

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ1
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
ТРИПТОФАНУ В ТАБЛЕТКАХ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ»**

Виконав: здобувач вищої освіти Фм20(2,6з)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Аліна Матвієнко

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

Володимир ГРУДЬКО

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

Ірина СИЧ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі наведені результати дослідження та розробки нових методик контролю якості фармацевтичного інгредієнту – триптофан у складі таблеток. У результаті була розроблена та запропонована нова методика кількісного визначення триптофану у складі експериментального лікарського засобу, яка базується на його спектрофотометричному визначенні на ультрафіолетовій ділянці світла. Наведена методика, у подальшому, дозволить оцінити якість лікарського засобу, а також визначати його стабільність.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури. Кількість сторінок роботи складає - 52, на яких наведено таблиць - 4, рисунків - 7 та літературних джерел - 30.

Ключові слова: триптофан, методика, якість, спектрофотометрія.

ANNOTATION

The paper presents the results of research and development of new methods of quality control of two pharmaceutical ingredients - tryptophan and nettle extract in tablets. As a result, a new method for the quantitative determination of in the composition of the experimental drug was developed and proposed, which is based on its spectrophotometric determination. This technique, in the future, will assess the quality of the drug, as well as determine its stability.

The work consists of an introduction, three sections, conclusions, and a list of references. The number of pages of the work is 52, on which there are 4 tables, 6 figures, and 30 literary sources.

Key words: tryptophan, method, quality, spectrophotometry.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ТРИПТОФАН; СТРУКТУРА, СПОСОБИ ДОБУВАННЯ МЕТОДИ АНАЛІЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1 Амінокислоти: історія відкриття, визначення та їх роль	8
1.2 Загальна характеристика триптофану	8
1.2.1 Фізико-хімічні, фізичні та хімічні властивості	8
1.2.2 Способи добування триптофану	10
1.2.3. Біосинтез триптофану	12
1.3 Методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин	13
1.3.1 Методи аналізу триптофану	13
1.4 Аналіз фармацевтичного ринку препаратів із триптофану	17
Висновок до розділу 1	19
РОЗДІЛ 2 БІОЛОГІЧНА ДІЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ, ПРЕПАРАТИ ТРИПТОФАНУ	21
2.1 Біологічні властивості триптофану	21
2.2 Біологічна роль триптофану	22
2.3 Фармакологічні властивості триптофану	22
2.4 Фармакологічна дія триптофану	23
2.5 Препарати на основі триптофану	24
2.6 Лікарські форми	26
2.7 Поширеність триптофану	26
2.8 Лікарські форми триптофану	26
2.8.1 Фармакологічна активність	27
2.9 Визначення таблеток	30
2.10 Загальна характеристика екстракту півонії фізико-хімічні властивості	31
Висновок до розділу 2	34

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТРИПТОФАНУ У СКЛАДІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК ІЗ СУХИМ ЕКСТРАКТОМ МЕЛІСИ І ПІВОНІЇ	35
3.1 Спектрофотометричний метод кількісного визначення діючих речовин у складі твердих дозованих лікарських форм	36
3.2 Дослідження спектральних характеристик триптофану, вибір аналітичної смуги вбирання	38
3.3 Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчинів триптофану в 0,1 М ризчині кислоти хлористоводневої законові Бугера-Ламберта-Бера	44
3.4 Визначення вмісту триптофану в модельній серії експериментальних таблеток	47
3.5 Статистична характеристика розробленої методики кількісного визначення триптофану у складі таблеток з триптофаном, гліцином та екстрактом піону	49
ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ДФ – Державні фармакопеї;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЄФ – Європейська фармакопея;

ІЧ – інфрачервоний;

УФ — ультрафіолетовий;

МКЯ – методики контролю якості;

ТШХ – тонкошарова хроматографія;

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок;

СЗ — стандартний зразок;

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

Актуальність теми

Сучасне життя, безперервні інформаційні потоки, глобалізаційні зміни спонукають організм працювати на повну силу. Стрессова сигналізація не відключається, і згодом людина виснажується. Симптоми стрессового стану дуже різні й залежать як від обставин, так і особливостей самого організму. Серйозні травматичні події можуть спричиняти гострий стресовий розлад.

Стрес – це певний вид реакції організму на надмірне напруження, неприємні емоції, одноманітну діяльність, суєту, що виявляється у вигляді порушення роботи центральної нервової системи. У період стрессового стану в організмі відбувається активне вироблення адреналіну, яка мотивує людину шукати вихід з цього стану.

Щоб уникнути негативних наслідків стресу, на фармацевтичному ринку існують седативні та заспокійливі лікарські засоби. При виробництві цих засобів виробники застосовують найрізноманітніші лікарські речовини, як синтетичного, так і природнього походження, дія яких спрямована на подолання стресу та його наслідків. Частіше за все на полицях аптеки можна зустріти лікарські засоби седативної дії у складі яких міститься лікарська рослинна сировина. Контроль якості лікарських засобів із рослинною сировиною є не зовсім досконалим, тому потребує більш нових точних методик.

Мета та завдання дослідження

Метою роботи є фармацевтична розробка та стандартизація нового ефективного лікарського засобу, який виявляє антидепресивну дію, сприяє знаттю тривожного стану, гіперактивності, нав'язливих станів, сприяє засинанню та нормальному сну, на основі фіксованої комбінації триптофан з гліцином та екстрактом піону, що сприяє значному зменшенню проявів побічних ефектів.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні завдання:

- провести аналіз та надати характеристику щодо лікування захворювань ЦНС, етіологічним чинником яких є стрес, методичних підходів до створення таблетованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі антиоксидантів з метою зменшення побічних ефектів.
- проаналізувати асортимент фармацевтичного ринку на наявність схожих лікарських засобів.
- розробити методику визначення кількості триптофану у складі нового комбінованого препарату у таблетках.

Об'єкт дослідження – контроль якості таблетованої лікарської форми, до складу якої входить триптофан.

Предмет дослідження – розробка методики кількісного визначення для триптофану у складі готового лікарського засобу - таблеток з гліцином та екстрактом піону, який володіє заспокійливою дією.

Методи дослідження

У роботі для проведення контролю якості лікарського засобу був запропонований наступний метод: абсорбційна спектрофотометрія на ультрафіолетовій ділянці спектру.

- Наукова новизна отриманих результатів

Для дослідження обрано експериментальний лікарський засіб, який потребує подальшої стандартизації. Для цього, в результаті дослідження, розроблено спектрофотометричну методику, яка дозволяє визначити кількість триптофану у складі лікарського засобу. Наведена методика дозволить не тільки проводити контроль якості, але й контролювати стабільність лікарського препарату.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи

Робота складається із вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних літературних джерел.

РОЗДІЛ 1

ТРИПТОФАН; СТРУКТУРА, СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

МЕТОДИ АНАЛІЗУ (Огляд літератури)

1.1 Амінокислоти: історія відкриття, визначення та їх роль

Амінокислоти - органічні кислоти, що містять одну чи кілька аміногруп, найважливіші азотовмісні речовини в живій клітині. Всі α -амінокислоти (крім гліцину) мають асиметричний α - вуглецевий атом та існують у двох ізомерних формах.

Можливі три способи промислового отримання незамінних амінокислот:

- гідроліз білків рослинного і мікробного походження
- мікробіологічний і хімічний синтез

Історія відкриття триптофану є цікавим епізодом у вивченні та ідентифікації амінокислот. Ще задовго до його відкриття було відомо, що при перетравленні білків можна спостерігати кольорову реакцію з бромною водою, яка не проявляється ні з нативними білками, ні з продуктами кислотного гідролізу білка. Ця реакція була названа “ триптофановою”, що означає “реакція, яка сповіщає про розщеплення”. Пізніше було встановлено, що реакція з бромної водою відбувається тільки в присутності вільного триптофану, але не при кислотному гідролізі, так як в кислому середовищі триптофан руйнується.

Триптофан добре розчинний у воді, обмежено- у спирті, нерозчинний в діетиловому ефірі. Триптофан являє собою гетероциклічну амінокислоту і є однією з найважливіших амінокислот з великим спектром дії. Існує у вигляді оптично активних L – і D – і рацемічної DL-форми. У невеликих кількостях L – триптофан входить до складу гамаглобулінів, фібриногену, казеїну й ін..

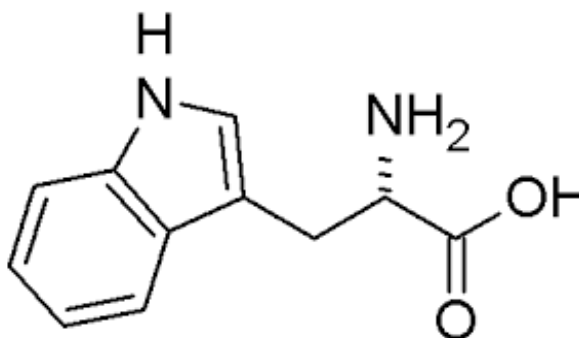
1.2. Загальна характеристика триптофану

1.2.1 Фізико-хімічні, фізичні та хімічні властивості

Триптофан- одна з так званих незамінних амінокислот для людського організму. Вона виконує дві основні функції: входить до складу білків і РНК,

а також є попередником серотоніну (“гормону щастя”), мелатоніну (“гормону сну”), гормону росту та нікотинової кислоти.

Триптофан (Tryptophan)



(амінокислоти)

Брутто формула: $C_{11}H_{12}N_2O_2$

Молекулярна маса: 204, 23 г/моль

Згідно зі структурною формулою, триптофан це (β-(β-індоліл)-α-амінопропіонова кислота)- незамінна амінокислота. Кодується тільки одним кодоном –UGG. L- стереоізомер входить до складу гамаглобулінів, фібриногену, казеїну та інших білків.

Триптофан є незамінною амінокислотою, вміст її, особливо в рослинних білках, невеликий. Проте, потреба в триптофані значно менше, ніж в лізині та глутаміновій кислоті. Триптофан в невеликих кількостях використовується в тваринництві, медицині і при різних біохімічних дослідженнях.

За фізичними властивостями триптофан – це білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, розчиняється у воді, в етиловому спирті розчиняється при підігріванні, не розчиняється в диетиловому ефірі, плавиться при температурі 293-295 °С.

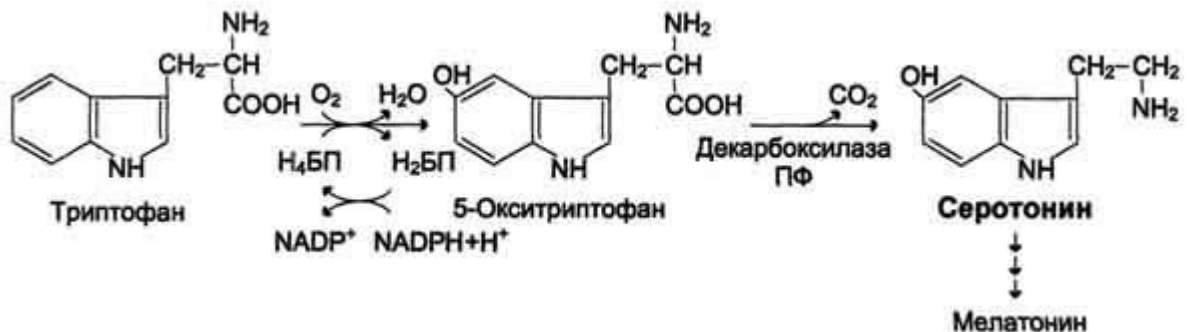
За хімічними властивостями триптофан- нерозчинний у діетиловому ефірі. Слабо розчинний в оцтовій кислоті. Розчинність у воді: 0.23г/л при 0 °С 11.4 г/ л при 25 °С; 17.1 г/л 50 град.

1.2.2 Способи добування триптофану

Деякі мікроорганізми в процесі своєї життєдіяльності виробляють певні альфа амінокислоти. Ці мікроорганізми вирощують на багатих вуглеводами середовищах – крохмалі, меласі, патоці та ін. Таким способом добувають триптофан.

Індол амінометилують формальдегідом та диметиламіном за методом Манніха. Отриманий 3-диметиламінометиліндол конденсують з метиловим ефіром нітрооцтової кислоти, що призводить до метилату 3-індолілінітропропіонової кислоти. Потім відновлюють нітрогрупу до аміногрупи. Після лужного гідролізу ефіру отримують D, L-триптофан зазвичай у формі натрієвої солі. У триптофані, отриманому хімічним синтезом, виявляються домішки токсичних сполук. Синтетичний триптофан додають у комбікорми для тварин.

Метаболізм триптофану:



У мікроорганізмів, у тому числі і в *Escherichiacoli*, відомий піридоксальзалежний фермент триптофан-індол-ліаза(триптофан аза КФ 4.1.99.1, продукт гена). Функція цього ферменту полягає у підтримці рівноваги:



Завдяки цьому триптофан може бути отриманий ферментативною конденсацією індолу, піривноградної кислоти та аміаку.

Синтез триптофану наведено на (рис. 1.1).

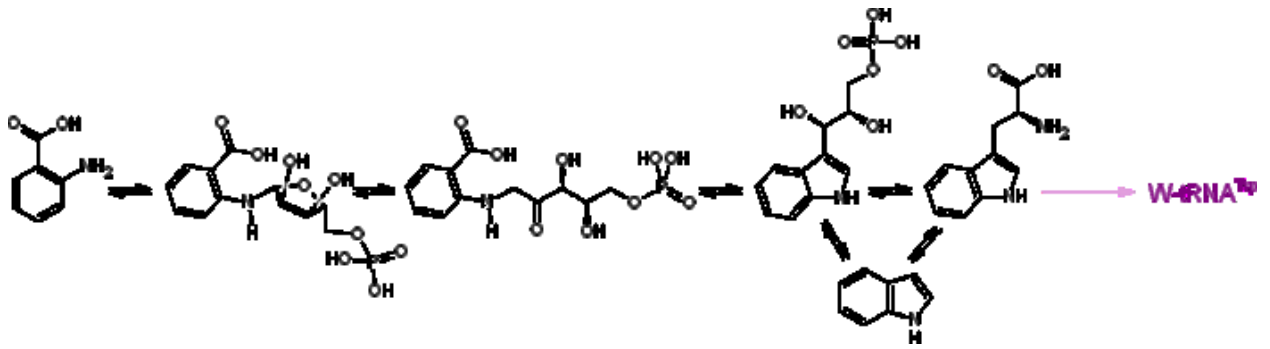


Рисунок 1.1 - Синтез триптофану. Мікробіологічний синтез.

У промисловому виробництві L-триптофану зазвичай використовуються штами дріжджів *Candida utilis*, дефектні за аро-генами і, як наслідок, ауксотрофні за фенілаланіном і тирозином. Вихідною сировиною зазвичай є відносно дешева синтетична антранілова кислота, що є доцільним з кількох причин. По-перше, це спрощує і здешевлює процес, а по-друге, дозволяє обійти механізми регуляторного контролю (ціловий продукт триптофан інгібує антранілатсинтазу). У присутності мінімальних, не викликають регуляторних ефектів, кількостей фенілаланіну і тирозину мутанти *Candida utilis* переводить антранілову кислоту, що вводиться в культуральне середовище, в L-триптофан.

Вихідною сировиною в мікробіологічному виробництві триптофану може бути також синтетичний індол. Процес залежить від активності триптофан-синтази та доступності серину (рис.1.2).

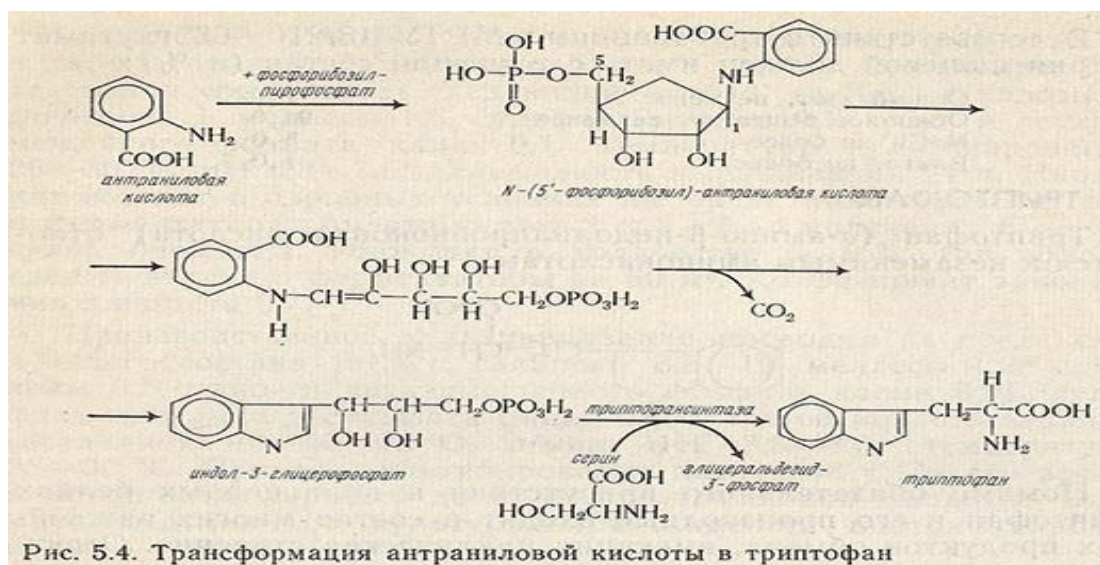


Рис. 5.4. Трансформація антранілової кислоти в триптофан

Рисунок 1.2 — Трансформація антранілової кислоти в триптан.

1.2.3 Біосинтез триптофану

Триптофан у природі синтезується через антранілат. У процесі біосинтезу антранілату проміжними сполуками є шикілат, хорізмат. Чотири оборотні реакції становлять найкоротший шлях перетворення антранілату на триптофан. Гени, відповідальні за ці реакції, а також за незворотну реакцію утворення антранілату з хорізмату, мають назву trp-гени і бактерії об'єднані в триптофановий оперон.

Схематично будову триптофанового оперону *Escherichiacoli* можна записати:

-trpR-...-Промотор-Оператор-Лідер-Атенуатор-trpE-trpD-trpC-trpB-trpA-Термінатор-Термінатор.

Стадії біосинтетичного процесу хорізмат триптофан:

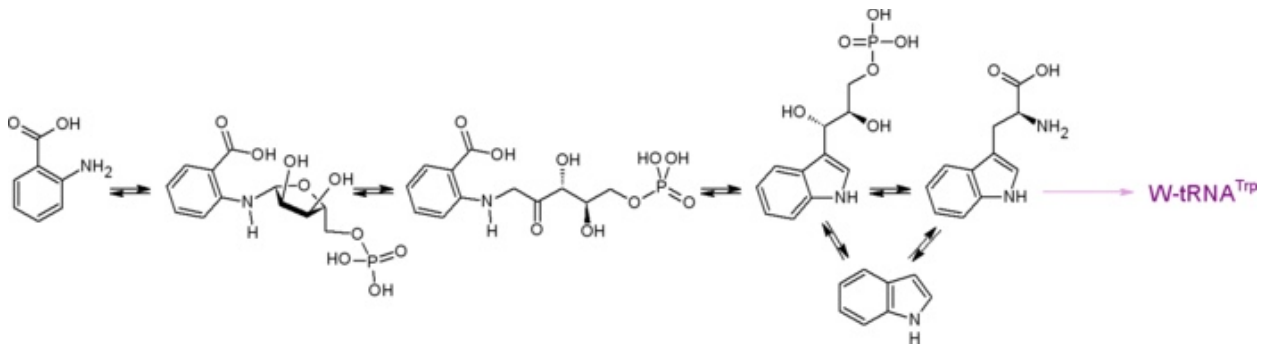
1. З хорізмату синтезується антранілату. Донором аміногрупи виступає амідний азот глутаміну чи амоній. В результаті реакції утворюється також пірват. У *Escherichiacoli* реакцію здійснює компонент I антранілат – синтази, ген продукту trpE.

2. Антранілат фосфорибозилується фосфорибозилпірофосфатом з утворенням фосфорибозилантранілату. У реакції вивільнюється неорганічний пірофосфат(у присутності пірофосфатази реакція протікає практично необоротно). У *Escherichiacoli* реакцію здійснює компонент II антранілат-синтази, ген продукту trpD.

3. Фосфорибозилантранілат, зазнаючи перегрупування Амадорі, ізомеризується у фосфорибулозилантранілат. У *Escherichiacoli* реакція визначається фосфорибозилантранілат- ізомеразною активністю індол-гліцерол-фосфат-синтази, що є продуктом гена trpC.

4. Циклізація фосфорибулозилантранілату, що супроводжується декарбоксілюванням- дегідратацією призводить до індол-гліцерол-фосфату. У *Escherichiacoli* реакція визначається індол-гліцерол-фосфат-синтазною активністю індол-гліцерол-фосфат-синтази, що є продуктом гена trpC.

5. Замісник відщеплюється у вигляді гліцеральдегід-3-фосфату, відбувається заміна його на інший три вуглецевий замісник, що походить з молекули L-серину. Реакція протікає через проміжне утворення незаміщеного індолу. Реакція піридоксаль-залежна. У *Escherichiacoli* реакцію здійснює триптофан-синтаза субодиночного складу $\alpha\beta$ 2 (субодиноця α - продукт гена *trpA*, субодиноця β - продукт гена *trpB*)



У природі триптофан синтезують мікроорганізми, рослини та гриби. Багатоклітинні тварини не здатні синтезувати триптофан *de novo*. Для людини, як і для всіх Metazoa, триптофан є незамінною амінокислотою і повинен надходити в організм у достатній кількості з білками їжі.

1.3 Методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин

1.3.1 Методи аналізу триптофану

Велику увагу приділяють новим фізико-хімічним методам досліджень лікарських засобів, зокрема вискоєфективній рідинній хроматографії (ВЕРХ).

Вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ, інколи рідинна хроматографія високого тиску, англ. high-performance liquid chromatography, HPLC)- один з ефективних хроматографічних методів аналізу і розділення складних сумішей. Принцип хроматографічного розділення також лежить в основі ряду технологічних процесів.

Як спосіб аналізу, ВЕРХ входить до складу групи методів, яка, зважаючи на складність досліджувальних об'єктів, включає попереднє розділення початкової складної суміші на відносно прості. Отримані прості суміші ана-

лізуються потім звичайними фізико-хімічними методами або спеціальними методами, створеними для хроматографії.

Принцип рідинної хроматографії полягає в розділенні компонентів сумішей, засновуючись на відмінності в рівноважному розподілі їх між двома фазами, що не змішуються, одна з яких нерухома, а інша рухома. Суміші нерівно розподіляються між двома фазами завдяки своїй полярності, розміру або іншим властивостям. Відмітною особливістю ВЕРХ є використання високого тиску і дрібнозернистих сорбентів (зазвичай 3-5 мкм, часто до 1,8 мкм). Це дозволяє розділяти складні суміші речовин швидко і повно (середній час аналізу від 3 до 30 хвилин).

Передколони - короткі аналоги основної колонки, розміщуються перед нею й захищають від забивання зразками. Найбільше потрібні при препаративній хроматографії.

Останнім часом вольтамперометричні методи викликають великий інтерес у галузі аналізу та дослідження амінокислот, завдяки високій чутливості, селективності та недорогими матеріальними витратами. Однак пряме визначення триптофану та 5-гідрокситриптофану на немодифікованих електродах неможливе, оскільки їх окислення йде при високих позитивних потенціалах і аналітичні сигнали перекриваються кисневою хвилею внаслідок електроокислення води. З метою зміщення потенціалів анодних піків у вольтамперометрії використовують зв'язування визначених компонентів електроактивні комплекси, що окислюються або відновлюються в іншій області потенціалів, або модифікацію електродів. Описано 1-3 методики визначення триптофану на електродах, модифікованих вуглецевими нанотрубками, вуглецевими нановолокнами, золотими наночастинками. Дані електроди не завжди мають високу чутливість і селективність, оскільки електрохімічний відгук триптофану багато в чому залежить від мікроструктури і поверхневих властивостей робочого електрода. Нами запропоновано новий метод визначення триптофану та 5-гідрокситриптофану. У ролі модифікатора вуглецевмісного електрода ми пропонуємо використовувати поліфолієву кислоту. Полі-

фолієва кислота дозволяє змістити потенціал окислення триптофану і 5-гідрокситриптофану в область менших потенціалів. Нанесення плівки поліфолієвої кислоти на поверхню вуглецевмісного електрода проводили методом циклічної вольтамперометрії в діапазоні потенціалів від -2,0 до +2,0 при 80мВ/с протягом 9 циклів з 0,02 моль/дм³ лужного розчину фолієвої кислоти. Процес формування плівки представлений на рис. 1.3.

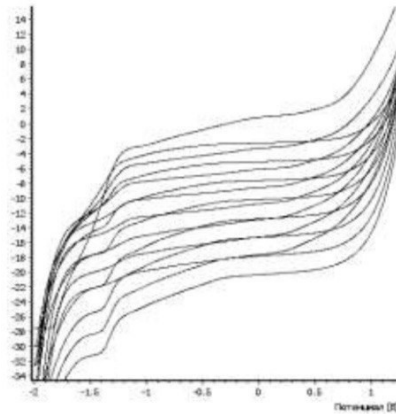


Рисунок 1.3 — Циклічні вольтамперні криві процесу полімерізації фолієвої кислоти.

На рис. 1.4 представлені вольтамперні криві, отримані в модельних розчинах, що містять триптофан та 5-гідрокситриптофан. Анодні піки триптофану (0,42 В) та 5-гідрокситриптофану (0,74 В) лінійно ростуть від концентрації амінокислот у розчині. Мінімальна концентрація, що визначається, становить $1 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³.

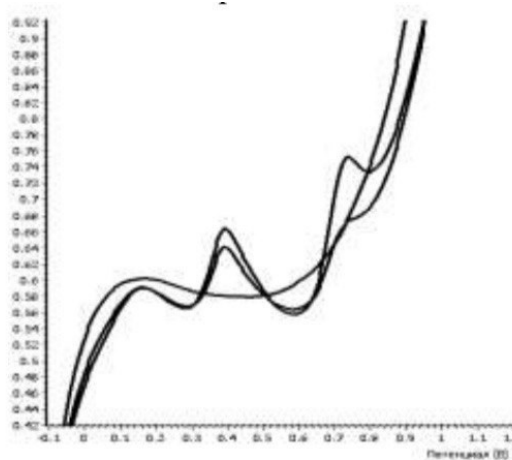
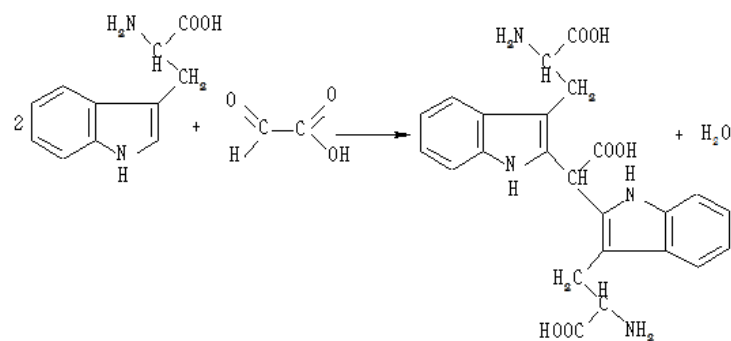


Рисунок 1.4 — Вольтамперні криві окиснення триптофану та 5-гідрокситриптофану.

Реакція Адамкевича на триптофан

Проведемо спостереження: до 0,5 мл льодяної оцтової кислоти, що містить гліоксилову кислоту. Спочатку нагріваємо суміш, потім її охолоджуємо і по стінці пробірки додаємо 1 мл краплями концентрованої сірчаної кислоти, і слідкуємо щоб рідини не змішувались. Через 10 хв на межі поділу двох шарів утворюється червоно-фіолетове кільце.

Триптофан у кислому середовищі вступає в реакцію з гліоксиловою кислотою (альдегідами) і утворюють забарвлення в червоно-фіолетовий колір продукти конденсації:

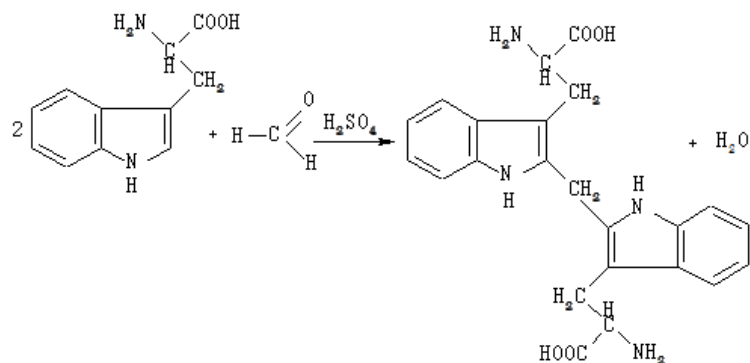


Також цю реакцію можна прискорити нагріванням на водяній бані.

Також реакція Вуазене на триптофан

Проведемо спостереження:

До 2 мл розчину триптофану додамо одну краплю розчину формальдегіду, потім перемішуємо і вливаємо порціями по кілька крапель 6 мл концентрованої сірчаної кислоти, потім охолоджуємо пробірку у ванночці з льодом. Знову перемішуємо і дамо відстоювати 10 хв. Триптофан, конденсуючи із формальдегідом, утворює забарвлений продукт конденсації біс-2-триптофанілметан.



1.4 Аналіз фармацевтичного ринку препаратів із триптофаном

На фармацевтичному ринку зустрічається різноманіття засобів на основі триптофану, у різних лікарських формах. До основного переліку входять наступні лікарські засоби [22,23]:

Таблиця 1.1

Перелік лікарських засобів із гліцином, що зареєстровані у державному реєстрі

Засоби на основі триптофану	Лікарська Форма	Виробник	Застосування
1	2	3	4
Антифронт	Таблетки	АТ “Береш Фарма”, Угорщина	Для перорального використання, такі як сонливість, слабкість, головний біль, при зміні погодних і кліматичних умов.
Болюси хуато	Таблетки	Фармацевтична фабрика “Цісін” Лтд., м. Гуанчжоу, Китай	Для перорального використання, порушення пам’яті, запаморочення, координації рухів.
Гліцин	Таблетки сублінгвальні	ТОВ “Арпімед”	Для перорального застосування, для покращення сну при алкогольному отруєнні, після перенесеної черепно-мозкової травми або інсульту.
Глутамінова кислота	Таблетки	ПАТ “Київський вітамінний завод”	Для перорального застосування, при лікуванні епілепсії, інтоксикаційних психозів, реактивних станів депресії.
Елфунат	Розчин для ін’єкцій	Компанія С.Р.Л. Румунія	Збільшує коронарний кровотік в зоні ішемії, зменшує наслідки реперфузійного синдрому при гострій коронарній недостатності.
1	2	3	4
Нейротропин	Розчин для ін’єкцій	РУП “Белмедпрепарати”	При гострих порушеннях мозкового кровообігу, при черепно-мозковій травми

Меморі плюс	Таблетки	“NivaranHerbalPvt. ”, Індія	Для перорального застосування, при послабленні па-м'яті при емоційно-стресо-вих ситуаціях, безсоння, запаморочення, затримка розумового розвитку у дітей.
Рилутек	Таблетки	“Авентіс Фарма С.А.”, Франція на заводах “Узіфар”, Франція та “Авентіс Фарма (Ненах) Лімітед”, Ірландія	Застосовується у пацієнтів для лікування бічного аміотрофічного склерозу(БАС)
Армадін	Розчин для ін'єкцій	ЗАТ “Лекхім-Харків”	Застосовуються при гострих порушеннях мозкового кровообігу, вегетосудинній дистонії, гострій інтоксикації антипсихотичними засобами.
Інтелан	Сироп	Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан.	Для перорального застосування, при ослабленні пам'яті, порушення концентрації уваги та дезорієнтації, депресії.
Нуклео ЦМФ Форте	Капсули	Феррер Інтернаціональ, С.А.	Для перорального застосування, при інфекційному походженні(оперізувальний лишай, гангліоніт), а також при запаленні трійчастого нерва.
Елфунат	Розчин для ін'єкцій	К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л. Румунія	При бронхіальній астмі при підвищеній чутливості до сульфатів, можливий розвиток тяжких реакцій гіперчутливості.

1	2	3	4
Гліцисед	Таблетки	ПАТ “Київмедпрепарат”	Для перорального застосування, при розладах нервової системи (неврози, вегетосудинна дистонія), підвищена збудли-

			вість, емоційна нестабільність, порушення сну.
--	--	--	--

Таким чином, проаналізувавши ринок фармацевтичних препаратів, можна зробити висновок, що на ньому присутня досить велика кількість власне лікарських засобів із триптофаном та рослинними екстрактами, як і у монокомпонентному складі, так і у комбінації з іншими близькими за дією або групою сполуками. Особливо хочеться зазначити, що присутні усі необхідні лікарські форми для зручності використання вказаних препаратів.

У вигляді екстемпоральної лікарської форми випускаються заспокійливі капсули.

Що стосується іншої частини ринку – біологічно активних добавок, то частіше за все вони на ринку представлені у вигляді комбінації. З триптофаном найчастіше використовують вітаміни групи А, D, С або очанки екстракт, для посилення заспокійливої та ноотропної дії, поширеними представниками є: Елфунат, Гліцин, Болюси хуато, Гліцисед та багато інших. При виробництві пустирнику, виробники комбінують його або зі схожими за дією лікарськими рослинами такими як пасифлора, валеріана, глід, тощо або комбінують із магнієм та вітаміном В6 які будуть сприяти підсиленню заспокійливої дії, наприклад засіб Пустирник + MgB₆.

Висновок до розділу 1

1. Отже, амінокислоти відіграють важливу роль в організмі людей і тварин, вони є основним фундаментом для будови білків. Лише мала кількість амінокислот синтезується організмом людини, тому необхідно щоденно підтримувати власний раціон харчування, для нормального функціонування усіх систем організму, які підтримуються за рахунок дії амінокислот.

2. Для триптофану наведено загальну характеристику, яка містить інформації про фізичні, хімічні та фармакологічні властивості речовин, на

основі яких формується інформація про методи їх якісного аналізу та можливості їх застосування.

3. При проведенні аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що у більшій мірі на ньому представлені лікарські засоби із триптофану у вигляді таблеток. Ці лікарські засоби існують або у чистому вигляді, або у комбінації із іншими речовинами, що схожі за фармакологічною дією або відносяться до однієї групи. Для гліцину існують комбіновані лікарські форми, які містять комбінацію амінокислот, а також електролітів, які застосовуються для парентерального харчування.

РОЗДІЛ 2

БІОЛОГІЧНА ДІЯ ТА ФАМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ, ПРЕПАРАТИ ТРИПТОФАНУ

2.1 Біологічні властивості триптофану

Корисність триптофану для здоров'я виходить з його біологічної ролі.

В організмі людини він виконує такі основні функції:

- Синтез білків, вітамінів - В3 (ніацин) та гормонів (серотонін, мелатонін, гормон росту)
- Сприяє природному здоровому сну - скорочує час засинання без порушення його структури та тривалості
- Знижує чутливість до болю
- Усуває симптоми ПМС
- Є нелікарським антидепресантом
- Знімає напругу та заспокоює, прибирає агресію, піднімає настрій
- Нормалізує апетит і знижує почуття голоду
- Підвищує концентрацію уваги
- Допомагає уникнути головного болю і навіть мігрені
- Відмінний помічник у боротьбі з гіперактивністю у дітей, стресами та зайвою вагою

Нестача триптофану спричиняє біохімічні порушення, пов'язані з синтезом дефектних білків.

Погіршується робота імунної системи, оскільки ель-триптофан є компонентом гамма-глобулінів, які без нього не зможуть повноцінно знищувати патогенні мікроби. Внаслідок вироблення дефектного фібриногену падає згортання крові, що може призвести до великої крововтрати навіть при незначній травмі.

2.2 Біологічна роль триптофану

Біологічна роль триптофану в організмі людини складається з того, що він, з одного боку, є будівельною “цеглиною” для власних білків організму, а з іншого – необхідний для синтезу найважливіших біологічно активних сполук – серотоніну, мелатоніну та нікотинової кислоти.

Отже, порушення обміну триптофану чи його дефіцит призводитимуть до синтезу дефектних білків, нестачі вітаміну РР, серотоніну чи мелатоніну. І вже далі всі ці розлади на рівні біохімії виявлятимуться різними симптомами.

Також при дефіциті триптофану в їжі в печінці та кишечнику не синтезується достатньо вітаміну РР, внаслідок чого вникає підвищена потреба в цьому вітаміні. Відповідно, недостатнє надходження триптофану в мозок призводить до дефіциту і серотоніну і мелатоніну. Таким чином, можна зробити висновок, що недолік триптофану у людини призводить до сильного схуднення, випадання і карієсу зубів, облісіння, дерматитів, невритів, психічних розладів(депресії) пелагра, помутніння рогівки, розвиток катаракти, порушення роботи статевих залоз, щитовидної залоз.

Окремо слід сказати про застосування триптофану у наркологічній сфері. Завдяки своїй здатності покращувати настрій та нормалізувати сон, а також збільшувати у мозку синтез серотоніну, триптофан застосовується у комплексній терапії алкогольної та наркотичної залежностей для зменшення ступеня вираженості абстинентного синдрому. З цієї ж метою триптофан можна використовувати для лікування гострого отруєння етиловим спиртом.

2.3 Фармакологічні властивості триптофану

Триптофан є незамінною амінокислотою, що бере участь у синтезі білків та ряду біологічно-активних речовин (вітаміну В3, серотоніну, мелатоніну, карнітину, тощо), обміні нуклеїнових кислот, метаболізмі вуглеводних сполук, покращує секрецію травних ферментів і азотний баланс в організмі.

Триптофан бере участь у виправленні помилок процесу подвоєння ДНК.

Разом з лізином вони утворюють трипептид лізин-триптофан-лізин, який виправляє помилки, котрі виникають при подвоєнні ДНК. Ця властивість триптофану має першорядне значення під час вагітності, та для запобігання утворення ракових клітин.

При таких захворюваннях, як рак, туберкульоз та діабет триптофан сприяє нормальному функціонуванню різних систем організму. Нестача його веде до розвитку пелагри, погіршення стану зубів, помутніння рогівки ока, катаракти.

2.4 Фармакологічна дія триптофану

Фармакологічна дія триптофану проявляється збільшенням рівня серотоніну в тканинах, що призводить до посилення кровопостачання скелетних м'язів, збільшення циркуляції крові, збільшення ударного об'єму серця, має антидепресивну дію. Також підвищується перистальтика тонкого кишечника, зменшується спазми товстого кишечника і шлунка, гальмується виділення шлункового соку і одночасно збільшується виділення шлункового слизу.

Крім того, підвищується чутливість рецепторів і сповільнюються рухові і психічні реакції. Оскільки триптофан є попередником серотоніну, який, в свою чергу, є попередником мелатоніну, гормону, що відповідає за регуляцію добових ритмів, він добре зарекомендував себе, як засіб від безсоння, при його прийомі сон стає більш глибоким, а сновидіння більш яскравими.

Він є попередником ніацину, вітаміну В3.

Добова доза: здоровій людині потрібно 3,5мг триптофану на 1 кг маси.

Здатність підвищувати рівень триптофану в мозку покращується при одночасному прийомі невеликих порцій вуглеводів.

2.5 Препарати на основі триптофану

Кетостерил- табл. 100 шт. До складу входить: триптофан, гистидин, тирозин и т.д.



Група: препарат кетонових аналогів амінокислот, що застосовується при нирковій недостатності.

Фармакологічні властивості: препарат для лікування ниркової недостатності, що містить кетонові аналоги амінокислот. Покращує азотистий обмін, сприяє анаболізму протеїнів, зменшує вираженість уремичної симптоматики, покращує стан пацієнтів із хронічним захворюванням нирок.

Забороняється призначати препарат дітям.

Кетостерил приймають із розрахунку 1 табл. На 5 кг маси тіла на добу (0,1 г/ кг маси тіла на добу), або 4-8 табл. (доза розрахована на пацієнта з масою тіла 70 кг) 3 рази на день добу під час їжі.

Аминовен 10% – препарат для парентерального харчування (розчин амінокислот). До складу входить: триптофан, аргінін, аланін та ін.



Група: препарат для парентерального харчування - розчин амінокислот.

Фармакологічні властивості: призначений для парентерального харчування хворих з різною патологією з низькою, нормальною або підвищеною потребою у білку, коли ентеральне харчування є неефективним або неможливим. Замінні та незамінні амінокислоти, що містяться в даному засобі, є природними фізіологічними сполуками.

Спосіб застосування:

Дорослим середня добова доза: 10-20мл 10% розчину на кг маси тіла, 700-1400 мл 10% розчину для хворого з масою тіла 70 кг.

Максимально добова доза для дітей віком від 2 років-10-20 мл 10% розчину на кг маси тіла.

2.6 Лікарські форми

Триптофан випускається в капсулах.



2.7 Поширеність триптофану

Триптофан - один з ключових компонентів судинної системи. Міститься в харчових продуктах, таких як: овес, банани і фініки, тверді сорти сиру, творог, молоко, йогурт, риба м'ясо, гриби, а також кедрові горіхи та соєві боби.

2.8 Лікарські форми триптофану

Лікарська форма - проміжний стан лікарських і допоміжних речовин у процесі виготовлення ЛП, який забезпечує оптимальний (з погляду фармакокінетики) терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії та зручність при його застосуванні та зберіганні.

Лікарська форма: капсули тверді желатинові білого кольору циліндричної форми, вміст капсул-порошок з дрібними гранулами білого або жовтуватого кольору.



Лікарська форма: порошок білий:



2.8.1 Фармакологічна активність та застосування триптофану

Триптофан(лат. Tryptophan) - це одна з найпоширеніших незамінних амінокислот, яка служить для регуляції балансу азоту у дорослих та дитячого росту.

Триптофан – екзогенна амінокислота, відкрита англійськими хіміками Ф.Хопкінсом і С.Коулом у 1901 році. Ця пара вчених виділила його з молочного білка-казеїну, а молекулярну структура цієї сполуки визначили трохи пізніше(в 1907 році) інші вчені - Еллінгер і Флеміш. Триптофан вперше був синтезований у 1949 році, але лише приблизно через 30 років хімічне отримання цієї амінокислоти було замінено процесом природного бродіння, що

значно підвищило доступність цієї сполуки у вигляді добавок. У 1979 році доктор Райлі та група вчених розробили метод визначання метаболітів триптофану в слині, і завдяки значному прогресу в аналітичних методах через 19 років було підтверджено наявність цієї сполуки в роті людини.

Фармакологічна активність триптофана є незамінною амінокислотою, що бере участь у синтезі білків та ряду біологічно-активних речовин (вітаміну В3, серотоніну, мелатоніну, карнітину, тощо), обміні нуклеїнових кислот, метаболізмі вуглеводних сполук, покращує секрецію травних ферментів і азотний баланс в організмі.

У медичній практиці триптофан застосовується у наркологічній сфері, у комплексній терапії алкогольної та наркотичної та наркотичної залежності, при гострому отруєнні етиловим спиртом для зменшення ступеня вираженості абстинентного синдрому, а також рекомендують при лікуванні мігреневих болей.

Гіпотеза про те, що при депресивних порушеннях знижується рівень серотоніну, призвело до того, що триптофан почали використовувати як монотерапію, а також у поєднанні з антидепресантами-ліками при лікуванні депресивних та obsесивно-компульсивних розладів, усунення гіперактивності та залежності, при клімаксі, анорексії та булемії, порушеннях сну, для зняття почуття страху та напруженості.

У холодну пору року різко зростає кількість простудних захворювань. Імунітет слабшає, і йому потрібна додаткова підтримка. Триптофан може допомогти і тут, адже він стимулює вироблення мелатоніну – гормону, які не тільки регулює сон, а й має антиоксидантні та протизапальні властивості.

Фармакологічна дія триптофану проявляється збільшенням рівня серотоніну в тканинах, що призводить до посилення кровопостачання скелетних м'язів, збільшення циркуляції крові. Збільшення ударного об'єму серця, має антидепресивну дію. Також підвищується перистальтика тонкого кишечника, зменшуються спазми товстого кишечника і шлунка, гальмується виділення шлункового соку і одночасно збільшується виділення шлункового слизу.

Крім того, підвищується чутливість рецепторів і сповільнюються рухові і психічні реакції. Оскільки триптофан є попередником серотоніну, який, в свою чергу, є попередником мелатоніну, гормону, що відповідає за регуляцію добових ритмів, він добре зарекомендував себе, як засіб від безсоння, при його прийомі сон стає більш глибоким, а сновидіння більш яскравими.

Також триптофан міститься в продуктах, таких як: м'ясо, риба, птиця, бобові, горіхи, гриби, кунжут, сир, сушені фініки, деякі зернові (особливо пророщені), овочі, фрукти та ягоди. Причому, у м'ясі та рибі ця амінокислота розподілена нерівномірно: наприклад, у сполучній тканині, що складається з колагену, еластину та желатину, її немає, а у м'язових волокнах - досить багато. Зміст триптофану залежить також і від виду приготування їжі.

Наприклад, яйця всмятку, яєчня і омлет містять трохи більше триптофану, ніж зварені вкруту.



В історії відомий випадок, коли дуже низький вміст триптофану в їжі викликав спалах пелагри. Це сталося у XVIII столітті в Південній Європі, населення якої певний час вимушено харчувалося включно кукурудзою, що містить вкрай малу кількість цієї амінокислоти.

№ за/п	Продукт	Кількість триптофану (в мг на 100 г)
1	голландський сир	780
2	мигдаль, кедрові, кешью	630
3	червона та чорна ікра	960
4	халва	360
5	соєві боби	600
6	насіння соняшника, фісташки	300
7	м'ясо індички, кролика	330
8	скумбрія, оселедець, ставрида	300
9	лосось	220
10	сир жирний	210
11	шоколад	200
12	яйця курячі	200
13	крупа гречана, пшоно	180
14	фініки	75
15	гриби	130
16	хліб житній	70
17	картопля варена	72
18	мед	24
19	малина	24
20	мандарини	24

2.9 Визначення якості таблеток та загальні вимоги до них

Згідно з ДФУ, таблетки — тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму частинок або іншою підходящою технологією, такою як екструзія,

формування та ліофільне висушування (ліофілізація). Таблетки призначені для орального застосування.

Усі таблетки мають відповідати встановленим критеріям ДФУ: однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, однорідність маси та розчинення [35].

Для визначення якості таблеток використовуються такі показники:

1. органолептичні – відбувається оцінка зовнішнього вигляду таблеток, шляхом огляду 20 таблеток. Таблетки не мають містити дефектів розміру, кольору, покриття, бруд, пил, мармуровість, відколи та деформацію.
2. фізичні – це геометрична форма таблетки, її маса, показники міцності та пористості, об'ємної щільності, тощо. Сюди ж слід віднести стійкість таблеток до роздавлювання та їх стираність.
3. хімічні – ці показники включають такі параметри як, розпадання, розчинення, сталість хімічного складу, термін придатності таблеток та їх стабільність при зберіганні.
4. бактеріологічні – до них відносять забрудненість таблеток мікроорганізмами, спорами і бактеріями непатогенного характеру з вмістом не більше встановленої кількості [36].

2.10 Загальна характеристика екстракту півонії фізико-хімічні властивості

Прозора рідина світло-коричневого кольору, гірко-в'язучого смаку, своєрідного запаху.



Міфологія

Сама назва “Півонія” вперше зустрічається у лікаря та вченого Стародавньої Греції Теофраста. Походження слова “раіоніс” - цілющий, лікуючий. Якщо вірити в грецьку легенду, то квітка названа на честь лікаря Пеона, який зцілив від страшних ран бога підземного царства Плутона. Ескулап, учнем якого був Пеон, так і не зміг змиритися з популярністю свого юного учня. Він прийняв рішення отруїти Пеона, але боги, які знали про всі задуми людей, не залишилися осторонь і перетворили Пеона в чудову квітку “півонія”.

Властивості

Півонії екстракт має виражену седативну дію. При доклінічному експериментальному вивченні виявлено: підвищує опірність організму до гіпоксії, має спазмолітичні, протизапальні, анксіолітичні, протисудомні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні, стреспротективні та ангіопоксичні властивості.

Виявляє здатність підвищувати кислотність шлунка.

Застосування

Седативний засіб при неврастенічних станах з явищами підвищеної збуджуваності (інволюційні неврози, остаточні явища травматичної енцефалопатії, невротичні стани при гіпертиреозі, клімактеричних розладах), при безсонні, фобічних та іпохондричних розладах, вегетативно-судинних порушеннях різної етіології, артеріальній гіпертензії, ревматизмі.

У комплексній терапії захворювань травної системи, що супроводжуються спазмами гладкої мускулатури (дискінезія жовчовивідних шляхів з підвищенням тонузу жовчного міхура, запалення жовчовивідних протоків та жовчного міхура, печінкова та кишкова коліка тощо), зниженням секреторної функції органів травлення (гастрит з пониженою кислотністю тощо), підвищенні газоутворення та процесів гниття у кишечнику; при неврозі сечового міхура, ниркові кольці, подагрі; у комплексній терапії епілепсії, психозі.

Чим корисна настоянка півонії для жінок?

Настоянка півонії сприяє зменшенню проявів ознак клімаксу та позбавляє жінок від клімактеричних припливів, різкої зміни настрою, безсоння, впливаючи на організм не тільки як заспокійливий засіб, але і як ефективний анальгетик.

Півонія містить ряд корисних речовин:

- Органічні кислоти
- Ефірне масло
- Мікроелементи
- Флавоноїди
- Феноли
- Смоли
- Сапоніни
- Вуглеводи
- Дубильні речовини
- Глікозиди

Препарат відноситься до фармакологічної групи седативних та снодійних засобів. Крім заспокійливого, виділяють і низку інших лікувальних властивостей цих ліків, а саме:

- протисудомне
- спазмолітичне
- протимікробне
- загальнозміцнююче
- антигіпоксичне
- бактерицидне
- апетитне
- протизапальне
- тонізує
- знеболювальне

Висновок до розділу 2

1. Отже, наведена комбінація триптофану має досить сильну психотропну та анксиолітичну активність за рахунок взаємодії діючих речовин. Окрім того, лікарський засіб проявляє фармакологічні ефекти що властиві екстракту півонії та меліси.

Розробка нових препаратів і методів аналізу є актуальною.

Препарат Аміновен 10% розчин.

Цей препарат є актуальний в кожній аптеці. Що кажуть пацієнти з приводу цього препарату?

Після тяжкої пневмонії лікарі призначили доньці Аміновен, тому що організм був вкрай ослаблений. На препараті вона швидко пішла на виправлення.

Препарат Кетостерил таблетки, №100.

Цей препарат є актуальним в аптеці. Що кажуть пацієнти?

Минулого року я приймав цей препарат двічі. Все обійшлося без неприємних сюрпризів, змінювати кількість застосованих таблеток, відмовлятися від препарату під час лікування не довелося. Придбати його можна не в кожній аптеці. Ціна препарату висока. Результат лікування зберігається надовго.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТРИПТОФАНУ У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК ІЗ СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ПІОНУ ТА АМІНОКИСЛОТАМИ

На кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету проводиться робота зі створення експериментального препарату для лікування психо-емоційних розладів та захворювань нервової системи. Планується розробити таблетки, до складу яких увійдуть екстракт піону та амінокислоти триптофан і гліцин. Пропонується такий склад лікарської форми:

Екстракту піону *0,075*

Триптофану *0,1*

Гліцину *0,1*

Допоміжних речовин до отримання таблетки масою 0,55 г

Подальше впровадження готового лікарського засобу у промислове виробництво вимагає розробки контрольної-аналітичної нормативної документації, яка б регламентувала перевірку якості таблеток під час виробництва, транспортування і зберігання. РКЯ включає в себе вимоги з підтвердження ідентичності, перевірки відповідності фармако-технологічним параметрам - розпаданню, стійкість до стирання, розчинність. Обов'язковою умовою є створення методик кількісного визначення АФІ. Розробка методики кількісного визначення однієї з діючих речовин лікарського засобу — амінокислоти триптофану у складі таблеток з екстрактом піону та гліцином і є матеріалом цієї кваліфікаційної роботи.

3.1 Спектрофотометричний метод кількісного визначення діючих речовин у складі твердих дозованих лікарських форм

Коли ми переглянули фармакопейні статті, присвячені регламентації методів контролю якості твердих дозованих лікарських форм, таблеток, ми побачили, що одним з методів аналізу, який використовується для кількісного визначення вмісту діючих речовин є абсорбційна спектрофотометрія на ультрафіолетовій та видимій ділянці спектру.

Фотометричний метод аналізу використовується для реєстрації поглинання електромагнітного випромінювання речовиною, що визначається та застосовується для дослідження будови, підтвердження ідентичності та визначенням кількості сполуки, яка здатні поглинати електромагнітне випромінювання на ультрафіолетовій і видимій ділянках спектру.

Взаємодія електромагнітного випромінювання з речовиною описується двома законами. Закон Бугера-Ламберта та Бугера-Бера.

Закон Бугера-Ламберта пов'язує поглинання з товщиною шару речовини чи її розчину.

За формулою:

$$I(l) = I_0 e^{-k_\lambda l}$$

I_0 - інтенсивність вхідного пучка

l -товщина шару речовини, через яке проходить світло

k -показник поглинання (і ще його називають коефіцієнтом поглинання) -величина, обернено пропорційна товщині шару, проходячи крізь потік випромінювання послабляється у 10 разів.

Коефіцієнт поглинання для розчинів може бути розрахований як.

$$k_\lambda = \chi_\lambda C,$$

Де χ_λ - коефіцієнт, що характеризує взаємодію молекули поглинаючої речовини зі світлом довжини хвилі

C - концентрація розчиненої речовини

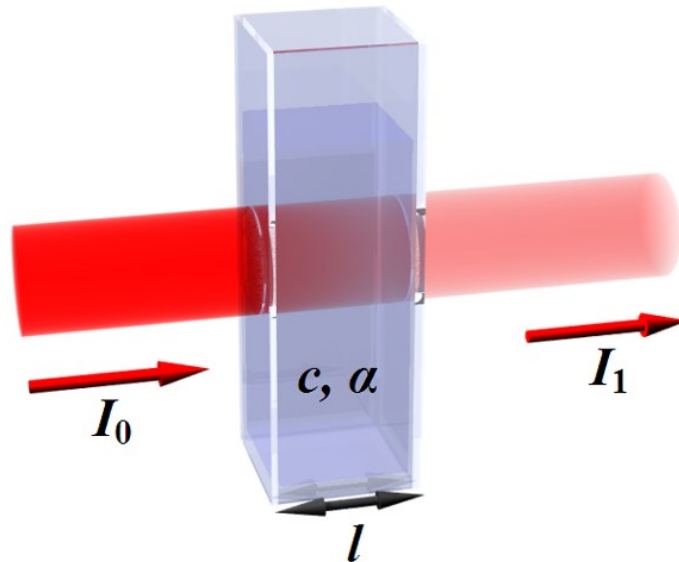
Закон Бера пов'язує поглинання випромінювання з концентрацією розчину аналізованої речовини:

$$k = \chi c$$

де: c - концентрація розчину

χ - показник поглинання розчину, концентрація якого дорівнює одиниці.

Об'єднаний закон Бугера-Ламберта-Бера - це фізичний закон, що визначає ослаблення паралельного монохроматичного пучка світла при поширенні його в середовищі поглинання.



Поглинання світла прямо пропорційне кількості частинок(концентрації) речовини, крізь яку проходить світло.

Закон Бугера-Ламберта-Бера розписується таким чином:

$$\lg \frac{J_0}{J} = \chi c b$$

де: J_0 – інтенсивність випромінювання, спрямованого на речовину,

J – інтенсивність випромінювання, що пройшла крізь шар речовини;

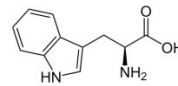
b – товщина шару речовини у сантиметрах;

c – концентрація розчину;

χ – показник поглинання розчину, концентрація якого дорівнює одиниці.

Спектрофотометричне визначення проводять при певній довжині хвилі, яка відповідає максимуму кривої поглинання досліджуваної речовини.

Триптофан-2 аміно-3-(1H-індол -3-іл) пропіонова кислота



Tryptophan

Молекула триптофану належить до гетероароматичних сполук, похідних конденсованої гетероциклічної структури, яка має бути не прозора для ультрафіолетового випромінювання і повинна мати специфічний спектр поглинання. Тому для розробки методики кількісного визначення триптофану у складі експериментальних таблеток ми вирішили використати спектрофотометричний метод.

3.2 Дослідження спектральних характеристик триптофану, вибір аналітичної смуги вбирання

Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення речовини починається з вибору аналітичної смуги вбирання. Для цього знімають спектр поглинання розчину речовини у відповідному розчиннику, підбирають необхідну концентрацію і аналізують отримані результати.

Аналітичною може вважатися смуга поглинання, яка відповідає таким характеристикам:

а) зазначена смуга повинна мати достатньо інтенсивне поглинання; чим інтенсивнішим буде поглинання аналізованої речовини при обраній довжині хвилі, тим менше впливатимуть на результат аналізу поглинання домішок, допоміжних речовин, супутніх компонентів аналізованої системи.

б) зазначена смуга має бути достатньо широкою; чим меншим буде зростання і падіння оптичної густини поблизу точки максимуму поглинання, тим меншим буде вплив похибки градування приладів на результати визначення.

с) обрана смуга має бути максимально вільною від поглинання електромагнітного випромінювання іншими компонентами, аби сумація поглинань не впливала значимо на результати аналізу.

З метою вивчення можливості розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення вмісту триптофану у складі експериментальних таблеток ми вирішили дослідити абсорбційні спектри триптофану на ультрафіолетовій ділянці спектру. Як розчинник вирішили використати 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, в якому він, як гетероароматична α -амінокислота добре розчиняється.

Приготування досліджуваного розчину СЗ триптофану:

0,100 г СЗ триптофану вмістили у мірну колбу ємністю 50 мл, додали 30 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, перемішали до розчинення, довели до позначки тим самим розчинником і перемішали (розчин А СЗ триптофану). 1 мл розчину А СЗ триптофану вмістили у мірну колбу ємністю 50 мл, довели до позначки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої і перемішали.

Адсорбційний спектр досліджуваного розчину СЗ триптофану знімали на спектрофотометрі Evolution 60 S в межах від 220 до 350 нм в кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовували розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти.

Отримані результати представлені на рис. 3.1. Як видно з даних, наведених на рис. 3.1, абсорбційний спектр розчину триптофану в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої в області від 240 до 300 нм містить широку, інтенсивну інтегровану смугу вбирання, утворену накладанням трьох смуг погли-

нання з максимумами при 272, 278 і 288 нм. Смуга вбирання з максимумом при 278 нм є інтенсивною, достатньо широкою та похилою і, таким чином, відповідає мінімум двом з трьох критеріїв аналітичної смуги вбирання.

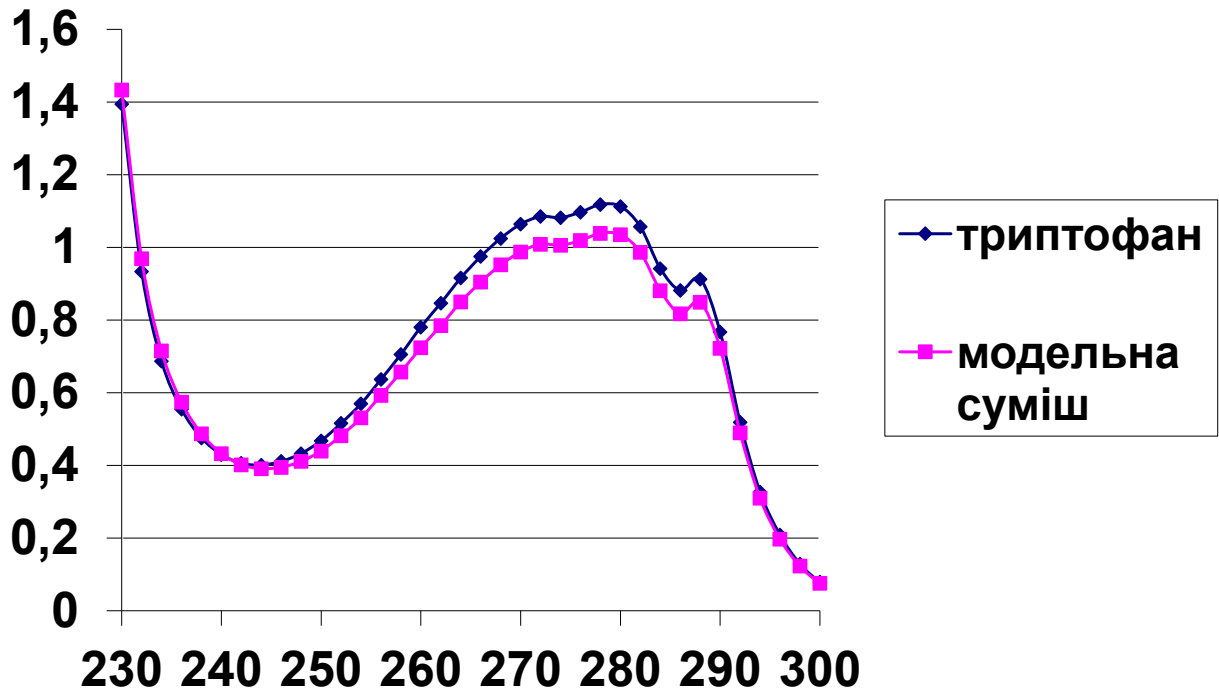


Рисунок 3.1 - Адсорбційний спектр розчинів триптофану і модельної суміші триптофану з сухим екстрактом піону в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої.

Сухий екстракт піону є сумою біологічно-активних речовин різної природи, серед яких є і ароматичні сполуки, зокрема флаваноїди, поглинання УФ-випромінювання яких може накладатися на поглинання триптофану, заважаючи його точному кількісному визначенню. Аби з'ясувати можливість впливу поглинання речовин, що містяться в сухому екстракті піону на поглинання триптофану, ми вирішили дослідити абсорбційний спектр речовин, які переходять у розчин, при обробці наважки сухого екстракту піону розчином 0,1 М хлористоводневої кислоти.

Приготування досліджуваного розчину екстракту піону:

0,0750 г сухого екстракту піону кількісно перенесли в мірну колбу ємністю 50 мл, додали 30 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, інтенсивно струшували впродовж 5 хвилин, довели до позначки тим самим розчинником і перемішали (розчин А екстракту піону) Розчин А екстракту піону фільтрували через паперовий фільтр “Біла стрічка”, перші порції фільтрату відкидали.

Адсорбційний спектр отриманого фільтрату знімали на спектрофотометрі Evolution 60 S в межах від 240 до 350 нм в кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовували розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти. Отримані результати представлено на рис. 3.2 (піон 1).

Як видно з даних рисунка 3.2 адсорбційний спектр розчину А екстракту піону в області від 250 до 310 нм містить широку смугу вбирання, яка відповідає поглинанню різноманітних фенольних сполук, зокрема і флаваноїдів. Максимум цієї смуги припадає на 273 нм. На рисунку представлено спектр достанько концентрованого розчину; було проведено тільки одне розведення. Однак поглинання розташоване саме в тій області, де поглинає і триптофан.

Відомо, що аглікони глікозидів фенольних сполук, зокрема й флаваноїдів, здатні екстрагуватися з водних розчинів етилацетатом. З метою зменшення впливу екстракту піону на сумарний спектр лікарської форми ми вирішили спробувати проекстрагувати розчин А екстракту піону етилацетатом.

В ділільну лійку ємністю 50 мл вмістили 10 мл фільтрату розчину А екстракту піону, додали 5 мл етилацетату і інтенсивно струшували впродовж 2 хвилин. В ділільну лійку додали 0,50 г кристалічного натрію хлориду і струшували до його повного розчинення. Суміші дали відстоятися 5 хвилин до повного розшарування, після чого відділили водну фазу (розчин 2 екстракту піону).

Адсорбційний спектр розчину 2 екстракту піону знімали на спектрофотометрі Evolution 60 S в межах від 240 до 350 нм в кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовували розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти. Отримані результати представлені на рис. 3.2 (піон 2).

Як видно з даних, наведених на рис. 3.2 екстракція етилацетатом дозволила зменшити інтенсивність поглинання в максимумі на 39%. Після приготування другого розведення розчину, інтенсивність поглинання настільки впаде, що не зможе значимо впливати на сумарний спектр поглинання.

З метою перевірки впливу поглинання фенольних сполук екстракту піону на адсорбційний спектр триптофану у складі лікарської форми, ми дослідили спектр модельної суміші.

Приготування досліджуваного розчину модельної суміші СЗ триптофану і екстракту піону:

В мірну колбу ємністю 50 мл вмістили 0,100 г СЗ триптофану і 0,0750 г сухого екстракту піону, додали 30 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і інтенсивно перемішували впродовж 5 хв. Вміст колби довели до позначки тим самим розчинником і перемішали. Отриманий розчин профільтрували крізь паперовий фільтр “Біла стрічка”; перші порції фільтрату відкидали. 10 мл фільтрату вмістили в ділільну лійку ємністю

A

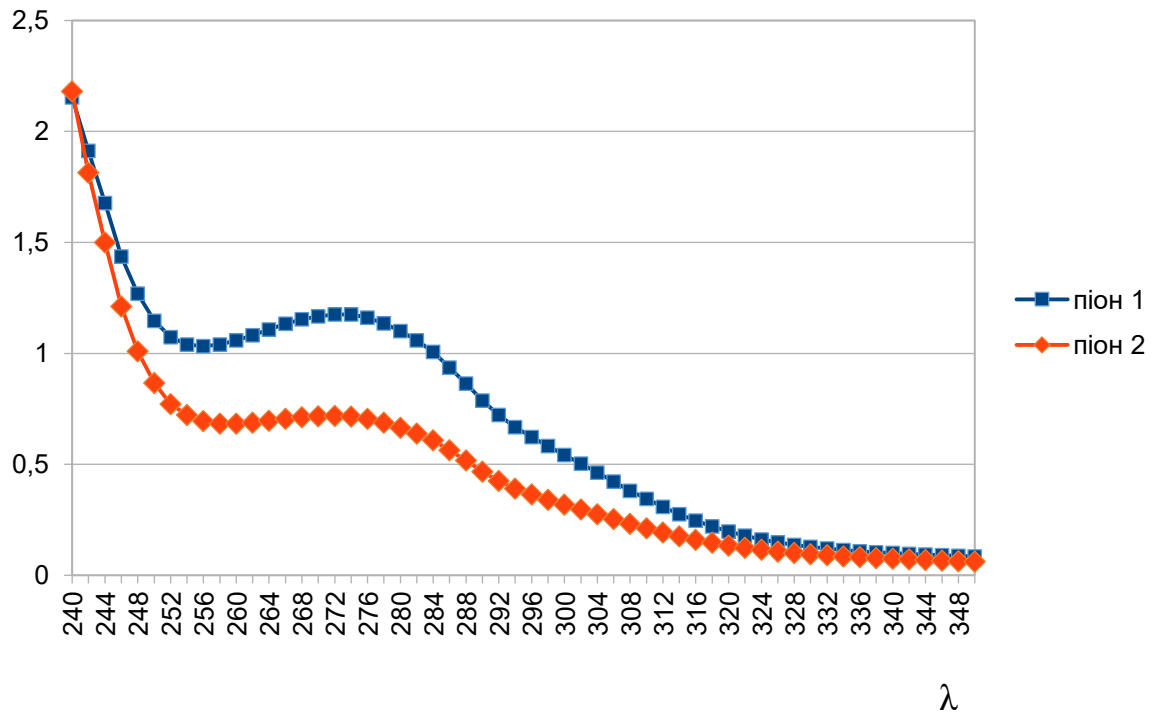


Рисунок 3.2 Абсорбційний спектр суми речовин що переходять у розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти з сухого екстракту піону до (піон 1) і після (піон 2) екстракції етилацетатом; перше розведення.

50 мл, додали 5 мл етилацетату і інтенсивно струшували впродовж 2 хвилин. В ділільну лійку додали 0,50 г кристалічного натрію хлориду і струшували до його повного розчинення. Суміші дали відстоятися 5 хвилин до повного розшарування, після чого відділили водну фазу. 1 мл отриманого розчину перенесли у мірну колбу ємністю 50 мл, довели до позначки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої і перемішали (досліджуваний розчин модельної суміші). Адсорбційний спектр досліджуваного розчину модельної суміші знімали на спектрофотометрі Evolution 60 S в межах від 220 до 350 нм в кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовували розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти. Отримані результати представлені на рис. 3.1.

Як видно з даних рисунку 3.1, абсорбційний спектр досліджуваного розчину модельної суміші за своїм рисунком, положенням максимумів поглинання та інтенсивністю збігається зі спектром досліджуваного розчину СЗ триптофану, що свідчить про можливість застосування спектрофотометрії на УФ ділянці спектру для кількісного визначення триптофану в присутності екстракту піону за розробленою методикою.

3.3 Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчинів триптофану в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої законіві Бугера-Ламберта-Бера

Одним з основних факторів, який зумовлює можливість застосування абсорбційної спектрофотометрії для кількісного визначення поглинаючої речовини є підпорядкованість поглинання електромагнітного випромінювання законіві Бугера-Ламберта-Бера. Справа у тому, що через низку фізико-хімічних факторів, зокрема явище асоціації, поглинання світла речовиною може не залежати прямопропорційно від реальної концентрації розчину. Таке відхилення може призвести до отримання неправильних результатів кількісного визначення. Тому кількісне визначення проводять тільки в межах тих концентрацій, де залежність між поглинанням і концентрацією є прямопропорційною.

Перевірка підпорядкування законіві Бугера-Ламберта-Бера полягає у побудові графіка залежності оптичної густини випробуваного розчину від концентрації в ньому аналізованої речовини. Розрахований з отриманих даних питомий показник поглинання при цьому має бути величиною постійною (трохи коливаючись від помилок при приготуванні і вимірюванні розчину). Теоретично такий графік мав би починатися з нульової точки перетину осей і планомірно зростати під певним кутом. На практиці, залежно від речовини,

частіше за все дуже малі і великі концентрації розчинів показують відхилення від прямолінійної залежності між оптичною густиною і концентрацією розчину, що знову ж таки, найкраще видно по відхиленню питомого показника поглинання від середнього значення.

Приготування вихідного розчину:

0,0500 г СЗ триптофану вмістили в мірну колбу ємністю 50 мл, додали 30 мл 70 %-ного етилового спирту, перемішали до розчинення, довели до позначки тим самим розчинником і перемішали.

Приготування випробуваного розчину і побудова градуювального графіку:

В мірну колбу ємністю 50 мл вміщували 0,1 мл, 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, 2,0 мл вихідного розчину триптофану, доводили до позначки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої і ретельно перемішували.

Оптичну густину випробуваних розчинів визначали на спектрофотометрі Evolution 60 S при довжині хвилі 278 нм в кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовували розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти. За отриманими результатами побудували градуювальний графік залежності оптичної густини A від концентрації розчину у відсотках C % представлений на рис. 3.3. Також були розраховані питомі показники поглинання, представлені у табл. 3.1.

А

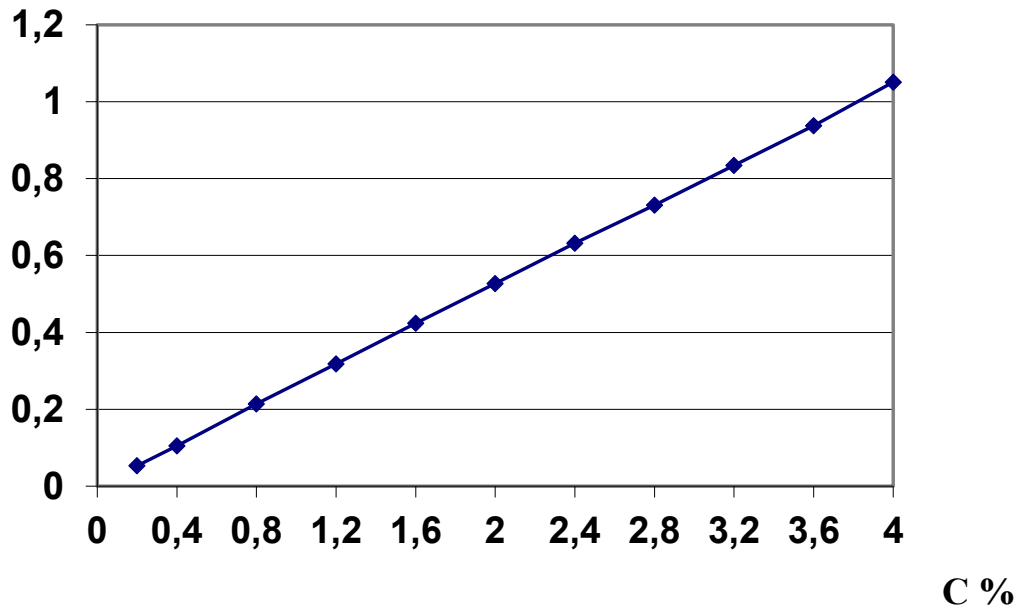


Рисунок 3.3 - Графік залежності оптичної густини розчинів триптофану у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої від концентрації розчину.

Залежність оптичної густини і питомого показника поглинання від концентрації розчинів триптофану у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої у відсотках

Таблиця 3.1

V, мл	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
С·10 ⁻³ , %	0,2	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
А	0,053	0,105	0,213	0,318	0,424	0,527	0,632	0,731	0,834	0,938	1,054
A _{1см} ^{1%}	265	263	266	265	265	264	263	261	261	261	264

Як видно з даних рис. 3.3 і табл. 3.1 оптична густина розчинів триптофану у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої підпорядковується закономірності Бугера-Ламберта-Бера у всьому діапазоні досліджених концентрацій від 0,2

до $4,0 \cdot 10^{-3}$ відсотка. Питомий показник поглинання при цьому в середньому складає $263 \pm 1,6$.

3.4 Визначення вмісту триптофану в модельній серії експериментальних таблеток

В результаті проведених досліджень пропонується така методика кількісного визначення вмісту триптофану у таблетках з гліцином та екстрактом піону:

Приготування досліджуваного розчину -

В мірну колбу ємністю 50 мл вміщують близько 0,55 г порошку розтертих таблеток (точна наважка), додають 35 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, інтенсивно перемішують впродовж 5 хв. Вміст колби доводять до позначки тим самим розчинником і перемішують. Отриманий розчин фільтрують крізь паперовий фільтр “Біла стрічка”; перші порції фільтрату відкидають. 10 мл фільтрату переносять у ділільну лійку ємністю 50 мл, додають 5 мл етилацетату і інтенсивно струшують впродовж 2 хвилин. В ділільну лійку додають 0,50 г кристалічного натрію хлориду і струшують до його повного розчинення. Суміші дають відстоятися 15 хвилин до повного розшарування, після чого відділяють водну фазу. 1 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу ємністю 100 мл, доводять до позначки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої і перемішують. Оптичну густину досліджуваних розчинів вимірюють на спектрофотометрі за довжини хвилі 278 нм в кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовують 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Паралельно в тих самих умовах визначають оптичну густину розчину стандартного зразка триптофану.

Приготування розчину СЗ триптофану:

Близько 0,05 г СЗ триптофану (точна наважка) вміщують у мірну колбу ємністю 50 мл, додають 30 мл 70 %-ного етилового спирту, перемішують до розчинення, доводять до позначки тим самим розчинником і перемішують. 1 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу ємністю 50 мл, доводять до позначки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої і перемішують.

Вміст триптофану в одній таблетці, в грамах, розраховують за формулою:

$$X_{\Gamma} = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot m_{ct} \cdot V_{2ct} \cdot m_{сер}}{A_{ct} \cdot m_n \cdot V_2 \cdot V_{1ct} \cdot V_{3ct}}$$

де: A — оптична густина досліджуваного розчину;

A_{ct} — оптична густина розчину стандартного зразка;

m_n — маса наважки порошку розтертих таблеток;

m_{ct} — маса наважки стандартного зразка триптофану;

$m_{сер}$ — середня маса таблетки;

V_1 — об'єм мірної колби, в якій розчиняли порошок розтертих таблеток;

V_2 — об'єм аліквоти для приготування досліджуваного розчину;

V_3 — об'єм мірної колби для другого розведення;

V_{1ct} — об'єм мірної колби для першого розведення стандартного зразка;

V_{2ct} — об'єм аліквоти для приготування розчину стандартного зразка;

V_{3ct} — об'єм мірної колби для другого розведення стандартного зразка.

3.5 Статистична характеристика розробленої методики кількісного визначення триптофану у складі таблеток з триптофаном, гліцином та екстрактом піону

З метою отримання статистичної характеристики розробленої нами спектрофотометричної методики кількісного визначення триптофану у складі таблеток з триптофаном, гліцином та екстрактом піону нами було проведено аналіз експериментальної серії таблеток із застосуванням розробленої методики. Результати проведеного експерименту представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

№ п/п	1	2	3	4	5	6
m_n	0,5505		0,5516		0,5496	
A	0,518	0,521	0,532	0,524	0,537	0,541
X_r	0,0986	0,0992	0,1012	0,0995	0,0977	0,1032

Примітки: $A_{cm} = 0,525$; $m_{cm} = 0,0500$ г; $m_{сер} = 0,550$.

Отримані результати аналізу піддано статистичній обробці, результати якої наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Метрологічні характеристики середнього результату

Знайдено триптофану, г	$X_{\text{ср.}}$, г	S^2	S	P_1 , %	t(p,f)	$\Delta X_{\text{ср.}}$	$\varepsilon_{\text{ср.}}$, %
0,0986	0,0999	$3,95 \times 10^{-6}$	0,001988	95	2,015	0,000852	0,85
0,0992							
0,1012							
0,0995							
0,0977							
0,1032							

Примітки:

$X_{\text{ср.}}$, г — середнє значення визначення;

S^2 - дисперсія;

S, - стандартне відхилення (окремого визначення);

P – надійність;

t(P,f) – критерій Ст'юдента;

$\Delta X_{\text{ср.}}$ – довірчий інтервал середнього визначення;

$\bar{\varepsilon}$, %- відносна невизначеність середнього визначення, %.

Як видно з даних таблиці 3.3 середній вміст триптофану в одній таблетці становить $0,0999 \pm 0,000852$ г. Невизначеність середнього результату складає 0,85%.

Висновки

1. Проведено огляд літератури з питань методів добування, способів ідентифікації, перевірки чистоти і визначення кількісного вмісту триптофану. Розглянуто його фармакологічну активність, застосування у медичній практиці та лікарські препарати триптофану. Встановлено, що триптофан є перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом для розробок лікарських засобів на його основі.

2. Вивчено абсорбційний спектр розчину триптофану у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої. Встановлено, що в області від 240 до 300 нм такий спектр містить широку, інтенсивну інтегровану смугу вбирання, утворену накладанням трьох смуг поглинання з максимумами при 272, 278 і 288 нм. Смуга вбирання з максимумом при 278 нм є інтенсивною, достатньо широкою та похилою і, таким чином, може бути використана для кількісного визначення триптофану методом абсорбційної спектрофотометрії.

3. З метою вивчення можливого впливу сухого екстракту піону на сумарне поглинання розчину лікарської форми при довжині хвилі 278 нм ми дослідили абсорбційний спектр суми речовин, які переходять у розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти з сухого екстракту піону. Спектр розчину екстракту піону в області від 250 до 310 нм містить широку смугу вбирання, яка відповідає поглинанню різноманітних фенольних сполук, зокрема і флаваноїдів. Максимум цієї смуги припадає на 273 нм.

4. З метою зменшення впливу суми фенольних сполук на сумарний спектр поглинання розчину лікарської форми запропоновано екстрагувати їх етилацетатом. Це дозволяє зменшити інтенсивність поглинання на 39%. Після проведення другого розведення вплив фенольних сполук стає незначущим. Абсорбційний спектр розчину модельної суміші збігається зі спектром розчину триптофану, що свідчить про відсутність впливу поглинання фенольних сполук екстракту піону і можливість проведення визначення кількісно-

го вмісту триптофану методом прямої однохвильової абсорбційної спектрофотометрії при довжині хвилі 278 нм.

5. Перевірка поглинання поглинання світла розчином триптофану у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої закономі Бугера-Ламберта-Бера показала, що оптична густина розчинів триптофану у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої підпорядковується закономі Бугера-Ламберта-Бера у всьому діапазоні досліджених концентрацій від 0,2 до $4,0 \cdot 10^{-3}$ відсотка. Питомий показник поглинання при цьому в середньому складає $263 \pm 1,6$.

6. В результаті проведених досліджень розроблено методику кількісного визначення вмісту триптофану у таблетках з триптофаном, гліцином та сухим екстрактом піона методом прямої однохвильової абсорбційної спектрофотометрії з наступним розрахунком за методом стандарту.

7. За розробленою методикою було визначено вміст триптофану в експериментальній серії таблеток. Статистична обробка результатів аналізу показала, що середній вміст триптофану в одній таблетці становить $0,0999 \pm 0,000852$ г. Невизначеність середнього результату складає 0,85%.

8. Результати проведеного дослідження будуть використані для розробки МКЯ на таблетки з триптофаном, гліцином та сухим екстрактом піону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Технологія виробництва триптофану. https://otherreferats.allbest.ru/chemistry/01173300_0.html
2. Триптофан – Вікіпедія <https://ru.m.wikipedia.org/wiki/Триптофан>
3. Амінокислота Триптофан: у яких продуктах міститься <https://assol.kiev.ua/?p=29109>
4. Триптофан, інструкція, застосування препарату <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20898>
5. Триптофан https://neuroexpert-org.translate.google/wiki/tryptofan-tryptophan/?_x_tr_sl=pl&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru
6. Триптофан- що за амінокислота і де вона міститься <https://fitomarket.com.ua/ua/fitoblog/triptofan-cho-za-aminokislota-i-gde-ona-soderzhitsja>
7. L-триптофан-застосування та показання <https://shop.evalar.ru/encyclopedia/item/l-triptofan/>
8. Триптофан- незамінна амінокислота <https://medfond.com/korysni-produkty/triptofan.html>
9. <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B14178%5D>
10. Аналоги та замінники препарату <https://medbrowse.com.ua/triptofan-analogi>
11. Триптофан <https://lekostyle.ua/catalog/l-triptofan.html>
12. Підбір оптимальних умов аналізу суміші триптофану методом високо-ефективної рідинної хроматографії <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133170>
13. Високоєфективна рідинна хроматографія https://uk.m.wikipedia.org/wiki/Високоєфективна_рідинна_хроматографія
14. Що таке високоєфективна рідинна хроматографія https://www.wiki.uk-ua.nina.az/Високоєфективна_рідинна_хроматографія.html

15. УФ- детектори https://wiki5.ru/wiki/UV_detectors
16. Триптофан для гарного настрою і самопочуття
<https://blog.biotus.ua/uk/blog/l-triptofan-dlya-khoroshego-nastroeniya-i-samochuvstviya.html>
17. Екстракт готу кола <https://liki24.com/uk/p/gotu-kola-ekstrakt-tabl-025-g-80/>
18. Меліси екстракт сухий <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=21819>
19. Екстракт півонії для жінок
https://www.google.com.ua/search?q=екстракт+пиона+для+женщин&client=safari&hl=ru-ua&biw=375&bih=635&ei=75ljY4bsKunGrgT8_rGABA&oq=екстракты+пиона+&gs_lp=EhNtb2JpbGUtZ3dzLXdpei1zZXJwAEB-AEBKgIIBDIIIEAAYFhgeGA8yBhAAGBYYHjIGEAAAYFhgeMgYQABgWGB4yBhAAGBYYHjIGEAAAYFhgeMgYQABgWGB4yBhAAGBYYHsICBRAPGKABwgICECnCAgYQKRgWGB7CAgUQKRiABMICBxApGKABGArCAgQQABhDwgIEEC4YQ8ICBRAAGIAEwgIEEC4YgAQY1ALCAgsQLhjHARjRAXiABMICBRAuGIAEqAIPSKIEUJYQWJ80cAF4AMgBAJABAjgB1AGgAaILqgEGMTUuMC4x4gMEIEEYAYgGAQ&scient=mobile-gws-wiz-serp
20. Півонії настойка, інструкція, застосування
<https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=3261>
21. Настойка півонії інструкція із застосування, відгуки, ціна, протипоказання
<https://www.gdp3podolsk.ru/blog/nastojka-piona-instrukcija-po-primeneniju-otzyvy>
22. Лікувальні властивості півоній <https://peony.com.ua/likuvalni-vlastivosti-pivoniy/>
23. Методи аналізу амінокислот <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/downloads/metodichki/dyomshina-aminoacid-analys-metod2005.pdf>
24. Рідкісної хроматографії ВЕРХ. Особливості використання методу високоефективної рідинної хроматографії у фармацевтиці.

<https://goaravetisyan.ru/uk/zhidkostnoi-hromatografii-vezhh-osobnosti-ispolzovaniya-metoda/>

25. Триптофан визначення методом <https://chem21.info/info/574288/>
26. Спектрофотометричне визначення концентрації <http://mobilab.cv.ua/?p=81>
27. Якісні реакції на амінокислоти – біохімічні <https://lifelib.info/biochemistry/laboratory/3.html>
28. Ксантопротеїнова реакція на ароматичні амінокислоти <https://studfile.net/preview/9364692/page:4/>
29. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
30. Кнунянц И. Л. Химическая энциклопедия. — М.: Большая российская энциклопедия, 2012. — Т. 4. — С. 334—335. — 639 с. — ISBN 5-85270-092-4.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
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

Аліни МАТВІЄНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка методики кількісного визначення триптофану в таблетках з рослинними екстрактами», керівник кваліфікаційної роботи: Володимир ГРУДЬКО, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від “01” листопада _____ 2022 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: триптофан, загальна характеристика та методи аналізу; шляхи отримання, сучасні методи аналізу та фармакологічні властивості триптофану.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо фізико-хімічних властивостей та методів аналізу, характерних для триптофану; узагальнити дані наукової літератури щодо способів синтезу, фармацевтичних та фармакологічних властивостей триптофану; вивчити спектральні характеристики розчинів триптофану, підібрати аналітичну смугу вбирання; визначити границі підпорядкування світлопоглинання розчинів закону Бугера-Ламберта-Бера; вивчити вплив допоміжних речовин, на спектральні характеристики розчинів, розробити методику кількісного визначення триптофану у складі таблеток.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): 4 таблиці, 7 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Володимир ГРУДЬКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	24.08.2022	24.08.2022
2	Володимир ГРУДЬКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	26.09.2022	26.09.2022
3	Володимир ГРУДЬКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	17.10.2022	17.10.2022

7. Дата видачі завдання: 24 серпня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Узагальнення літературних джерел щодо методів добування, аналізу, фармакологічної активності та застосування у медицині триптофану. Написання огляду літератури	Вересень 2022	виконано
2	Дослідження спектральних характеристик триптофану і водорозчинних компонентів екстракту піону, вибір аналітичної смуги вбирання	Жовтень 2022	виконано
3	Здійснення експериментальної частини, написання 3 розділу	Листопад 2022	виконано
4	Написання висновків та оформлення кваліфікаційної роботи	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Аліна МАТВІЄНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Володимир ГРУДЬКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій 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
2.	Матвієнко Аліна Андріївна	Розробка методики кількісного визначення триптофану в таблетках з рослинними екстрактами	Development of method for quantitative determination of tryptophan in the tablets with plant extracts	доц. Грудько В.О.	доц. Сич І. А.

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

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока



ВИСНОВОК

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

№ 111034 від «4» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Матвієнко Аліни Андріївни, 3 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методики кількісного визначення триптофану в таблетках з рослинними екстрактами / Development of method for quantitative determination of tryptophan in the tablets with plant extracts», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

17%

ВІДГУК

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

Аліни МАТВІЄНКО

на тему: «Розробка методики кількісного визначення триптофану в таблетках з рослинними екстрактами»

Актуальність теми. В умовах сучасного ритму життя, все більше людей різного віку скаржаться на постійний стрес та перенавантаження. Щоб уникнути негативних наслідків стресу, на фармацевтичному ринку існують седативні та заспокійливі лікарські засоби, але їх арсенал недостатній. Тому розробка нових препаратів цього ряду і методик їх аналізу є актуальною темою даної кваліфікаційної роботи.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Отримані результати дослідження будуть використані при розробці МКЯ на таблетки з триптофаном, гліцином та екстрактом піону.

Оцінка роботи. Робота виконана на сучасному рівні. Використані здобувачем вищої освіти методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам. Об'єм експериментальних досліджень та аналіз отриманих даних дозволили Аліні МАТВІЄНКО вирішити всі поставлені перед нею задачі. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки сформульовані коректно і цілком логічно витікають зі змісту роботи.

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

Науковий керівник _____ Володимир ГРУДЬКО

07 грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Аліни МАТВИЄНКО

на тему: «Розробка методики кількісного визначення триптофану в таб-
летках з рослинними екстрактами»

Актуальність теми. Розробка нових лікарських засобів, удосконалення існуючих препаратів є актуальною тематикою. Дана кваліфікаційна робота висвітлює міжкафедральну роботу, а саме результати розробки методики кількісного визначення триптофану у складі таблеток з екстрактом піону та гліцином, що буде використано для подальшої розробки МКЯ на препарат при впровадженні у виробництво.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних теоретичних підходів до аналізу сучасної наукової літератури та сучасних методів аналізу для проведення експериментальних досліджень для досліджуваної речовини.

Пропозиції автора по темі дослідження. Аліна Матвієнко здійснила огляд літератури щодо загальної характеристики триптофану, і запропонувала використати пряму спектрофотометрію для кількісного визначення триптофану у складі таблеток.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Розроблена методика кількісного визначення триптофану буде використана при складанні МКЯ на аналізовані таблетки.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає.

Загальний висновок і оцінка роботи. Об'єм проведених теоретичних та експериментальних досліджень, а також сучасні методи, що застосовуються для контролю якості АФІ дозволили Аліні МАТВИЄНКО вирішити всі поставлені перед нею завдання. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт магістерського ступеня. Кваліфікаційна робота Аліни МАТВИЄНКО може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент

доцент Ірина СИЧ

14 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 Аліни МАТВІЄНКО, студентки факультету медико-фармацевтичних технологій на тему: «Розробка методики кількісного визначення триптофану в таблетках з рослинними екстрактами», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Володимир ГРУДЬКО.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Аліни МАТВІЄНКО до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.



(піліс)

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Секретар

канд. фарм. наук, доц.



Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аліна МАТВИЄНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка методики кількісного визначення триптофану в таблетках з рослинними екстрактами»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна МАТВИЄНКО виконала роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявила високий рівень теоретичної підготовки. Протягом експериментальних досліджень продемонструвала якісні практичні навички з виконання спектрофотометричного методу аналізу. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки сформульовані коректно і цілком логічно витікають зі змісту роботи. Кваліфікаційна робота Аліни МАТВИЄНКО може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

07 грудня 2022 року

Володимир ГРУДЬКО

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна МАТВИЄНКО 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

«08» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Олег ШПИЧАК/