

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ**
ЯКОСТІ ІЗОНІАЗИДУ В ТАБЛЕТКАХ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(4.10д)-03
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія САВЕЛЬЄВА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор
Людмила СИДОРЕНКО

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

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел та додатку. У першому розділі узагальнено літературні данні щодо існуючої на сьогодні проблеми із захворювання на туберкульоз та шляхи її вирішення, способи фармакологічної корекції цього захворювання. У другому розділі наведено можливі методи ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду у субстанції та лікарських формах. У третьому розділі проведено порівняльний аналіз методик ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду в таблетках згідно з монографіями різних фармакопей та визначені витрати на проведення фармакопейного аналізу ізоніазиду в таблетках.

Основний зміст роботи викладений на 44 сторінках машинописного тексту, що містить 5 таблиць, 4 рисунки, 21 схему, 62 використаних літературних джерела та додатки.

Ключові слова: ізоніазид, таблетки, ідентифікація, кількісний аналіз.

ANNOTATION

The qualification work consists of an introduction, three sections, conclusions, a list of used literary sources, and an appendix. The first chapter summarizes literature data on the current problem of tuberculosis and ways to solve it, methods of pharmacological correction of this disease. The second chapter provides possible methods of identification and quantification of isoniazid in substance and dosage forms. In the third chapter, a comparative analysis of the methods of identification and quantification of isoniazid in tablets according to the monographs of various pharmacopeias was carried out, and the costs of carrying out a pharmacopoeia analysis of isoniazid in tablets were determined.

The main content of the work is presented on 44 pages of typewritten text, it includes 5 tables, 4 figures, 21 schemes, 62 used literature sources and appendices.

Key words: isoniazid, tablets, identification, quantitative analysis.

ЗМІСТ	Стор.
Вступ	4
Розділ I. Туберкульоз: причини, симптоми, діагностика та лікування. Фармакологічні властивості таблеток ізоніазиду	6
1.1. Туберкульоз – глобальна проблема людства	6
1.2. Туберкульоз – причини виникнення, поширення захворювання, клінічні симптоми та діагностика	9
1.3. Засоби, що використовуються для фармакологічної корекції туберкульозу, та схеми лікування	10
1.4. Фармакологічні властивості таблеток ізоніазиду	13
Висновки до розділу I	16
Розділ II. Характеристика активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду – метаболізм, синтез, методи аналізу	17
2.1. Механізм дії, метаболізм і способи одержання ізоніазиду	17
2.2. Методи ідентифікації ізоніазиду	20
2.3. Методи кількісного визначення ізоніазиду	26
Висновки до розділу II	32
Розділ III. Порівняння фармакопейних методів аналізу активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду	33
3.1. Порівняльний аналіз фармакопейних методів аналізу	33
3.2. Визначення витрат на фармакопейний аналіз ізоніазиду в таблетках згідно Державної фармакопеї України та Британської фармакопеї	40
Висновки до розділу III	43
Висновки	44
Список використаних джерел	45
Додатки	51

ВСТУП

Актуальність теми. Ще в 1993 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила туберкульоз «глобальною загрозою для здоров'я» населення усього світу та внесла його до переліку 10-ти найбільш смертельних хвороб. Кількість нових захворювань на туберкульоз почала зменшуватись у 2002 р., загалом захворюваність на туберкульоз знижувалася приблизно на 2 % на рік. Однак пандемія коронавірусної хвороби, що розпочалася у 2019 р., змінила багаторічний глобальний прогрес у боротьбі з туберкульозом і вперше за більш ніж десятиліття летальність від туберкульозу почала знову зростати. Крім того, повномасштабна військова агресія Росії проти України додала ризиків поширення багатьох інфекційних захворювань, у т.ч туберкульозу. Скупчення людей в сирих укриттях, недостатнє харчування, стреси – лише кілька з факторів, які можуть спровокувати поширення туберкульозу. У зв'язку з актуальністю такої загрози використання ефективних лікарських засобів є дуже важливим аспектом лікування і профілактики туберкульозу. Тому вивчення існуючих і можливих методів контролю якості відомих протитуберкульозних засобів є актуальним.

Мета дослідження. Метою роботи є проведення порівняльного аналізу фармакопейних методів аналізу активного фармацевтичного інгредієнта, що включені до монографії «Ізоніазид таблетки» різних фармакопей та визначення витрат на його проведення.

Завдання дослідження. Для досягнення визначеної мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Розглянути літературні дані щодо існуючої на сьогодні проблеми із захворювання на туберкульоз та шляхи її вирішення, способи фармакологічної корекції цього захворювання.

2. Розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, фармакологічних властивостей ізоніазиду та можливих методів його

аналізу у субстанції та лікарських формах (таблетки, розчин для ін'єкцій, розчин для внутрішнього застосування).

3. Провести порівняльний аналіз методик ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду в таблетках відповідно до вимог Державної фармакопеї України, Британської, Американської та Японської фармакопей.

4. Провести розрахунок витрат на проведення фармакопейного аналізу ізоніазиду в таблетках.

Об'єкт дослідження. У якості об'єкту дослідження були обрані таблетки ізоніазиду, які широко застосовуються для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій та профілактики туберкульозу у контактних в осіб.

Предмет дослідження. Аналіз монографії «Ізоніазид таблетки», яка включена до Державної фармакопеї України, Британської, Американської та Японської фармакопей.

Методи дослідження. Порівняльний аналіз, визначення витрат на проведення хімічного експерименту за методиками різних фармакопей.

Практичне значення отриманих результатів. Результати порівняльного аналізу методів дослідження активного фармацевтичного інгредієнта в таблетках ізоніазиду та визначення витрат на проведення хімічного експерименту можуть бути використані для впровадження нових методик контролю якості у національну частину Державної фармакопеї України.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді тез на ХХІХ Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-21 квітня 2023 р.).

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаної літератури, який включає 62 джерела, з яких 34 кирилицею і 28 латиницею, та додатків. Основний зміст роботи викладений на 44 сторінках машинописного тексту, що містить 21 схему, 4 рисунки і 5 таблиць.

РОЗДІЛ І

ТУБЕРКУЛЬОЗ: ПРИЧИНИ, СИМПТОМИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ (Огляд літератури)

1.1. Туберкульоз – глобальна проблема людства

У 1993 році ВООЗ визнала туберкульоз глобальною надзвичайною проблемою, а 24 березня – визначила Всесвітнім днем боротьби із захворюванням на туберкульоз. Хвороба залишається однією з найбільш смертоносних інфекцій у світі – щороку реєструють близько 10 млн нових захворювань на туберкульоз, серед яких близько 10% це діти, 1,8 млн осіб помирає [1-5]. Це надзвичайно актуально в контексті пандемії COVID-19, яка піддає ризику прогрес боротьби з туберкульозом та забезпечення рівного доступу до профілактики та догляду.

Сьогодні епідемія туберкульозу в Україні, що була оголошена ще в 1995 році, невпинно прогресує і залишається загрозливою медико-соціальною проблемою [6, 7]. Туберкульоз станом на сьогодні є захворюванням, що займає перше місце в структурі смертності людей від інфекційної патології.

За даними Центру громадського здоров'я [8], в Україні за 2022 рік кількість уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз, включно з його рецидивами, становила 18 510 випадків, або 45,1 на 100 000 населення, що на 2,5% більше показника 2021 року (18 241, або 44,0 на 100 000 населення) (рис. 1.1).

Захворюваність на туберкульоз серед дітей віком до 14 років залишилася на рівні 2021 року – 7,4 на 100 000 дитячого населення (450 випадків). Показник захворюваності на туберкульоз серед підлітків зменшився на 17,6% – із 12,5 до 10,3 на 100 000 осіб віком 15-17 років включно (127 випадків).

Захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні з хворобою, зумовленою вірусом імунодефіциту людини, порівняно з 2021 роком зменшилася з 6,5 до 6,1 на 100 000 населення (2 490 випадків).

Захворюваність на туберкульоз серед працівників закладів охорони здоров'я України 2022 року зменшилася до 148 осіб (у 2021 році 152 випадки).



Рис. 1.1. Захворюваність на активний туберкульоз в Україні за 2022 р. [8].

У травні 2014 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я (м. Женева, Швейцарія) схвалила нову Глобальну стратегію «Покласти край туберкульозу» на період 2016-2035 рр., мета якої – подолати перешкоди в боротьбі з туберкульозом, мультирезистентним туберкульозом і ко-інфікуванням ВІЛ/ туберкульоз [9]. Головним завданням Стратегії є звільнення світу від туберкульозу із досягненням нульового рівня захворюваності, смертності та страждань від цієї недуги. Питання протидії туберкульозу в Україні є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань [10-13]. Особливо загрозливим є

несвоєчасне звернення хворих по медичну допомогу, пізні виявлення і поєднаних форм ВІЛ/туберкульоз, що зумовлює високий рівень смертності і є результатом відсутності комплексного підходу до поєднання профілактичних та лікувальних програм на державному і регіональному рівнях в єдину ефективну систему протидії.

Цільовими показниками для досягнення мети в рамках нової Стратегії є зменшення рівня захворюваності на туберкульоз нижче десяти випадків на 100 000 населення, а також зменшення кількості смертей від туберкульозу і зниження показника захворюваності на туберкульоз порівняно з 2015 р. (Рис. 1.2).

ЛІКВІДАЦІЯ ТБ ДО 2030 Р. ОЗНАЧАЄ:



СТРАТЕГІЯ ВООЗ ІЗ ЛІКВІДАЦІЇ ТБ – ЦЕ ПИТАННЯ ПОРЯТУНКУ ЖИТТІВ, БОРОТЬБИ З БІДНІСТЮ І НЕРІВНІСТЮ

Рис. 1.2. Стратегія ВООЗ з ліквідації туберкульозу до 2030 р. [9].

26 вересня 2018 р. у Нью-Йорку відбулася перша в історії Нарада високого рівня Генасамблеї ООН під назвою «Об'єднані для викорінення туберкульозу: заходи реагування на глобальну епідемію». Підсумком Наради високого рівня стало ухвалення главами держав масштабної політичної декларації про туберкульоз, яка сприятиме посиленню заходів щодо ліквідації недуги і нарощуванню інвестицій в цій сфері, а також порятунку мільйонів життів [14].

1.2. Туберкульоз – причини виникнення, поширення захворювання, клінічні симптоми та діагностика

Туберкульоз – це інфекційна хвороба, що викликається кислотостійкими мікобактеріями туберкульозу (бактеріями комплексу *Mycobacterium tuberculosis* – *M. tuberculosis*, *M. bovis* і *M. africanum*) [3, 15-18]. Найбільш поширеним є туберкульоз легень, але хвороба може вражати й інші органи та системи організму (плевру, лімфатичні вузли, сечостатеву систему, кістки і суглоби, центральну нервову систему, травну систему та ін.), крім волосся та нігтів.

Передається туберкульоз від людини, яка має відкриту форму захворювання з активним бактеріовиділенням до іншої людини повітряно-крапельним шляхом під час кашлю, розмови, чхання [2, 4]. Ризик інфікування залежить від тривалості та інтенсивності контакту та від кількості бактерій, які вдихає здорова людина. Вірогідність розвинення хвороби після контакту з мікобактеріями туберкульозу складає приблизно 10%. До груп підвищеного ризику захворювання на туберкульоз належать [3, 15, 18]:

1. ВІЛ-інфіковані особи.
2. Особи, які контактують з хворими на туберкульоз.
3. Особи із захворюваннями, що призводять до послаблення імунітету.
4. Курці, особи, що зловживають алкоголем чи вживають наркотики.
5. Іммігранти та біженці з регіонів з високою захворюваністю на туберкульоз.
6. Особи, що перебувають за межею бідності, безробітні.
7. Особи без визначеного місця проживання.
8. Пацієнти психіатричних закладів.
9. Затримані та особи, які перебувають в ізоляторах тимчасового тримання, утримуються або звільнились з установ виконання покарань, а також особи, щодо яких встановлено адміністративний нагляд.
10. Працівники пенітенціарних установ, психіатричних закладів та працівники закладів охорони здоров'я, які мають часті контакти з хворими на туберкульоз особами, проводять відповідні дослідження та аналізи.

Клінічні симптоми та прояви легеневого туберкульозу [15, 18]:

1. Початок захворювання: як правило поступовий протягом кількох тижнів, інколи – місяців.
2. Загальноінтоксикаційний синдром: зниження працездатності, загальна втомлюваність.
3. Підвищення температура тіла: як правило незначний підйом температури тіла до 37-37,2 °С, при важких формах – виражена лихоманка.
4. Підвищена пітливість вночі: характерно.
5. Зниження маси тіла без «визначеної» причини: характерно.
6. Кашель: триває понад 2 тижні, періодичний, як правило з мокротинням.
7. Задишка (утруднене та прискорене дихання): з'являється при фізичному навантаженні. Виражена задишка спостерігається при важких поширених формах туберкульозу із значним враженням легеневої тканини.
8. Кровохаркання: спостерігається при важких поширених формах туберкульозу із значним враженням легеневої тканини.

Діагностика туберкульозу включає загальноклінічні, мікробіологічні та радіологічні дослідження [3]. Для визначенні локалізації патологічного процесу використовують методи візуалізації – ультразвукове дослідження, рентгенографію, магнітно-резонансну та/або комп'ютерну томографію. Мікробіологічні дослідження мокротиння або матеріалу отриманого в результаті хірургічної біопсії застосовують для ідентифікації збудника та підтвердження захворювання на туберкульоз. При мікробіологічному дослідженні обов'язково визначають чутливість мікобактерій туберкульозу до лікарських засобів, які застосовуються для лікування.

1.3. Засоби, що використовуються для фармакологічної корекції туберкульозу, та схеми лікування

Туберкульоз – виліковне захворювання, успіх лікування якого залежить від вчасно розпочатого прийому ефективних лікарських засобів та самодис-

ципліни пацієнта у дотриманні всіх рекомендацій лікаря та регулярному прийомі ліків.

Протитуберкульозні препарати – це хіміотерапевтичні антибактеріальні препарати, які пригнічують розмноження й розвиток мікобактерій туберкульозу (туберкулостатична дія) або спричиняють їх загибель (туберкулоцидна дія) [19].

Усі протитуберкульозні лікарські засоби за показаннями до їх призначення поділяють на [18, 20-22]:

1) базисні препарати (першого ряду) призначають хворим на вперше виявлений туберкульоз та рецидиви захворювання, які виділяють чутливі *Micobacterium tuberculosis* (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол, стрептоміцин).

2) препарати другого ряду (резервні) використовують тільки в індивідуалізованих схемах хіміотерапії у хворих на туберкульоз, у яких визначають медикаментозну резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних засобів I ряду (рифабутин, рифапентин, етіонамід, капреоміцин, циклосерин, пара-аміносаліцилова кислота, канаміцин, амікацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, лінезолід, клофазимін та ін.).

За активністю протитуберкульозні засоби поділяють на 3 групи: найбільш ефективні (ізоніазид, рифампіцин), помірно ефективні (стрептоміцин, канаміцин, амікацин, етамбутол, піразинамід, офлоксацин, ципрофлоксацин, етіонамід, протіонамід, капреоміцин, циклосерін), менш ефективні (пара-аміносаліцилова кислота, тіоацетазон) [20, 21].

Хіміотерапія – це основний компонент лікування туберкульозу, що полягає у застосуванні протитуберкульозних засобів. Основні принципи протитуберкульозної хіміотерапії [21, 22]:

– комбіноване застосування протитуберкульозних засобів (не менше 3), до яких мікобактерії туберкульозу чутливі і які приймають протягом тривалого часу (не менше 6 місяців); при цьому добову дозу кожного препарату, за окремими випадками, слід вводити в один прийом;

- застосування стандартних комбінацій протитуберкульозних засобів для лікування хворих з новими випадками та рецидивами захворювання;
- контроль за прийомом протитуберкульозних засобів з боку медичних працівників;
- недопустимість приєднання 1 протитуберкульозного засобу до режиму хіміотерапії, який призвів до невдачі лікування.

Основний курс протитуберкульозної хіміотерапії поділяють на два етапи. Перший етап (або інтенсивна фаза) – інтенсивне лікування, яке проводять для припинення розмноження мікобактерій туберкульозу і значного зменшення бактеріальної популяції в організмі хворого. Проведена терапія усуває гострі прояви хвороби, припиняє бактеріовиділення й у більшій частині хворих приводить до загоєння каверн у легенях.

Другий етап лікування (або підтримуюча фаза) – це підтримуюча терапія, яка проводиться з метою забезпечення стійкого клінічного ефекту та повного припинення розмноження мікобактерій у вогнищах ураження для попередження загострення процесу.

Загальна схема лікування вперше виявленого туберкульозу повинна включати в інтенсивній фазі ≥ 3 -х лікарських засобів, а в фазі продовження ≥ 2 -х лікарських засобів, до яких є ймовірно чутливими виявлені у хворого мікобактерії туберкульозу (табл. 1.1) [3, 4, 18, 21, 23-25].

Лікування резистентного до антимікобактеріальних препаратів туберкульозу здійснюють відповідно до стандарту медичної допомоги та клінічної настанови «Туберкульоз» [23-25]. Підбір схеми лікування залежить від результатів визначення чутливості виділених мікобактерій туберкульозу до лікарських засобів (резистентність до одного препарату або мультирезистентність) [18, 21, 24, 25]. Призначають ≥ 4 -х ймовірно ефективних протитуберкульозних засобів, а також піразинамід. Обирають лікарські засоби вибрані на основі дослідження чутливості з групи А (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) та з групи В (парентеральні капреоміцин, канаміцин, амікацин) і додатково ≥ 2 -х засобів з групи С (етіонамід, протіонамід, циклосерин, тери-

Дозування протитуберкульозних засобів першого ряду

Лікарський засіб	Дозування	
	Інтенсивна фаза (2 місяці)	Підтримуюча фаза (4 місяці)
Ізоніазид*	5 мг/кг/добу, макс. 300 мг/добу	5 мг/кг/добу або 10 мг/кг тричі на тиждень, макс. 900 мг/добу
Рифампіцин*	10 мг/кг/добу, макс. 600 мг/добу	10 мг/кг/добу або тричі на тиждень у тій самій дозі
Піразинамід	25 мг/кг/добу, зазвичай 1500-2000 мг/добу	не застосовують у фазі продовження
Етамбутол	15 мг/кг/добу, зазвичай 1000-12500 мг/добу	не застосовують у фазі продовження
Стрептоміцин	в/м 15 мг/кг/добу, зазвичай 1 г, макс. 120 г на весь курс	не застосовують у фазі продовження

*Ізоніазид і рифампіцин призначають зазвичай, у формі комбінованого засобу [22], який містить 100 або 150 мг ізоніазиду та 150 або 300 мг рифампіцину.

зидон, лінезолід, клофазимін). Якщо не можна вибрати рекомендовану кількість засобів груп А, В і С, тоді застосовуються засоби з групи D (ізоніазид у високій дозі та етамбутол, або бедаквілін і деламанід, або пара-аміносаліцилову кислоту, імipенем з циластином, меропенем, амоксицилін з клавулановою кислотою). Інтенсивна фаза лікування з парентеральним препаратом повинна тривати ≥ 8 місяців, а повний курс лікування – ≥ 20 місяців.

1.4. Фармакологічні властивості таблеток ізоніазиду

На українському ринку представлені [26, 27] монопрепарати, що містять ізоніазид (таблетки 100, 200 або 300 мг, сироп 100 мг/5 мл, ін'єкційний розчин 100 мг/мл) виробництва Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Мікро Лабс

Лімітед (Індія), ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", ТОВ "Юрія-Фарм" (Україна) та комбіновані засоби:

– Рифампіцин+Ізоніазид, таблетки по 150 мг/75 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Свізера Лабс Прайвет Лімітед, Люпін Лімітед, Індія);

– Рифампіцин+Ізоніазид, таблетки по 75 мг/50 мг Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Люпін Лімітед, Індія);

– Рифампіцин + Ізоніазид + Піразинамід + Етамбутолу Гідрохлорид, таблетки по 150 мг / 75 мг / 400 мг / 275 мг (Свізера Лабс Прайвет Лімітед, Люпін Лімітед, Індія);

– Рифампіцин + Ізоніазид + Піразинамід, таблетки по 75 мг /50 мг/150 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія);

– Рифампіцин+ Ізоніазид+ Етамбутолу Гідрохлорид, таблетки по 150 мг / 75 мг / 275 мг (Люпін Лімітед, Індія).

Ізоніазид таблетки 100 мг/200 мг/300 мг [26, 28]



Склад: 1 таблетка містить ізоніазиду (Isoniazid) 100 мг або 200 мг або 300 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, метилцелюлоза, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат або повідон, крохмаль кукурудзяний, кросповідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, білого або білого з кремовим відтінком кольору, із рисою та фаскою.

Фармакотерапевтична група.

Протитуберкульозні засоби. Код АТХ J04A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізоніазид-Дарниця інгібує ДНК-залежну РНК-полімеразу та гальмує синтез міколієвих кислот клітинної стінки мікобактерій туберкульозу. Лікарський засіб має високу бактеріостатичну активність проти мікобактерій туберкульозу, затримуючи їх ріст у концентрації 0,03 мкг/мл. Особливо активний щодо мікроорганізмів, що швидко розмножуються. Слабко впливає на збудників інших інфекційних захворювань.

Фармакокінетика. Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Час досягнення максимальної концентрації в крові (Т max) становить 1-4 години. Зв'язування з білками плазми становить до 10%. Об'єм розподілу – 0,56-0,76 л/кг. Туберкулостатична концентрація після прийому в разовій дозі зберігається протягом 6-24 годин. Широко розподіляється у тканинах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину, плевральний випіт, асцитичну рідину, шкіру, легені, мокротиння, слину, казеозні маси. Проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко.

Метаболізується в печінці шляхом ацетилювання. Швидкість ацетилювання генетично детермінована та зумовлена рівнем активності N-ацетилтрансферази. Залежно від швидкості ацетилювання хворих поділяють на «швидких» та «повільних» інактиваторів. У «швидких» інактиваторів період напіввиведення ізоніазиду становить 0,5-1,6 години, а кількість незміненої речовини, виділеної нирками, – менше 10% на добу. У «повільних» інактиваторів – відповідно 2-5 годин та понад 10% на добу.

Показання до застосування. У комбінації з 3-4 іншими протитуберкульозними засобами – для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій; як монотерапія – для лікування латентної туберкульозної інфекції; як монотерапія – для профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

Висновки до розділу I

Вивчено та узагальнено літературні джерела щодо існуючої проблеми із захворювання на туберкульоз, шляхи її вирішення. Визначені причини виникнення туберкульозу та фактори, що сприяють його поширенню, основні клінічні симптоми та способи діагностики захворювання, засоби, що використовуються для фармакологічної корекції туберкульозу, та схеми лікування, затверджені стандартом медичної допомоги «Туберкульоз».

РОЗДІЛ II

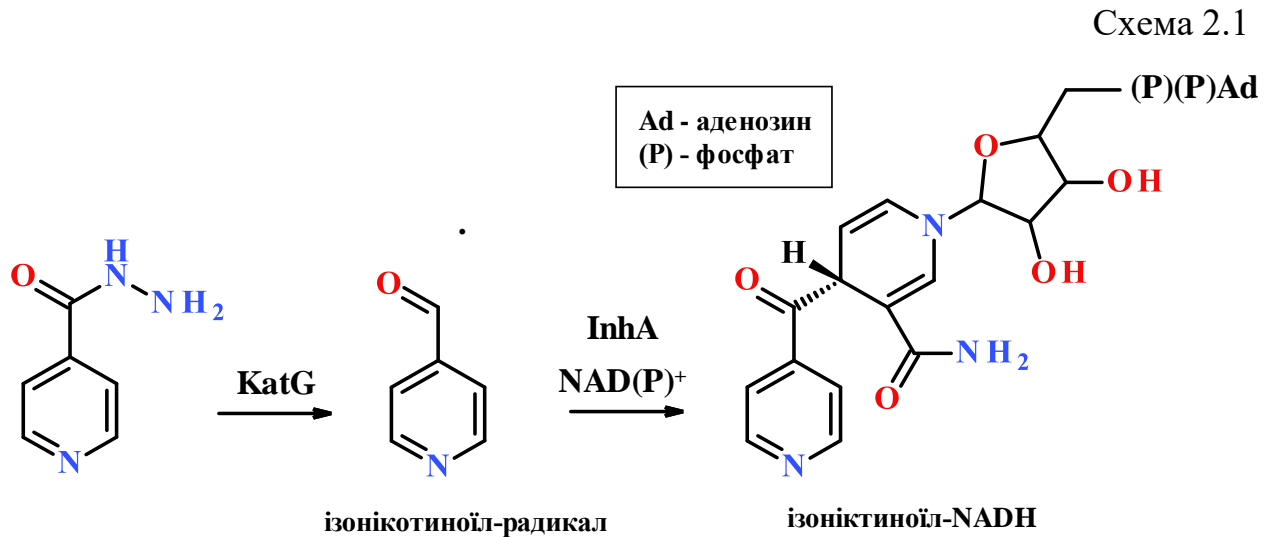
ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ – МЕТАБОЛІЗМ, СИНТЕЗ, МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Клінічне використання ізоніазиду почалося з 1952 р., після чого захворюваність і смертність від туберкульозу, значно знизилася, і він став основою лікування туберкульозу. У 1963 р. ізоніазид був рекомендований для застосування в якості монотерапії при активних формах туберкульозу у хворих на латентний туберкульоз, а також для профілактики. Ізоніазид є бактерицидним засобом, активним проти мікроорганізмів роду *Mycobacterium*, зокрема *M. tuberculosis*, *M. bovis* і *M. kansasii*. Це високоспецифічний засіб, малоефективний проти інших мікроорганізмів, що входить до національного переліку основних лікарських засобів [29] визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Ізоніазид застосовують для лікування всіх форм туберкульозу, але при монотерапії до нього швидко розвивається стійкість, через це його часто призначають в комбінації з рифампіцином, піразинамідом та етамбутолом, Ізоніазид також активний по відношенню до атипових мікобактерій *M. avium*, *M. kansasii* та *M. xenopi* [30]. Зазвичай його приймають перорально, але можна використовувати внутрішньом'язово.

2.1. Механізм дії, метаболізм і способи одержання ізоніазиду

Ізоніазид є пролікамі і повинен активуватися бактеріальною каталазою. Зокрема, активація пов'язана з відновленням мікобактеріального заліза KatG каталази-пероксидази гідразином та реакцією з киснем, що призводить до утворення ферментного комплексу з киснем [31, 32]. Після активації (схема 2.1) ізоніазид пригнічує синтез міколієвої кислоти, важливого компонента клітин-

ної стінки бактерій. У терапевтичних концентраціях ізоніазид має бактерицидну дію проти активно зростаючих внутрішньоклітинних і позаклітинних мікобактерій, по відношенню до повільно зростаючих мікобактерій діє бактериостатично.



Ізоніазид добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, однак може піддаватися значному метаболізму першого проходження. Абсорбція та біодоступність знижуються, при вживанні ізоніазиду разом з їжею. Практично не зв'язується з білками плазми. Від 50 % до 70 % ізоніазиду виводиться з сечею протягом 24 годин.

Основним шляхом метаболізму ізоніазиду є ацетилювання в печінці N-ацетилтрансферазою до N-ацетилізоніазиду (схема 2.2) [33-35]. Швидкість ацетилювання визначається генетично. Ацетилізоніазид далі гідролізується до ізонікотинової кислоти та ацетилгідразину, які виводяться із сечею. Ізонікотинова кислота кон'югується з гліцином. Ацетилгідразин далі метаболізується до діацетилгідразину та може бути перетворений печінковими мікросомальними ферментами в реактивний метаболіт (ймовірно гідразин), який, як вважається, відповідає за гепатотоксичність, спричинену ізоніазидом. З α -кетоглутаровою та пірвіноградною кислотами ізоніазид утворює нестабільні гідразони, але оскільки вони практично не виявляються в крові, вважається, що вони утворюються в сечовому міхурі.

Схема 2.2

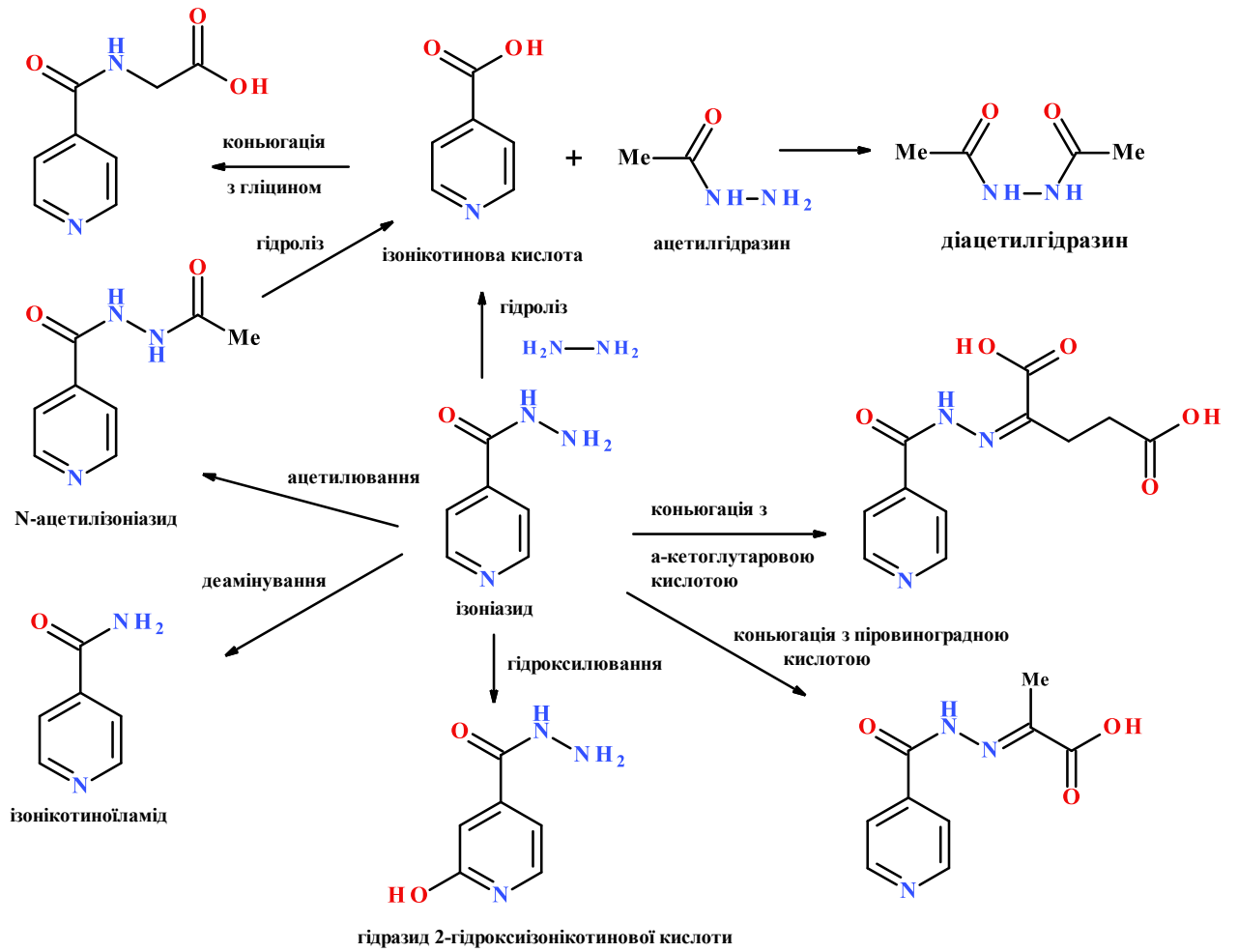
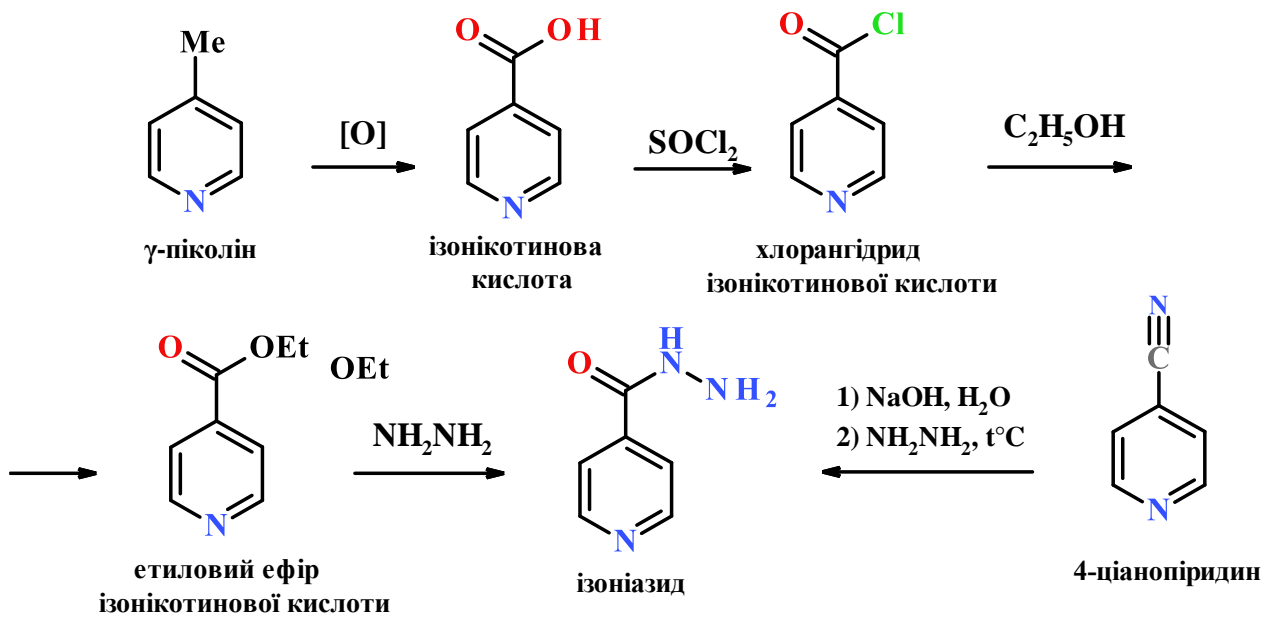


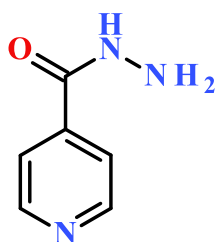
Схема 2.3



Ізоніазид вперше був синтезований у 1912 році. Вихідну сполуку – γ -піколін окиснюють до ізонікотинової кислоти, а далі через проміжні хлорангідрид та естер ізонікотинової кислоти цільовий гідразид отримують шляхом гідразинолізу (схема 2.3) [36]. Для отримання ізоніазиду також може бути використаний більш доступний 4-ціанопіридин [32, 37]:

2.2. Методи ідентифікації ізоніазиду

Ізоніазид (*Isoniazidum*)



$C_6H_7N_3O$

М.м. 137.1

піридин-4-карбогідразиду, гідразид ізонікотинової кислоти,
ізонікотиноїлгідразин

Властивості.

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі (96 %) [19, 38-43]. Константа дисоціації pK_a 1.8, 3.5, 10.8 (20°), коефіцієнт ліпофільності $\text{Log } P$ (октанол / вода pH 7.4) -1.1 [44], pH 5 % водного розчину від 6.0 до 8.0, температура плавлення від 170 °C до 174 °C [38, 39, 43, 44].

Хімічні властивості.

Ізоніазид проявляє амфотерні властивості, основні властивості обумовлені наявністю нітрогену піридинового циклу, а кислотні карбогідразидним угрупованням. Крім того, ізоніазид виявляє відновні властивості за рахунок гідразидної групи.

Методи ідентифікації.

Метод інфрачервоної спектроскопії пропонують застосовувати для аналізу ізоніазиду Державна фармакопея України, Європейська, Британська, Американська, Японська та Міжнародна фармакопеї [38-43]. Відповідно до

вимог субстанція має відповідати спектру ФСЗ ізоніазиду [38-40, 43] або проводять порівняння спектру досліджуваного зразка з еталонним спектром ізоніазиду, на обох спектрах повинні спостерігатися інтенсивності поглинання при однакових хвильових числах (рис. 2.1) [42]. Основні піки мають виявлятися при хвильових числах 1653, 1621, 1541, 992, 845, 676 cm^{-1} (в дисках з KBr) [43].

Instrument: Fourier Transform
Phase: Potassium bromide disc

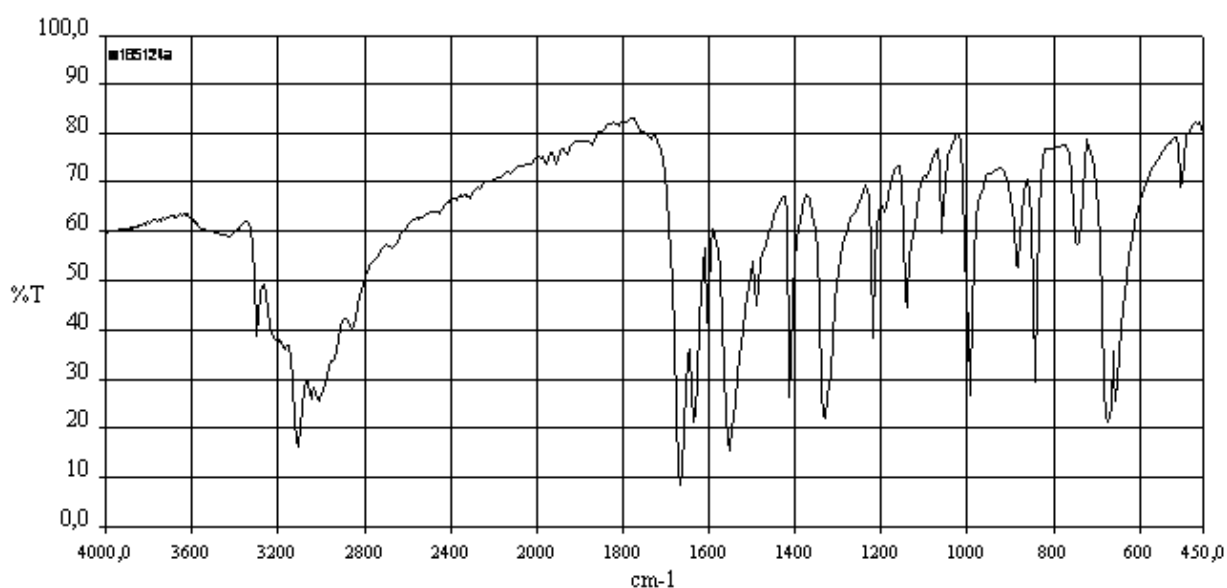


Рис. 2.1. Еталонний ІЧ-спектр поглинання ізоніазиду.

Ультрафіолетовий спектр поглинання 0,001% розчину досліджуваної субстанції ізоніазиду в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за вимогами Японської фармакопеї порівнюють з еталонним спектром поглинання, обидва спектри повинні демонструвати однакову інтенсивність поглинання при однакових довжинах хвиль (рис. 2.2) [42]. При дослідженні лікарських форм (таблетки, розчин для ін'єкцій, розчин для внутрішнього застосування) за вимогами Державної фармакопеї України та Американської фармакопеї порівнюють спектр досліджуваного зразка зі спектром ФСЗ ізоніазиду [41, 45], а згідно з вимогами Японської фармакопеї [42] на ультрафіолетовому спектрі поглинання повинен спостерігатися максимум світлопоглинання між 264 нм і 268 нм.

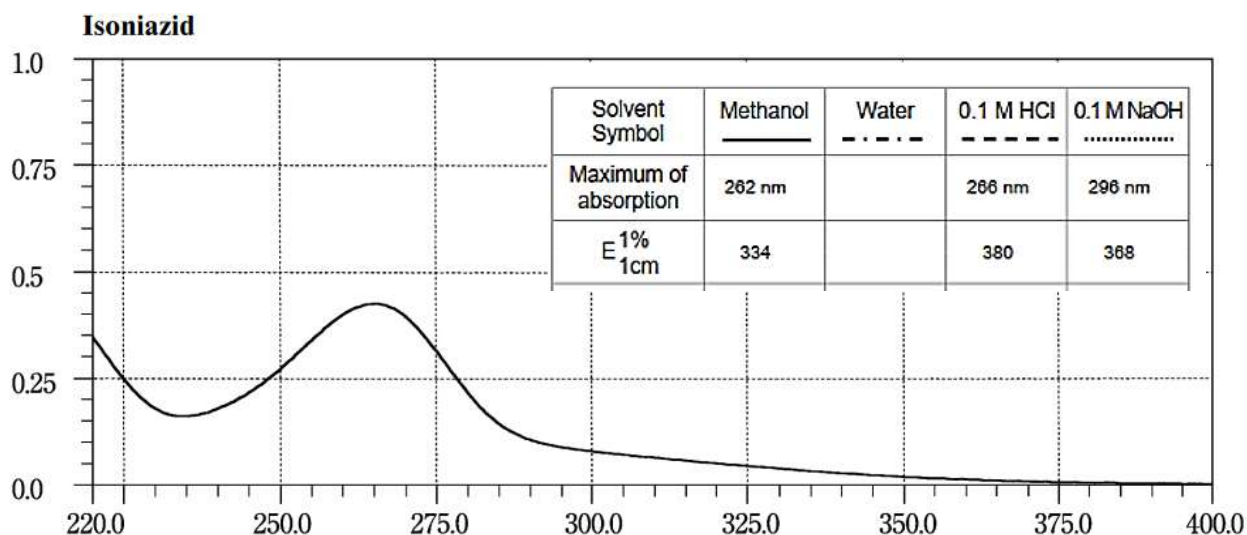


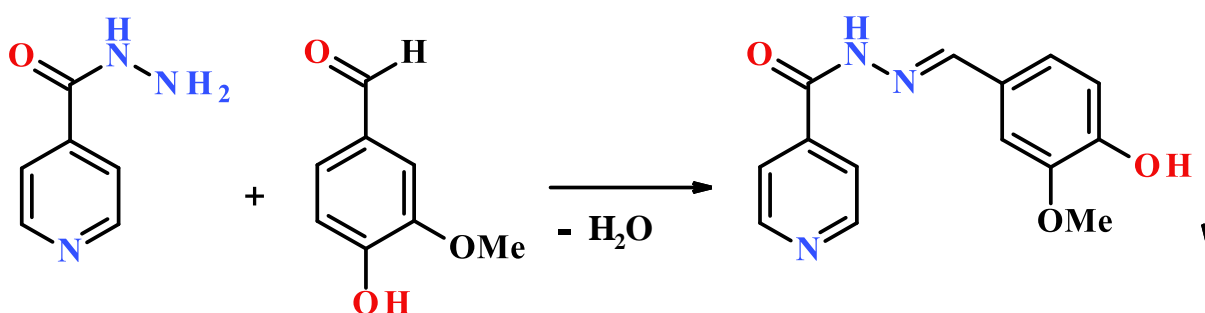
Рис. 2.2. Еталонний УФ-спектр поглинання ізоніазиду.

Для таблеток [46] та розчину для внутрішнього застосування [40] пропонується метод тонкошарової хроматографії в системі розчинників вода – ацетон – метанол – етилацетат (10:20:20:50), після перегляду в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння), відповідна їй за розміром.

Рідинна хроматографія використовується переважно в аналізі лікарських форм з ізоніазидом (таблетки, розчин для ін'єкцій, розчин для внутрішнього застосування) для ідентифікації та кількісного визначення [40-42].

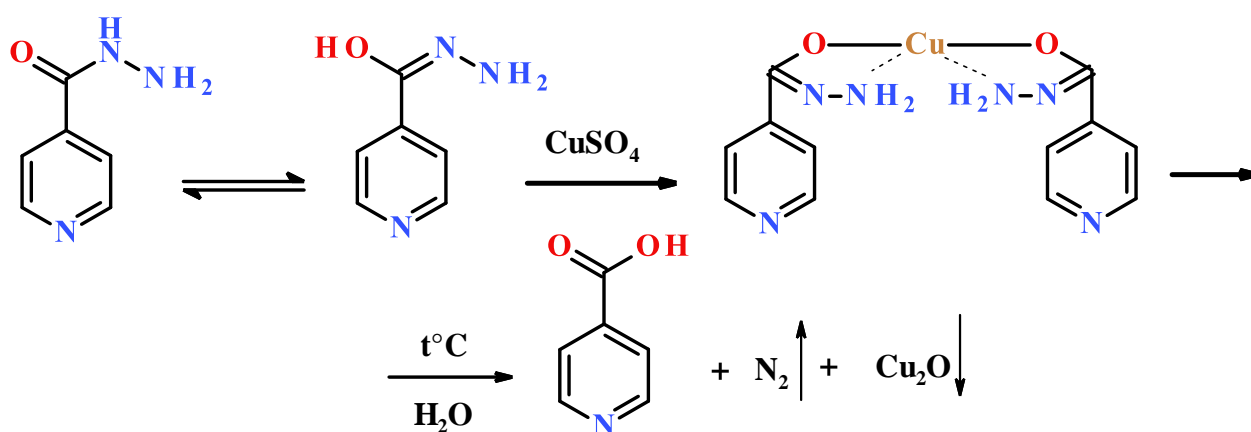
За рахунок гідразидної групи ізоніазид при взаємодії з ароматичним альдегідом ваніліном утворює жовтий осад гідразону, який має характерну температуру плавлення – 226-231 °С (схема 2.4) [33, 36, 38-40, 43, 46].

Схема 2.4



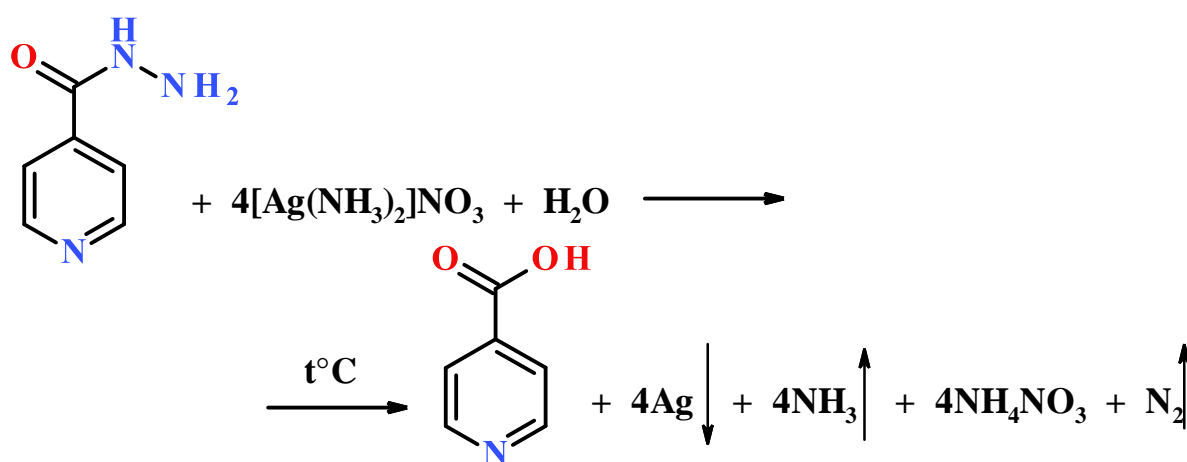
За рахунок утворення імідольної форми за карбогідразидною групою ізоніазид утворює комплексні солі з іонами купруму (II). При подальшому нагріванні відбувається окиснення гідразину і відновлення іонів купруму (II) – до оксиду купруму (I) [33, 36, 45-47]. З розчином купруму (II) сульфату утворюється блакитне забарвлення й осад; при нагріванні розчин і осад набувають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого кольору і спостерігається виділення бульбашок газу (схема 2.5).

Схема 2.5



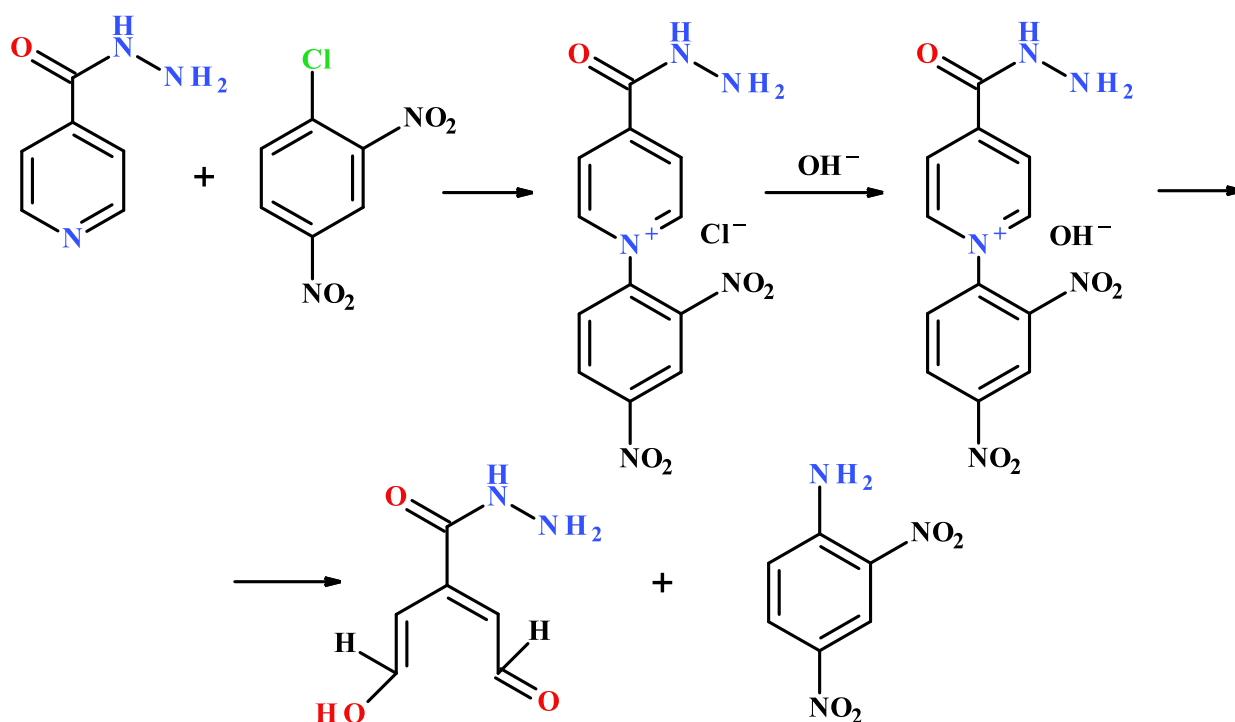
Відновні властивості гідразидної групи ізоніазиду [33, 36, 43, 45, 47] підтверджують при нагріванні з аміачним розчином аргентуму нітрату(схема 2.6). Ізоніазид утворює спочатку жовтуватий осад, потім – наліт металічного срібла на стінках пробірки.

Схема 2.6



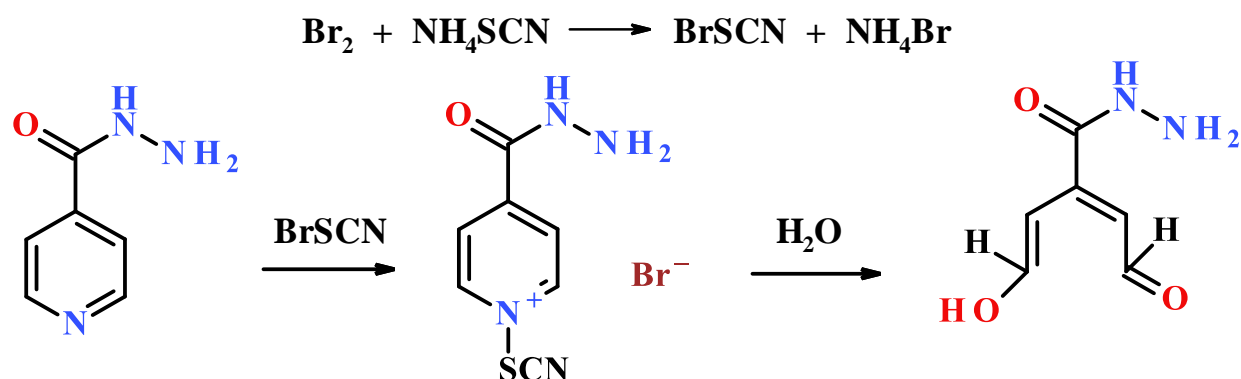
Реакцією з 2,4-динітрохлорбензолом визначають піридиновий цикл у структурі ізоніазиду [33, 36, 40, 43, 47], при кип'ятінні з утворюється жовте забарвлення, яке від додавання розчину натрію гідроксиду переходить у фіолетове, а потім в бурувато-червоне (схема 2.7).

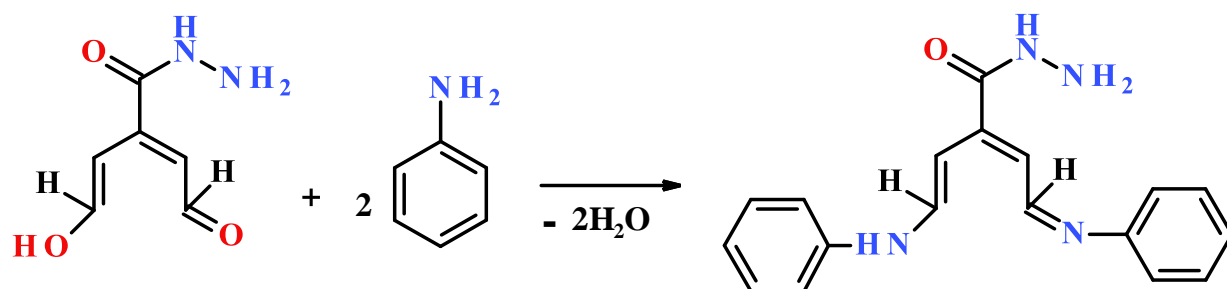
Схема 2.7



Розкриття піридинового циклу спостерігається при взаємодії з родан-бромідним реактивом [33, 36, 46], глутаконовий альдегід, що утворюється, конденсується з аніліном з утворенням основи Шиффа жовтого кольору (схема 2.8).

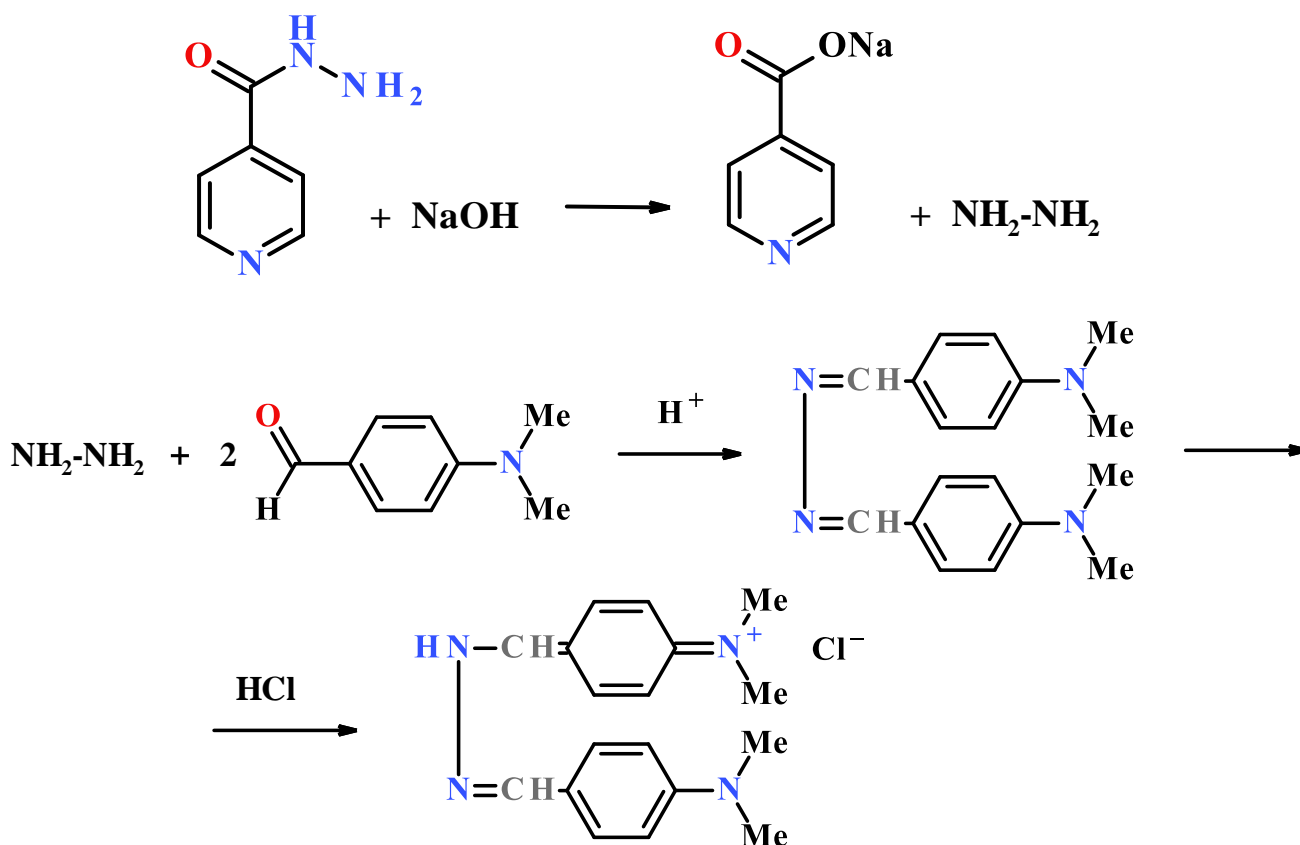
Схема 2.8





Після лужного гідролізу, залишок гідразину в структурі ізоніазиду можна ідентифікувати з *n*-диметиламінобензальдегідом [46, 47], в кислому середовищі з'являється жовто-оранжеве забарвлення (схема 2.9).

Схема 2.9



Ізоніазид з лужним розчином натрію нітропрусиду дає оранжеве забарвлення, яке при додаванні кислоти хлористоводневої розведеної переходить у вишневе, а при нагріванні з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину [43, 46], При нагріванні препарату з кристалічною лимонною кислотою

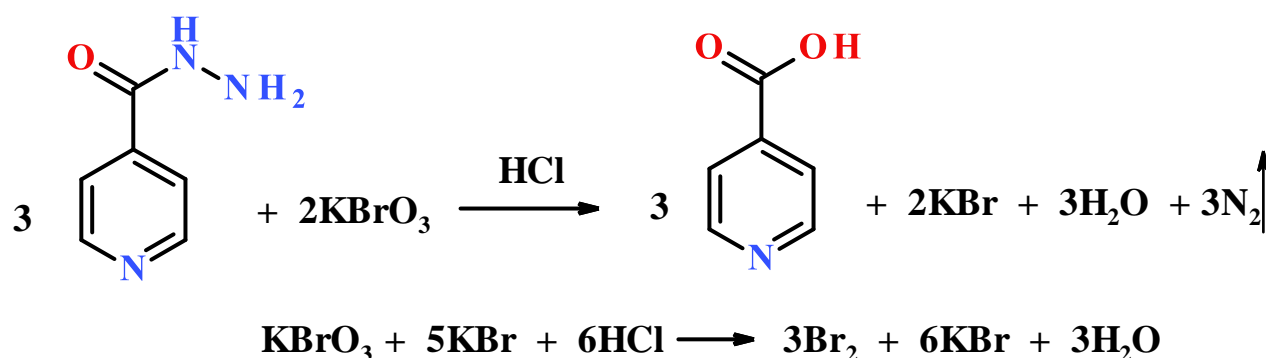
та оцтовим ангідридом виникає вишневе забарвлення. Як нітрогеновмісна основа ізоніазид утворює нерозчинні забарвлені комплексні сполуки із загальноалкалоїдними осадовими реактивами (наприклад, реактивами Люголя, Драгендорфа, Майєра, розчинами пікринової, фосфорно-молібденової, кремневольфрамової кислот, таніном та ін.) [46].

2.3. Методи кількісного визначення ізоніазиду

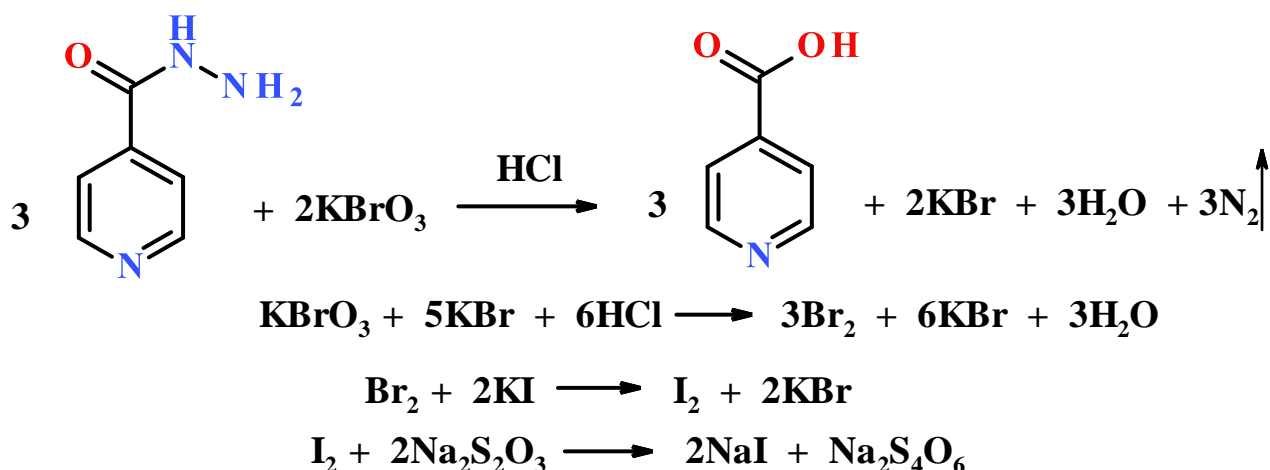
Наявність гідразидної групи в структурі ізоніазиду обумовлює використання в кількісному аналізі окисно-відновних методів – броматометрія, йодометрія та нітритометрія.

Згідно з вимогами Державної фармакопеї України, Європейської, Британської та Міжнародної фармакопей [36, 38-40, 43] вміст ізоніазиду визначають методом прямої броматометрії в кислому середовищі (схема 2.10), кінцеву точку титрування визначають з індикатором метиловий червоний або встановлюють потенціометрично [40].

Схема 2.10

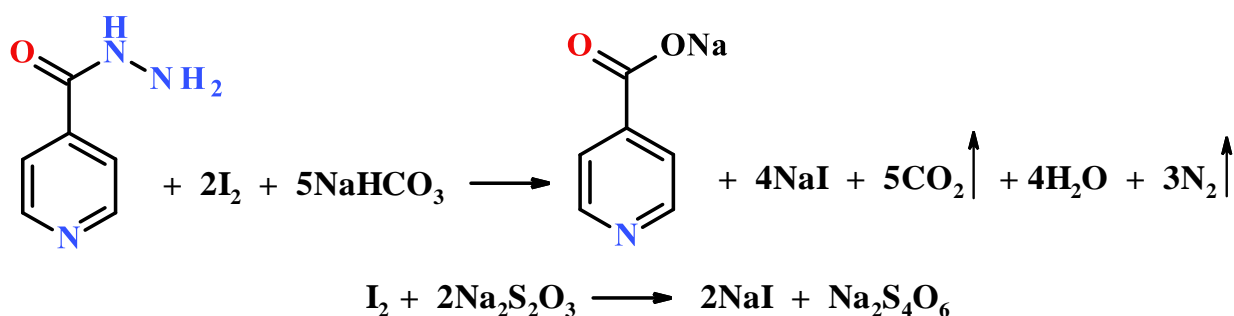


Для визначення вмісту ізоніазиду в розчині для ін'єкцій [40] пропонується також методика зворотної броматометрії, після додавання калію йодиду надлишок калію бромату відтитрують розчином натрію тіосульфату (схема 2.11), кінцеву точку титрування визначають з індикатором крохмаль, проводять контрольний дослід.



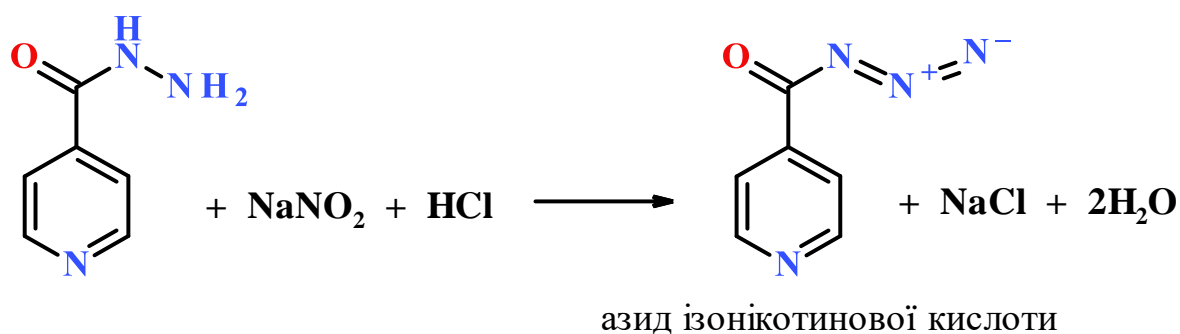
Зворотнє йодометричне титрування ізоніазиду проводять в присутності натрію гідрокарбонату (схема 2.12), кінцеву точку титрування визначають з індикатором крохмаль, проводять контрольний дослід [36, 47].

Схема 2.12



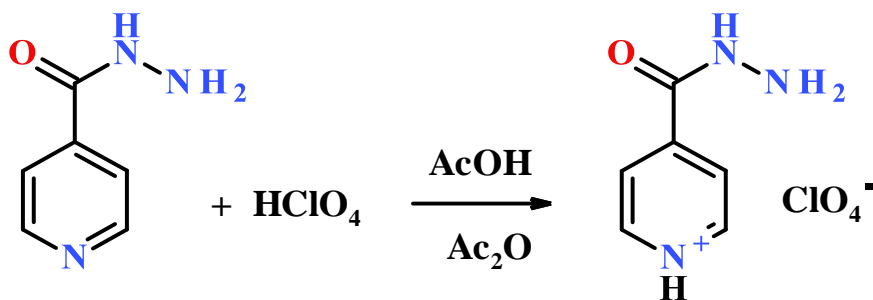
Американська фармакопея [41] пропонує визначати вміст ізоніазиду в розчині для внутрішнього застосування методом нітритометрії (схема 2.13), кінцеву точку титрування визначають потенціометрично.

Схема 2.13



Як речовину основного характеру, ізоніазид можна кількісно визначати і методом ацидиметрії в неводному середовищі безводної оцтової кислоти та оцтового ангідриду (схема 2.14) [42], кінцеву точку титрування визначають з індикатором нафтолбензеїн.

Схема 2.14

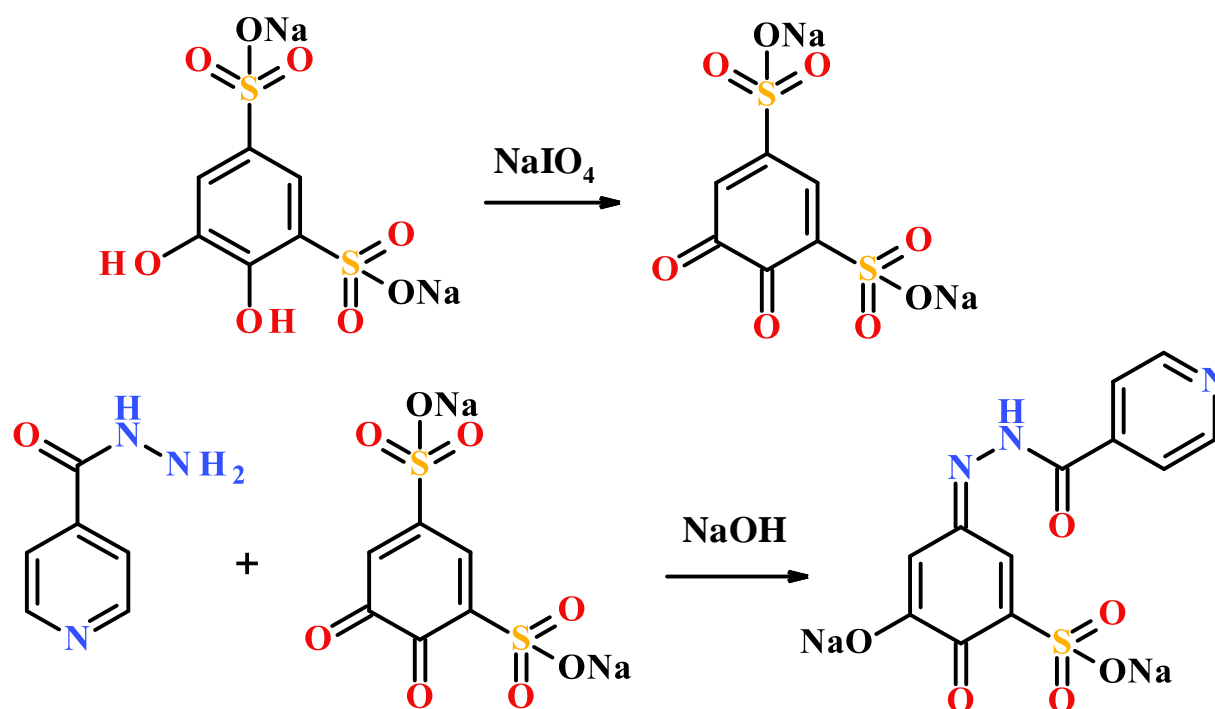


Для визначення ізоніазиду в таблетках Державна фармакопея України [45] наводить методику спектрофотометричного визначення методом стандарту.

Розроблено спектрофотометричне визначення ізоніазиду в присутності його гідрозонів в таблетках ізоніазиду [48]. Спосіб включає реакцію ізоніазиду з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноїном у присутності аміаку в етанольному середовищі. Забарвлений продукт має максимум поглинання за довжини хвилі 640 нм. Закон Бугера-Ламберта-Бера дотримується в діапазоні 1-14 мкг /мл.

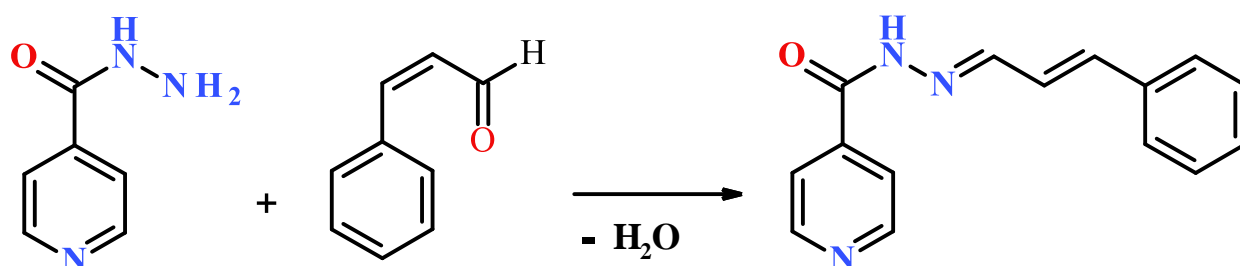
Інша методика спектрофотометричного визначення ізоніазиду базується на утворенні продукту конденсації зеленого кольору при взаємодії ізоніазиду з 6,7-дихлорхінолін-5,8-діоном у лужному водно-етанольному середовищі за довжини хвилі 645 нм [49]. Структуру продукту конденсації підтверджено даними ультрафіолетового та інфрачервоного аналізу, а метод пропонується для визначення стабільності ізоніазиду.

Запропоновано швидкий і чутливий спектрофотометричний метод визначення ізоніазиду в субстанції та лікарських формах на основі окиснення 4,5-дигідрокси-1,3-бензолдисульфонової кислоти перйодатом натрію з наступною конденсацією з ізоніазидом в лужному середовищі [50], оптичну густину забарвленого в червоний колір гідрозону визначали при 507 нм (схема 2. 15).



Також можна використовувати реакцію конденсації ізоніазиду з етанольним розчином *cis*-коричного альдегіду (схема 2.16) [51] або з етанольним розчином ваніліну в присутності хлористоводневої кислоти (див. схему 2. 4) [52] та іншими ароматичними альдегідами [53] з утворенням основи Шиффа жовтого кольору. Методики характеризуються чутливістю, швидкістю і простотою виконання, не потребують дорогого обладнання та реагентів.

Схема 2.16



Для спектрофотометричного визначення ізоніазиду запропоновано два нові реагенти епіхлоргідрин (схема 2.17) і 4-гідроксифенілхлорид (схема 2.18)

[54]. В основі методу лежить реакція нуклеофільного заміщення в лужному середовищі.

Схема 2.17

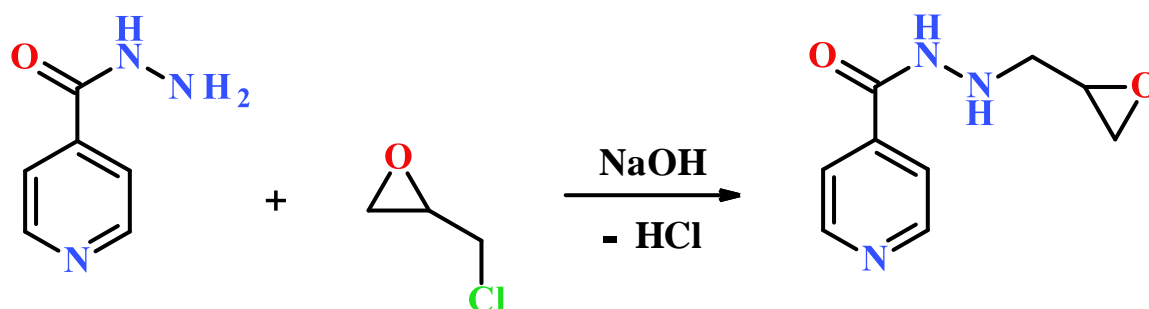
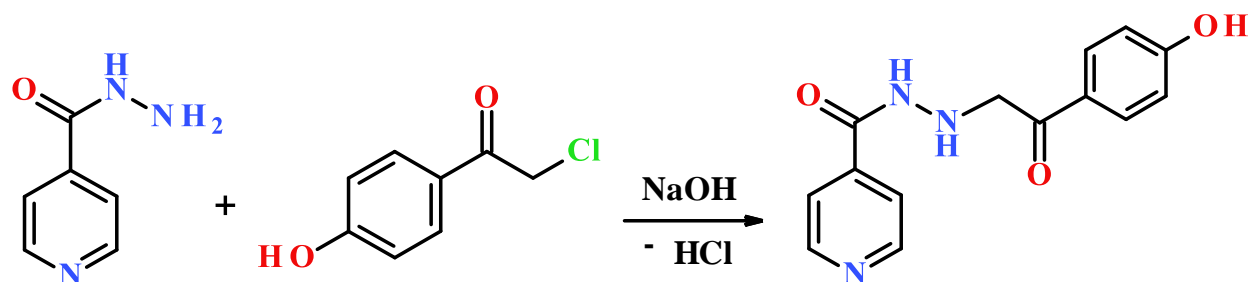
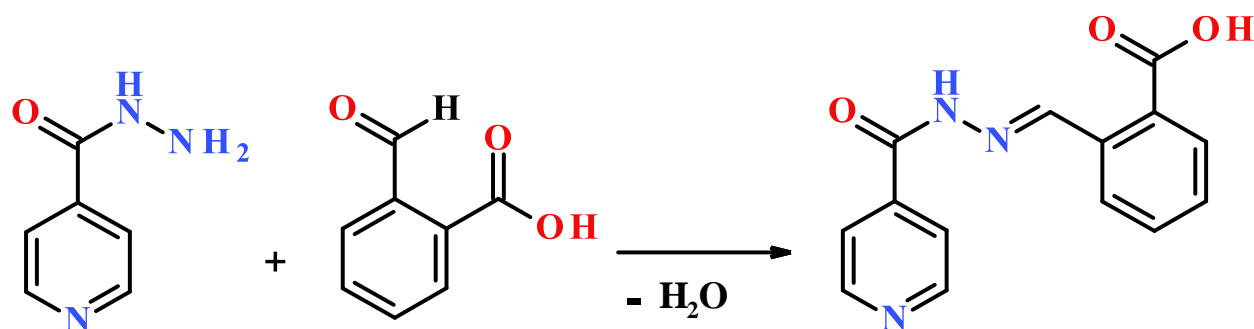


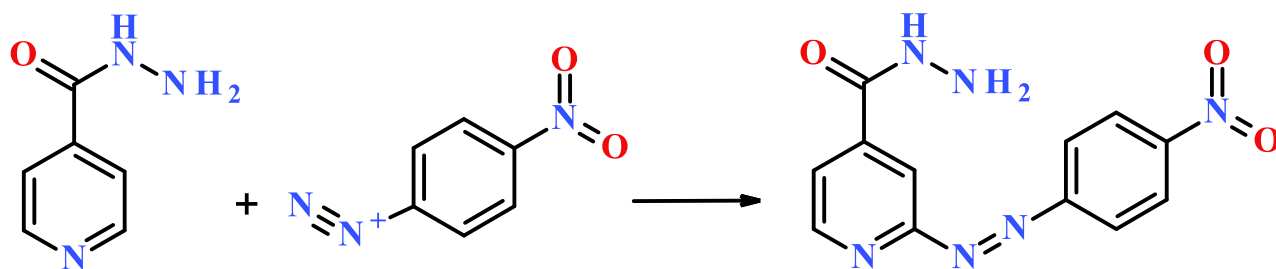
Схема 2.18



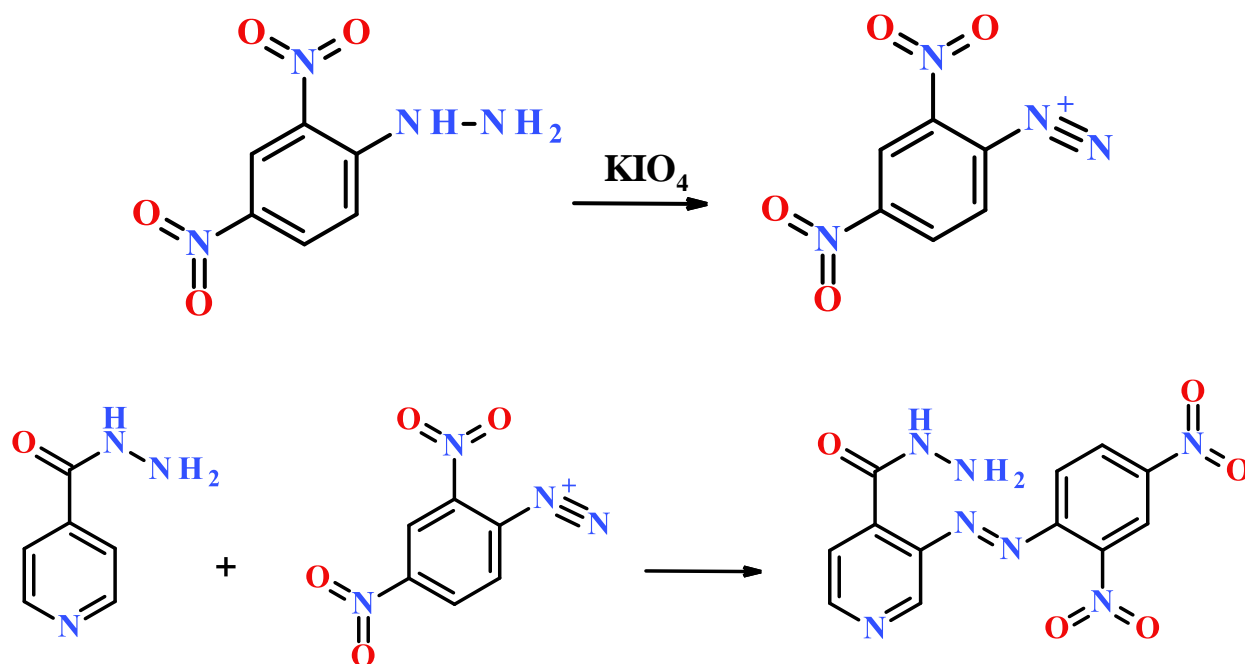
Розроблено дві нові спектрофотометричні методики аналізу субстанції та таблеток ізоніазиду, що полягає у конденсації ізоніазиду з саліциловим альдегідом у середовищі метанолу (схема 2.19) і діазосполучення з діазотованим *m*-нітроаніліном в етилацетаті (схема 2.20) [55].

Схема 2.19





В основі ще одного методу спектрофотометричного визначення ізоніазиду в таблетках лежить реакція окисного сполучення ізоніазиду з 2,4-динітрофеніл-гідразином (схема 2.21) [56].



Метод на основі високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у поєднанні з УФ- або мас-спектрометрією є основним аналітичним методом для визначення ізоніазиду як у лікарських засобах, так і в біоматеріалах, переваги якого пов'язані з високою специфічністю, швидкістю аналізу, точністю та чутливістю [32]. ВЕРХ також використовували для визначення ізоніазиду у молоці великої рогатої худоби [57].

У роботі [58] представлені розробки уніфікованої методики кількісного визначення ізоніазиду та його метаболіту – N-ацетилізоніазиду. В основу спектрофотометричного методу покладено реакцію розщеплення піридинового циклу ізоніазиду з утворенням глутаконового альдегіду та його подальше сполучення з 4-оксоурацилом з утворенням поліметинового барвника. Розроблений метод дозволяє провести кількісне визначення ізоніазиду в лікарських формах, а також ізоніазиду та його метаболітів у біологічних рідинах організму людини, що опосередковано дає можливість оцінити активність N-ацетилтрансферази під час проведення фармакокінетичних досліджень.

Для вивчення фармакокінетичних профілів ізоніазиду та його метаболітів у плазмі людини розроблено метод на основі LC-MS/MS (рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією) [59]. Хроматографічне розділення проводили на обернено-фазових колонках C18 з градієнтним елююванням, а детектування проводили в режимі моніторингу множинної реакції. Метод має широке застосування в клінічних дослідженнях, включаючи одноточковий терапевтичний моніторинг препарату ізоніазиду, дослідження асоціації генотип-фенотип метаболічного профілю ізоніазиду та індукованої ізоніазидом гепатотоксичності, а також прогноз початкової дози ізоніазиду за допомогою фармакокінетичного моделювання.

Висновки до розділу II

У розділі були проаналізовані механізм дії, основні шляхи метаболізму ізоніазиду та узагальнені методи його ідентифікації та кількісного визначення, які застосовуються в аналізі субстанції та лікарських форм (таблетки, розчин для ін'єкцій, розчин для внутрішнього застосування).

РОЗДІЛ III

ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОПЕЙНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ

В якості об'єкту дослідження були обрані найбільш зручні для застосування таблетки ізоніазиду, які широко використовуються для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій, латентної туберкульозної інфекції та профілактики туберкульозу у контактних осіб.

Ізоніазид таблетки 100 мг/200 мг/300 мг



Метою дослідження є проведення порівняльного аналізу фармакопейних методів аналізу – ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду, а також визначення витрат на його проведення.

3.1. Порівняльний аналіз фармакопейних методів аналізу

Для порівняння методів аналізу (ідентифікація та кількісне визначення) активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду використовували методики контролю якості, що наведені у монографіях Державної фармакопеї України (2014) [45], Британської (2020) [40], Американської (2021) [41] та Японської фармакопеї (2021) [42]. У таблицях 3.1 і 3.2 систематизовано дані показників якості щодо ідентифікації активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду.

Таблиця 3.1

Порівняння методів ідентифікації активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду

Державна фармакопея України (2014)	Британська фармакопея (2020)	Американська фармакопея (2021)	Японська фармакопея (2021)
1	2	3	4
<p>А. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (2.2.25). <i>Випробовуваний розчин.</i> Використовують випробовуваний розчин, приготований для кількісного визначення. <i>Розчин порівняння.</i> Використовують розчин порівняння, приготований для кількісного визначення. Спектральна область: від 220 нм до 350 нм. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину повинен мати максимум і мінімум за тих самих довжин хвиль, що і розчин порівняння.</p>	<p>Наважку порошку таблеток, еквівалентну 0.1 г ізоніазиду, збовтують з 10 мл етанолу (96%) протягом 15 хв, центрифугують, зливають надосадову рідину. Залишок обробляють ще двома порціями етанолу (96%) по 10 мл і об'єднані екстракти випарюють насухо. Інфрачервоний спектр поглинання залишку (<i>Додаток II А</i>) повинен відповідати еталонному спектру ізоніазиду.</p>	<p>А. Рідинна хроматографія. Час утримування піку ізоніазиду в розчині досліджуваного зразка повинен відповідати часу утримування стандартного розчину, приготованого як вказано в розділі «Кількісне визначення».</p>	<p>Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 20 мг ізоніазиду, додають 200.0 мл води, добре збовтують і фільтрують. До 5.0 мл фільтрату додають 1 мл 0,1 М хлористоводневої кислоти і доводять водою до об'єму 50.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвиль між 264 нм і 268 нм.</p>

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
<p>В. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).</p> <p><i>Випробовуваний розчин (b).</i> 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять сумішшю ацетон Р – вода Р (1:1) до об'єму 100.0 мл.</p> <p><i>Розчин порівняння (a).</i> Готують розчин ФСЗ ізоніазиду в суміші ацетон Р – вода Р (1:1) з концентрацією 1 мг/мл ізоніазиду.</p> <p><i>Пластинка:</i> ТШХ пластинка із шаром силікагелю F₂₅₄ Р.</p> <p><i>Рухома фаза:</i> вода Р – ацетон Р - метанол Р – етилацетат Р (10:20: 20:50).</p> <p><i>Об'єм проб:</i> 5 мкл.</p> <p><i>Відстань, що має пройти рухома фаза:</i> 15 см.</p> <p><i>Висушування:</i> на повітрі.</p> <p><i>Виявлення:</i> в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.</p>		<p>В. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області.</p> <p><i>Досліджуваний розчин:</i> наважку порошку таблеток, еквівалентну 0.01 г ізоніазиду, збовтують з водою, фільтрують і доводять об'єм розчину водою до 100.0 мл (розчин а). До 10,0 мл розчину (а) додають 2,0 мл 0,1 М хлористоводневої кислоти і доводять водою до об'єму 100.0 мл.</p> <p>Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину повинен мати максимум і мінімум за тих самих довжин хвиль, що і розчин ФСЗ ізоніазиду приготований аналогічно і виміряний одночасно.</p>	

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
<p><i>Результати:</i> на хроматограмі випробовуваного розчину (b) має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром.</p>			
<p>С. Наважку порошку таблеток, еквівалентну 0.3 г ізоніазиду, струшують з 15 мл води Р протягом 5 хв і фільтрують. До 5 мл фільтрату додають 0.2 мл міді сульфату розчину Р, утворюється осад блакитного кольору, при струшуванні розчин над осадом забарвлюється у блакитний колір. При нагріванні розчин і осад набувають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого забарвлення, при цьому виділяються бульбашки газу.</p>			

<p>Д. До 1 мл фільтрату, одержаного у випробуванні «С», додають 1 мл срібла нітрату розчину аміачного Р утворюється жовтий осад, який при нагріванні на водяній бані темнішає та на стінках пробірки з'являється «срібне дзеркало».</p>			
---	--	--	--

Таблиця 3.2

Порівняння методів кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду

Державна фармакопея України (2014)	Британська фармакопея (2020)	Американська фармакопея (2021)	Японська фармакопея (2021)
1	2	3	4
<p>Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (2.2.25, метод стандарту). <i>Випробовуваний розчин.</i> До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.15 г ізоніазиду, додають 70 мл води Р, струшують протягом 5 хв, доводять об'єм розчину</p>	<p>Броматометрія. Зважте і подрібніть 20 таблеток. Наважку порошку таблеток, еквівалентну 0.150 г ізоніазиду, збовтайте з водою, розчин відфільтруйте та промийте залишок водою і доведіть об'єм розчину тим самим розчинником до 250.0 мл.</p>	<p>Рідинна хроматографія. <i>Буфер:</i> до 0,1 М одноосновного розчину фосфату калію, доведеного 10 М розчином натрію гідроксиду до рН 6,9, додають достатню кількість тріетаноламіну, щоб отримати 0,2 мМ розчин тріетаноламіну.</p>	<p>Рідинна хроматографія. <i>Рухома фаза:</i> 6,80 г дигідрофосфату калію розчиняють у воді і доводять об'єм до 1000.0 мл. 5,76 г фосфорної кислоти розводять водою до 1000.0 мл. Змішують ці розчини щоб довести рН до 2,5. До 400 мл цього розчину</p>

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4
<p>водою Р до 100.0 мл, перемішують і фільтрують. 1.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 100.0 мл.</p> <p><i>Розчин порівняння.</i> 0.150 г ФСЗ ізоніазиду розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 100.0 мл.</p> <p><i>Компенсаційний розчин.</i> 1.0 мл води Р доводять 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 100.0 мл. Оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за</p>	<p>До 50.0 мл отриманого розчину додають 50 мл води, 20 мл хлористоводневої кислоти та 0,2 г калію броміду і титрують 0,0167 М розчином калію бромату, визначаючи кінцеву точку електрометрично.</p> <p>1 мл 0,0167 М розчину калію бромату відповідає 3.429 мг $C_6H_7N_3O$.</p>	<p><i>Рухома фаза:</i> буфер і метанол (95:5).</p> <p><i>Стандартний розчин:</i> 0,32 мг/мл ФСЗ ізоніазиду у рухомій фазі.</p> <p><i>Досліджуваний розчин:</i> зважують і подрібнюють 20 таблеток; наважку порошку еквівалентну 32 мг ізоніазиду, поміщають у мірну колбу на 100 мл, додають 40 мл рухомої фази та обробляють ультразвуком 10 хв. Охолоджують до кімнатної температури, доводять рухомою фазою до 100.0 мл та центрифугують 5 хв.</p> <p>Детектор: УФ 254 нм Колонка: 3,9 мм × 30 см Швидкість потоку: 1,5 мл/хв Об'єм інжекції: 20 мкл</p>	<p>додають 600 мл метанолу та розчиняють 2,86 г тридекансульфонату натрію.</p> <p><i>Досліджуваний розчин.</i> Зважте і подрібніть 20 таблеток. До точної наважки порошку, еквівалентної 0,1 г ізоніазиду, додають 150 мл води, збовтують 30 хвилин і доводять водою до об'єму 200.0 мл, розчин фільтрують, перші 10 мл фільтрату відкидають. До 5.0 мл отриманого фільтрату додають рухому фазу до об'єму 50.0 мл.</p> <p><i>Стандартний розчин:</i> 50.0 мг ФСЗ ізоніазиду, попередньо висушеного при 105 °С протягом 2 год, розчиняють у воді і доводять тим самим розчинником до 100.0 мл. До 5.0 мл отриманого</p>

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4
<p>довжини хвилі 266 нм відносно компенсаційного розчину.</p> <p>Розраховують вміст $C_6H_7N_3O$ в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із заявленого вмісту $C_6H_7N_3O$ у ФСЗ ізоніазиду.</p>			<p>розчину додають рухому фазу до об'єму 50.0 мл.</p> <p>Детектор: УФ 265 нм.</p> <p>Колонка: 4,6 мм×25 см наповнена октадецилсиланізованим силікагелем для рідинної хроматографії (діаметр частинок 5 мм).</p> <p>Температура колонки: ≈ 40 °С.</p> <p>Швидкість потоку: час утримання має бути ≈ 5 хв.</p>

3.2. Визначення витрат на фармакопейний аналіз ізоніазиду в таблетках згідно Державної фармакопеї України та Британської фармакопеї

Далі нами проведено розрахунок витрат на основну сировину і матеріали при проведенні фармакопейного аналізу активного фармацевтичного інгредієнта відповідно до методик, які зазначені у монографії «Ізоніазид таблетки» Державної фармакопеї України (ДФУ) та Британської фармакопеї (ВР), які були обрані в результаті попередньо проведеного порівняльного аналізу (див. розділ 3.1). Дані методики були обрані з огляду на їх простоту проведення і доступність реактивів та аналітичного обладнання у порівнянні з дорогою вартісним методом рідинної хроматографії, що регламентований Американською і Японською фармакопеями.

Розрахунок вартості фармакопейного аналізу наведено в національній валюті та євро (табл. 3.3 та 3.4), на основі даних бази компанії SigmaAldrich [60] та ТОВ «Алхім» [61] щодо роздрібних цін на сировину і матеріали, які необхідні для проведення дослідження.

Таблиця 3.3

Фармакопейний аналіз ізоніазиду в таблетках відповідно до вимог Державної фармакопеї України

Найменування сировини і матеріалів	Ціна, грн.	Кількість для проведення аналізу	Вартість, грн.	Вартість, євро**
1	2	3	4	5
Ізоніазид (Ізоніазид-Дарниця табл. по 300 мг №50)	66,45	20 табл.	26,58	0,66
Ідентифікація				
Фармакопейний зразок ізоніазиду (0,1 г)*	1734,48	0,01 г	173,45	4,32
Дистильована вода (1 л)	25,50	0,086 л	2,15	0,05
Ацетон (1 л)	90,00	0,080 л	7,20	0,18
Метанол (1 л)	240,00	0,020 л	4,80	0,12

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
Етилацетат (1 л)	290,00	0,050 л	14,50	0,36
ТШХ пластинка з шаром силікагелю F ₂₅₄ P, TLC Silica gel F ₂₅₄ (25 шт)*	5701,30	1 шт	228,05	5,68
Міді сульфат пентагідрат (1 г)*	10,81	0,025 г	0,27	0,01
Срібла нітрат (1 г)	85,92	0,025 г	2,15	0,05
Розчин аміаку (1 л)	186,00	0,001 л	0,19	0,01
Фільтр паперовий Nario V60 02, 40 шт, Харіо VCF-02-40W	128,00	2 шт	6,40	0,16
Усього ідентифікація:			465,74	11,60
Кількісне визначення				
Фармакопейний зразок ізоніазиду (0,1 г)*	1734,48	0,150 г	2601,72	64,80
Дистильована вода (1 л)	25,50	0,500 л	12,75	0,32
Стандарт-титр 0,1 М хлористоводнева кислота (10 амп)	240,00	1 амп.	24,00	0,60
Фільтр паперовий Nario V60 02, 40 шт Харіо VCF-02-40W	128,00	5 шт	16,00	0,40
Усього кількісне визначення:			2654,47	66,12
Усього за методикою ДФУ:			3146,80	78,38

*Данні компанії SigmaAldrich.

**Використовувався офіційний курс гривні до євро встановлений Національним банком України станом на 24.04.2023 р. (1 євро = 40,15 грн) [62].

Фармакопейний аналіз ізоніазиду в таблетках
відповідно до вимог Британської фармакопеї

Найменування сировини і матеріалів	Ціна, грн.	Кількість для проведення аналізу	Вартість, грн.	Вартість, євро*
Ізоніазид (Ізоніазид-Дарниця табл. по 300 мг №50)	66,45	20 табл.	26,58	0,66
Ідентифікація				
Етанол 96% (100 мл)	51,10	30,0 мл	15,33	0,38
Усього ідентифікація:			15,33	0,38
Кількісне визначення				
Дистильована вода (1 л)	25,50	0,325 л	8,28	0,21
Калію бромід (100 г)	126,00	0,2 г	0,25	0,01
Кислота хлористоводнева (1 л)	80,00	0,020 мл	1,60	0,04
Стандарт-титр 0,0167 М калію бромат (10 амп)	151,20	1 амп.	15,12	0,38
Фільтр паперовий Hario V60 02, 40 шт Харіо VCF-02-40W	128,00	1 шт	3,20	0,08
Усього кількісне визначення:			28,45	0,71
Усього за методикою ВР:			70,36	1,75

*Використовувався офіційний курс гривні до євро встановлений Національним банком України станом на 24.04.2023 р. (1 євро = 40,15 грн) [62].

За результатами проведених розрахунків можна стверджувати, що найменша вартість витрат спостерігається при проведенні фармакопейного аналізу за методиками Британської фармакопеї. Так, витрати за монографією «Ізоніазид таблетки» Британської фармакопеї майже у 45 разів менші у порівнянні з монографією Державної фармакопеї України. Більші витрати за методиками ДФУ можна пояснити більшою кількістю запропонованих методів ідентифікації, а також необхідністю використання дороговартісних фармако

пейних стандартних зразків для проведення тонкошарової хроматографії та спектрофотометрії. Таким чином, з метою оптимізації витрат є доцільним ввести в національну частину монографії Державної фармакопеї України «Ізоніазид таблетки» методики ІЧ-спектроскопії та броматометричного кількісного визначення та використовувати в рутинному аналізі.

Висновки до розділу III

1. Порівняльний аналіз методів аналізу активного фармацевтичного інгредієнта в таблетках ізоніазиду може бути використаний для розробки та впровадження нових методик контролю якості найбільш ефективного протитуберкульозного засобу.

2. Результати проведеного дослідження свідчать, що найменша вартість аналізу спостерігається при використанні методик Британської фармакопеї. Отже, з метою оптимізації витрат є доцільним методики ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду в таблетках за монографією Британської фармакопеї ввести в національну частину Державної фармакопеї України та використовувати для проведення рутинного аналізу.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено та узагальнено літературні джерела щодо існуючої проблеми із захворювання на туберкульоз, шляхи її вирішення. Визначені причини виникнення туберкульозу та фактори, що сприяють його поширенню, основні клінічні симптоми та способи діагностики захворювання, засоби, що використовуються для фармакологічної корекції туберкульозу, та схеми лікування, затверджені стандартом медичної допомоги «Туберкульоз».

2. Наведено можливі методи ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду, які застосовуються в аналізі субстанції та лікарських формах (таблетки, розчин для ін'єкцій, розчин для внутрішнього застосування).

3. Порівняльний аналіз методів аналізу активного фармацевтичного інгредієнта в таблетках ізоніазиду може бути використаний для розробки та впровадження нових методик контролю якості найбільш ефективного проти-туберкульозного засобу.

4. З метою оптимізації витрат на проведення фармакопейного аналізу є доцільним ввести в національну частину Державної фармакопеї України методики ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду в таблетках за монографією Британської фармакопеї та використовувати в рутинному аналізі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Поліщук Л.М., Радаєва І.М., Устянська О.В. Туберкульоз – соціальна проблема в Україні. *Молодий вчений*. 2017. № 11(51). С. 92–95.
2. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview / Churchyard G. et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 216, Is. 6. P. S629–S635.
3. Tuberculosis / Bloom B. R. et al. *Major Infectious Diseases*. / ed. by K. K. Holmes, S. Bertozzi, B. R. Bloom, P. Jha. 3rd ed. Washington (DC) : The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212088/> (дата звернення: 12.04.2023).
4. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis / Suárez I. et al. *Dtsch Arztebl Int*. 2019. Vol. 116. P. 729–735.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
6. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). Київ : ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», 2019, 45 с.
7. Патоморфоз туберкульозу реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування / Фещенко Ю.І. та ін. *Укр. пульмонолог. журн*. 2018. № 2. С. 6–10.
8. Статистика з туберкульозу. Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb> (дата звернення: 12.04.2023).
9. Туберкульоз. Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz> (дата звернення: 12.04.2023).
10. Про ратифікацію Угоди про позику (Проект „Контроль за туберкульозом та ВІЛ/СНІДом в Україні“) між Україною та Міжнародним банком реконструкції та розвитку : Закон України від 18.11.2003 № 1287-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1287-15#Text> (дата звернення: 13.04.2023).

11. Про протидію захворюванню на туберкульоз : Закон України від 5.07.2001 № 2586-III. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2586-14#Text> (дата звернення: 13.04.2023).

12. Про затвердження плану заходів щодо реалізації Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020–2023 роки : Розпорядження КМУ від 18 листопада 2020 р. № 1463-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1463-2020-%D1%80#Text> (дата звернення: 13.04.2023).

13. Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року : Розпорядження КМУ від 27 листопада 2019 р. № 1415-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80#Text> (дата звернення: 13.04.2023).

14. Лікування від туберкульозу. Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/dlya-fakhivciv-z-tuberkulozu/likuvannya-vid-tuberkulozu> (дата звернення: 12.04.2023).

15. Про туберкульоз. Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/pro-tuberkuloz> (дата звернення: 12.04.2023).

16. Савула М. М. Навчальний посібник з туберкульозу. Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. 168 с.

17. Перельман М. І., Корякін В. А., Богадельнікова І. В. Фтизіатрія : Підручник. 3-є вид, перераб. та доповн. Київ: Медицина, 2004. 520 с.

18. Туберкульоз. URL: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.3.13.1> (дата звернення: 12.04.2023).

19. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>.

20. Протиінфекційні лікарські засоби : навчальний посібник / Крайдашенко О. В. та ін. ; за заг. ред. проф. О. В. Крайдашенка. Вінниця : Нова Книга, 2015. 328 с.

21. Бутов Д. О. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів при підготовці до практичного заняття «Загальні принципи лікування.

Антимікобактеріальні препарати. Стандартні режими лікування хворих на туберкульоз». ХНМУ, Каф. Фтизіатрії та пульмонології. Харків, 2014. 32 с.

22. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск тринадцятий. Київ, 2021. С. 973–985.

23. Про затвердження стандартів медичної допомоги «Туберкульоз» : Наказ МОЗ України від 19.01.2023 № 102. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-19012023--102-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-tuberkuloz> (дата звернення: 13.04.2023).

24. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty.pdf (дата звернення: 13.04.2023).

25. Туберкульоз. Клінічна настанова, заснована на доказових даних : Державний експертний центр МОЗ України, Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf> (дата звернення: 13.04.2023).

26. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua>

27. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>

28. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>

29. Національний перелік основних лікарських засобів : Постанова Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text> (дата звернення: 20.04.2023).

30. Therapeutic Drug Monitoring in Non-Tuberculosis Mycobacteria Infections / J.-W. Alffenaar et al. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021. Vol. 60. P 711–725.

31. Isoniazid. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00951> (дата звернення: 20.04.2023).

32. Fernandes G. F. S., Salgado H. R. N., Santos J. L. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2017. Vol. 47(4), P. 298–308.

33. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода, та ін. ; за заг. ред. І.С. Гриценка. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 552 с.

34. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity / Pengcheng Wang et al. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2016. Vol. 6, № 5. P. 384–392.

35. The determination of isoniazid and its metabolites acetylisoniazid, monoacetylhydrazine, diacetylhydrazine, isonicotinic acid and isonicotinylglycine in serum and urine / G. A. Ellard et al. *Biochem J*. 1972. Vol. 126(3). P. 449–458.

36. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.

37. Preparation of isoniazid / T. P. Sycheva, T. N. Pavlova and M. N. Shchukina. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1972. Vol. 6 (11). P. 696-698.

38. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

39. European Pharmacopoeia, 10th ed. Council of Europe, Strasbourg. 2019. 4370 p.

40. British Pharmacopoeia. The Stationery Office, London. 2020.

41. United State Pharmacopoeia 44-NF39. 2021.

42. The Japanese Pharmacopoeia 18 ed. 2021. 2795 p.

43. The International Pharmacopoeia 11 ed. 2022.

44. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London : Pharmaceutical Press, Electronic version, 2005.

45. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 432 с.

46. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за заг. ред. В. А. Георгіянци, Харків : НФаУ, Золоті сторінки, 2019. 568 с.

47. Фармацевтична хімія : стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби : Підручник / М. М. Туркевич та ін. ; ред. Б. С. Зіменковський. Вінниця : Нова книга, 2003. 459 с.

48. Spectrophotometric Determination of Isoniazid in Presence of Its Hydrazones / M. B. Devani et al. *J. Pharm. Sci.* 1978. 67(5). P. 661–663.

49. El-Kommos M. E., Yanni A. S. Spectrophotometric determination of isoniazid using 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione. *Analyst.* 1988. Vol. 7.

50. Spectrophotometric Determination of Isoniazid in Pure and Pharmaceutical Formulations / B. G. Gowda et al. *Analytical Sciences.* 2002. Vol. 18. P. 839–841.

51. Spectrophotometric Determination of Isoniazid from Pharmaceutical Preparations Using Natural Aldehyde / K. F. Almani et al. *Asian Journal of Chemistry.* 2013. Vol. 25(5). P. 2522–2526.

52. Enoche Florence Oga. Spectrophotometric Determination of Isoniazid in Pure and Pharmaceutical Formulations using Vanillin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2010. Vol. 2(1). P. 55–58.

53. Microwaves assistant technique in spectrophotometric assay of isoniazid using it's schiff's base derivatives / A. M. Elhagi et al. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2013. Vol. 4(2). P. 644–649.

54. Shetty D. N., Narayana B., Samshuddin S. Novel Reagents for the Spectrophotometric Determination of Isoniazid. *International Scholarly Research Network.* 2012. Vol. 2012. 5 p.

55. Two New Spectrophotometric Methods for the Determination of Isoniazid in Bulk form and Tablet Dosage Form / Olajire A. et al. *Acta Pharmaceutica Scientia.* 2019. Vol. 57, № 3. P. 117–144.

56. Shaimaa M. N., Dawood H. M. Spectrophotometric Determination of Isoniazid in Pharmaceutical Preparations Using Oxidative Coupling Reaction with

2,4-dinitrophenylhydrazine. *Rafidain Journal of Science*. 2023. Vol. 32, №. 1. P. 149–160.

57. HPLC identification of isoniazid residues in bovine milk / R. M. H. Leite et al. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2008. 52(6).

58. Громова З.Ф., Чекулаева Г.Ю. Спектрофотометрическое определение изониазида и его дериватов по реакции образования полиметинового красителя с 4-оксоурацилом. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2017. Т. 25, №2. С. 289–295.

59. Quantitative Analysis of Isoniazid and Its Four Primary Metabolites in Plasma of Tuberculosis Patients Using LC-MS/MS / Nguyen Ky Anh et al. *Molecules*. 2022, 27, 8607. 12 p.

60. Продукти Sigma-Aldrich. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/UA/en/products> (дата звернення: 24.04.2023).

61. Торгова компанія ТОВ «Алхім». URL: <https://allhim.kh.ua/> (дата звернення: 24.04.2023).

62. Національний банк України. Офіційний курс гривні щодо іноземних валют. URL: <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates> (дата звернення: 24.04.2023).

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Савельєва Ю.О., Горохова О.В.
Науковий керівник: Сидоренко Л.В.

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла Котвицька

Алла КОТВИЦЬКА



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

Крім того, в той час коли антибіотики борються з наявною інфекцією, алкоголь знижує здатність вашої імунної системи боротися з інфекцією.

Фруктові соки містять велику кількість різноманітних за структурою біологічно активних сполук (флавоноїди, фенольні кислоти, каротиноїди, вітаміни і фітоестрогени), які в поєднанні з антибіотиками можуть спричинити таку взаємодію, яка призведе до побічних ефектів. Тобто фрукти містять таку складну комбінацію компонентів, що передбачити та визначити їх взаємодію з антибіотиками та клінічну значимість є дуже складним завданням. Наприклад, апельсиновий сік, збагачений кальцієм, знижує ефективність антибіотиків ще на етапі всмоктування. Сполуки, які відносяться до класу фуранокумаринів, та містяться у грейпфрутовому соці, пригнічують дію ферментів, за участі яких відбувається метаболізм більшості лікарських препаратів. Це може призвести до збільшення концентрації препаратів у крові та збільшення їх побічних ефектів.

Каву не варто поєднувати з антибіотиками з причини того, що при такому варіанті взаємодії може збільшуватись токсичність самих препаратів. Антибіотики здатні інгібувати фермент, що відповідає за розщеплення кофеїну, а також кофеїн впливає на активність ферментів, які беруть участь у метаболічних перетвореннях лікарських препаратів. Даний фермент відомий під назвою CYP1A2. Це призводить до накопичення кофеїну або лікарського препарату в організмі, що, в свою чергу, підвищує ризик їх токсичного впливу. Проявляється у вигляді головного болю, підвищення артеріального тиску, безсоння, нервозності. Тобто пряме поєднання кофеїну та антибіотиків призводить до значних антагоністичних взаємодій (пригнічення однією речовиною дії іншого).

Однак, проведені останні дослідження показують, що сумісний прийом кофеїну із деякими антибактеріальними препаратами позитивно впливає на антибактеріальний ефект, посилюючи його.

Чорні, зелені та інші види чаю мають у своєму складі окрім кофеїну багато танінів, які легко вступають у взаємодію з антибіотиками та уповільнюють процес їх всмоктування в кров.

Висновки. Розглянуті аспекти взаємодії антибактеріальних лікарських препаратів з різними напоями показали, що розрізняють два основні типи фармакодинамічної взаємодії: перший (синергічний) виявляється у посиленні фармакологічного ефекту, внаслідок невдалої комбінації напою та антибіотика, другий (антагоністичний) полягає в ослабленні або навіть повному зникненні очікуваного фармакологічного ефекту. Таким чином, необхідно враховувати можливі результати, що виникають при сумісному вживанні напоїв та ліків, та надавати коректну інформацію пацієнтові.

ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОПЕЙНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ

Савельєва Ю.О., Горохова О.В.

Науковий керівник: Сидоренко Л.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

slv.ludmila16@gmail.com

Вступ. Ще в 1993 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила туберкульоз «глобальною загрозою для здоров'я» населення усього світу та внесла його до переліку 10-ти найбільш смертельних хвороб. Кількість нових захворювань на туберкульоз почала

зменшуватись у 2002 р., загалом захворюваність на туберкульоз знижувалася приблизно на 2 % на рік. Однак пандемія коронавірусної хвороби, що розпочалася у 2019 р., змінила багаторічний глобальний прогрес у боротьбі з туберкульозом і вперше за більш ніж десятиліття летальність від туберкульозу почала знову зростати. Крім того, повномасштабна військова агресія Росії проти України додала ризиків поширення багатьох інфекційних захворювань, у т.ч туберкульозу. Скупчення людей в сирих укриттях, недостатнє харчування, стреси – лише кілька з факторів, які можуть спровокувати поширення туберкульозу. У зв'язку з актуальністю такої загрози використання ефективних лікарських засобів є дуже важливим аспектом лікування і профілактики туберкульозу. Тому вивчення існуючих і можливих методів контролю якості відомих протитуберкульозних засобів є актуальним.

Мета дослідження. Порівняння фармакопейних методів ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду з метою розробки та впровадження нових потенційних методик контролю якості.

Матеріали та методи. В якості об'єкту дослідження були обрані таблетки ізоніазиду, які широко застосовуються для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій, латентної туберкульозної інфекції та профілактики туберкульозу у контактних в осіб.

Результати дослідження. Для порівняння методів аналізу (ідентифікація та кількісне визначення) активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду використовували методики контролю якості, що наведені у монографіях Державної фармакопеї України (ДФУ, 2014), Американської фармакопеї (USP, 2021) та Британської фармакопеї (BP, 2020). У таблиці систематизовано дані показників якості таблеток ізоніазиду.

Таблиця. Параметри якості активного фармацевтичного інгредієнта таблеток ізоніазиду (ДФУ, USP, BP)

ДФУ, 2014	USP, 2021	BP, 2020
Ідентифікація		
<p>A. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (2.2.25).</p> <p>B. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).</p> <p>C. З розчином міді сульфату, утворюється осад блакитного кольору, при нагріванні переходить у світло-зелений, а потім жовто-зелений, виділяються бульбашки газу.</p> <p>D. З аміачним розчином срібла нітрату утворюється жовтий осад, який при нагріванні на водяній бані темнішає та на стінках пробірки з'являється «срібне дзеркало».</p>	<p>A. Час утримування основного піку ізоніазиду в розчині випробовуваного зразка повинен відповідати часу утримування розчину порівняння, приготуваного для кількісного визначення.</p> <p>B. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області.</p> <p>Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину повинен мати максимум і мінімум за тих самих довжин хвиль, що і розчин ФСЗ ізоніазиду, приготований в аналогічних умовах.</p>	<p>Інфрачервоний спектр поглинання повинен співпадати з еталонним спектром ізоніазиду.</p>
Кількісне визначення		
<p>Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (2.2.25, метод стандарту).</p> <p>Вміст ізоніазиду ($C_6H_7N_3O$) в таблетці: не менше 95.0 % і не більше 105.0 %.</p>	<p>Рідинна хроматографія.</p> <p>Вміст ізоніазиду ($C_6H_7N_3O$) в таблетці: не менше 90.0 % і не більше 110.0 %.</p>	<p>Броматометрія, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично.</p> <p>Вміст ізоніазиду ($C_6H_7N_3O$) в таблетці: не менше 95.0 % і не більше 105.0 %.</p>

Висновки. Одержанні дані щодо ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта в таблетках ізоніазиду можуть бути використані для розробки та впровадження нових методик контролю якості для найбільш ефективного протитуберкульозного засобу.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ РУТИНУ У ЛІКАРСЬКОМУ ПРЕПАРАТІ «АСКОРУТИН»

Себій С.М., Колісник Ю.С., Мороз В.П.

Наукові керівники: Маслов О.Ю., Ахмедов Е.Ю., Колісник О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

alexmaslov392@gmail.com

Вступ. «Аскорутин» це комбінований лікарський препарат, який містить у своєму складі аскорбінову кислоту і рутину. «Аскорутин» використовується у складі комплексної терапії захворювань, що супроводжуються підвищенням проникності судин, для профілактики ГРВІ та зменшення виразності симптомів грипу. Термін придатності «Аскорутину» становить 4 роки, для розуміння того, чи можливо збільшення терміну придатності препарату потрібно провести дослідження кількісного вмісту рутину.

Мета дослідження. Визначити вміст рутину у лікарському препараті «Аскорутин» з минувшим строком придатності.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були обрані 5 серій лікарського препарату «Аскорутин» з минувшим терміном придатності виробництва АТ «Київського вітамінного заводу». Для кількісного визначення рутину було використано спектрофотометричний метод. Для цього було взято 0,50 г (точна наважка) порошку подрібнених таблеток 5 серій препарату «Аскорутин» виробництва «Київського вітамінного заводу» поміщали наважку у мірну колбу ємністю 50,0 мл, розчиняли у 96 % етанолі і фільтрували через фільтрувальний папір «синя стрічка» у мірну колбу ємністю 50,0 мл і доводили об'єм до мітки тим же розчинником (розчин А). Відбирали аликвоту 5,0 мл розчину А, переносили у мірну колбу ємністю 25,0 мл, додавали 1 % розчин алюмінію хлориду в метанолі і доводили об'єм до позначки 5% розчином оцтової кислоти в метанолі (випробовуваний розчин). Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 417 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин, що містив 5,0 мл розчину А, і доведений до позначки 5 % розчином оцтової кислоти в метанолі у мірній колбі ємністю 25,0 мл до мітки. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину ФСЗ ДФУ рутину. Вміст суми флавоноїдів, у відсотках, у перерахунку на рутин обчислювали за формулою:

$$X(\text{мг}) = \frac{A \times m_{\text{ст}} \times K_{\text{розв}} \times 100 \times m_{\text{ср таб}} \times 1000 \times 100}{A_{\text{ст}} \times m_{\text{н}} \times (100 - w)},$$

де: А – оптична густина випробовуваного розчину; $A_{\text{ст}}$ – оптична густина комплексу розчину ФСЗ ДФУ рутину з алюмінієм хлоридом; $m_{\text{н}}$ – маса наважки, г; $m_{\text{ср таб}}$ – маса середньої таблетки, г; $K_{\text{розв}}$ – коефіцієнт розведення; w – втрата в масі при висушуванні сировини, %; $m_{\text{ст}}$ – маса наважки ФСЗ ДФУ рутину, г.

Результати дослідження. Кількісний вміст рутину у лікарському препараті «Аскорутин» склав $48,00 \pm 0,96$, $49,00 \pm 1,00$, $48,50 \pm 1,00$, $48,00 \pm 0,96$ та $48,30 \pm 1,00$ мг для серій АМ 250918, АМ

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
“24” серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії САВЕЛЬСВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в таблетках»
керівник кваліфікаційної роботи: Людмила СИДОРЕНКО, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від “06” березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: вивчити проблему поширення туберкульозу, засоби фармакологічної корекції захворювання; систематизувати данні щодо фізико-хімічних властивостей, механізму дії, метаболізму, способів одержання, методів ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду. Провести аналіз фармакопейних методик аналізу таблеток ізоніазиду.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розглянути і узагальнити дані наукової літератури щодо існуючої на сьогодні проблеми із захворювання на туберкульоз та шляхів її вирішення, способів фармакологічної корекції цього захворювання, механізму дії, основних шляхів метаболізму, фізико-хімічних властивостей, методів аналізу ізоніазиду, провести порівняльний аналіз методик ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду в таблетках відповідно до вимог Державної фармакопеї України, Британської, Американської та Японської фармакопей, провести розрахунок витрат на проведення фармакопейного аналізу ізоніазиду в таблетках.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисуноків – 4 (у т.ч. УФ- та ІЧ-спектрів), таблиць – 5, схем хімічних перетворень – 21 (у т.ч. схеми метаболізму, синтезу, реакцій ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду).

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.	Людмила СИДОРЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	01.09.2022	01.09.2022
2.	Людмила СИДОРЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	03.10.2022	03.10.2022
3.	Людмила СИДОРЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	05.12.2022	05.12.2022

7. Дата видачі завдання: 24 серпня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Туберкульоз: причини, симптоми, діагностика та лікування. Фармакологічні властивості таблеток ізоніазиду (огляд літератури)	вересень 2022 р.	виконано
2	Вивчення фармакологічних властивостей, фармакодинаміки та фармакокінетики, метаболізму, методів одержання, фізико-хімічних властивостей, методів фармацевтичного аналізу ізоніазиду	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3	Проведення порівняльного аналізу методик ідентифікації та кількісного визначення ізоніазиду в таблетках відповідно до вимог монографій Державної фармакопеї України, Британської, Американської та Японської фармакопей	грудень 2022 р. – січень 2023 р.	виконано
4	Проведення розрахунку собівартості витрат на проведення фармакопейного аналізу ізоніазиду в таблетках згідно монографій різних фармакопей	лютий 2023 р.	виконано
5	Узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків. Оформлення роботи.	березень-квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Юлія САВЕЛЬЄВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Людмила СИДОРЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

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

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема Кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Савельєва Юлія Олександрівна	Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в таблетках	Comparative analysis of methods of quality control of isoniazid in tablets	проф. Сидоренко Л. В.	доц. Кобзар Н. П.

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

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 112596 від « 26 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Савельєвої Юлії Олександрівни, 5 курсу, групи 03, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в таблетках / Comparative analysis of methods of quality control of isoniazid in tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

22%

ВІДГУК

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

Юлії САВЕЛЬСВОЇ

**на тему: «Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в
таблетках»**

Актуальність теми. На сьогодні проблема лікування туберкульозу є дуже актуальною у всьому світі. Епідемія туберкульозу в Україні, особливо на тлі пандемії коронавірусної хвороби, в останні роки прогресує і залишається загрозливою медико-соціальною проблемою – зростають показники захворюваності і летальності, все частіше зустрічаються випадки первинного захворювання на туберкульоз, при якому збудник захворювання резистентний до лікарських засобів. Одним із критеріїв ефективності лікування туберкульозу є в тому числі і якість лікарських засобів, що призначаються.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати порівняльного аналізу фармакопейних методів дослідження таблеток ізоніазиду та визначення собівартості проведення хімічного експерименту можуть бути використані для впровадження нових методик контролю якості у національну частину Державної фармакопеї України.

Оцінка роботи. Роботу виконано на сучасному рівні. Використані магістранткою методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та є основою фармацевтичного аналізу ізоніазиду. Об'єм експериментальних досліджень та аналіз отриманих даних дозволили Юлії Савельській вирішити усі поставлені перед нею задачі. Усі одержані результати в представленій роботі є достовірними, коректними та обґрунтованими.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Юлії САВЕЛЬСВОЇ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник
«05» квітня 2023 р.

_____ Людмила СИДОРЕНКО

РЕЦЕНЗІЯ

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

Юлії САВЕЛЬЄВОЇ

на тему: «Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в
таблетках»

Актуальність теми. Починаючи с 2019 року найбільшою загрозою у всьому світі вважається вірусна інфекція COVID-19. Однак, сьогодні ще не втрачає актуальності контроль захворюваності та ефективне лікування туберкульозу. На превеликий жаль, кількість хворих на туберкульоз, за даними ВОЗ, зростає з кожним роком. Попри введення профілактичних заходів, все ще не вдалось подолати цю хворобу, а використання ефективних та якісних лікарських засобів є дуже важливим аспектом лікування і профілактики туберкульозу.

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

Пропозиції автора з теми дослідження. Результати порівняльного аналізу монографії «Ізоніазид таблетки» різних фармакопей можуть бути використані для розробки та впровадження нових методик контролю якості лікарських форм з ізоніазидом.

Практична цінність висновків, рекомендації та їх обґрунтованість. Визначена собівартість фармакопейного аналізу таблеток ізоніазиду згідно монографій ДФУ та Британської фармакопеї може бути підставою для введення до національної частини ДФУ титриметричного методу аналізу.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, є незначна кількість орфографічних помилок, невдалих виразів.

Загальний висновок і оцінка роботи. Об'єм проведених теоретичних та експериментальних досліджень дозволили магістрантці вирішити усі поставлені перед нею завдання. Кваліфікаційна робота Юлії САВЕЛЬЄВОЇ відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт магістерського рівня і може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент

доц. Наталія КОБЗАР

«12» квітня 2023 р.

ПРОТОКОЛ № 10
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянц В. А. зав. каф., проф.; Власов С. В. проф., Сидоренко Л. В. проф., Бевз Н. Ю. доц., Абу Шарк А.І. 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., Северіна Г. І. доц., Михайленко О. О. доц., Григорів Г. В. ас.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету Юлії САВЕЛЬСВОЇ на тему: «Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в таблетках», керівник професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.ф.н. Людмила СИДОРЕНКО.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Юлії САВЕЛЬСВОЇ до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. _____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Юлія САВЕЛЬЄВА до захисту кваліфікаційної роботи

за галузю знань

22 Охорона здоров'я

спеціальністю

226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою

Фармація

на тему: «Порівняльний аналіз методик контролю якості ізоніазиду в таблетках»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету

/ Микола ГОЛИК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Юлія САВЕЛЬЄВА виконала роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявила високий рівень теоретичної підготовки, продемонструвала якісні практичні навички при виконанні експериментальних досліджень. Усі одержані результати в представленій роботі є достовірними, коректними та обґрунтованими. Кваліфікаційна робота Юлії САВЕЛЬЄВОЇ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Людмила СИДОРЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Юлія САВЕЛЬЄВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

з оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /