

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
кафедра фармацевтичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ДІЮЧИХ  
РЕЧОВИН В НАЗАЛЬНИХ КРАПЛЯХ ВІБРОЦИЛ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм21(1,5з)-01а  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

**Лілія КРОПИВНИЦЬКА**

**Керівник:** завідувачка кафедри фармацевтичної хімії,  
д.фарм.н., професор Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

**Рецензент:** завідувачка кафедри медичної хімії,  
д.фарм.н., професор Ліна ПЕРЕХОДА

## АНОТАЦІЯ

У роботі наведено розробку методик кількісного визначення фенілефрину і диметиндену малеату при сумісній присутності в назальних краплях Віброцил. Підібрано середовище розчинення, довжини хвиль, розраховані питомі показники поглинання для проведення спектрофотометричного аналізу. Вивчені валідаційні характеристики методики кількісного визначення: лінійність, прецизійність, правильність.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Зміст роботи викладений на 45 сторінках машинописного тексту, що містить 10 таблиць, 11 рисунків.

*Ключові слова:* фенілефрин, диметиндену малеат, назальні краплі, валідація, спектрофотометрія

## ANNOTATION

The paper describes the development of methods for the quantitative determination of phenylephrine and dimetindene maleate with simultaneously presence in nasal drops Vibrocil. The dissolution medium, wavelengths, and specific absorbances were calculated for spectrophotometric analysis. The validation characteristics of the quantification method were studied: linearity, precision, correctness.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references. The content of the work is presented on 45 pages of typewritten text, which contains 10 tables, 11 figures.

*Key words:* phenylephrine, dimethindene maleate, nasal drops, validation, spectrophotometry

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>	4
<b>РОЗДІЛ I. ДЕКОНГЕНСАНТИ В ЛІКУВАННІ РИНИТУ. ВИБІР ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПОДАЛЬШИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАЗАЛЬНИХ КРАПЕЛЬ ВІБРОЦИЛ</b>	7
<b>1.1 Номенклатура та характеристика деконгестантів</b>	8
<b>1.2 Фармакологічні властивості комбінованого лікарського засобу Віброцил</b>	11
<b>Висновки до розділу I</b>	14
<b>РОЗДІЛ II. ФАРМАЦЕВТИЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН НАЗАЛЬНИХ КРАПЕЛЬ ВІБРОЦИЛ - ФЕНІЛЕФРИНУ ТА ДИМЕТИНДЕНУ МАЛЕАТУ</b>	15
<b>2.1 Методи аналізу фенілефрину</b>	15
<b>2.2 Методи аналізу диметиндену малеату</b>	21
<b>2.3 Методи аналізу, що використовуються для одночасного виявлення фенілефрину та диметиндену малеату</b>	25
<b>Висновки до розділу II</b>	26
<b>РОЗДІЛ III. РОЗРОБКА МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У НАЗАЛЬНИХ КРАПЛЯХ «ВІБРОЦИЛ»</b>	27
<b>3.1 Розробка методики кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях</b>	27
<b>3.2 Розробка методики кількісного визначення диметиндену малеату в досліджуваних краплях</b>	35
<b>Висновки до розділу III</b>	43
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b>	45
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	46
<b>ДОДАТКИ</b>	50

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Деконгестанти (congestion - закупорка, застій) - група препаратів, що викликають судинозвужувальний ефект з боку судин слизової оболонки. Механізм їхньої дії пов'язаний зі стимуляцією - адреноміметичних рецепторів гладкої мускулатури судинної стінки з розвитком оборотного спазму.

Одним з найбільш популярних деконгестантів є Віброцил, комбінований препарат, що містить  $\alpha_1$ -блокатор фенілефрин і блокатор  $H_1$ -рецепторів диметиндену малеат, що має протинабрякову, судинозвужувальну та протиалергічну дію.

Фенілефрин стимулює  $\alpha_1$ -адренорецептори судин, переважно у венулах та кавернозновенозних синусах слизової оболонки носа, він м'яко діє на слизову оболонку, не порушуючи місцевого кровообігу. Судинозвужувальний ефект проявляється у збільшенні відтоку крові, зменшенні набряку слизової оболонки носа, придаткових пазух і євстахієвої труби. Тим самим відновлюється носове дихання. Диметиндену малеат блокує  $H_1$ -гістамінові рецептори, знижує виразність алергічних реакцій, зменшує проникність капілярів, свербіж.

Віброцил є безпечним і ефективним засобом, що полегшує симптоми риніту, включаючи назальну закладеність, нежить, чхання, свербіж у носі та/або постназальний набряк пацієнтів.

Віброцил — це назальний лікарський засіб, що дозволений до продажу без рецепта з 1966 році у Португалії. Віброцил не викликає зменшення кровотоку в слизовій оболонці порожнини носа та приноскових пазух і, отже, меншою мірою порушує її функції. Завдяки природному рівню рН, який можна порівняти з рН слизової оболонки носа та ізотонічності, Віброцил не впливає на війчастий епітелій слизової оболонки і не викликає реактивну гіперемію, задовольняючи основним вимогам фізіологічного лікування слизової оболонки.

Можливість застосування до 10-14 днів та наявність різних форм (краплі, спрей, гель) робить його зручним для застосування оториноларингологами та педіатрами.

**Мета дослідження.** Метою роботи є розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у назальних краплях Віброцил.

**Завдання дослідження.** Розробка методик кількісного визначення фенілефрину та диметиндену малеату у назальних краплях, що досягалось в наступній послідовності:

1. Розглянути літературні дані щодо призначення деконгенстантів в лікуванні риніту, узагальнити та привести їх номенклатуру.
2. Розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, фармакологічних властивостей та методів аналізу фенілефрину гідрохлориду і диметиндену малеату.
3. Розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях.
4. Розробити методику кількісного визначення диметиндену малеату у назальних краплях методом абсорбційної спектрофотометрії.

**Об'єкт дослідження.** В якості об'єкту дослідження були обрані назальні краплі Віброцил (Vibrocil®), виробник: ГСК Консьюмер Хелскер САРЛ, Швейцарія (серія лікарського засобу № KJ7L, номер реєстраційного посвідчення UA/4564/01/01).

**Предмет дослідження.** Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення фенілефрину і диметиндену малеату при сумісній присутності в назальних краплях Віброцил.

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

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені методики контролю якості можуть застосовуватися для подальшого аналізу фенілефрину і диметиндену малеату в складних назальних краплях.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді та тез на секційному засіданні 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 45 сторінках машинописного тексту, що містить 10 таблиць, 11 рисунків.

**РОЗДІЛ I**  
**ДЕКОНГЕНСАНТИ В ЛІКУВАННІ РИНИТУ. ВИБІР ПРЕПАРАТУ ДЛЯ**  
**ПОДАЛЬШИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**  
**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАЗАЛЬНИХ КРАПЕЛЬ**  
**ВІБРОЦИЛ**

Риніт – запалення слизової оболонки порожнини носа – можна вважати захворюванням, що найчастіше зустрічається у дітей. За даними різних авторів, останніми роками частота захворювань носа і навколоносових пазух в дітей віком становить 35–37%, з яких 50% перетворюється на хронічну форму. Щороку кількість таких хворих збільшується на 1,5–2%.

В етіології гострого риніту провідне значення мають віруси, що мають тропність до респіраторного епітелію, які викликають гостре запалення слизової оболонки носа. Враховуючи анатомічні та фізіологічні особливості носової порожнини та прилеглих структур у дітей, особливо раннього віку, підвищується ймовірність розвитку гострого запалення середнього вуха, синуситу, фарингіту, трахеобронхіту. Все це є основою для симптоматичної терапії, що допомагає відновити носове дихання. набряк із вираженою блокадою носового дихання є також провідним симптомом алергічного риніту. Алергічний риніт - імуноглобулін Е-обумовлене запальне захворювання слизової оболонки носа, що проявляється комплексом симптомів у вигляді чхання, сверблячки, ринореї та закладеності носа. Виділяють персистуючий (цілорічний) та інтермітуючий (у тому числі сезонний) алергічний риніт. Нерідко у перші роки симптоми, що з'являються при розвитку алергічного риніту, розцінюють як симптоми гострого риніту.

За всіх видів риніту внаслідок запальних змін слизової оболонки верхніх дихальних шляхів відзначається порушення нормальної механіки дихання, оскільки опір потоку повітря у порожнині носа підвищується. Необхідно відзначити, що у дітей запальний процес у порожнині носа (частіше, ніж у дорослих) поширюється на носоглотку, слухову трубу, горло, трахею, бронхи,

легені. Для запобігання ускладненням та полегшенню стану дитини необхідно усунення набряку слизової оболонки носа та відновлення носового дихання.

Основними клінічними симптомами риніту є ринорея (рідкі виділення з носа), чхання, свербіж або відчуття печіння в носі, закладеність носа, характерне дихання ротом, сопіння, хропіння, зміна голосу, а також зниження нюху.

Так як у момент звернення за медичною допомогою хворі, як правило, мають досить яскраві клінічні прояви у вигляді закладеності носа та ринореї, то перед лікарем постає завдання швидкого та ефективного усунення перерахованих вище симптомів. Безумовно, препаратами вибору в даній ситуації є група деконгестантів (препаратів, що мають судинозвужувальний ефект) [1].

### **1.1 Номенклатура та характеристика деконгестантів**

Деконгестанти є або агоністами  $\alpha_1$ - (фенілефрин), або  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - (імідазоліни – інданазолін, ксилометазолін, нафазолін, оксиметазолін, тетризолін), або і  $\alpha$ -, і  $\beta$ -адренергічних рецепторів (адреналіну гідрохлорид), або препаратами, що сприяють виділенню норадреналіну (ефедрину гідрохлорид) чи запобігають його утилізації (кокаїну гідрохлорид). Таким чином, деконгестантами називають групу препаратів, що викликають звуження судин слизової оболонки порожнини носа. Вони мають адреналоподібну дію. Будучи альфа-адреноміметиками, деконгестанти викликають стимуляцію адренергічних рецепторів гладенької мускулатури судинної стінки та в найкоротші терміни зменшують набряк слизової оболонки [2].

Залежно від способу застосування розрізняють системні та місцеві (топічні) деконгестанти. Місцеві деконгестанти (оксиметазолін, ксилометазолін, нафазолін та ін.) відновлюють носове дихання, але тільки цим і обмежується їх дія на прояви риніту. Відомо, що через 8 годин ці препарати викликають ефект рикошету, виникнення реактивної гіперемії слизової



оболонки порожнини носа й відновлення виділення секрету, а в разі застосування інданазоліну — навіть зменшення просвіту носових ходів. Крім того, тривале застосування місцевих судинозвужувальних засобів часто призводить до порушення нормального функціонального стану миготливого епітелію (мукоциліарного кліренсу) й атрофії слизової оболонки носа. При порушенні режиму їх дозування, що досить часто зустрічається в педіатричній практиці, може розвиватися хронічний медикаментозний риніт. Встановлено, що основною причиною даного стану є виникнення рефрактерності, тобто несприйнятливості судин слизової носа до судинозвужувальних засобів, що призводить до розвитку вторинної назальної вазодилатації. Отже, місцеві деконгестанти викликають повторну появу симптомів закладеного носа, нерідко ще й з більш вираженими проявами. Не треба забувати, що діти — це не маленькі дорослі, у дітей є свої вікові особливості елімінації ліків з організму, тому, використовуючи судинозвужувальні краплі місцево, їх дуже легко передозувати.

Іншою формою препаратів для лікування риніту є системні деконгестанти. Найвідоміші з них — фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин. На відміну від застосування місцевих деконгестантів, історія терапії системними судинозвужуючими засобами в отоларингології нараховує понад 100 років. Ще в минулому сторіччі праці вчених довели ефективність їх використання, особливу їх значимість було виявлено при супутній дисфункції слухової труби.

Терапевтичний ефект даних препаратів обумовлений стимуляцією альфа-адренорецепторів судин слизової оболонки носоглотки. У результаті виникає звуження судин носа, зменшуються гіперемія й ексудація. Це супроводжується зникненням відчуття закладеності носа, ліквідацією ринореї і покращенням носового дихання в цілому. Відновлення дренажу придаткових пазух носа та євстахієвої труби сприяє зниженню тиску в параназальних порожнинах і середньому вусі.

Системні деконгестанти приймаються перорально, у результаті вони не викликають функціональних та морфологічних змін у слизовій оболонці, не спричинюють формування медикаментозного риніту, мають низький ризик передозування. Отже, це вказує на їх більшу зручність у використанні порівняно з місцевими деконгестантами [3,4].

На українському фармринку із деконгестантів переважно представлені імідазоліни (нафазолін (торгові марки – нафтизин, санорин), ксилометазолін (галазолін, фармазолін), оксиметазолін (називін) та фенілефрин (віброцил, назол бєбі). При цьому застосування нафазоліну дозволено у дітей старше 2 років (в концентрації не більше 0,05%), ксилометазоліну – у дітей старше 6 міс (дітям до 12 років – 0,05% розчин, дітям віком старше 12 років – 0,05% або 0,1% розчин), оксиметазоліну – від народження (0,01 % розчин – немовлятам, 0,025 % – дітям від 1 до 6 років; 0,05 % розчин – дітям старше 6 років), фенілефрину – у дітей старше 2 місяців (0,125% розчин – немовлятам, дітям віком старше 1 року – 0,25% розчин).

Як відомо, вплив на обидва підвиди  $\alpha$ -рецепторів (так діють імідазоліни) дає більш виражений і тривалий ефект у порівнянні зі стимуляцією тільки  $\alpha_1$ -рецепторів (так діє фенілефрин). Але вплив і на  $\alpha_1$ -, і на  $\alpha_2$ -рецептори має свої негативні сторони: дія крапель на  $\alpha_2$ -рецептори викликає звуження артеріол, які живлять слизову оболонку порожнини носа. Тривале звуження цих судин може викликати структурні пошкодження слизової оболонки. Вибірково діючий на  $\alpha_1$ -рецептори фенілефрин викликає звуження тільки ємнісних венозних судин носової мушлі і не викликає кисневе голодування слизової оболонки.

При резорбції деконгестантів через слизову оболонку носа можлива системна симпатоміметична дія, а при проникненні через гематоенцефалічний бар'єр (стосується імідазолінів, передовсім нафазоліну) стимулюються і центральні  $\alpha_2$ -адренорецептори, що проявляється пригніченням ЦНС і гемодинамічною депресією (що подібно до ефектів деяких

антигіпертензивних засобів, зокрема, клонідину (клофеліну), який також є похідним імідазоліну) [5].

## **1.2 Фармакологічні властивості комбінованого лікарського засобу - Віброцилу**

Для посилення лікувального ефекту було розроблено комбінований препарат Віброцил, який містить місцевий антигістамінний препарат та судинозвужувальний засіб.

Віброцил містить диметиндену малеат, що блокує H<sub>1</sub>-гістамінові рецептори, а також фенілефрин, що селективно стимулює альфа<sub>1</sub>-адренергічні рецептори слизової оболонки носа, що має судинозвужувальну та протинабрякову дію. Активація альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів судин слизової оболонки носа веде до зменшення вираженості її гіперемії та набряку, зниження рівня початкової секреції, поліпшення дренажу параназальних синусів (тиск у них нормалізується), поліпшення носового дихання, аерації середнього вуха, зменшення закладеності носа.

Використання назальних деконгестантів сприяє не тільки попередження ускладнень (отитів, євстахіїтів, синуситів), але і, що також важливо, поліпшення самопочуття дитини, нормалізації сну та апетиту.

Слід зазначити, що в останні роки при гострому риніті у дітей не рекомендується застосовувати судинозвужувальні препарати короткої дії (ефедрин, нафазолін, тетразолін). Це пов'язано з тим, що після застосування судинозвужувальних препаратів короткої дії спостерігається так званий зворотний набряк слизової оболонки носа. Перевага надається судинозвужувальним препаратам тривалішої дії, що дозволяє знизити кратність їх призначення. Надзвичайно важливим є факт того, що відносна площа слизової оболонки носа у дітей значно більша, ніж у дорослих. При попаданні на слизову оболонку носа немовляти «дорослої» дози судинозвужувального препарату він отримає дозу вищу, ніж дорослий. Внаслідок передозування можуть спостерігатися такі побічні явища як

підвищення артеріального тиску, тремор, судоми. Тому судинозвужувальні препарати в дітей, особливо молодшого віку, повинні застосовуватися з обережністю, у мінімальних дозах.

Обидві лікарські складові, що входять до препарату Віброцил, м'яко діють на слизову оболонку носа, не впливають на функціональну активність миготливого епітелію слизової оболонки носових ходів, не мають седативної дії та підходять для лікування хронічних ринітів, особливо з урахуванням максимально можливої тривалості застосування, що становить 14 днів.

Віброцил задовольняє основним вимогам фізіологічного лікування слизової оболонки носа: його рН відповідає рН слизової оболонки носа, препарат не викликає неприємного відчуття сухості та сверблячки [6-8].

### Віброцил (Vibrocil®)

Виробник: ГСК Консьюмер Хелскер САРЛ, Швейцарія

Серія лікарського засобу № KJ7L, номер реєстраційного посвідчення UA/4564/01/01



Склад діючих речовин: диметиндену малеат, фенілефрин;

1 мл препарату містить диметиндену малеату 0,25 мг, фенілефрину 2,5 мг;  
допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), натрію гідрофосфат безводний, кислоти лимонної моногідрат, олія лавандова, бензалконію хлорид, вода очищена.

Лікарська форма: краплі назальні; по 15 мл у скляному флаконі з поліпропіленовою кришкою-крапельницею.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин, не більш інтенсивно забарвлений, ніж жовтий 3 зі слабким запахом лаванди.

Фармакотерапевтична група

Протинабрякові та інші ринологічні препарати для місцевого застосування. Симпатоміметики, комбінації, за винятком кортикостероїдів. Код АТХ R01 A B.

Фармакологічні властивості

Віброцил — комбінований препарат, який містить фенілефрин і диметиндену малеат.

Фармакодинаміка. Препарат зменшує виділення з носа та сприяє очищенню носових ходів, не порушуючи при цьому фізіологічних функцій миготливого епітелію і слизової оболонки носа.

Фенілефрин належить до симпатоміметичних амінів. Застосовується як назальний деконгестант з помірною судинозвужувальною дією, селективно стимулює  $\alpha_1$ -адренергічні рецептори кавернозної венозної тканини слизової оболонки носа. Таким чином, швидко і надовго усуває набряк слизової оболонки носа та його придаткових пазух.

Диметинден — антагоніст гістамінових  $H_1$ -рецепторів — чинить протиалергічну дію. Ефективний при застосуванні в низьких дозах, добре переноситься.

Фармакокінетика. Віброцил застосовують місцево, тому його активність не корелює з концентрацією активних речовин у плазмі крові.

При випадковому пероральному прийомі біодоступність фенілефрину зменшувалася і становила приблизно 38% через метаболізм при першому проходженні у кишечнику та печінці, період напіввиведення — близько 2,5 години.

Системна біодоступність диметиндену після прийому перорально у розчині становить близько 70%, період напіввиведення — близько 6 годин.

Показання до застосування: у дорослих та дітей віком від 2 років: симптоматичне лікування застуди, закладеності носа, гострих і хронічних

ринітів, сезонного (сінна пропасниця) та несезонного алергічних ринітів, гострих та хронічних синуситів, вазомоторних ринітів. Допоміжна терапія при гострому середньому отиті.

Підготовка до хірургічного втручання у ділянці носа, та усунення набряку слизової оболонки носа і придаткових пазух після хірургічного втручання [9,10].

Аналогами на українському ринку є назальні краплі під такими торговими назвами «Грипоцитрон Риніс» (виробник «Здоров'я», «Мілт» (виробник «Фармак»)) [9,11].

### **Висновки до розділу I**

Механізм терапевтичної дії лікарського засобу – назальні краплі Віброцил обумовлений механізмом дії складових препаратів фенілефрину та диметиндену малеату. Наявність у складі назальних крапель фенілефрину обумовлює швидке відновлення носового дихання у хворої дитини, зменшення симптомів ринореї, чхання, свербіжу. Ефективність лікування при використанні даних назальних крапель посилюється завдяки вмісту диметиндену малеату, який завдяки протиалергічній та протинабряковій дії прискорює зменшення запального набряку слизової оболонки носа та дихальних шляхів.

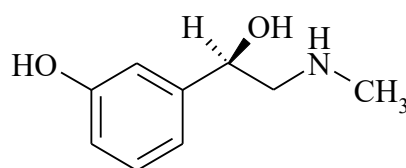
## РОЗДІЛ II

### ФАРМАЦЕВТИЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН НАЗАЛЬНИХ КРАПЕЛЬ ВІБРОЦИЛ – ФЕНІЛЕФРИНУ ТА ДИМЕТИНДЕНУ МАЛЕАТУ

Фенілефрин є симпатоміметичним фенілалкіламіном прямої дії, який функціонує як альфа-1-адренергічний агоніст. Його хімічна структура схожа на адреналін та ефедрин і має потужні вазоконстрикційні властивості при внутрішньовенному введенні або нанесенні безпосередньо на слизові оболонки. Загальний вплив внутрішньовенного фенілефрину на серцевий викид і кінцеву перфузію, ймовірно, більш складний і варіюється залежно від дозування болюсу та інфузії, стану об'єму, базової частоти серцевих скорочень, вегетативного тонуусу та серцевої патології. Ці варіації пов'язані зі ступенем венострикції, яка може тимчасово збільшити переднавантаження, артеріальної констрикції, яка збільшить системний судинний опір і постнавантаження, а також наявністю рефлекторної брадикардії, що призводить до загального змішаного впливу на серцевий викид залежно від популяції пацієнтів. Що стосується офтальмологічного введення, то фенілефрин зв'язує рецептори альфа-1, які іннервують м'яз-розширювач райдужної оболонки, викликаючи скорочення гладких м'язів і подальше розширення зіниці, що може допомогти під час обстеження очного дна, впливу під час певних операцій та лікування різних станів [12,13].

#### 2.1 Методи аналізу фенілефрину

Фенілефрин (*Phenylephrinum*)



$C_9H_{13}NO_2$

М.м. 167.2

(1*R*)-1-(3-Гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанол

Хімічні властивості: білий або майже білий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, помірно розчинний в метанолі, мало розчинний в етанолі (96%). Має температуру плавлення близько 174°C;  $[\alpha]^{20}$  от -53 до -57° у 5% розчині сполуки в 1М розчині хлористоводневої кислоти (у перерахунку на безводну речовину).

#### Методи ідентифікації

Європейська, Британська фармакопеї та Державна фармакопея України [14-16] регламентують для ідентифікації фенілефрину в субстанції використовувати визначення питомого оптичного обертання (має бути від -53° до -57° у перерахунку на суху речовину) та характерну температуру плавлення.

Метод інфрачервоної спектроскопії – порівнюють ІЧ-спектр субстанції з ІЧ-спектром ФСЗ фенілефрину (Рис.2.1) [17].

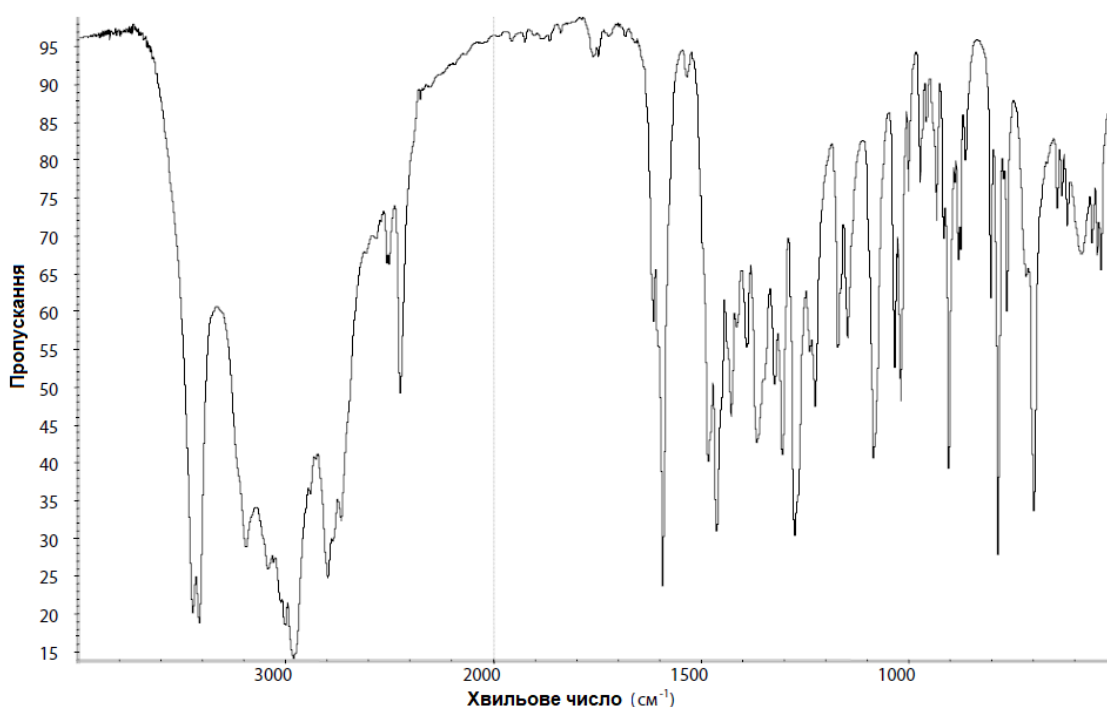


Рис.2.1 ІЧ-спектр ФСЗ фенілефрину у дисках з калію бромідом

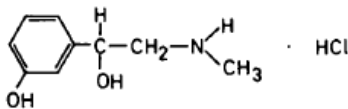
Метод ТШХ хроматографії [14-16]: наважку випробовуваної субстанції і ФСЗ фенілефрину розчиняють у суміші розчинників, що складається з рівних кількостей метиленхлориду і метанольного розчину хлоридної кислоти і наносять зразки на хроматографічну пластинку. Як рухому фазу



використовують суміш розчинників – розчин амонію гідроксиду концентрований : метанол : метиленхлорид (0.5:25:70). Детектування проводять в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Для ідентифікації хлористоводневої солі фенілефрину широко використовують метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках (рис. 2.2) [14-16].

Name PHENYLEPHRINE  
HYDROCHLORIDE



$M_r$  203.7

Concentration 1.1 mg / 100 ml  
2.8 mg / 100 ml

Solvent Symbol	Methanol	Water	0.1 M HCl	0.1 M NaOH
Maximum of absorption	275 nm		272 nm	290 nm 236 nm
$E_{1\%}^{1cm}$	106		92	152 446
$\epsilon$	2160		1870	3100 9090

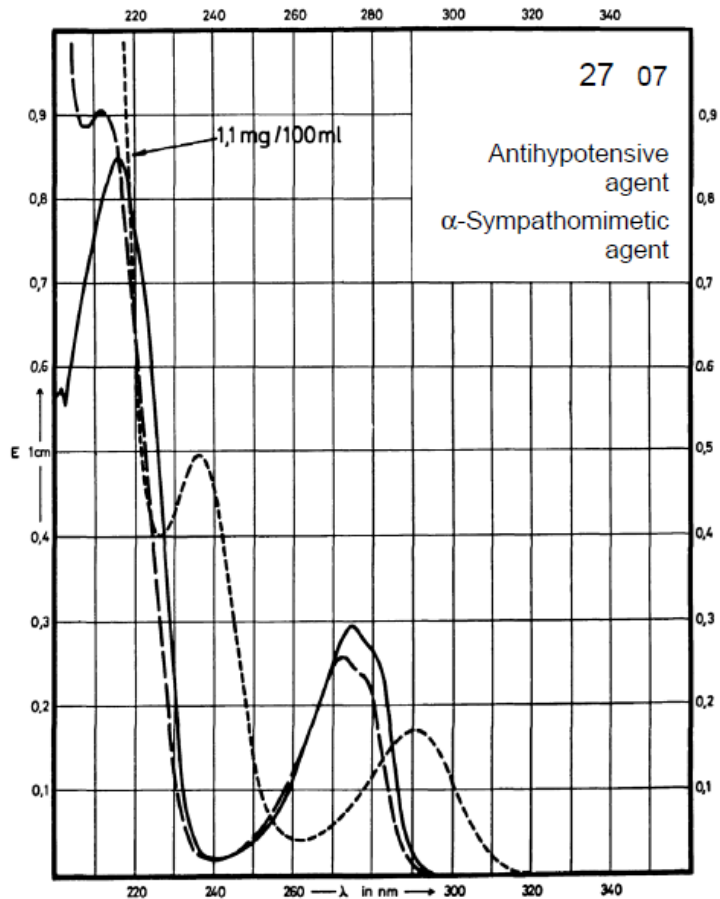
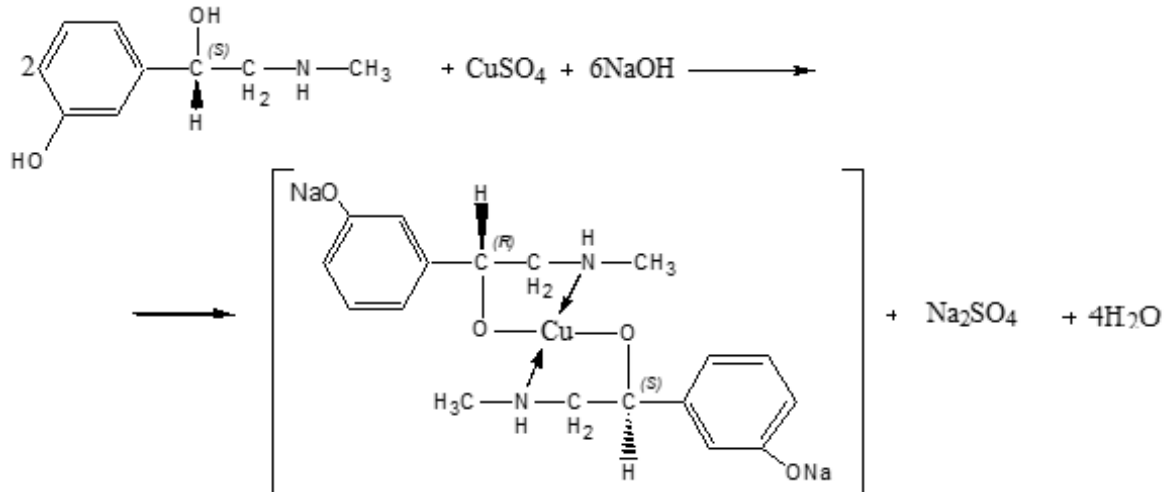
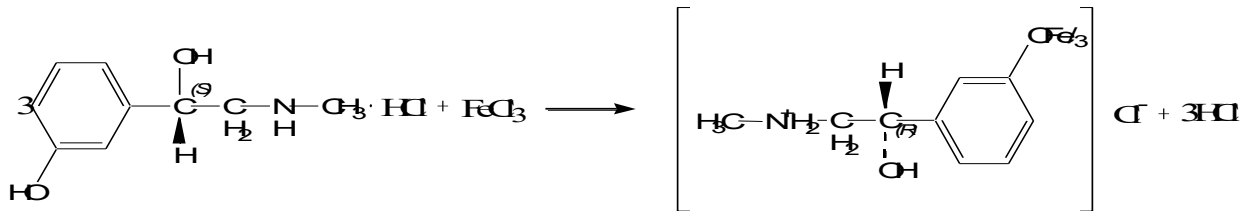


Рис. 2.2 УФ-спектр фенілефрину гідрохлориду у різних розчинниках

Субстанція утворює фіолетовий комплекс з іонами міді (II), який не екстрагується ефіром та іншими органічними розчинниками (на відміну від ефедрину гідрохлориду, який в цих умовах забарвлює ефірний шар в червоний колір) [14-17].

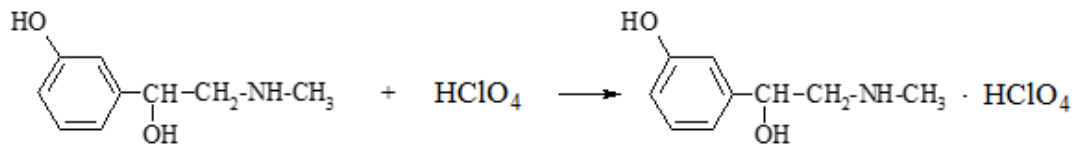


За рахунок наявності фенольного гідроксилу субстанція дає фіолетове забарвлення з розчином заліза (III) хлориду [14-17,19]:



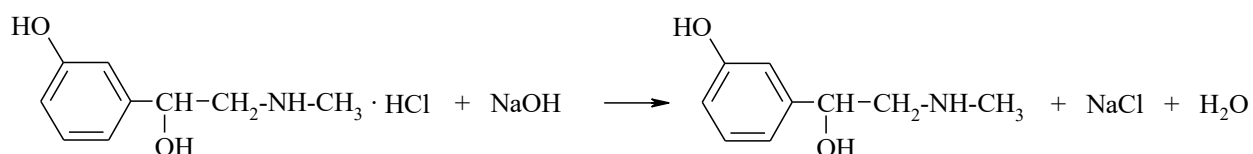
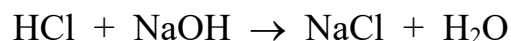
#### Методи кількісного визначення

Фармакопейним [14-17] методом кількісного визначення субстанції фенілефрину є метод кислотно-основного титрування. Титрують 0,1М розчином хлорної кислоти в середовищі безводної оцтової кислоти потенціометрично:

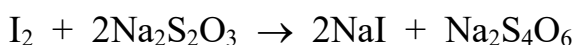
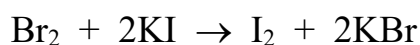
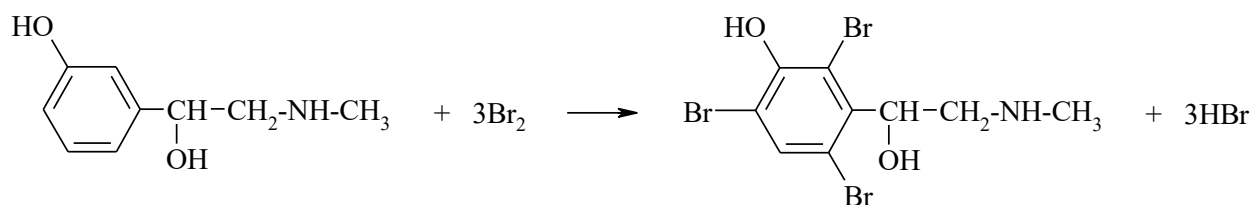
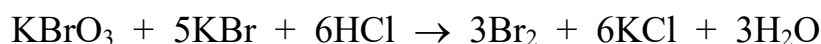


Частіше у літературних джерелах описані різні методи визначення не фенілефрину, а його солі фенілефрину гідрохлориду. Сіль фенілефрину, фенілефрину гідрохлорид визначають алкаліметрично. Титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду в суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. Кінцеву точку титрування фіксують потенціометрично. У

розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування:



За рахунок наявності у структурі речовини фенольного гідроксилу, кількісний вміст фенілефрину гідрохлориду також встановлюють методом зворотної броматометрії [17, 19]. Для чого, додають надлишок бромід бромату у кислоту середовищі, який потім визначають йодометрично [20]:



Паралельно проводять контрольний дослід.

У літературних джерелах описані різні методи визначення фенілефрину гідрохлориду у субстанції та лікарських формах. Ці методи включають використання титриметрії, спектрофотометрії, вискоефективної рідинної хроматографії, проточно-інжекційного аналізу і вискоефективної тонкошарової хроматографії (НРТLC).

Було запропоновано простий, швидкий, недорогий і чутливий метод для скринінгу та оптимізації експериментальних факторів, які впливають на визначення фенілефрину гідрохлориду у чистих і фармацевтичних композиціях. Метод заснований на розвитку комплексу переносу заряду коричневого кольору з *p*-броманілом (*p*-Br) у лужному середовищі (pH=9) протягом 1,07 хв після нагрівання при 80 °С. Продукт визначали спектрофотометрично при 395 нм. Закон Бера виконується в діапазоні

концентрацій 5-20 мкг. мл<sup>-1</sup> з межею виявлення 0,4191 мкг. мл<sup>-1</sup>. Було встановлено, що молярна поглинальна здатність і чутливість Санделла становили 6,07×10<sup>3</sup> л.моль<sup>-1</sup>.см<sup>-1</sup> і 0,03356 мкг.см<sup>-2</sup> відповідно, а отримане забарвлення було стабільним протягом більше ніж 1 години (Рис.2.3) [21].

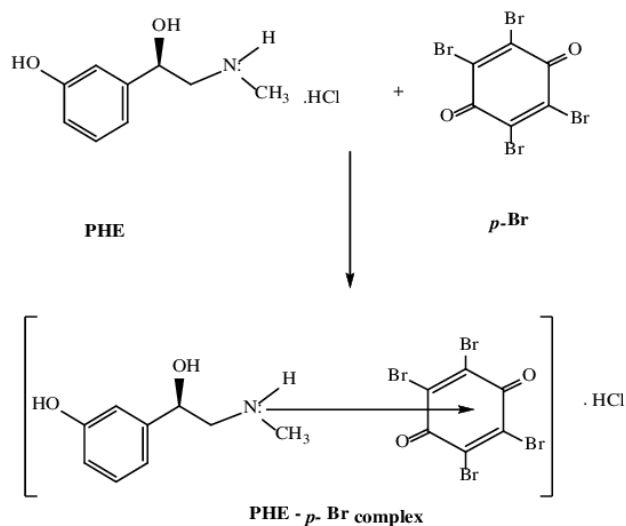


Рис. 2.3 Механізм реакції між фенілефрину гідрохлориду і *p*-броманілом (p-Br)

Розроблено спектрофотометричний метод визначення фенілефрину гідрохлориду, який заснований на реакції діазотування натрію сульфацетаміду натрію нітритом в присутності соляної кислоти з утворенням солі діазонію, яка з'єднується з препаратом у лужному середовищі з утворенням азобарвника з максимумом поглинання при 425 нм. Запропонований метод був успішно застосований для визначення фенілефрину в назальних краплях з хорошою точністю та чутливістю (Рис.2.4) [22].

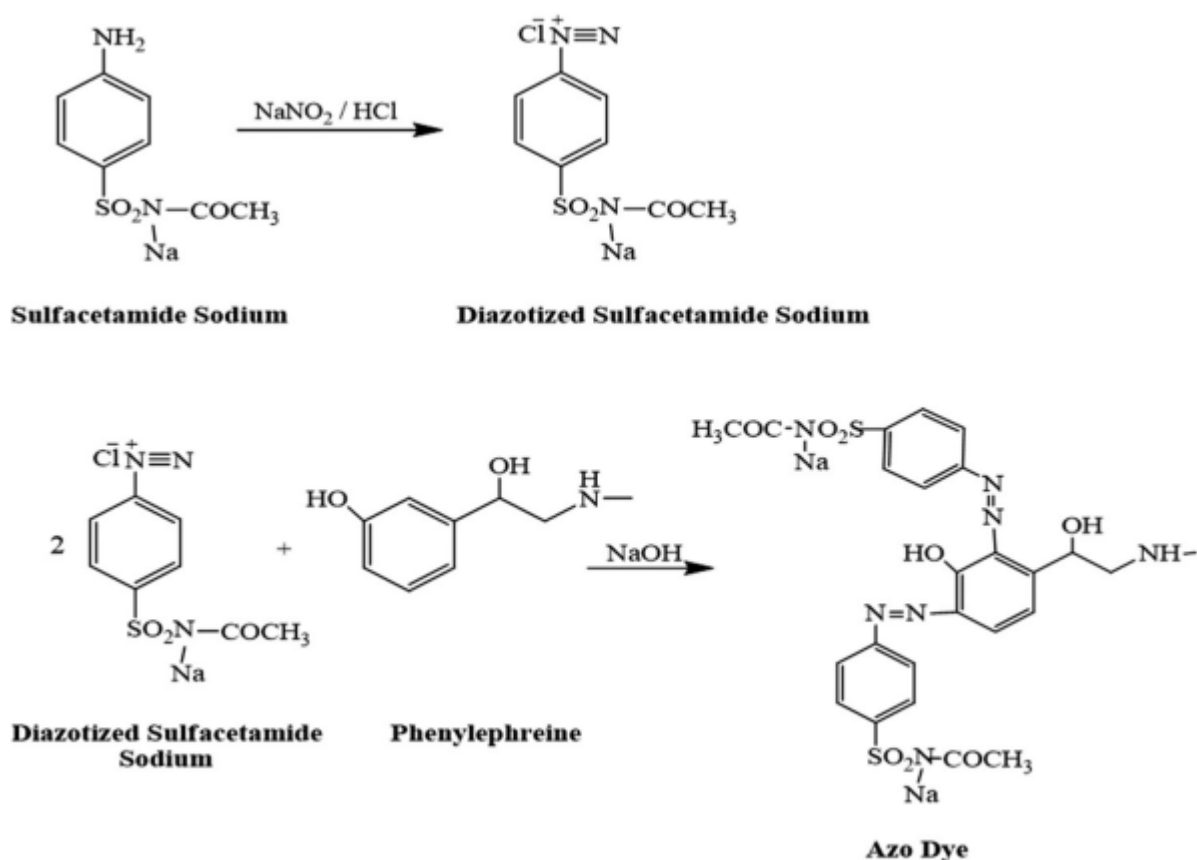


Рис. 2.4 Запропонований механізм реакції між фенілефрину гідрохлоридом і діазотованим натрію сульфацетамідом

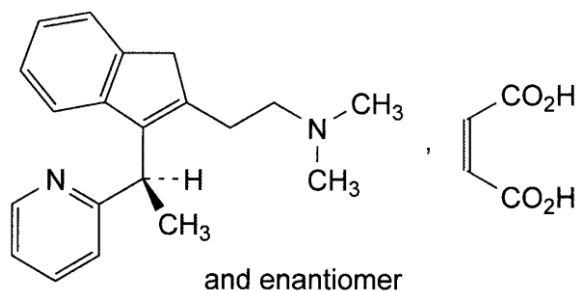
Для аналізу фенілефрину у таблетках можна використовувати спектрофотометричний метод, що заснований на реакції окислювального сполучення фенілефрину гідрохлориду з 4-аміноантипірином і калію фериціанідом з утворенням забарвленого водорозчинного стабільного продукту при  $\lambda$  503 нм. Розроблену методику застосовано при спектрофотометричному контролі препарату у фармацевтичних формах [23].

## 2.2 Методи аналізу диметиндену малеату

Диметинден є селективним антагоністом гістаміну  $\text{H}_1$  і зв'язується з рецептором гістаміну  $\text{H}_1$ . Це блокує дію ендogenous гістаміну, що згодом призводить до тимчасового полегшення негативних симптомів, викликаних гістаміном [24].

Диметиндену малеат

Dimetindene Maleate

 $C_{24}H_{28}N_2O_4$ 

М.м. 408,6

*N,N*-Диметил-2-[3-[(*RS*)-1-(піридин-2-іл)етил]-1*H*-інден-2-іл]етанамін (*Z*)-  
бутендіонат

Рацемічний диметинден малеат є широко використовуваним антигістамінним препаратом  $H_1$  у лікуванні алергічних реакцій у людей, хоча ця дія здебільшого виникає через (*R*)-енантіомеру [25].

За фізичними властивостями диметиндену малеат – білий або майже білий кристалічний порошок. Без запаху, гіркий на смак. Зазвичай він малорозчинний у воді, розчинний в метанолі. Температура плавлення становить – 157 - 159°C [14,15]. Має специфічне обертання – від - 0.10° до + 0.10°, для чого спочатку наважку субстанції розчиняють в метанолі.

За хімічною будовою становить собою рацемічну суміш, що представлена у вигляді рацемічної суміші з *R*-(-)-диметинденом.

Для ідентифікації субстанції диметиндену малеату згідно Британській та Європейській фармакопеям використовують метод абсорбційної ІЧ-спектрофотометрії. ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру фармакопейного стандартного зразка диметиндену малеату (Рис.2.5) [14,15.26].

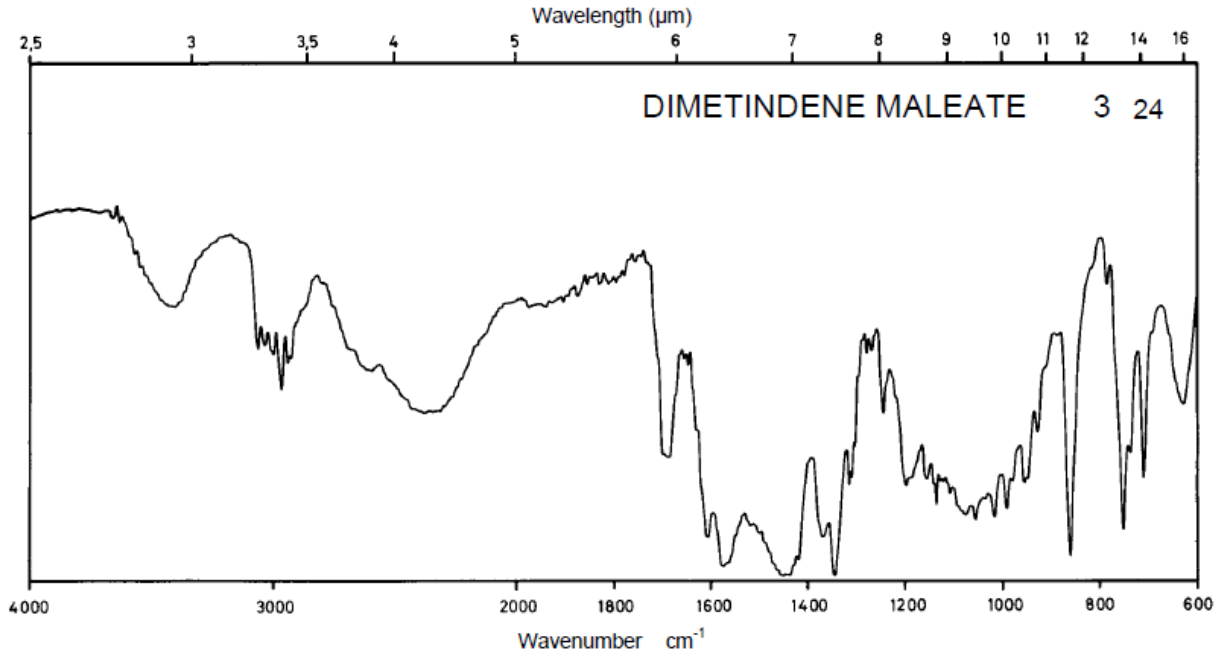
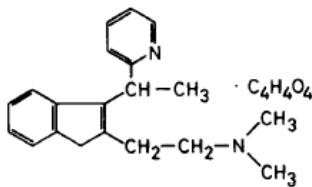


Рис.2.5 ІЧ-спектр ФСЗ диметиндену малеату

Для аналізу диметиндену малеату використовують і метод УФ-спектрофотометрії (Рис.2.6) [18].

Name DIMETINDENE MALEATE



M<sub>r</sub> 408.5

Concentration 1 mg / 100 ml

Solvent Symbol	Methanol	Water	0.1 M HCl	0.1 M NaOH
Maximum of absorption	258 nm	258 nm	260 nm	261 nm
E 1% 1cm	370	392	438	404
ε	15120	16030	17900	16520

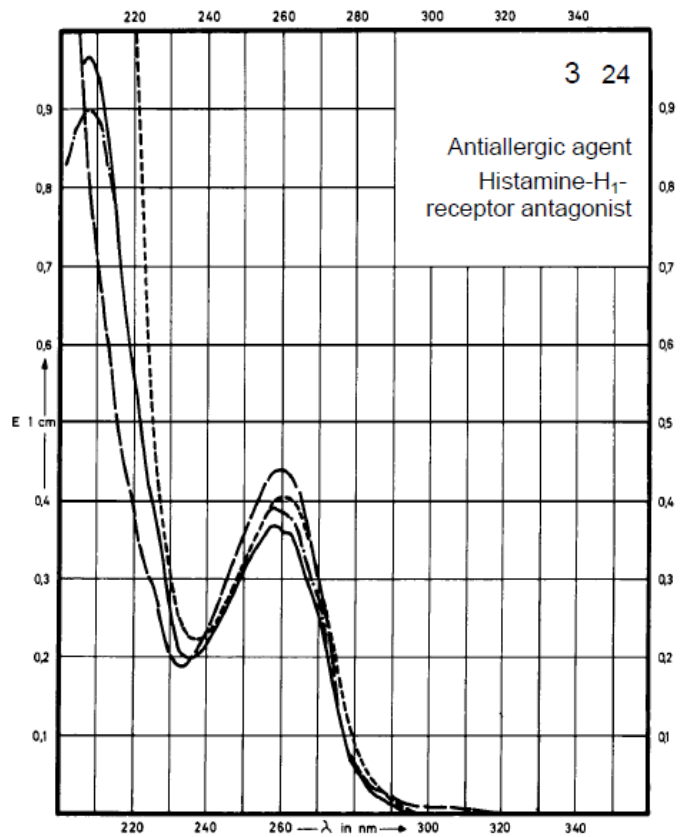


Рис.2.6. УФ-спектр диметиндену малеату

Кількісно диметиндену малеат визначають фармакопейним [14,15] ацидиметричним методом у неводному середовищі (оцтова кислота безводна). Титрують 0,1 М хлорною кислотою, визначаючи кінцеву точку потенціометрично.

Стрес-тестування здійснюють для перевірки стабільності лікарського засобу, так як розкладання продукту може призвести до втрати вмісту активної речовини, втрати фармакологічної активності або утворення продуктів розпаду. Для визначення стабільності диметиндену малеату було запропоновано використовувати метод ВЕРХ - досліджували за допомогою стрес-тестування (дослідження примусової деградації). Диметинден був стабільний у водному та кислотному розчині, а також при нагріванні (70°C). Значна деградація спостерігалася, коли препарат піддавався основним і окисним стресам; це призвело до утворення двох продуктів розпаду. Для проведення оптимальних аналізів використовували колонку Zorbax SB CN (150 × 4,6 мм, 5 мкм). Рухома фаза складалася з ацетонітрилу та 0,02 М амоній-фосфатного буфера, рН 6,5 (рН регулюється фосфорною кислотою та триетиламіном) 50:50 (об./об.), а швидкість потоку становила 1,0 мл хв<sup>-1</sup>. Детектування проводили при 258 нм. В якості внутрішнього стандарту використовували бутилпарабен. Запропонований метод індикації стабільності підходить для одночасного визначення диметиндену та його споріднених сполук [27].

Також для аналізу диметиндену малеату в лікарських формах можливо використання методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), який проводять на колонці з оберненою фазою C18 з використанням ацетатного буфера, рН (4,0): ацетонітрил як рухома фаза (65:35), при швидкості потоку 1,0 мл.хв<sup>-1</sup> з УФ-детектуванням при 254 нм (Рис.2.7) [28].



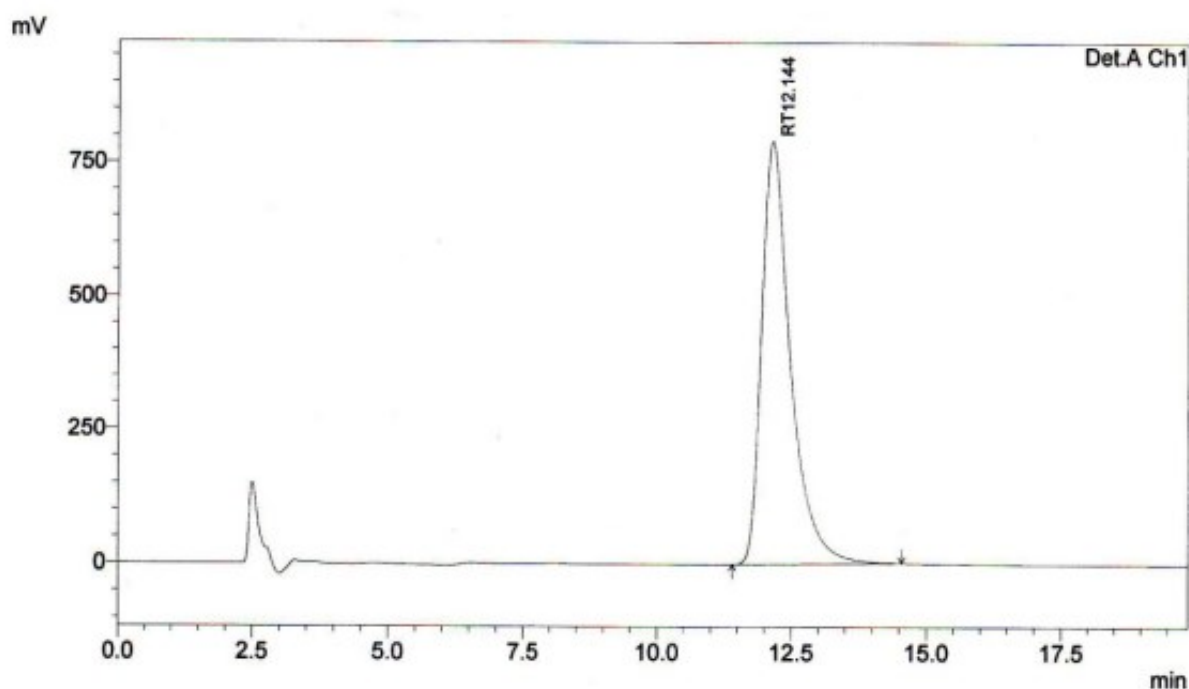
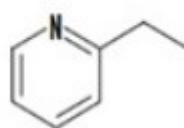


Рис. 2.7 Типова хроматограма диметиндену малеату ( $5 \text{ мкг.мл}^{-1}$ )

Або використовують метод ВЕРХ з оберненою фазою для визначення диметиндену малеату в лікарських формах. Розділення диметиндену малеату виконують протягом приблизно 10 хвилин з високою ефективністю за допомогою колонки ODS 25 см, а рухома фаза складається з метанолу 40 % у дистильованій воді, що містить 0.02% 1-гептансульфонату та доведено сірчаною кислотою до рН (3,5) [29].

### 2.3 Методи аналізу, що використовуються для одночасного виявлення фенілефрину гідрохлориду та диметиндену малеату

Метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) запропонований для визначення фенілефрину, диметиндену малеату та його основної токсичної домішки - 2-етилпіридину у сировині та назальному гелі.



**2-ethylpyridine**



**Mol. Wt. 107.15**

Запропонований метод застосовано для аналізу фенілефрину, диметиндену малеату та 2-етилпіридину в діапазоні концентрацій 1,00–10,0, 0,50–8,00 та 2,00–20,0 мкг/смугу відповідно. Метод заснований на розділенні трьох компонентів з подальшим денситометричним вимірюванням розділених піків при 254 нм. Розділення проводили на пластинках TLC F254 з силікагелем, використовуючи толуол:ацетон:ізопропіловий спирт:аміак (5,3:2,7:1,8:0,4, за об'ємом) як систему проявлення [30,31].

Розроблено та валідовано метод вискоефективної рідинної хроматографії з індикатором стабільності з детекцією на діодній матриці (HPLC-DAD) для одночасного визначення фенілефрину гідрохлориду, диметиндену малеату та бензалконію хлориду у назальних краплях і гелевих лікарських формах. Ефективне рідинне хроматографічне розділення було досягнуто за допомогою колонки Venusil XBP Cyano (4,6 × 250 мм, розмір частинок 5 мкм) з градієнтним елююванням рухомої фази, що складається з буферного розчину дигідрофосфату калію (0,025 М) і 1-бутансульфонату натрію (0,025 М) (доведений до рН 6,0) та ацетонітрилу. Площі піків фенілефрину гідрохлориду, диметиндену малеату та бензалконію хлориду при 271, 256 та 206 нм відповідно були виміряні та співвіднесені з їхніми концентраціями. Піки фенілефрину гідрохлориду і диметиндену малеату елюювалися при часах утримування 3,76 і 9,06 хв відповідно, тоді як бензалконію хлорид елюювався як пара піків при 11,88 і 12,51 хв [32].

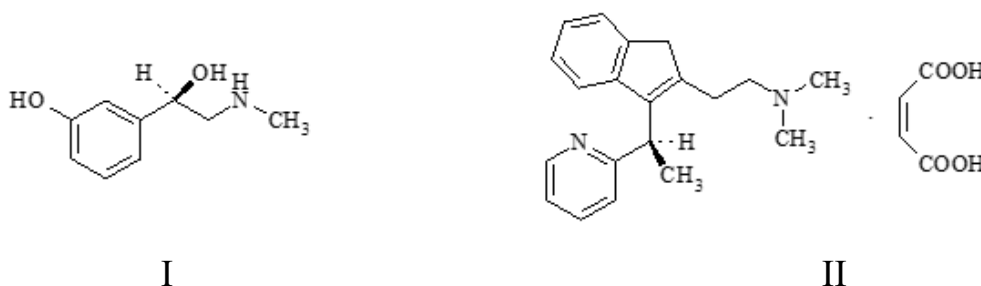
## **Висновки до розділу II**

В розділі були проаналізовані методи ідентифікації та кількісного визначення, які застосовуються для аналізу фенілефрину і диметиндену малеату у субстанції, лікарських формах і при сумісній присутності.

## РОЗДІЛ III

### РОЗРОБКА МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У НАЗАЛЬНИХ КРАПЛЯХ ВІБРОЦИЛ

Назальні краплі Віброцил містять такі активні фармацевтичні інгредієнти як фенілефрин ((1*R*)-1-(3-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанол) у вигляді основи (I) і диметиндену малеат (*N,N*-диметил-2-[3-[(*RS*)-1-(піридин-2-іл)етил]-1*H*-інден-2-іл]етанаміну (*Z*)-бутендіоат) (II), які поглинають в УФ-світлі та можуть заважають кількісному спектрофотометричному визначенню один іншому.



Для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів в краплях Віброцил нами були вивчені параметри розчинності діючих компонентів [15,16]. Фенілефрин та диметиндену малеат легко розчинні і у розведених кислотах і в лугах, у спирті їх розчинність незначно відрізняється.

#### 3.1 Розробка методики кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях

Експериментально доведено, що при застосуванні в якості розчинника 0,1 *M* розчину кислоти хлористоводневої або спирту, максимуми УФ-спектрів 0,005% розчину фенілефрину спостерігаються при довжинах хвиль 275 нм або 272 нм [33], в той час як у 0,0005% розчині диметиндену малеату максимум абсорбції в кислому середовищі наявний при 260 нм, у спиртовому – при

258 нм. Таким чином, диметиндену малеат в цих розчинниках суттєво впливає на характер абсорбційного спектру фенілефрину.

При заміні розчинника на 0,1 М розчин натрію гідроксиду встановлено, що абсорбційний спектр поглинання 0,005% розчину фенілефрину характеризується наявністю двох максимумів поглинання за довжин хвиль 239 нм та 292 нм. УФ-спектр 0,0005% розчину диметиндену малеату має максимум поглинання за довжини хвилі 263 нм, який відповідає мінімуму УФ-спектру фенілефрину, а за довжини хвилі 292 нм речовина практично не поглинає. Це свідчить про те, що диметиндену малеат за таких умов виявленню фенілефрину заважати не буде. Було виготовлений розчин препарату «Віброцил» та розчин модельної суміші, який містив діючі речовини у тих же концентраціях, що і в лікарській формі. При записі УФ-спектрів отриманих розчинів в області від 220 нм до 320 нм (рис. 3.1) встановлено, що спектр модельного розчину характеризуються максимумами поглинання при тих же довжинах хвиль і практично накладається зі спектром поглинання фенілефрину. Максимум абсорбційного спектру розчину, приготованого із досліджуваних крапель, також спостерігається при довжині 292 нм.

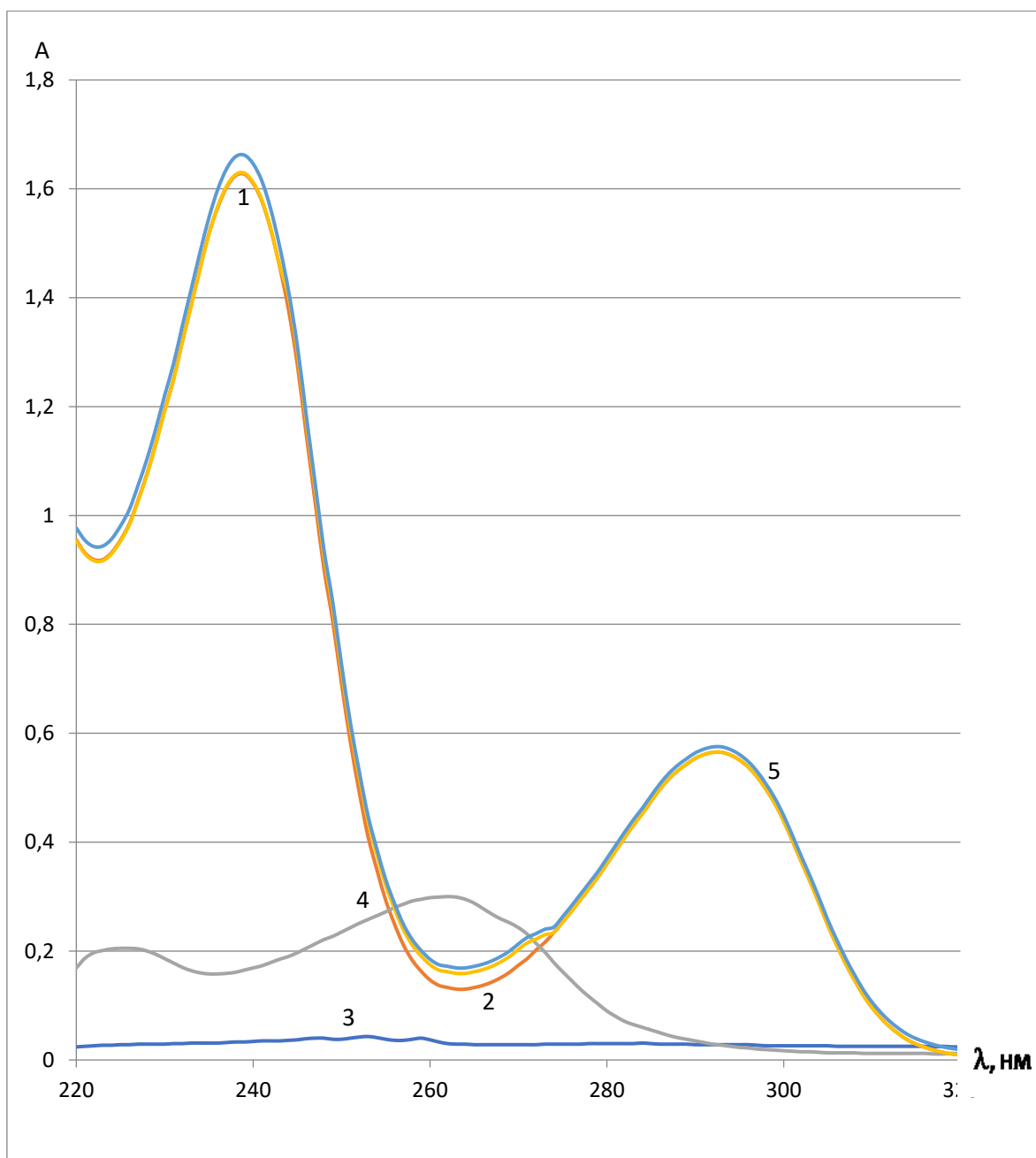


Рис. 3.1 УФ-спектр поглинання в 0,1 М розчині натрію гідроксиду:

- 1 – розчину препарату Віброцил;
- 2 – модельної суміші;
- 3 – плацебо;
- 4 – 0,0005% розчину диментиндену малеату;
- 5 – 0,005% розчину фенілефрину

Таким чином, допоміжні речовини крапель не впливають на характер спектра поглинання (рис. 3.1) і проведені дослідження дозволяють

запропонувати визначати фенілефрин у складі комбінованих назальних крапель методом спектрофотометрії після переведення диметиндену малеату в основу.

Кількісне визначення проводили за наступною методикою.

*Випробуваний розчин.* До точно виміряного об'єму препарату, еквівалентного 2,5 мг фенілефрину, додають 5 мл 1М розчину натрію гідроксиду та доводять водою до об'єму 50,0 мл.

*Розчин порівняння.* 0,05 г СЗ фенілефрину гідрохлориду розчиняють у 30 мл 0,1М розчину натрію гідроксиду, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл.

2,5 мл одержаного розчину доводять 0,1М розчином натрію гідроксиду до об'єму 50,0 мл.

*Компенсаційний розчин.* 0,1М розчин натрію гідроксиду.

Оптичну густину випробуваного розчину і розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 292 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст фенілефрину (x) у міліграмах розраховують за формулою:

$$x_{\text{мг/мл}} = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 50,0 \cdot 2,5 \cdot 1 \text{мл} \cdot \% \text{СЗ} \cdot K \cdot 1000}{A_o \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 50,0 \cdot 50,0 \cdot 100} =$$

$$\frac{A_x \cdot m_o \cdot 2,5 \cdot 1 \text{мл} \cdot \% \text{СЗ} \cdot K \cdot 1000}{A_o \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 50,0 \cdot 100},$$

де  $A_x$  – оптична густина випробуваного розчину;

$A_o$  – оптична густина розчину СЗ фенілефрину гідрохлориду;

$m_o$  – маса наважки СЗ фенілефрину гідрохлориду, г;

$K$  – коефіцієнт перерахунку фенілефрину на фенілефрину гідрохлорид, що дорівнює 0,8208.

Вміст фенілефрину в 1 мл назальних крапель має бути від 24,75 мг до 25,25 мг.

Для подальшого застосування методики для аналізу фенілефрину у комбінованих краплях, вивчали такі валідаційні характеристики, як лінійність, правильність та прецизійність.

### Прогноз повної невизначеності аналітичної методики

Для підтвердження коректності запропонованої методики при відтворенні в іншій лабораторії необхідний прогноз повної невизначеності методики, який розраховували згідно Державної Фармакопеї України [34].

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально допустимої невизначеності результатів аналізу і для готових лікарських засобів розраховується з урахуванням нижньої і верхньої меж допусків за формулою:

$$\Delta_{As} = \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0,32$$

Для допусків вмісту  $\pm 10,0\%$  повна максимальна невизначеність результатів аналізу складає  $\max \Delta_{As} \leq 3,2\%$ .

Повну прогнозовану невизначеність аналітичної методики розраховують за формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}$$

У даному випадку невизначеність кінцевої аналітичної операції розраховували відповідно до співвідношення:

$$\Delta_{FAO} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot S_{A,r}^2}{3}} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot 0,52^2}{3}} = 0,70\%$$

де  $S_a$  спектрофотометрична невизначеність оптичної густини, яка дорівнює 0,52% при 3-кратному вимірюванні оптичної густини випробовуваного розчину та розчину порівняння з вийманням кювети.

Таким чином, невизначеність кінцевої аналітичної операції спектрофотометричного методу дорівнює 0,70%. Розраховували невизначеність пробопідготовки, яка розрізняється для різних методик кількісного визначення.

### Прогноз невизначеності пробопідготовки

При розробці методик прогнозована невизначеність пробопідготовки має бути незначуща, тобто менша за максимальну прогнозовану

пробопідготовку:

$$\Delta_{SP} = 0,32 \cdot \Delta_{As} = 0,32 \cdot 3,2 = 1,024\%$$

Розрахунки проводили за співвідношенням  $\Delta_{SP} = \sqrt{\sum_i^n \Delta_{V,i}^2}$ , виходячи з розрахункової формули методики аналізу і використовуючи підхід та граничні невизначеності мірного посуду, які наведені в [34] (див. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань, Табл. 4).

За запропонованою методикою кількісного визначення розрахунок невизначеності пробопідготовки проводили, використовуючи наступну розрахункову формулу (табл. 3.1):

$$X_{\text{мг/мл}} = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 50,0 \cdot 2,5 \cdot 1\text{мл} \cdot 1000}{A_o \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 50,0 \cdot 50,0}$$

Таблиця 3.1

Розрахунок невизначеності пробопідготовки кількісного визначення

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність
<i>Розчин порівняння</i>		
1. Взяття наважки СЗ фенілефрину гідрохлориду	$m_{\text{ст}}$	$0,20\text{мг}/50\text{мг} \cdot 100\% = 0,40\%$
2. Доведення до об'єму в мірній колбі 50,0 мл	50,0	0,17%
3. Взяття аліквоти піпеткою 2,5 мл	2,5	$0,034\text{мл}/2,5\text{мл} \cdot 100\% = 1,36\%$
4. Доведення до об'єму в мірній колбі 50,0 мл	50,0	0,17%
<i>Випробовуваний розчин</i>		
5. Взяття аліквоти розчину крапель	1,0	0,74%
6. Доведення до об'єму в мірній колбі 50,0 мл	50,0	0,17%



$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,40^2 + 0,17^2 + 1,36^2 + 0,17^2 + 0,74^2 + 0,17^2} = 1,63\%$$

Повна невизначеність аналітичної методики становить:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,63^2 + 0,70^2} = 1,77\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%.$$

Таким чином, прогнозована повна невизначеність результатів методики кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях не перевищує критичного значення (3,20%) і запропонована методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Лінійність методики досліджували на модельних сумішах у діапазоні концентрацій 80-120%, що відповідає діапазону застосування відносно номінального вмісту фенілефрину гідрохлориду у назальних краплях (рис. 3.2, табл. 3.2) [34,35].

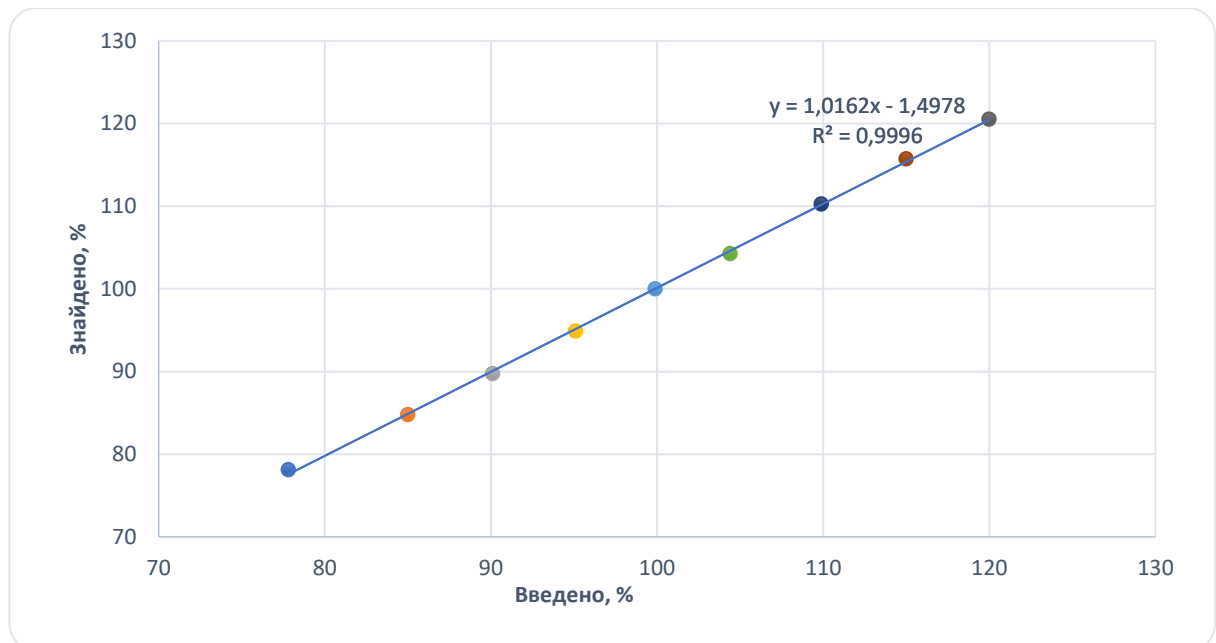


Рис 3.2 Лінійна залежність оптичної густини від концентрації фенілефрину в нормалізованих координатах

Таблиця 3.2

## Результати дослідження лінійності

Величина	Значення	Значення за ДФУ
$b$	1,0425	
$s_b$	0,0049	
$a$	$ -4,3372 $	max, $a=5,10\%$
$s_0$	0,6585	max, $S_0=1,69\%$
$s_Y$	13,0741	
$r$	0,9997	min, $r= 0.9924$

Методика лінійна в діапазоні концентрації від 80% до 120% від номінальної, так як ( $a=4.34 \leq \max a 5,10\%$ ,  $b=1,04$ ), коефіцієнт кореляції  $r=0.9997 \geq \min r 0,9924$ .

Правильність і збіжність запропонованої методики аналізу проводили з даних, отриманих при вивченні лінійності, і встановили, що у всьому діапазоні концентрацій 80 – 120% методика коректна, так як правильність ( $\delta 0,52 \leq \max \delta 1,02\%$ ), збіжність ( $\Delta a_s 1,07\% \leq \max \Delta a_s 3,20\%$ ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

## Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка

Середнє Z%	99,84
Відносне стандартне відхилення, Sz%	0,16
Відносний довірчий інтервал $\Delta a_s \% = t(95\%, 8) \cdot S_z = 1,860 \cdot S_z =$	0,30
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta a_s \%$	3,2
Систематична погрішність $\delta$	0,05
Критерій невизначеності систематичної погрішності 1) $\delta \leq \Delta / \sqrt{9} = 0,05 / 3 = 0,016$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 0,75$	виконується
загальний висновок про методику	коректна

Кількісне спектрофотометричне визначення фенілефрину в назальних краплях Віброцил проводили за наведеною вище методикою методом стандарту.

Одержані результати спектрофотометричного методу кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях наведені в таблиці 3.4, метрологічні характеристики середнього результату у таблиці 3.5.

Таблиця 3.4

Результати кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях

№	Об'єм лікарської форми, мл	A	A <sub>o</sub>	Знайдено фенілефрину, мг
1	1,00	0,589	0,589	2,4975
2		0,590		2,5017
3		0,586		2,4848
4		0,585		2,4805
5		0,592		2,5102
6		0,587		2,4890

Таблиця 3.5

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях

v	$\bar{x}$	S <sup>2</sup>	S	S <sub>x̄</sub>	P	t(P,v)	Δx	Δ $\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$ ,%
5	2,4939	0,0001	0,0112	0,0046	95	2,5706	0,0288	0,0117	0,47

Встановлено, що відносна невизначеність окремого результату складає  $\pm 0,47\%$ .

### 3.2 Розробка методики кількісного визначення диметиндену малеату в досліджуваних краплях

Експериментально встановлено, що фенілефрин заважає виявленню диметиндену малеату у кожному із обраних розчинників – спирті, 0,1 М

розчині хлористоводневої кислоти, 0,1 М розчині натрію гідроксиду. Установлено, що абсорбційний спектр 0,0005% розчину диметиндену малеату в 0,1 М розчині натрію гідроксиду має максимум поглинання за довжини хвилі 263 нм, який відповідає мінімуму УФ-спектру фенілефрину у тому ж розчиннику (рис. 3.1).

Максимум лужного розчину диметиндену доволі пологий і обраний нами як аналітична смуга поглинання. Експериментально доведено, що підпорядкування стандартних розчинів диметиндену малеату в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 263 нм основному закону світлопоглинання спостерігається в межах концентрації сполуки від  $2,0 \cdot 10^{-4}$  до  $2,0 \cdot 10^{-3}\%$  (табл.3.6 і рис. 3.3).

Таблиця 3.6

Результати визначення залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів диметиндену малеату в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 263 нм

№	Концентрація, %	Оптична густина, А	Питомий показник поглинання, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	$2,00 \cdot 10^{-4}$	0,082	410
2	$4,00 \cdot 10^{-4}$	0,167	418
3	$6,00 \cdot 10^{-4}$	0,250	417
4	$8,00 \cdot 10^{-4}$	0,338	423
5	$1,00 \cdot 10^{-3}$	0,422	422
6	$1,20 \cdot 10^{-3}$	0,497	414
7	$1,40 \cdot 10^{-3}$	0,583	416
8	$1,60 \cdot 10^{-3}$	0,668	418
9	$1,80 \cdot 10^{-3}$	0,741	412
10	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,825	413

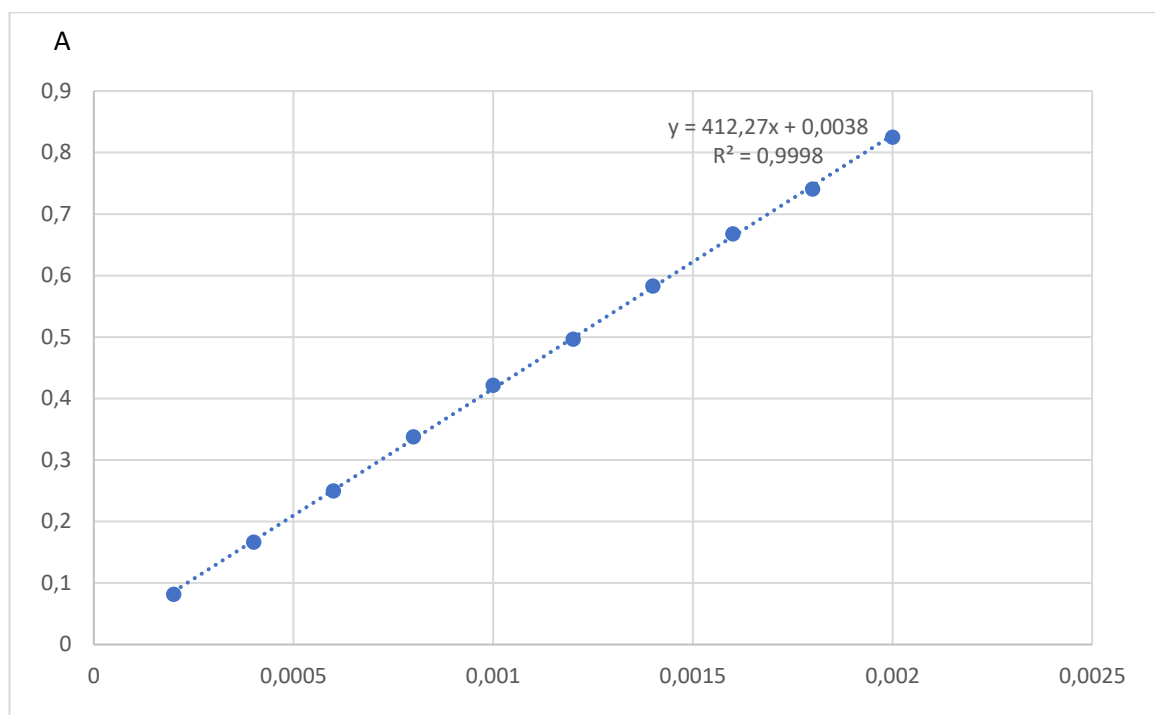


Рис. 3.3 Графік залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів диметиндену малеату в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 263 нм

Для усунення впливу фенілефрину на оптичну густина диметиндену малеату розраховували величину питомого показника поглинання стандартних розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду в мінімумі поглинання сполуки за довжини хвилі 263 нм. Встановлено, що підпорядкування стандартних розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 263 нм закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігається в межах концентрації сполуки від  $2,00 \cdot 10^{-3}$  до  $2,00 \cdot 10^{-2}\%$  (табл.3.7 і рис. 3.4), питомий показник поглинання складає  $31 \pm 3,54$ .

Таблиця 3.7

Результати визначення залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 263 нм

№	Концентрація, %	Оптична густина, А	Питомий показник поглинання, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,071	36
2	$4,00 \cdot 10^{-3}$	0,117	29
3	$6,00 \cdot 10^{-3}$	0,183	31
4	$8,00 \cdot 10^{-3}$	0,253	32
5	$1,00 \cdot 10^{-2}$	0,319	32
6	$1,20 \cdot 10^{-2}$	0,376	31
7	$1,40 \cdot 10^{-2}$	0,424	30
8	$1,60 \cdot 10^{-2}$	0,501	31
9	$1,80 \cdot 10^{-2}$	0,545	30
10	$2,00 \cdot 10^{-2}$	0,598	30

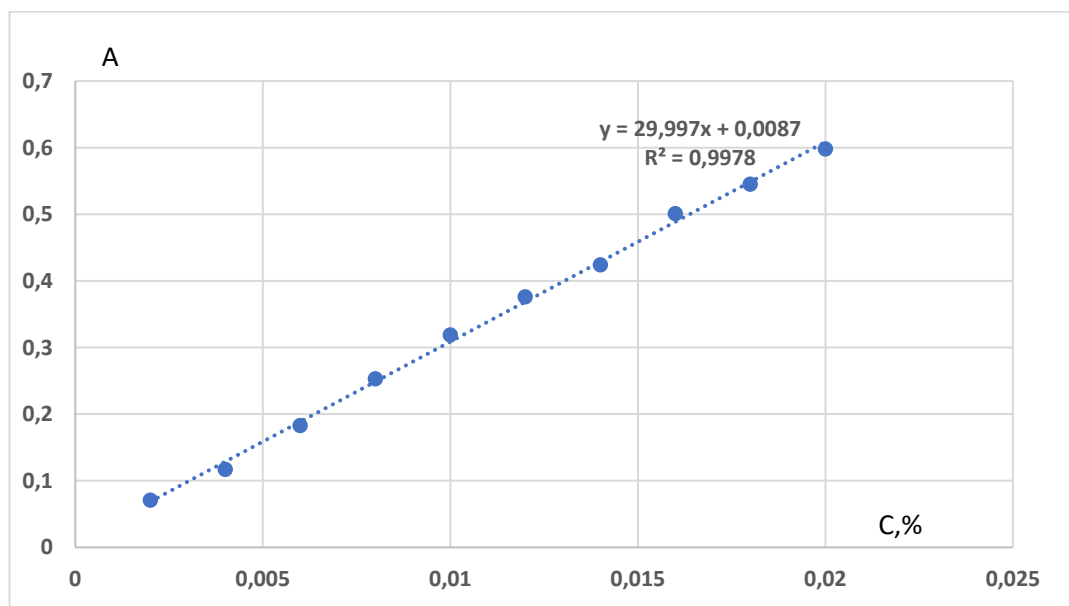


Рис. 3.4 Графік залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за

довжини хвилі 263 нм

Отриману величину питомого показника поглинання піддавали статистичній обробці для того, щоб результати аналізу можна було вважати достовірними та точними. Проводили перевірку однорідності вибірки малого обсягу [34].

Розраховували контрольні критерії з використанням отриманих величин питомого показника поглинання, які розполагали в порядку збільшення, і величини розмаху варіювання:

$$R = |x_i - x_{n-1}| = |29 - 36| = 7$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R} = \frac{|29 - 30|}{7} = 0,14$$

$$Q_2 = \frac{|x_2 - x_3|}{R} = \frac{|30 - 30|}{7} = 0$$

$$Q_3 = \frac{|x_3 - x_4|}{R} = \frac{|30 - 30|}{7} = 0$$

$$Q_4 = \frac{|x_4 - x_5|}{R} = \frac{|30 - 31|}{7} = 0,14$$

$$Q_5 = \frac{|x_5 - x_6|}{R} = \frac{|31 - 31|}{7} = 0$$

$$Q_6 = \frac{|x_6 - x_7|}{R} = \frac{|31 - 31|}{7} = 0$$

$$Q_7 = \frac{|x_7 - x_8|}{R} = \frac{|31 - 32|}{7} = 0,14$$

$$Q_8 = \frac{|x_8 - x_9|}{R} = \frac{|32 - 32|}{7} = 0$$

$$Q_9 = \frac{|x_9 - x_{10}|}{R} = \frac{|32 - 36|}{7} = 0,57$$

За усіма показниками, визначили що показник  $P_2$ , при кількості  $n = 9$ , відповідає  $P_2 = 95\%$  [34].

Обчислювали середнє значення та дисперсію.

Визначаємо середнє арифметичне питомого показника поглинання

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + x_5 + x_6 + x_7 + x_8 + x_9 + x_{10}}{10} = \frac{36 + 29 + 30 + 31 + 30 + 32 + 30 + 31 + 32 + 31}{10} = 31,2$$

Дисперсію розраховували двома способами:

$$d_1 = |x_1 - \bar{x}| = |36 - 31,2| = 4,8$$

$$d_2 = |x_2 - \bar{x}| = |29 - 31,2| = 2,2$$

$$d_3 = |x_3 - \bar{x}| = |31 - 31,2| = 0,2$$

$$d_4 = |x_4 - \bar{x}| = |32 - 31,2| = 0,8$$

$$d_5 = |x_5 - \bar{x}| = |32 - 31,2| = 0,8$$

$$d_6 = |x_6 - \bar{x}| = |31 - 31,2| = 0,2$$

$$d_7 = |x_7 - \bar{x}| = |30 - 31,2| = 1,2$$

$$d_8 = |x_8 - \bar{x}| = |31 - 31,2| = 0,2$$

$$d_9 = |x_9 - \bar{x}| = |30 - 31,2| = 1,2$$

$$d_{10} = |x_{10} - \bar{x}| = |30 - 31,2| = 1,2$$

$$S^2 = \frac{\sum_1^n d_i^2}{\nu} = \frac{4,8^2 + 2,2^2 + 0,2^2 + 0,8^2 + 0,8^2 + 0,2^2 + 1,2^2 + 0,2^2 + 1,2^2 + 1,2^2}{9} = 3,73$$

$$S^2 = \frac{\sum_1^n x_i^2 - n\bar{x}^2}{\nu} = \frac{36^2 + 29^2 + 31^2 + 32^2 + 32^2 + 31^2 + 30^2 + 31^2 + 30^2 + 30^2}{9} = 3,73$$

Стандартне відхилення:

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{3,73} = 1,93$$

Стандартне відхилення середнього результату:

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{1,93}{\sqrt{10}} = 0,61$$

Довірчий інтервал результату окремого визначення:

$$x_i \pm \Delta_x = x_i \pm t(P_2, \nu) \cdot s = x_i \pm 1,8331 \cdot 1,93 = x_i \pm 3,54$$

Довірчий інтервал середнього результату:

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = \bar{x} \pm \frac{t(P_2, \nu) \cdot s}{\sqrt{n}} = \frac{1,8331 \cdot 1,93}{\sqrt{10}} = 1,12$$

Відносна невизначеність результату окремого визначення:

$$\varepsilon = \frac{\Delta_x}{\bar{x}} \cdot 100\% = \frac{3,54}{31,2} \cdot 100\% = 11,35\%$$

Відносна невизначеність середнього результату:

$$\varepsilon = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\% = \frac{1,12}{31,2} \cdot 100\% = 3,59\%$$

Метрологічні характеристики середнього результату визначення питомого показника поглинання  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 263 нм наведено в таблиці 3.8.



Таблиця 3.8

Метрологічні характеристики середнього результату  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  лужних розчинів фенілефрину за довжини хвилі 263 нм

$\nu$	$\bar{x}$	$S^2$	$S$	$S_{\bar{x}}$	$P$	$t(P,\nu)$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon},\%$
9	31	3,73	1,93	0,61	95	1,8331	3,54	3,59

Як видно з даних табл. 3.7 і рис. 3.4 світлопоглинання розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду в мінімумі поглинання при 263 нм спостерігається в межах концентрацій речовини від 0,002% до 0,020%. Питомий показник поглинання в умовах експерименту дорівнює  $31 \pm 3,54$ .

Кількісне визначення диметиндену малеату проводили за наступною методикою.

*Випробуваний розчин.* До точно виміряного об'єму препарату, еквівалентного 2,5 мг диметиндену малеату, додають 1 мл 1М розчину натрію гідроксиду та доводять водою до об'єму 10,0 мл.

*Розчин порівняння.* 0,05 г СЗ диметиндену малеату розчиняють у 30 мл 0,1М розчину натрію гідроксиду, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл.

2,5 мл одержаного розчину доводять 0,1М розчином натрію гідроксиду до об'єму 100,0 мл.

*Компенсаційний розчин.* 0,1М розчин натрію гідроксиду.

Оптичну густину випробуваного розчину і розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 263 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст диметиндену малеату ( $x$ ) у міліграмах в 1 мл крапель розраховують за формулою:

$$x = \frac{(A_1 - A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C) \cdot m_0 \cdot 10,0 \cdot 2,5 \cdot 1 \text{ мл} \cdot \% \text{СЗ} \cdot 1000}{A_0 \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 50,0 \cdot 100,0 \cdot 100} = \frac{(A_1 - A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C) \cdot m_0 \cdot 1 \text{ мл} \cdot 1000}{A_0 \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 2 \cdot 100,0 \cdot 100},$$

де  $A_1$  – оптична густина випробуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ диметиндену малеату, г;

$C$  – відсоткова концентрація фенілефрину в краплях, %;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$  – питомий показник поглинання фенілефрину за довжини хвилі 263 нм, що складає 30.

Вміст диметиндену малеату в 1 мл назальних крапель має бути від 0,225 мг до 0,275 мг.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення диметиндену малеату в назальних краплях «Віброцил» наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Результати кількісного спектрофотометричного визначення диметиндену малеату в краплях

№	Маса наважки СЗ, г	Об'єм крапель для аналізу, мл	A	$A_0$	Знайдено, мг
1	0,0501	1,0	0,307	0,152	0,2501
2			0,313		0,2600
3			0,298		0,2353
4			0,305		0,2468
5			0,311		0,2567
6			0,309		0,2534

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного кількісного визначення диметиндену малеату у лікарській формі «Віброцил» наведені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Метрологічні характеристики окремого результату спектрофотометричного кількісного визначення диметиндену малеату в лікарській формі

$\mu, \text{мг}$	$\nu$	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S_{\bar{x}}$	P	$t(P, \nu)$	$\Delta\bar{x}$	$\varepsilon, \%$
0,250	5	0,2504	0,0001	0,0087	0,0035	95	2,5706	0,0092	8,97

Таким чином, відносна невизначеність окремого результату кількісного визначення диметиндену малеату 8,97% свідчить про можливість використання спектрофотометричної методики для визначення активного фармацевтичного інгредієнту в досліджуваній лікарській формі в присутності фенілефрину.

### Висновки до розділу III

1. Для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів лікарської форми вивчені абсорбційні спектри поглинання фенілефрину і диметиндену малеату в різних розчинниках. Для кількісної оцінки компонентів обраний 0,1 М розчин натрію гідроксиду, у якому 0,005% розчин фенілефрину характеризується наявністю двох максимумів поглинання за довжин хвиль 239 нм та 292 нм і мінімумом поглинання при 263 нм. УФ-спектр 0,0005% розчину диметиндену малеату має максимум поглинання за довжини хвилі 263 нм, а при 292 нм практично не поглинає і не заважає кількісному визначенню фенілефрину.
2. Результати вивчених валідаційних характеристик методики спектрофотометричного кількісного визначення фенілефрину свідчать, що методика лінійна в діапазоні концентрації від 80% до 120% від номінальної і ( $a=4.34 \leq \max_a 5,10\%$ ,  $b=1,04$ ), коефіцієнт кореляції  $r=0.9997 \geq \min r 0,9924$  та коректна, так як правильність ( $\delta 0,52 \leq \max_\delta 1,02\%$ ) і збіжність ( $\Delta_{as} 1,07\% \leq \max \Delta_{as} 3,20\%$ ) відповідають обраним критеріям.
3. Кількісне визначення фенілефрину в назальних краплях «Віброцил» запропоновано проводити спектрофотометричним методом з розрахунком вмісту діючої речовини методом стандарту. Методика метрологічно атестована на модельних сумішах.
4. Для урахування впливу фенілефрину на результати кількісного визначення диметиндену малеату, був розрахований питомий показник

поглинання фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду в мінімумі при довжині хвилі 263 нм з подальшим його використанням у формулі розрахунку.

5. Експериментально доведено, що підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера розчинів фенілефрину в 0,1 М розчині натрію гідроксиду в мінімумі за довжини хвилі 263 нм спостерігається в межах концентрацій речовини від  $2,0 \cdot 10^{-3}$  до  $2,0 \cdot 10^{-2}\%$ , питомий показник поглинання становить  $31 \pm 3,54$ .
6. Встановлено, що при спектрофотометричному кількісному визначенні вміст активних фармацевтичних інгредієнтів в лікарській формі Віброцил відповідає зазначеному складу препарату.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані літературні дані щодо застосування деконгенстантів у лікуванні риніту. Було визначено, що комбіновані назальні краплі Віброцил містять місцевий антигістамінний препарат - диметиндену малеат та судинозвужувальний засіб – фенілефрин.
2. Здійснено аналіз літературних джерел щодо фармакологічних властивостей, показань до застосування, методів ідентифікації та кількісного визначення, зокрема при сумісній присутності фенілефрину і диметиндену малеату.
3. Підібрано умови проведення спектрофотометричного визначення фенілефрину і диметиндену малеату при сумісній присутності (середовище, аналітичні довжини хвиль, питомі показники поглинання), що можуть використовуватися для кількісного визначення сполук.
4. Вивчені валідаційні характеристики запропонованої спектрофотометричної методики кількісного визначення фенілефрину в комбінованих назальних краплях Віброцил: лінійність, прецизійність і правильність, які свідчать про коректність методики і можливість її подальшого використання у фармацевтичному аналізі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дитяча оториноларингологія: Національний підручник / А. А. Лайко, А.Л. Косаковський, Д. Д. Заболотна та ін.; за ред. проф. А. А. Лайка. К.: Логос, 2013. 576 с.
2. Eskiizmir G., Hirçin Z., Ozyurt B. et all. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 67, №1. P. 19-23.
3. Миронюк Б.М., Хоменко М.Б., Тертишна В.С. Ефективність та безпечність застосування системних деконгестантів // Журнал "Здоров'я Дитини". 2016. № 8 (76). С. 47-49.
4. Shaikh N., Wald E. R. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 10. Art. No.: CD00790.
5. Кампі Ю.Ю., Дячук В.В. Особливості клінічного перебігу отруєнь топічними (назальними) деконгестантами у дітей // Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина / гол. ред. А.С. Головацький. Ужгород: Видавництво УжНУ "Говерла", 2013. Вип. 3 (48). С. 58–60.
6. Zaytseva O. V. Care of the nasal cavity in children with allergic rhinitis in the autumn-winter period // *Consilium Medicum*. 2015. Vol. 17 (11). P. 87-89.
7. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Produtos para a Saúde e Higiene L. RCM Vibrocil 0.25 mg/ml + 2.5 mg/ml Solução para inalação por nebulização. 2021. p. 3–6.
8. Jorge P. S. (2021). *Drug absorption through the nasal mucosa: current challenges* (Doctoral dissertation). Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia.
9. Компендіум. Джерело: <https://compendium.com.ua/dec/269358/>

10. Інструкція до медичного застосування. Віброцил. Джерело:  
<https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=48436>
11. Марушко Ю.В., Московенко О.Д. Комплексні препарати в терапії гострого риніту у дітей // *Современная педиатрия*. 2016) № 2 (74). С. 84-88.
12. Richards, E., Lopez, M. J., Maani, C. V. (2021). Phenylephrine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534801/>
13. Phenylephrine. Available from:  
<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=clinical&ligandId=485>
14. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. Vol. 2. 3308 p.
15. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. London, 2013. Vol. 1. P. 10952. <http://www.vek-com.ru/78022.html>
16. 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.
17. The United States Pharmacopoeial Convention, United States Pharmacopoeia - 38 National Formulary 33, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2015, p. 4231-4234.
18. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzki E. UV and IR Spectra. Editio Cantor Verlag. 2002. 1764 p.
19. The Japanese Pharmacopoeia 15 ed. – 2006. – 1654 p.
20. 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.

21. Abd-alaah H. J., Hamody A. S. Design of experiments model for optimization of spectrophotometric determination of phenylephrine hydrochloride in pure and pharmaceutical formulations using p-Bromanil // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 11 (2). P. 501-507.
22. Al-Uzri W. A. Determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical preparations using spectrophotometric method // *Asian J. Pharm. and Clinical Res.* 2019. Vol. 12 (5). P. 1-5.
23. Aljeboree A. M., Alshirifi A. N. Colorimetric Determination of phenylephrine hydrochloride drug Using 4-Aminoantipyrine: Stability and higher sensitivity // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. Vol. 10 (7). P. 1774-1779.
24. Dimetindene Maleate. Available from:  
<https://go.drugbank.com/drugs/DB08801>
25. Ceramella J., Iacopetta D., Franchini A. et al. A Look at the Importance of Chirality in Drug Activity: Some Significant Examples // *Applied Sciences*. 2022. Vol. 12 (21). Article: 10909.
26. Dimetindene Maleate. Available from:  
<https://spectrabase.com/spectrum/JkDd64kRRfa>
27. Pannyová A. *Stresové zkoušky dimetinden-maleinátu s využitím metody HPLC*. 2013. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra analytické chemie. Vedoucí práce Chocholeušová Havlíková, Lucie.
28. Ahmed N. R. HPLC method for determination of dimetindene maleate in pharmaceutical preparations and environmental water samples: Application to content uniformity testing // *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. 2019. Vol. 10 (7). P. 195-199.
29. Hasson K. J. Quantitative Analysis of Dimetindene Maleate in Dosage Forms by Ion-pair Reversed-Phase HPLC // *Al-Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences (AJPS)*. 2014. Vol. 14 (2). P. 27-32.



30. Hegazy M. A., Al-Ghobashy M. A., Eltanany B. M., Khattab F. I. Purity Indicating TLC Method for Quantitative Determination of Phenylephrine and Dimethindine Maleate in Presence of Dimethindine Maleate Impurity: 2-ethyl pyridine in Nasal Gel // *J Pharm Res.* 2016. Vol. 1 (1). P. 1-6.
31. Havlíková L., Pannyová A., Matysová L., Solich P. Development of novel stability-indicating method for the determination of dimethindene maleate and its impurities // *Chromatographia.* 2013. Vol. 76 (21). P. 1545-1551.
32. Abdelhamid A. G., El-Kafrawy D. S., Abdel-Khalek M. M., Belal T. S. Analytical investigation of ternary mixture of phenylephrine hydrochloride, dimetindene maleate and benzalkonium chloride using validated stability indicating HPLC-DAD method // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2020. Vol. 46 (8). P. 1278-1288.
33. Бевз Н. Ю., Криванич О. В., Георгіянц В. А. Валідація методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях // *Фармацевтичний часопис.* 2013. № 2. С. 57-61.
34. 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.
35. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств». Х.: «НТМТ», 2011. Т. 1.

## **ДОДАТКИ**



Міністерство  
охорони здоров'я  
України

Національний  
фармацевтичний  
університет

СЕРТИФІКАТ



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

## YOUTH PHARMACY SCIENCE

Цим засвідчується, що  
**Кропивницька Л. І.**  
**Наукові керівники:**  
**Георгіянц В. А.,**  
**Бевз Н. Ю.**



Ректор НФаУ,  
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.  
м. Харків  
Україна

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

Секція 3

**«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ»**

---

фармацевтичного інгредієнту розраховували на середню масу вмісту капсули. Вміст діючої речовини в капсулах «Неомідантан 100 мг» при визначенні ацидиметричним методом становить  $0,10057 \text{ г} \pm 0,00122 \text{ г}$ , а відносна помилка середнього результату 1,21 %, при визначенні аргентометричним методом розрахований вміст амантадину гідрохлорид становить  $0,09995 \text{ г} \pm 0,00159 \text{ г}$ , з відносною помилкою середнього результату  $\pm 1,59\%$ . Отримані результати співпадають з вмістом активного фармацевтичного інгредієнту, зазначеного на упаковці, помилки середнього результату не перевищують норми допустимих Державною фармакопесю України відхилень  $\pm 5\%$ . Критерій Стьюдента для методу ацидиметрії в неводному середовищі та аргентометрії становлять 0,2064 та 0,0806 відповідно, що не перевищують табличного значення 2,5706, а значення критерію Фішера 1,37, не перевищують  $F(95\%,5,5)=10,97$ , що демонструє правильність отриманих результатів та збіжність.

**Висновки.** Відтворюваність методів титриметричного визначення (ацидиметрії у неводному середовищі та аргентометрії) амантадину гідрохлориду в капсулах можна визнати однаковою та рекомендувати їх для використання в експресному фармацевтичному аналізі лікарських форм.

#### **ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛЕФРИНУ В СКЛАДІ НАЗАЛЬНИХ КРАПЕЛЬ «ВІБРОЦИЛ»**

Кропивницька Л. І.

Наукові керівники: Георгіянц В. А., Бевз Н. Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

nata.bevz.60@gmail.com

**Вступ.** Риніт – запалення слизової оболонки порожнини носа, яке частіше викликано вірусами, що мають тропність до респіраторного епітелію, і викликають гостре запалення слизової оболонки носа. За даними статистики, частіше риніт проявляється у дітей. Враховуючи анатомічні та фізіологічні особливості носової порожнини та прилеглих структур у дітей, особливо раннього віку, підвищується ймовірність розвитку гострого запалення середнього вуха, синуситу, фарингіту, трахеобронхіту. Препаратами вибору в даній ситуації є група деконгестантів, до якої відноситься фенілефрин, який є складовою частиною моно- та багатокомпонентних назальних лікарських засобів, зокрема крапель. У складі крапель назальних фенілефрин обумовлює швидке відновлення носового дихання, зменшення симптомів ринореї, чхання, свербіжу. Широта терапевтичної дії може бути збільшена, зокрема за рахунок іншого активного фармацевтичного інгредієнту крапель, наприклад, диметиндену малеату. Ефективність даної комбінації носить синергічний характер, диметиндену малеат завдяки протиналергічній та протинабряковій дії прискорює зменшення запального набряку слизової оболонки носа та дихальних шляхів. Попри масовий попит, особливо для лікування риніту в дитячому віці, монографія на лікарський засіб даної комбінації відсутня в провідних Фармакопехах Світу.

**Мета дослідження.** Метою дослідження є розробка методик визначення фенілефрину в сумісній присутності з диметиндену малеатом в лікарській формі назальних крапель «Віброцил».

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження стали багатокомпонентні назальні краплі «Віброцил» (серія KJ7L, виробництва ГСК Консьюмер Хелскер САРЛ), діючими речовинами яких є фенілефрин – 2.5 мг/мл, диметиндену малеат – 0.25 мг/мл. В якості методу дослідження

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

обрано абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовій ділянці, яку проводили на спектрофотометрі «Shimadzu».

**Результати дослідження.** Для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів в краплях «Віброцил» були вивчені параметри розчинності діючих компонентів і обрано в якості середовища розчинення – 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Встановлено, що абсорбційний спектр поглинання 0,005% розчину фенілефрину характеризується наявністю двох максимумів поглинання за довжин хвиль 239 нм та 292 нм. Ультрафіолетовий спектр 0,0005% розчину диметиндену малеату має максимум поглинання за довжини хвилі 263 нм, який відповідає мінімуму ультрафіолетового спектру фенілефрину гідрохлориду, а за довжини хвилі 292 нм речовина практично не поглинає. Це свідчить про те, що диметиндену малеат за таких умов виявленню фенілефрину не заважає. Дослідження модельної суміші, розчину плацебо та стандартного зразку фенілефрину, підтвердили специфічність методики, інші компоненти не вносять вклад в оптичну густину визначуваної речовини в обраному максимумі при 292 нм. При вивченні валідаційних характеристик методики встановили, що методика лінійна в діапазоні концентрації від 80% до 120% від номінальної, так як  $a=4.34 \leq \max a 5,10\%$ ,  $b=1,04$ , коефіцієнт кореляції  $r=0.9997 \geq \min r 0,9924$ , правильна ( $\delta 0,52 \leq \max \delta 1,02\%$ ) і прецизійна ( $\Delta_{as} 1,07\% \leq \max \Delta_{as} 3,20\%$ ). За даною методикою проведено кількісне визначення фенілефрину в лікарській формі, що становить 2,49 мг і відповідає зазначеному на упаковці. Відносна невизначеність окремого результату  $\pm 0,47\%$  доводить, що методика може в подальшому використовуватись при проведенні контролю якості крапель назальних «Віброцил».

**Висновки.** Підібрано умови спектрофотометричної методики кількісного визначення фенілефрину в присутності інших складових назальних крапель «Віброцил». Запропонована методика може в подальшому застосовуватись лабораторіями різного рівня оснащення для визначення фенілефрину в складі лікарського засобу «Віброцил».

## ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИЗНАЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Нестерук Т. М.

Науковий керівник: Половко Н. П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

atl@nuph.edu.ua

**Вступ.** Важливим етапом фармацевтичної розробки лікарських засобів є дослідження показником якості препарату в процесі зберігання з метою визначення умов зберігання і терміну придатності.

**Мета дослідження.** Визначення показників якості медичних олівців, що містять олійний екстракт суміші лікарської рослинної сировини, екстракт манго і низку ущільнювачів, таких як масло какао, воски: бджолиний, карнаубський, канделільський і ланолін.

**Матеріали та методи.** Для вивчення стабільності медичні олівці зберігали у пеналах (флаконах) з пластмаси при двох температурних режимах  $5 \pm 3$  °C та  $25 \pm 2$  °C. Дослідження показників якості проводили протягом 15 місяців через кожні 3 місяці спостереження.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

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**

**Лілії КРОПИВНИЦЬКОЇ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних краплях Віброцил»

керівник кваліфікаційної роботи: Вікторія ГЕОРГІЯНЦ, д.фарм.н., професор  
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: деконгенсанти, їх номенклатура та характеристика, методи ідентифікації та кількісного визначення, які використовуються для одночасного визначення фенілефрину та диметиндену малеату в лікарських формах.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розглянути літературні дані щодо призначення деконгенстантів в лікуванні риніту, узагальнити та привести їх номенклатуру; розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, фармакологічних властивостей та методів аналізу фенілефрину гідрохлориду і диметиндену малеату; розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення фенілефрину в назальних краплях; розробити методику кількісного визначення диметиндену малеату у назальних краплях методом абсорбційної спектрофотометрії.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 10, рисунків – 11.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I	Вікторія ГЕОРГІЯНЦ, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії	25.08.2022	25.08.2022
II	Вікторія ГЕОРГІЯНЦ, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії	26.09.2022	26.09.2022
III	Вікторія ГЕОРГІЯНЦ, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії	03.10.2022	03.10.2022

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

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури даних про деконгенсанти в лікуванні риніту, їх номенклатура та характеристика. Обрання об'єкту дослідження. Написання розділу 1.	вересень 2022	<b>виконано</b>
2	Узагальнення даних про методи ідентифікації та кількісного визначення фенілефрину та диметиндену малеату при одночасній присутності в лікарських формах. Написання розділу 2.	жовтень 2022	<b>виконано</b>
3	Розробка методики кількісного визначення фенілефрину в досліджуваній лікарській формі.	листопад 2022	<b>виконано</b>
4	Розробка методики кількісного визначення диметиндену малеату в досліджуваному лікарському засобі.	грудень 2022	<b>виконано</b>
5	Написання висновків та оформлення кваліфікаційної роботи.	грудень 2022	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Лілія КРОПИВНИЦЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ



**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 14 жовтня 2022 року

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

**Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 6 міс., заочна форми.**

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
<b>Кафедра фармацевтичної хімії</b>				
Кропивницька Лілія Іванівна	Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних краплях Віброцил	Development of methods for quality control of active pharmaceutical ingredients in Vibrocil nasal drops	д.фарм.н., професор, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії Георгіянц В.А.	д.фарм.н., професор, завідувачка кафедри медичної хімії Перехода Л.О.

**Ректор**

**Алла КОТВИЦЬКА**

Вірно:  
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



**Наталія ЖИВОРА**

## ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 110187 від «19» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої заочної денної форми навчання Кропивницької Лілії Іванівни, 2 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних краплях Віброцил / Development of methods for quality control of active pharmaceutical ingredients in Vibrocil nasal drops», 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**

4%

22%

**ВІДГУК**

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

**Лілії КРОПИВНИЦЬКОЇ**

**на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних  
краплях Віброцил».**

**Актуальність теми.** Тема кваліфікаційної роботи є актуальною, оскільки висвітлює важливість забезпечення безпеки та ефективності безрецептурних лікарських засобів. Зі зростанням популярності безрецептурних ліків важливо переконатися, що ці продукти безпечні для використання та містять відповідну кількість активних фармацевтичних інгредієнтів. Контроль якості, а саме розробка оновлених, сучасних, економічних та простих методів аналізу діючих речовин якраз і відповідають за це.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** В кваліфікаційній роботі розроблені методики контролю якості можуть застосовуватися для подальшого аналізу фенілефрину і диметиндену малеату в складних назальних краплях.

**Оцінка роботи.** В цілому робота виконана на належному рівні, відповідно до вимог щодо написання кваліфікаційних робіт. Об'єм експериментальних досліджень та аналіз отриманих даних дозволили Лілії Кропивницькій 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 Лілії Кропивницької може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник

\_\_\_\_\_

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«06» грудня 2022 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

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

**Лілії КРОПИВНИЦЬКОЇ**

**на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних  
краплях Віброцил».**

**Актуальність теми.** Назальні краплі «Віброцил» — безрецептурний лікарський засіб, який використовується для полегшення симптомів закладеності носа, нежиті та чхання, спричинених застудою, алергією та гайморитом. Активними інгредієнтами Віброцилу є фенілефрин і диметиндену малеат, які разом допомагають полегшити ці симптоми. Контроль якості діючих речовин у назальних краплях необхідний для того, щоб продукт був безпечним для використання та містив відповідну кількість діючих речовин. Розроблені методи забезпечують точні та надійні результати та можуть використовуватись в рутинному аналізі для забезпечення якості кінцевого продукту.

**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 АФІ досліджуваних назальних крапель.

**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 \_\_\_\_\_

проф. Ліна ПЕРЕХОДА

«14» грудня 2022 р.

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

**ПРИСУТНІ:**

Георгіянець 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 Лілії КРОПІВНИЦЬКОЇ, студентки факультету фармацевтичних технологій та менеджменту, на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних краплях "Віброцил"», керівник професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.ф.н. Вікторія ГЕОРГІЯНЦ.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Лілії КРОПІВНИЦЬКОЇ 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 Лілія КРОПИВНИЦЬКА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в назальних краплях Віброцил».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Наталія ЖИВОРА /

#### **Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Лілія КРОПИВНИЦЬКА виконала кваліфікаційну роботу в повному обсязі у визначені терміни, оформила її належним чином у відповідності до вимог НФаУ. Кваліфікаційна робота Лілії КРОПИВНИЦЬКОЇ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«06» грудня 2022 р.

#### **Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Лілія КРОПИВНИЦЬКА 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

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ лютого \_\_\_\_\_ 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Володимир ЯКОВЕНКО /