performance liquid chromatographic, and a ultraviolet spectrophotometric method for determination of Ambroxol hydrochloride in pharmaceutical preparations // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2013. Vol. 4 (1). P. 65-68.
14. Bakri T. K., Harun F. R. Validation Method of Ultraviolet Spectrophotometry Determination of Content in Ambroxol Hcl Tablet // *Jurnal Natural*. 2015. Vol. 15 (2). P. 11-17.
15. Piao Y. Electrochemical behaviour of Ambroxol and its determination in pharmaceutical dosage forms on MWCNT/Nafion Modified Glassy Carbon Electrodes // *Int. J. Electrochem. Sci*. 2012. Vol. 7. P. 6084-6096.
16. Le J., Li J., Wen H. et al. Rapid and sensitive determination of ambroxol hydrochloride injection by Raman spectroscopy combined with chemometric models // *Analytical Methods*. 2014. Vol. 6 (4). P. 1096-1100.
17. Sudha T., Manthena K., Ravikumar V. R., Ganesan V. High performance liquid chromatographic method for the determination of ambroxol hydrochloride in presence of antimicrobial preservatives in oral liquid formulation // *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 2015. Vol. 18 (1). P. 8-14.
18. Singh V. D., Daharwal S. J. Analytical Methods for Quantitative Estimation of Ambroxol HCl in Pharmaceutical Preparation: A Review // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2014. Vol. 7 (10). P. 1208-1219.

- 19.El-Sayed A., Elmansi H., Shalan S., Eid, M. Facile approaches for determination of Bromhexine Hydrochloride and its active metabolite Ambroxol Hydrochloride using Eosin Y // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2022. Vol. 80, No. 5. P. 687-696.
- 20.El-Sayed H. M., Hashem H. Quality by design strategy for simultaneous HPLC determination of bromhexine HCl and its metabolite ambroxol HCl in dosage forms and plasma // *Chromatographia*. 2020. Vol. 83 (9). P. 1075-1085.
- 21.Panchale W. A., Bakal R. L. First-order derivative spectrophotometric estimation of gemifloxacin mesylate and ambroxol HCl in tablet dosage form // *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 14 (2). P. 29-36.
- 22.Darwish H. A., Metwally F. H., El Bayoumi A. Novel ratio subtraction and isoabsorptive point methods for determination of ambroxol hydrochloride and doxycycline in their combined dosage form: Development and validation // *Tropical journal of pharmaceutical research*. 2015. Vol. 14 (1). P. 133-140.
- 23.Shah P. S., Patel K. G., Shah P. A., Gandhi T. R. UV-spectrophotometry-assisted chemometric methods for simultaneous determination of ambroxol hydrochloride and doxofylline in pharmaceutical formulation // *Journal of Chemical Metrology*. 2020. Vol. 14 (2). P. 106-113.
- 24.Ali O. I., Ismail N. S., Elgohary R. M. Validated derivative and ratio derivative spectrophotometric methods for the simultaneous determination of levocetirizine dihydrochloride and ambroxol hydrochloride in pharmaceutical dosage form // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2016.Vol. 153. P. 605-611.
- 25.Akram N. M., Gopal N. M., Balakrishna A. et al. RP-HPLC method for the simultaneous analysis of ambroxol hydrochloride and nitazoxanide in API and tablet dosage form // *AIP Conference Proceedings*. 2022. Vol. 2390, No. 1, p. 020002.
- 26.Bhortake P. G., Lokhande R. S. Simultaneous determination of salbutamol sulphate and ambroxol hydrochloride in solid dosage form by RP-HPLC //

- International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 2014. Vol. 2 (6). P. 408-412.
27. Deepak S., Dinesh K., Mankaran S., Gurmeet S., Singh R. M. Spectrophotometric method development and validation for simultaneous estimation of salbutamol sulphate and ambroxol hydrochloride in combined dosage Forms // *International Journal of Drug Development and Research*. 2013. Vol. 5 (4). P. 124-132.
28. Rangari N. T., More V. S., Chumbhale D. S. et al. Development and validation of stability indicating UV-visible spectrophotometric method for simultaneous determination of salbutamol sulphate and ambroxol hydrochloride in liquid dosage form // *International Journal of Health Sciences*. 2022. Vol. 6 (S1). P. 2744–2758.
29. Sharma D., Singh M., Kumar D., Singh, G. Simultaneous estimation of ambroxol hydrochloride and cetirizine hydrochloride in pharmaceutical tablet dosage form by simultaneous equation spectrophotometric method: A quality control tool for dissolution studies // *International Scholarly Research Notices*. 2014. Vol. 2014. Article ID 236570, 6 pages.
30. Vani R., Kumar B. V., Mohan G. K. Analytical method development and validation for the determination of loratadine, ambroxol hydrochloride and guaiphenesin using reverse phase HPLC method in bulk and liquid dosage form // *J Global Trends Pharma Sci*. 2014. Vol. 5. P. 2248-2252.
31. Palur K., Koganti B., Archakam S. C. Chemometric-assisted RP-HPLC method for the simultaneous determination of ambroxol hydrochloride, terbutaline sulfate, and guaiphenesin in combined dosage form // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2019. Vol. 9 (9). P. 92-97.
32. Potawale R., Wadje S., Bulbule M., Shirsat V. Simultaneous Estimation of Terbutaline sulphate, Ambroxol hydrochloride, and Guaifenesin in Combined Dosage Form by HPTLC Method // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2022. Vol. 15 (7). P. 2997-3001.

33. Ghosh A., Mandal S. K., Ghosh S., Deb S. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous determination of Terbutaline sulphate, Guaiphenesin and Ambroxol hydrochloride from an oral liquid // *Indian Drugs*. 2016. Vol. 53. P. 53-56.
34. Itagimatha N., Manjunatha D. H. RP-HPLC-UV method development and validation for simultaneous determination of terbutaline sulphate, ambroxol HCl and guaifenesin in pure and dosage forms // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2019. Vol. 77, No. 4. P. 295-301.
35. Surve S., Lokhande R., Sutar R. et al. Simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride, ambroxol hydrochloride, guaiphenesin and chlorpheniramine maleate in multicomponent pharmaceutical preparations (syrup) by RP-HPLC // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 6 (7). P. 1577-1582.
36. Abbas H. A. Modulation of antibiotic activity against *Pseudomonas aeruginosa* by N-acetylcysteine, ambroxol and ascorbic acid // *Asian J. Res. Pharm. Sci*. 2012. Vol. 2 (4). P. 123-128.
37. The United States Pharmacopoeial Convention, United States Pharmacopoeia - 38 National Formulary 33, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2015, p. 4231-4234.
38. The Japanese Pharmacopoeia 15 ed. – 2006. – 1654 p.
39. Saranchina N.V., Damzina A.A., Gavrilenko N.A. et al. Rapid colorimetric determination of ascorbic acid by solid phase extraction of iodine into a polymethacrylate matrix // *Mendeleev Communications*. 2022. Vol. 32 (1). P. 136-138.
40. El-Malla S.F., Elattar R.H., Kamal A.H., Mansour F.R. A highly sensitive switch-on spectrofluorometric method for determination of ascorbic acid using a selective eco-friendly approach // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2022. Vol. 270. P. 120802.
41. Yefimov S. V. Rapid qualitative and quantitative HPLC/MS analysis of an antioxidant couple consisted of glutathione and ascorbic acid in a

- pharmaceutical product // *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2021. Vol. 9 (6). P. 803-812.
42. Sridevi S., Vijayakumar R., Nalini C. N. Method Development and Validation for the Simultaneous Estimation of Ascorbic acid, Phenylephrine HCl, Paracetamol and Levocetirizine HCl using RP-HPLC // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. Vol. 13 (4). P. 1913-1918.
43. Tukimin N., Abdullah J., Sulaiman Y. Electrochemical detection of uric acid, dopamine and ascorbic acid // *Journal of the Electrochemical Society*. 2018. Vol. 165 (7). P. B258.
44. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

ВИЗНАЧЕННЯ АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА КИСЛОТИ АСКОРБІНОВОЇ В СУМІСНІЙ ПРИСУТНОСТІ

Гладкова Т. І.¹, Криванич О. В.²

Науковий керівник: Бевз Н.Ю.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

nata.bevz.60@gmail.com

Вступ. Регулярний кашель – значні елементи в патофізіології багатьох важких легеневих станів. Вони є показанням до призначення мукоактивних препаратів, основний механізм дії яких полягає у модифікації продукції мокротиння, її складу та взаємодії з епітелієм бронхів та бронхіол. Незважаючи на велику лікарську практику та різноманітні клінічні дослідження, лікування кашлю досі залишається клінічною головоломкою через відсутність конкретики в алгоритмах терапії.

У ході багаторічної лікарської практики амброксол був визнаний субстанцією, що має виражену муколітичну, секретомоторну дію, що відновлює фізіологічні механізми очищення дихальних шляхів, що сприяє запобіганню прилипанню в'язкого секрету, зниженню і посиленню опору дихальних шляхів. Виходячи з його терапевтичних властивостей, амброксол включений до стандартів первинної медико-санітарної допомоги пацієнтам з хронічною обструктивною хворобою легень, хронічним бронхітом, пневмонією, бронхоектатичною хворобою. При цьому окрему групу складають пацієнти, які потребують підтримки «бронхіальної гігієни». Амброксол є активним метаболітом бромгексину, який нормалізує патологічно змінену секрецію клітин залоз слизової оболонки бронхів, сприяє розрідженню в'язкого бронхіального секрету та полегшує його відходження за рахунок збільшення мукоциліарного кліренсу, змінює співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння. Стимулює клітини Кларка та активізує гідролізуючі ферменти, що також сприяє зниженню в'язкості мокротиння.

Однією з форм випуску препаратів амброксолу є порошки для орального застосування, як монокомпоненті, так і в комбінації, наприклад, з аскорбіновою кислотою, що діє як антиоксидант і слабкий імуностимулятор. Препарат користується попитом, особливо в сезон простуд, але монографії на дану лікарську форму немає, тому актуальним є розробка методик визначення амброксолу гідрохлориду в сумісній присутності з аскорбіновою кислотою.

Мета дослідження. Метою дослідження є розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, складових порошку для орального застосування.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – порошок для орального розчину «Мілістан, гарячий чай від кашлю» (амброксолу гідрохлориду – 30 мг; аскорбінової кислоти – 200 мг) виробляється компанією ІксЕль Лабораторіес Пвт. Лтд., Індія; заявник – Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія. При підборі розчинника та умов проведення, було обраний розчинник 0,1М розчин кислоти хлористоводневої, у якому максимуми оптичних густин амброксолу гідрохлориду та аскорбінової кислоти спостерігались при 244 нм та при 310 нм для амброксолу гідрохлориду. Розрахунок кількісного вмісту діючих речовин проводили методом стандарту: для амброксолу гідрохлориду за аналітичною довжини хвилі 310 нм, для аскорбінової кислоти – за довжиною хвилі 244 нм з урахуванням впливу амброксолу гідрохлориду на інтенсивність абсорбції.

Результати дослідження. Спектри розчинів стандартних зразків амброксолу гідрохлориду та аскорбінової кислоти, розчину плацебо препарату продемонстрували специфічність методики, допоміжні речовини не вносили вклад у оптичну густину за аналітичних довжин хвилі. Підпорядкованість розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в максимумі поглинання при 310 нм спостерігається в діапазоні концентрацій $1,00 \cdot 10^{-3}\%$ - $3,00 \cdot 10^{-2}\%$. Результати визначення залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів аскорбінової кислоти в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за довжини хвилі 244 нм свідчать про лінійну залежність в межах концентрацій $2,50 \cdot 10^{-4}\%$ - $1,50 \cdot 10^{-3}\%$. Розрахований кількісний вміст амброксолу гідрохлориду в готовому лікарському засобі складає 29,77 мг в перерахунку на середню масу порошку, аскорбінової кислоти вміст становить 201,70 мг. Відносні невизначеності окремого результату кількісного визначення амброксолу гідрохлориду та аскорбінової кислоти становлять 5,07% та 2,26% відповідно, що не перевищує обрані допуски відхилень $\pm 7,5\%$ і запропоновану методику можна використовувати для кількісної оцінки амброксолу гідрохлориду та аскорбінової кислоти в досліджуваній лікарській формі при сумісній присутності.

Висновки. Запропоновано умови спектрофотометричної методики, які дозволяють проводити кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу «Мілістан, гарячий чай від кашлю», без додаткових пробопідготовок, дорогавартісних реактивів та з використанням доступного устаткування.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ НОРФЛОКСАЦИНУ З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ, МІНЕРАЛЬНИМИ ВОДАМИ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ДОБАВКАМИ

Гуріна В. О.

Наукові керівники: Георгіянц В. А., Головченко О. С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
viktorija.gurina2001@gmail.com

Вступ. Фторхінолони є однією з провідних груп синтетичних антибактеріальних сполук, що містять атом фтору в положенні 6 і піперазинове кільце в положенні 7 хінолон-3-карбонової кислоти. Фторхінолони володіють високим ступенем та надшироким спектром бактерицидної дії, високою біодоступністю, довготривалим періодом напіввиведення. Для них характерні повільний розвиток резистентності до мікроорганізмів та висока ефективність при інфекціях різної локалізації, а також можливість створення високих концентрацій препарату. Саме завдяки цим характеристикам, фторхінолони на сьогоднішній день широко використовуються при інфекційних захворюваннях сечовивідних та дихальних шляхів, кісток, суглобів, шкіри; кишкових інфекціях, сепсисі. Такі характеристики, фторхінолони мають завдяки своїй хімічній структурі. Наукові джерела свідчать, що атом фтору в положенні 6 підсилює вплив препарату на грамнегативні мікроорганізми; піперазинове кільце підвищує ефективність проти псевдомонад, а карбонові кислоти – проявляють бактерицидну активність.

Мета дослідження. Вивчення та узагальнення інформації, щодо взаємодії Норфлораксацину з катіонами металів, які містяться в лікарських засобах, продуктах харчування та напоях.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Гладкова Т. І.,
Криванич О. В.**

**Науковий керівник:
Бевз Н.Ю.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармацевтичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії
Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
«24» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Тамари ГЛАДКОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю»»
керівник кваліфікаційної роботи: Наталія БЕВЗ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: фармакологічні властивості, синтез, методи аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів «Мілістан, гарячий чай від кашлю» - амброксолу гідрохлориду та аскорбінової кислоти.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, показань та фармакологічної дії амброксолу гідрохлориду; розглянути способи синтезу, фізико-хімічні властивості та методи аналізу аскорбінової кислоти в субстанції та в складі моно- та багатокомпонентних лікарських засобів; підібрати умови для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії; розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення аскорбінової кислоти; перевірити придатність запропонованих методик для проведення контролю якості лікарських засобів з амброксолу гідрохлориду і аскорбіновою кислотою в лікарській формі.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 10, рисунків – 10, схем – 3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Наталія БЕВЗ, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	Вересень 2022 р.	Вересень 2022 р.
2	Наталія БЕВЗ, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	Жовтень 2022 р.	Жовтень 2022 р.
3	Наталія БЕВЗ, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	Листопад 2022 р.	Листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «24» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз літературних даних про амброксолу гідрохлорид, методи ідентифікації та кількісного визначення. Написання розділу 1.	Вересень 2022	виконано
2	Узагальнення даних про методи ідентифікації та кількісного визначення аскорбінової кислоти. Написання розділу 2.	Жовтень 2022	виконано
3	Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в досліджуваному лікарському засобі.	Листопад 2022	виконано
4	Розробка методики кількісного визначення аскорбінової кислоти в досліджуваній лікарській формі.	Грудень 2022	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти

Тамара ГЛАДКОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія БЕВЗ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1. →	Гладкова Тамара Ігорівна	Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю»	Justification of methods of quality control of active substances in the medicinal product "Milistan hot tea for cough treatment"	доц. Бевз Н. Ю.	доц. Спч І. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 110188 від «19» грудня 2022 р.**

Проаналізувавши випускную кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Гладкової Тамари Ігорівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю»/ Justification of methods of quality control of active substances in the medicinal product "Milistan hot tea for cough treatment"», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

5%

20%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Тамари ГЛАДКОВОЇ

**на тему: «Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в
лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю»**

Актуальність теми. Забезпечення безпеки, ефективності та якості лікарського засобу завжди є актуальною темою. Зокрема, розробка методів контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів - амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти при сумісній присутності в досліджуваній лікарській формі відповідає сучасним вимогам фармацевтичного аналізу.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Методики кількісного визначення амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти у складі лікарської форми «Мілістан гарячий чай від кашлю» можуть застосовуватися для подальшого контролю якості.

Оцінка роботи. Робота Тамари ГЛАДКОВОЇ виконана на належному рівні, відповідно до вимог щодо написання кваліфікаційних робіт. Об'єм експериментальних досліджень та аналіз отриманих даних дозволили їй вирішити всі поставлені перед нею задачі. Кваліфікаційна робота заслуговує відмінної оцінки. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на секційному засіданні кафедри фармацевтичної хімії в рамках III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science».

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Тамари ГЛАДКОВОЇ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник _____

Наталія БЕВЗ

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Тамари ГЛАДКОВОЇ

на тему: «Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в
лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю»

Актуальність теми. Поєднання амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти в одній лікарській формі – є цікавим завданням для фармацевтичного аналізу, а саме розробка простих, економічних та сучасних методів аналізу даних активних фармацевтичних інгредієнтів при сумісній присутності. Розроблені методики кількісного визначення можуть в подальшому використовуватись в рутинному аналізі лікарських засобів, що містять амброксолу гідрохлорид і аскорбінову кислоту.

Теоретичний рівень роботи. В кваліфікаційній роботі, що рецензується, проведено глибокий теоретичний аналіз з досліджуваної теми. Здійснений аналіз літератури охоплює поставлене завдання, вивчена інформація охарактеризована та проаналізована на відповідному рівні.

Пропозиції автора з теми дослідження. На підставі узагальнення літературних джерел щодо сучасних методів аналізу автором було запропоновано методи ідентифікації та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду і аскорбінової кислоти у складі лікарської форми «Мілістан гарячий чай від кашлю».

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Запропоновані методи аналізу в достатній мірі обґрунтовані, експериментально доведені і можуть бути впроваджені в практичну діяльність.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана й оформлена належним чином, заслуговує відмінної оцінки та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент _____

доц. Ірина СИЧ

«15» грудня 2022 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 6
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 20 грудня 2022 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянц В.А. зав.каф., проф., Власов С.В. проф., Абу Шарк Амжад Ібрагим М. доц., Бевз Н.Ю. доц., Гарна Н.В. доц., Грудько В.О. доц., Головченко О.С. доц., Горохова О.В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Сидоренко Л.В. доц., Северіна А.І. доц., Григорів Г.В. асис.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіт про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Тамари ГЛАДКОВОЇ, студентки фармацевтичного факультету на тему: «Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Наталія БЕВЗ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Тамари ГЛАДКОВОЇ до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. _____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
(підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Тамара ГЛАДКОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування методик контролю якості діючих речовин в лікарському засобі «Мілістан гарячий чай від кашлю»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Тамара ГЛАДКОВА виконала кваліфікаційну роботу в повному обсязі у визначені терміни, оформила її належним чином у відповідності до вимог НФаУ. Кваліфікаційна робота Тамари ГЛАДКОВОЇ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія БЕВЗ

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Тамара ГЛАДКОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » _____ лютого _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/