

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра фармацевтической химии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЛЕКАР-
СТВЕННОЙ ФОРМЕ ПРОТИВОПРОСТУДНОГО ДЕЙСТВИЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм18(4,10д)и-14
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Бехада ВАЛИД

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры фармацевтической химии, к.фарм.н., доцент
Наталья ГАРНАЯ

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры медицинской химии, к.фарм.н., доцент
Ирина СЫЧ

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена разработке и теоретическому обоснованию методик контроля качества ингредиентов (парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина, фенилэфрина гидрохлорида), входящих в состав капсул экстенпорального производства.

Квалификационная работа состоит из вступления, трех разделов, выводов, списка использованных источников литературы из 48 наименований. Работа изложена на 54 страницах текста, содержит 8 рисунков и 5 схем превращений.

Ключевые слова: капсулы, парацетамол, кислота аскорбиновая, рутин, фенилэфрина гидрохлорид, методы контроля качества.

ANNOTATION

The work is devoted to the development and theoretical ground of methods for quality control of ingredients (paracetamol, acidum ascorbicum, phenylephrini hydrochloridum, rutinum), which are part of capsules of extemporaneous production.

Qualification work consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references from 48 titles. The work is presented on 54 pages of text, contains 8 pictures, 5 diagrams of transformations.

Key words: capsules, paracetamol, acidum ascorbicum, phenylephrini hydrochloridum, rutinum, methods of quality control.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	5
Раздел I. Способы получения, методы анализа и применение в медицинской практике парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина, фенилэфрина гидрохлорида (Обзор литературы)	8
1.1. Способы получения, парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида	8
1.2. Физические и физико-химические свойства парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида	14
1.3. Реакции и методы идентификации парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида	20
1.4. Методы количественного определения парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида	28
1.5. Фармакологическое действие парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида	35
Выводы к разделу I	35
Раздел II. Материалы и методы	36
Раздел III. Разработка методик контроля качества парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида в совместном присутствии в капсулах аптечного изготовления	40
3.1. Расчет однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства	40
3.2. Разработка методик идентификации активных фар-	41

мацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул	
3.2.1. Идентификация парацетамола	41
3.2.2. Идентификация кислоты аскорбиновой и фенилэфрина гидрохлорида	42
3.2.3. Идентификация рутина	44
3.3. Разработка методик количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул	44
3.3.1. Количественное определение парацетамола	45
3.3.2. Количественное определение кислоты аскорбиновой	47
3.3.3. Количественное определение фенилэфрина гидрохлорида в присутствии кислоты аскорбиновой	48
3.3.4. Количественное определение рутина	50
Выводы к разделу III	52
Общие выводы	53
Литература	55
Приложение	61

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Лекарственные средства экстермпорального производства применяются во многих странах, в том числе и в Украине. Лекарственные формы, изготовленные в аптеке, имеют целый ряд преимуществ: они, как правило, не содержат вспомогательные вещества или содержат их в незначительном количестве, есть возможность подбирать дозировку активных фармацевтических ингредиентов, предлагать удобную лекарственную форму. При приготовлении комбинированного лекарственного средства учитываются физико-химические и химические свойства, а также фармакологическое действие отдельных ингредиентов для того, чтобы предотвратить возможное взаимодействие между собой, что может привести к образованию новых веществ. При изготовлении лекарственных форм необходимо также учитывать возможный антагонизм биологического действия активных фармацевтических ингредиентов.

Все лекарственные средства как промышленного, так и экстермпорального производства, должны быть качественными. Поэтому необходимо разрабатывать и усовершенствовать методики контроля качества лекарственных средств. В Государственной фармакопее Украины (второе издание) содержится статья, регламентирующая качество экстермпоральных лекарственных средств. Однако, на сегодняшний день фармакопея не содержит монографии на многие лекарственные формы, изготавливаемые в аптеках. Поэтому актуальным является разработка методик контроля качества комбинированных лекарственных форм.

Методики, которые предлагаются для анализа активных фармацевтических ингредиентов в лекарственных формах, должны соответствовать действующим требованиям к качеству лекарственных средств и действующему законодательству.

Для исследования нами выбраны «Капсулы от простуды», в состав которых входят парацетамол, кислота аскорбиновая, рутин и фенилэфрина гидрохлорид.

Цель исследования. Изучив данные литературы предложить и теоретически обосновать методики идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав многокомпонентной лекарственной формы экстенпорального изготовления.

Задачи исследования:

- обобщить данные литературы о методах получения, физико-химических свойствах, методах контроля качества, фармакологической активности парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида;
- разработать и теоретически обосновать методики идентификации действующих веществ, входящих в состав капсул экстенпорального производства: парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида;
- разработать и теоретически обосновать методики количественного определения активных фармацевтических ингредиентов в совместном присутствии, входящих в состав капсул;

Предмет исследования. Предложить и теоретически обосновать методики контроля качества действующих веществ, входящих в состав капсул экстенпорального производства: парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида.

Объект исследования – лекарственная форма производства ООО «Леда» (Украина, г. Харьков) «Капсулы от простуды» № 12

Методы исследования. Для объективной оценки качественной и количественной характеристики объекта исследования предлагаются применить химические и физико-химические методы исследования.

Практическое значение полученных результатов. Предложенные методики могут быть использованы для исследования многокомпонентных лекарственных форм.

Научная новизна: Предложены методики исследования активных фармацевтических ингредиентов в капсулах, в состав которых входят парацетамол, кислота аскорбиновая, рутин и фенилэфрина гидрохлорид.

Структура работы. Квалификационная работа состоит из вступления, трех разделов, выводов, списка использованных источников литературы из 48 наименований. Работа изложена на 54 страницах текста, содержит 8 рисунков, 5 схем превращений.

РАЗДЕЛ I

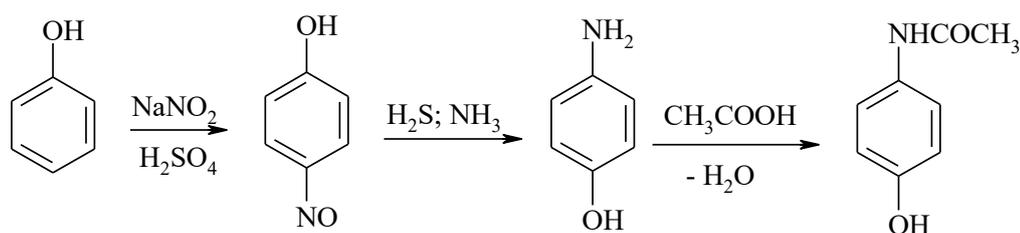
**СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, МЕТОДЫ АНАЛИЗА И
ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ПАРАЦЕТАМОЛА,
КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ, РУТИНА,
ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА
(Обзор литературы)**

1.1. Способы получения парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида

Одним из способов получения парацетамола является способ, в котором исходным веществом является фенол. Этот способ используют для синтеза парацетамола [1,2,3]. Фенол нитрозируют натрием нитритом в присутствии кислоты серной, в результате чего образуется *n*-нитрозофенол. нитрозогруппу в *n*-нитрозофенол восстанавливают сероводородом в присутствии аммиака до аминогруппы. Далее *n*-аминофенол ацетилируют уксусной кислотой с образованием *N*-(4-гидроксифенил)ацетамида (парацетамола).

Схема 1.1

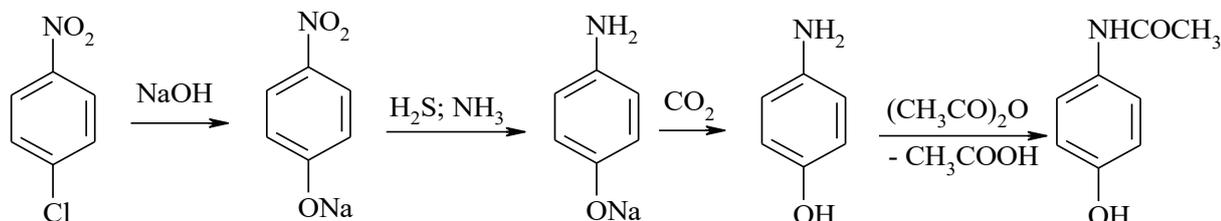
Синтез парацетамола:



В процессе синтеза в парацетамол могут образоваться специфические примеси *N*-(2-гидроксифенил) ацетамид, *N*-(4-гидроксифенил) пропанамид, *N*-фенилацетамид, 4-(ацетиламино)-фенил ацетат и другие, которые в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины, Европейской фармакопеи определяют методом жидкостной хроматографии [4,5].

Для получения *n*-аминофенола, который является промежуточным продуктом синтеза парацетамола, можно использовать *n*-нитрохлорбензол. Авторы в качестве ацилирующего агента предлагают использовать уксусный ангидрид [1,2].

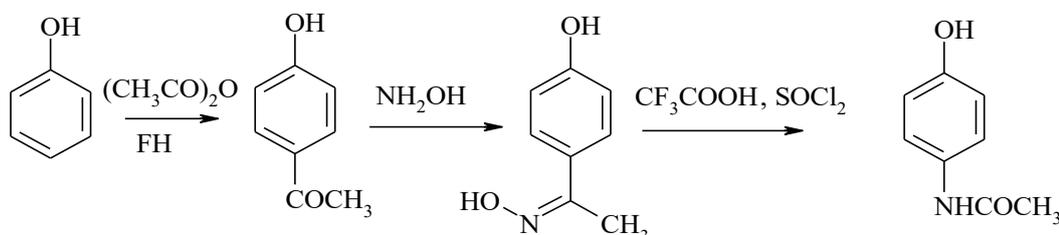
Схема 1.2:



Однако в таком методе получения может образоваться специфическая примесь *n*-хлорацетанилид, которая проявляет токсичное действие [1,2]. Из-за примеси *n*-хлорацетанилида был запрещен фенацетин, который долгое время применялся наряду с парацетамолом [3].

Парацетамол можно также получить способом, предложенным авторами [6,7]. В этом методе исходным веществом также используется фенол, который ацетируют уксусным ангидридом в присутствии катализатора - кислоты фтористоводородной. Образующийся кетон в результате взаимодействия с гидроксиламином превращается в кетоксим и далее в амид в присутствии трифторуксусной кислоты и тионилхлорида (получение по методу Beckmann):

Схема 1.3



Аскорбиновая кислота широко распространена в природе. Много ее содержится в свежих овощах и фруктах – листьях салата, капусте, свекле, картофеле, лимонах, апельсинах, яблоках, черной смородине, шиповнике.

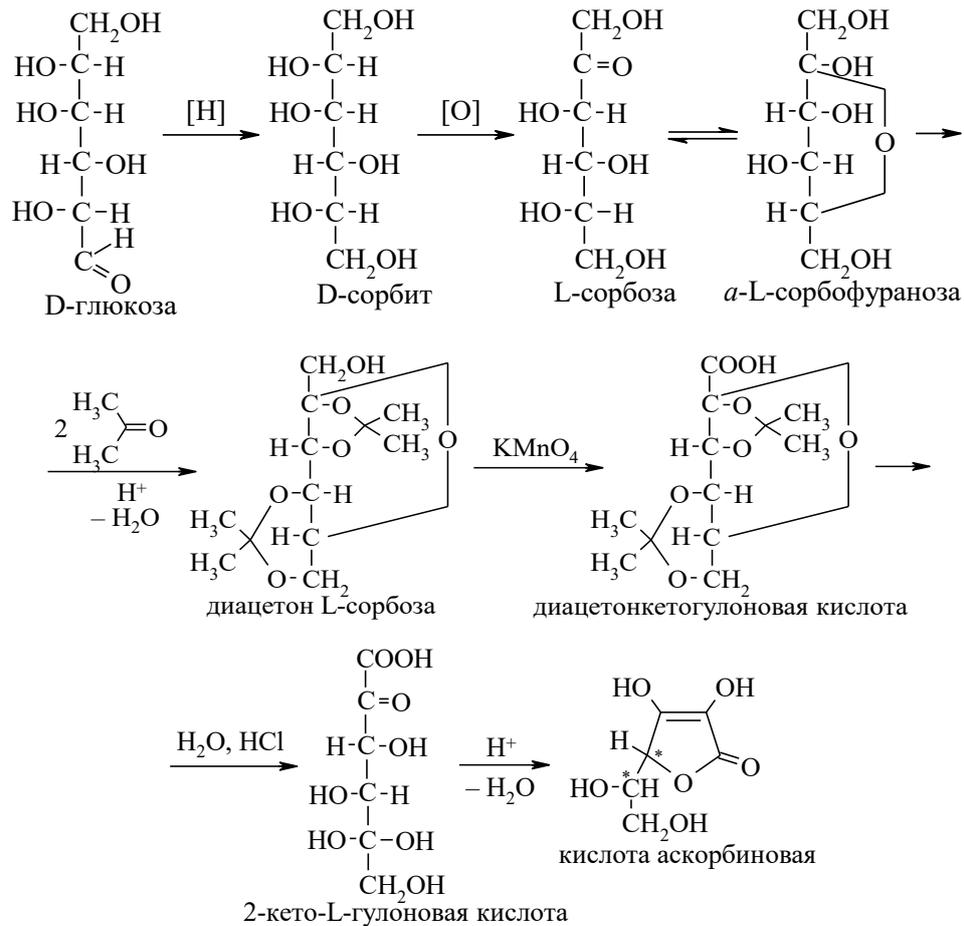
Аскорбиновая кислота имеет два асимметричных атома углерода (в 4 и 5 положении) и может существовать в виде четырех оптических изомеров и все были получены синтетическим путем. Однако, только L-изомер является биологически активным. В природе аскорбиновая кислота существует в L-форме [1,3].

Аскорбиновую кислоту получают из растительного сырья и синтетическим путем. Впервые синтез кислоты аскорбиновой осуществлен Райхштейном в Швейцарии.

Начиная с 1930-х годов, аскорбиновая кислота производится синтетическим путем с использованием процесса Райхштейна, который является стандартным методом производства. Несколько лет спустя компания Roche начала промышленное производство аскорбиновой кислоты. Сегодня этот метод претерпел ряд изменений.

В качестве исходного вещества в промышленном способе получения кислоты аскорбиновой является D-глюкоза, которую восстанавливают в D-сорбит путем каталитического гидрирования при высокой температуре. D-глюкозу получают из крахмалсодержащего сырья: пшеницы или кукурузы. Полученный D-сорбит подвергают процессу брожения глубинным бактериохимическим окислением. В результате такого брожения образуется L-сорбоза, которую превращают действием ацетона в диацетон L-сорбозу. Эта стадия необходима для предотвращения окисления четырех гидроксильных групп. Диацетон L-сорбозу окисляют до диацетонкетогулоновой кислоты, которая в процессе щелочного гидролиза превращается в 2-кето-L-гулоновую кислоту. В присутствии кислоты хлористоводородной происходит лактонизация 2-кето-L-гулоновой кислоты до аскорбиновой кислоты. Очищают техническую кислоту аскорбиновую путем перекристаллизации [8,9].

Схема 1.4



Позже в Китае предложили двухстадийный процесс ферментации L-сорбозы для получения промежуточного продукта 2-кето-L-гулоновой кислоты, которая превращается в аскорбиновую кислоту. Такой способ позволяет уменьшить количество токсичных химических веществ в процессе получения кислоты аскорбиновой [10].

Авторами [11] предлагается метод селективного окисления L-сорбозы с образованием 2-кето-L-гулоновой кислоты – полупродукта промышленного синтеза кислоты аскорбиновой.

Также был разработан метод получения и найдены оптимальные условия выделения диацетон- L-сорбозы, которая также является полупродуктом в синтезе кислоты аскорбиновой, и предложен наиболее оптимальный способ получения кислоты аскорбиновой из 2-кето-L-гулоновой кислоты [12,13].

Разработан усовершенствованный метод электрохимического получения аскорбиновой кислоты по непрерывной системе с повышением скорости и выхода до 93-95% [14].

Кислоту аскорбиновую можно выделить из растительного сырья. Например, из плодов шиповника. Для этого получают водный экстракт, который сгущают до сиропа в вакууме, осаждают сопутствующие вещества, полученный остаток очищают хроматографическим методом и перекристаллизовывают [1,15].

Рутин является одним из индивидуальных веществ, проявляющих Р-витаминную активность, и относится к гликозидом. По химической структуре рутин – это 3-рутинозид кверцетина. Агликон представлен кверцетином, сахарная часть – дисахаридом, состоящим из D-глюкозы и L-рамнозы.

К витаминам группы Р относится много веществ, которые называют флавоноиды. Они содержатся во многих растениях в свободном виде или в виде гликозидов. В природе рутин содержится в листьях руты душистой, гречихи, одуванчика, чайного куста. В зеленой массе гречихи содержится от 1,5 до 6% рутина. Рутин содержится в черной смородине, в цитрусовых, вишне, яблоках, чернике, рябине, абрикосах. Наибольшее количество рутина (до 2000мг на 100 мл сока) содержится в ягодах аронии черноплодной [15,16].

Рутин содержится также и в овощах, наибольшее его количество в помидорах, красном болгарском перце, капусте, листьях салата, чесноке.

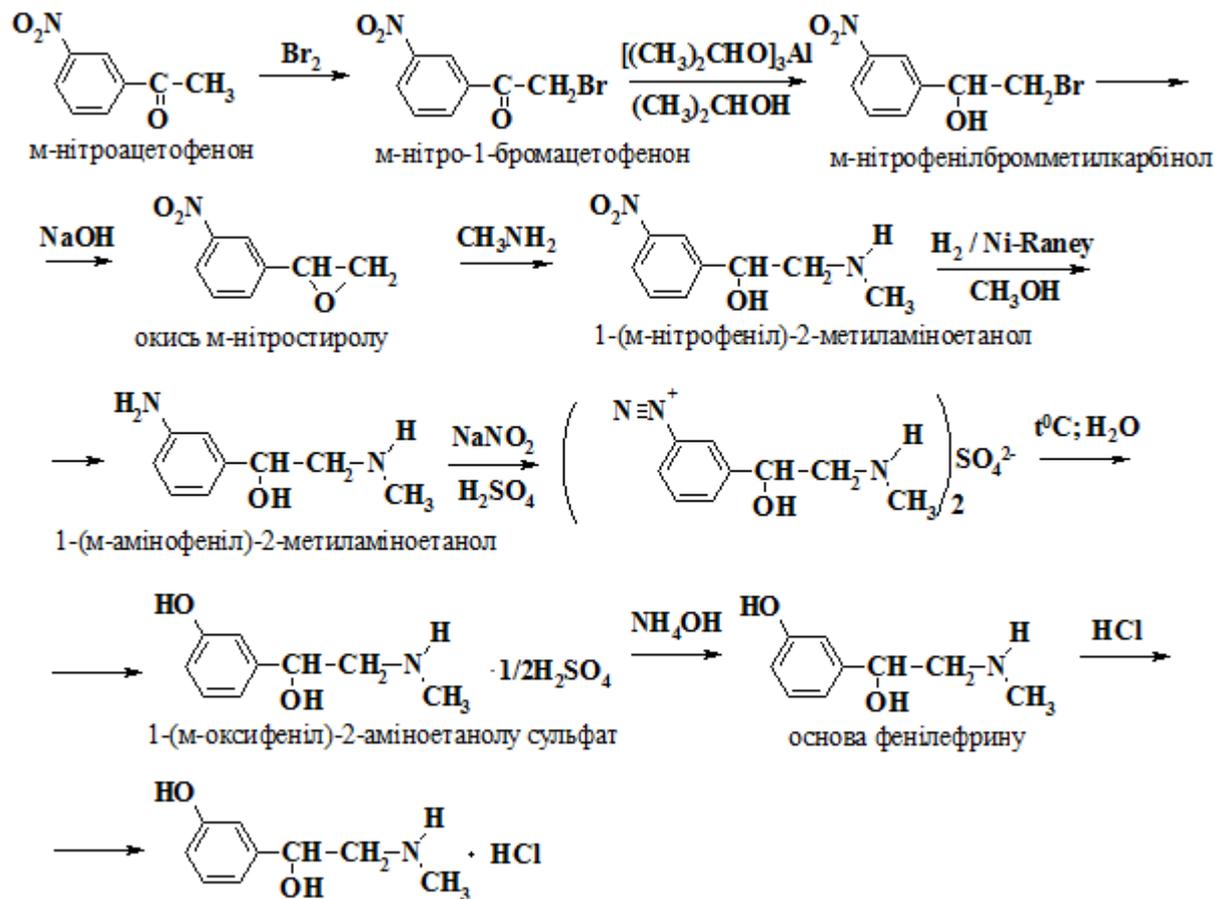
Получают рутин из растительного сырья путем извлечения водой и последующим осаждением белков. Очищают путем перекристаллизации.

Источником промышленного получения рутина является софора японская (*S. Japonicum*) или японская акация (*Styphnolobium japonicum*), семейство Бобовые (*Fabaceae*) [15,16]. Родиной этого растения являются Япония и Китай. В настоящее время, учитывая сухо- и морозоустойчивость, софору японскую культивируют во многих странах в том числе и в Украине. Бутоны

и плоды софоры японской содержат рутина до 20%, а в некоторых случаях его содержание достигает 30%.

Авторы [17] изучили возможность использования для экстракции рутина 70%-ного этилового спирта и обосновали его преимущества по сравнению с кипящей водой.

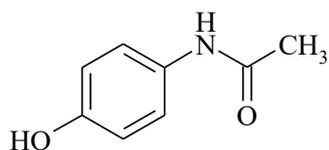
Фенилэфрина гидрохлорид не относится к производным катехоламина и является синтетическим аналогом эпинэфрина (адреналина) и норэпинефрина (норадреналина). В качестве исходного вещества для синтеза фенилэфрина гидрохлорида используют *m*-нитроацетофенон. Фенилэфрина гидрохлорид получают по схеме 1.5:



1.2. Физические та физико-химические свойства парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида

Парацетамол (Paracetamolum)

Paracetamol*



N-(4- Гидроксифенил)ацетамид

Парацетамол - белый или почти белого цвета кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде Р, легко растворим в спирте. Наличие фенольного гидроксила позволяет растворяться в растворах щелочей.

Температура плавления парацетамола - от 168⁰С до 172⁰С [4,18,19].

УФ-спектр поглощения раствора парацетамола в спирте и в присутствии кислоты хлористоводородной характеризуется наличием максимума при длине волны 249 нм, удельный показатель поглощения в максимуме составляет 860 – 980. [4,5,18,19,20,21,22]. (Рис. 1.1).

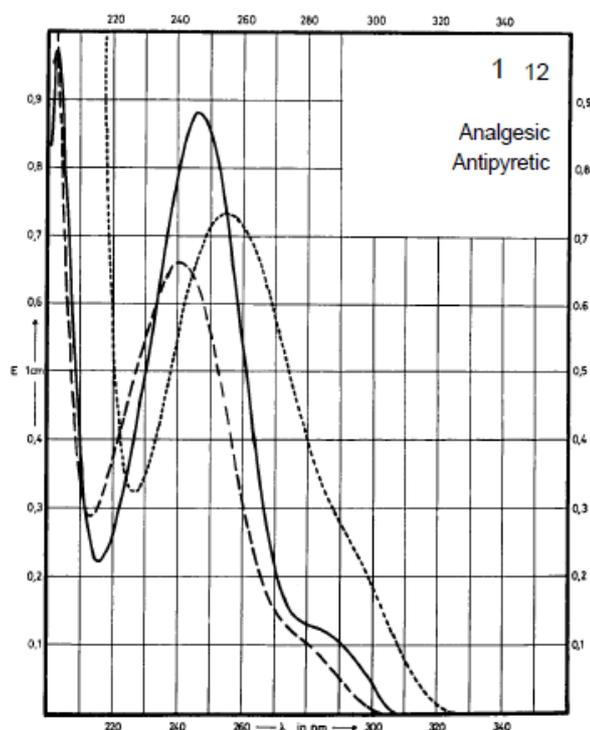


Рис. 1.1 УФ-спектр поглощения парацетамола

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины ИК-спектр поглощения парацетамола должен соответствовать ИК-спектру поглощения ФСО (Рис. 1.2) [4].

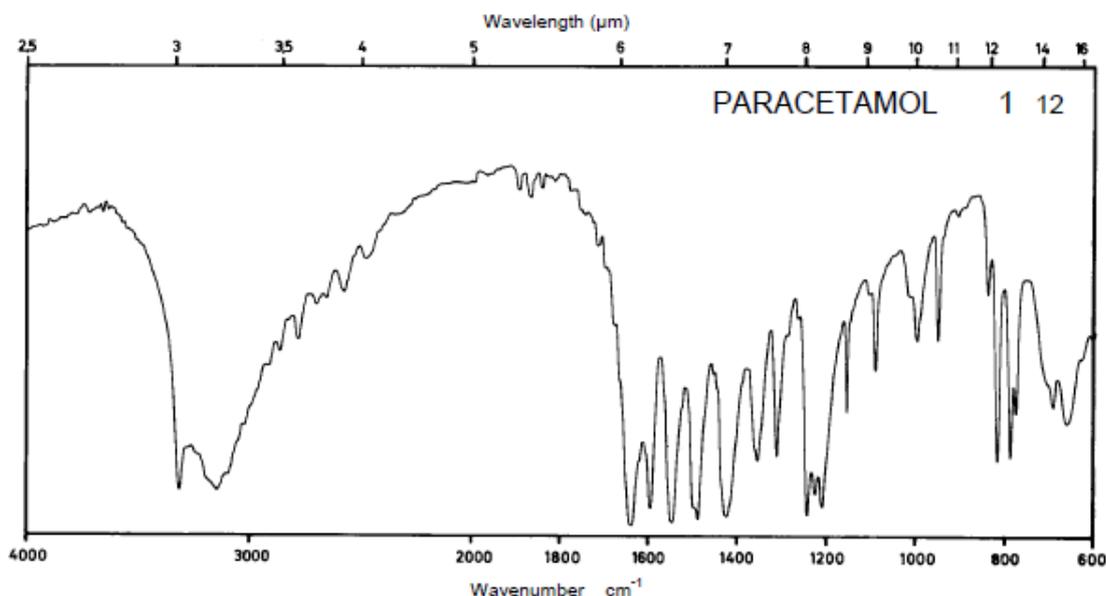
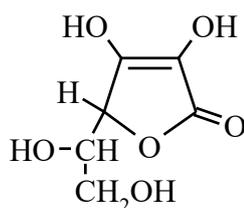


Рис. 1.2 ИК-спектр поглощения парацетамола

Характеристические полосы должны наблюдаться при 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 cm^{-1} [4,5,20,21,23].

Кислота аскорбиновая (*Acidum ascorbicum*) (ГФУ)



(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5*H*)-он

Кислота аскорбиновая представляет собой белый или почти белого цвета или бесцветный кристаллический порошок. Под действием воздуха и влаги окраска порошка может меняться.

Кислота аскорбиновая легко растворяется в воде, растворима в 96% спирте, практически не растворяется в эфире.

Согласно ГФУ температура плавления около 190°C (плавится с разложением).

Кислота аскорбиновая – оптически активное вещество и поэтому ГФУ рекомендует определять для нее удельное оптическое вращение, которое должно быть от $+20,5$ до $+21,5$.

УФ-спектр поглощения водного раствора кислоты аскорбиновой в присутствии $0,1\text{ M}$ раствора кислоты хлористоводородной характеризуется наличием максимума поглощения при длине волны 243 nm . Удельный показатель поглощения в максимуме составляет от 545 до 585 (Рис. 1.3).

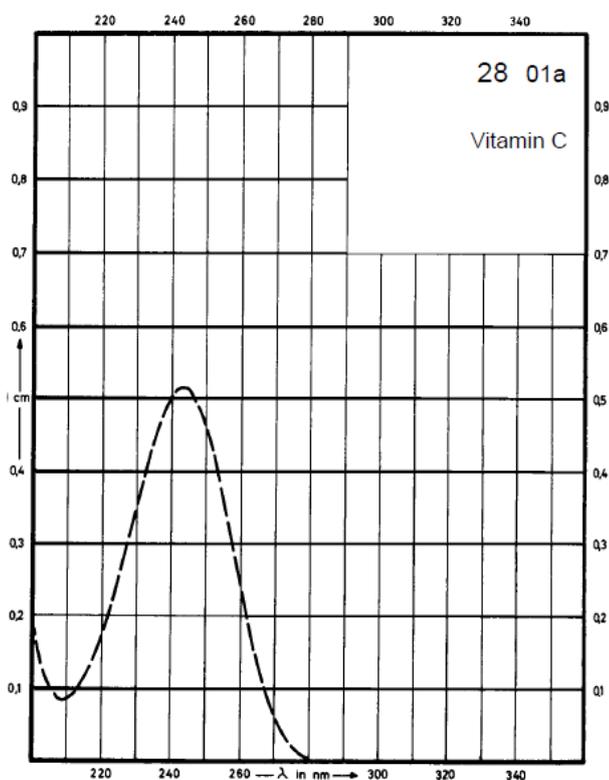


Рис. 1.3. УФ-спектр поглощения кислоты аскорбиновой

Для исследования кислоты аскорбиновой используют ИК-спектр поглощения. ИК-спектр поглощения исследуемой кислоты аскорбиновой должен соответствовать ИК-спектру поглощения фармакопейного стандартного образца кислоты аскорбиновой. Все характеристические полосы должны наблюдаться при тех же длинах волн, что наблюдаются на ИК-спектре поглощения ФСО [4,5,18,20,21,22,23].

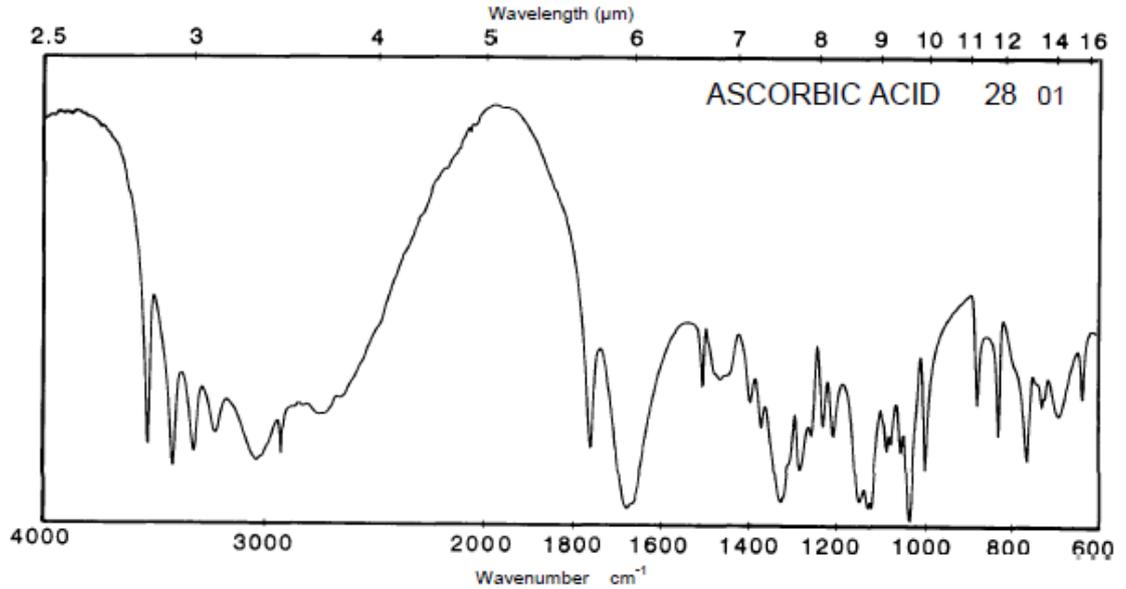
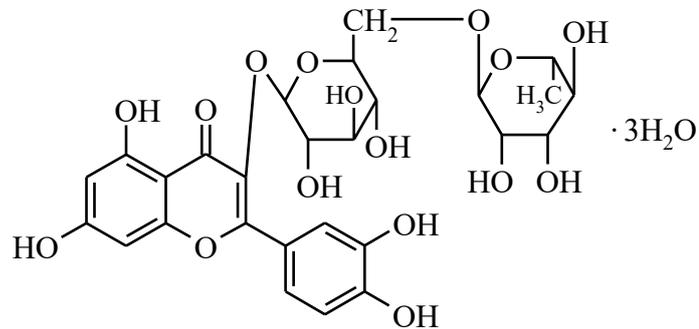


Рис.1.4 ИК-спектр поглощения кислоты аскорбиновой

Рутин (Rutinum)



3-Рутинозид кверцетина или 3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонон

Рутин или рутозид представляет собой зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса. Рутин относится к веществам практически не растворимым в воде. Он также мало растворим в спирте, трудно растворим в кипящем спирте, практически не растворим в растворах кислот, эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле. Наличие фенольных гидроксильных групп обуславливает растворимость в растворах гидроксидов щелочных металлов. Температура плавления 242°C.

УФ-спектр поглощения характеризуется наличием двух максимумов поглощения при 259 нм и 362,5 нм. (Рис. 1.5).

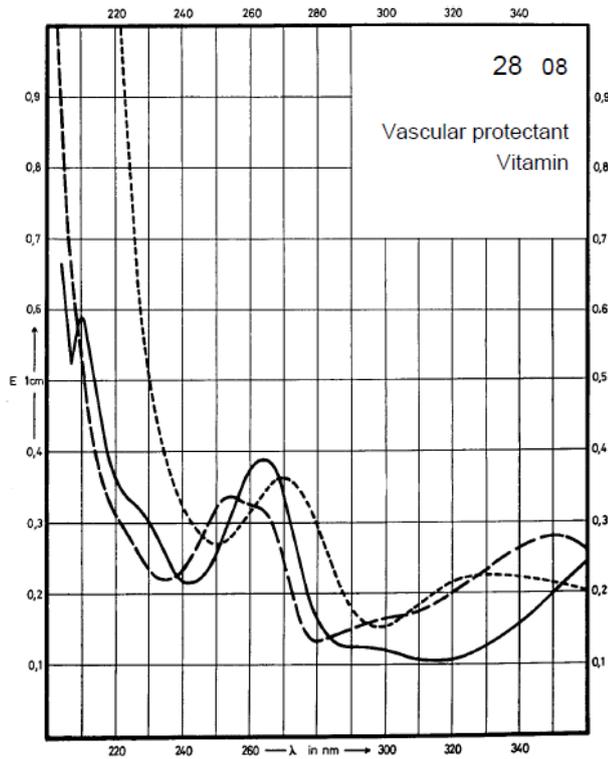


Рис. 1.5 УФ-спектр поглощения рутина

На спектре поглощения рутозида в инфракрасной области должны наблюдаться характеристические полосы поглощения при определенных длинах волн. (Рис. 1.6)

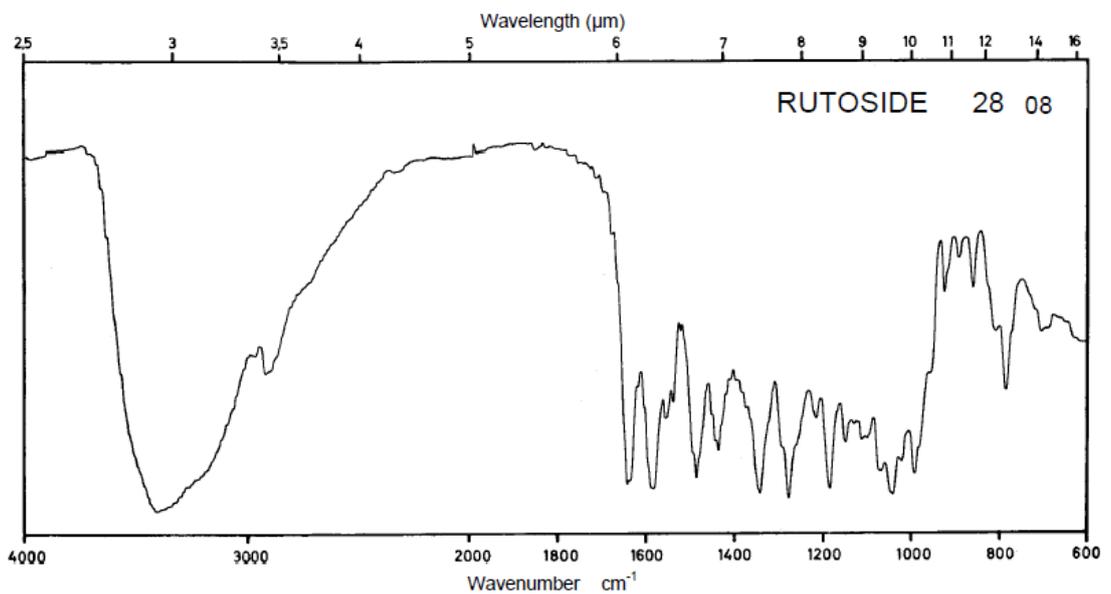
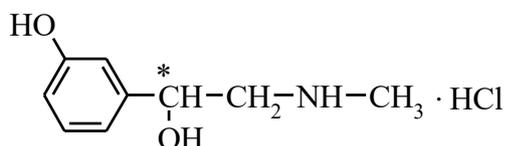


Рис. 1.6 ИК-спектр поглощения рутина

Фенилэфрина гидрохлорид (Phenylephrini hydrochloridum)

Мезатон (Mesatonum)

Phenylephrine hydrochloride*



(1R)-1-(3-Гидроксифенил)-2-(метиламино)этанол гидрохлорид

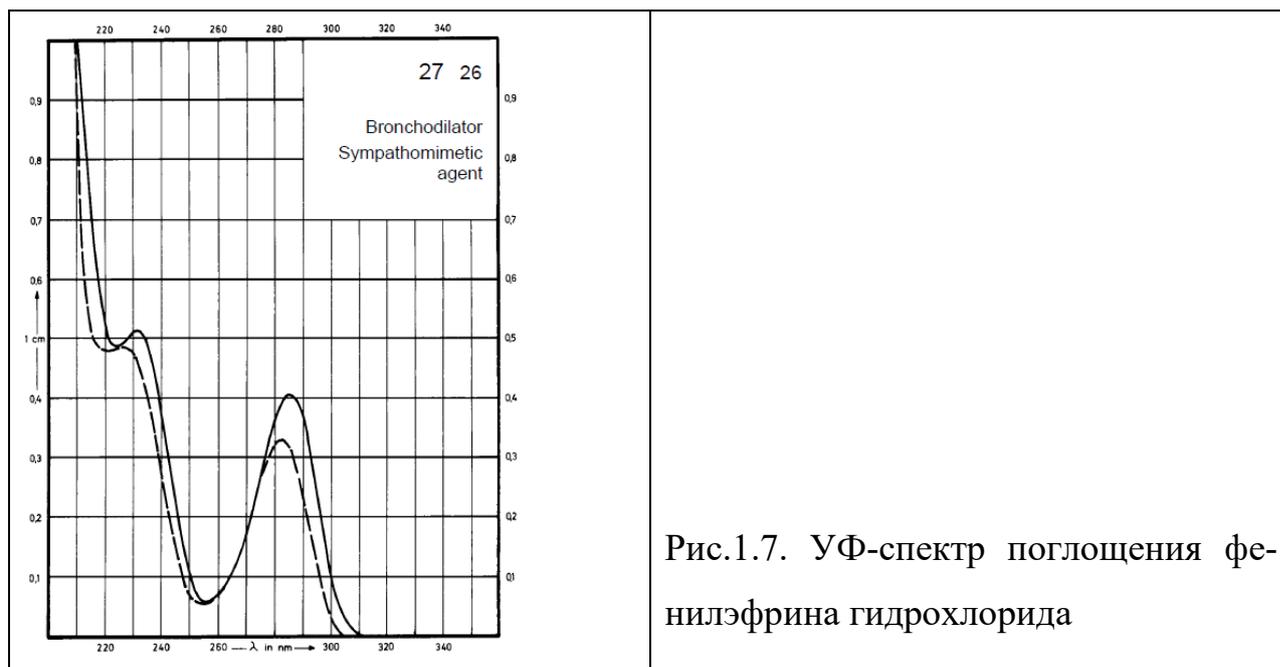
Фенилэфрина гидрохлорид представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Фенилэфрина гидрохлорид относится к легко растворимым в воде и 96% спирте веществам. Практически не растворяется в эфире.

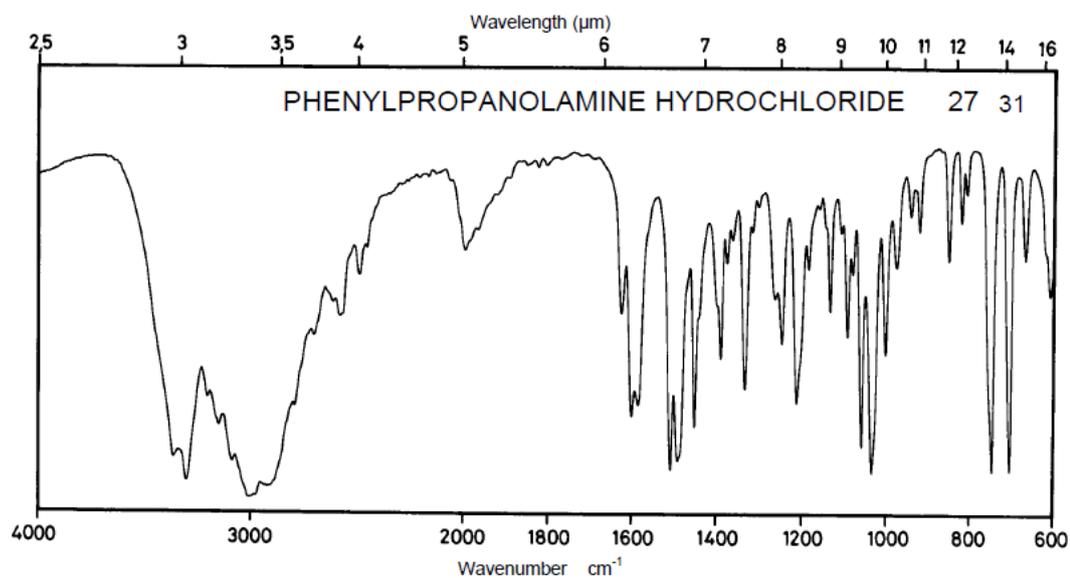
Фенилэфрина гидрохлорид плавится при температуре около 143°C.

В своей структуре лекарственное вещество содержит асимметрический атом углерода и является оптически активным веществом. Удельное оптическое вращение фенилэфрина гидрохлорида должно быть от -43 до -47 [ДФУ].

УФ-спектр поглощения характеризуется наличием двух максимумов поглощения (Рис.1.7).



Для исследования фенилэфрина гидрохлорида [4,5] рекомендуют ИК-спектроскопию. ИК-спектр поглощения фенилэфрина гидрохлорида должен соответствовать ИК-спектру поглощения фармакопейного стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида.

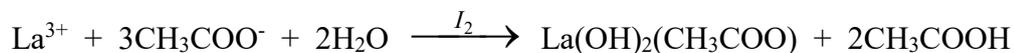
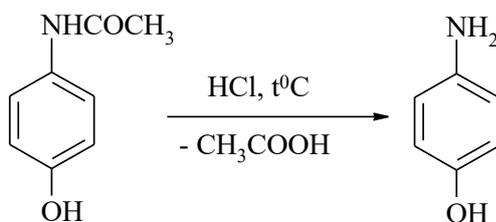


1.3. Реакции и методы идентификации парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида

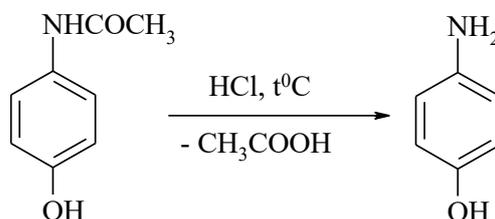
Для идентификации лекарственных средств, а также определения их степени чистоты [4,21] широко применяют метод тонкослойной хроматографии. Для парацетамола также рекомендован метод ТСХ. Для этого метанольный раствор парацетамола и его стандартный раствор наносят на хроматографическую пластинку с силикагелем. Для хроматографирования используют систему метиленхлорид – метанол 4:1. В качестве проявителя используют раствор железа (III) хлорида. Основное пятно на хроматограмме должно быть на одном уровне пятна раствора сравнения и соответствовать ему по размеру и окраске.

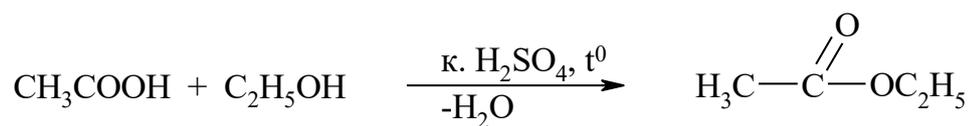
Также сравнивают R_f испытуемого раствора с R_f стандартного раствора [4,21].

Парацетамол содержит в своей структуре ацетилированную аминогруппу. Остаток уксусной кислоты можно подтвердить после кислотного гидролиза реакцией с раствором лантана нитрата в присутствии йода и раствора аммиака при нагревании по образованию синего окрашивания [1,4,18]:

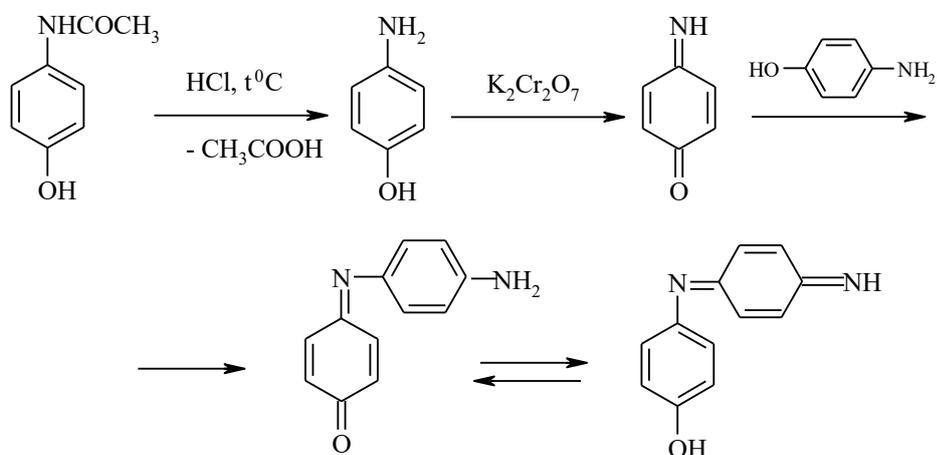


Наличие остатка уксусной кислоты в структуре парацетамола можно также после кислотного гидролиза по характерному запаху или реакцией образования этилацетата (также имеет характерный запах):

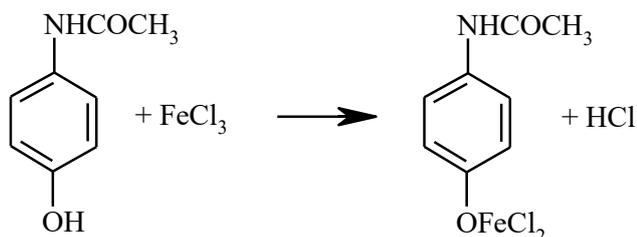




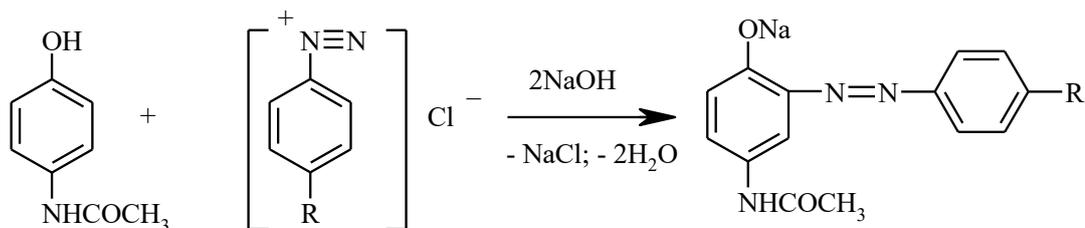
Наличие фенольного гидроксила в структуре парацетамола можно подтвердить реакцией образования индофенола. При нагревании парацетамола с кислотой хлористоводородной разбавленной образуется *p*-аминофенол, который после охлаждения реагирует с раствором калия дихромата с образованием индофенолового красителя. Образуется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное [1,4,5,20,22].



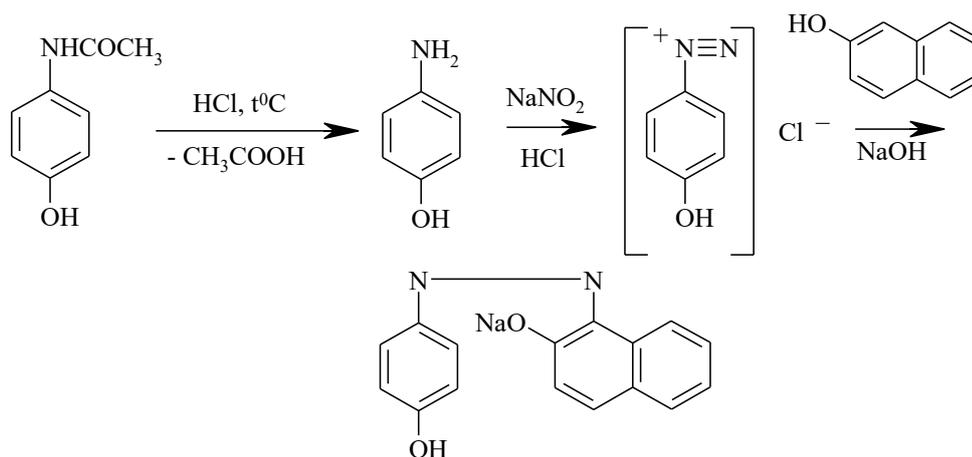
Наличие фенольного гидроксила в парацетамоле можно подтвердить нефармакопейной реакцией с раствором железа(III) хлорида. Образуется комплексная соль сине-фиолетового цвета [1,3,19].



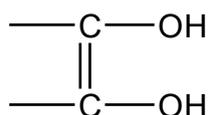
Наличие фенольного гидроксила в молекуле парацетамола можно подтвердить и реакцией с солями диазония с образованием азокрасителя красного цвета. [1,3,4,18]:



Образующийся после кислотного гидролиза парацетамола *p*-аминофенол может также давать реакцию диазотирования с последующим азосочетанием. При взаимодействии с натрия нитритом в кислой среде и последующим прибавлением щелочного раствора β -нафтола образуется азокраситель красного цвета, что подтверждает наличие первичной ароматической группы в *p*-аминофеноле [1,3,4,18]:

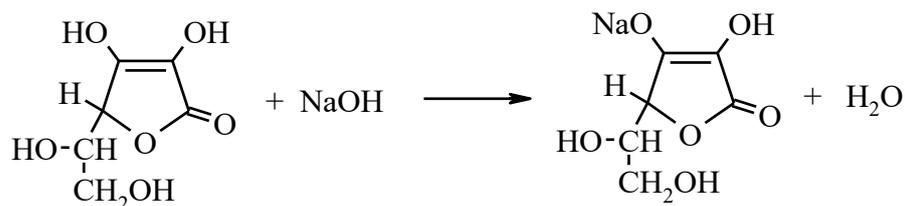


Кислота аскорбиновая проявляет одновременно кислотные и восстановительные свойства, что обусловлено наличием в структуре ендиольной группировки:

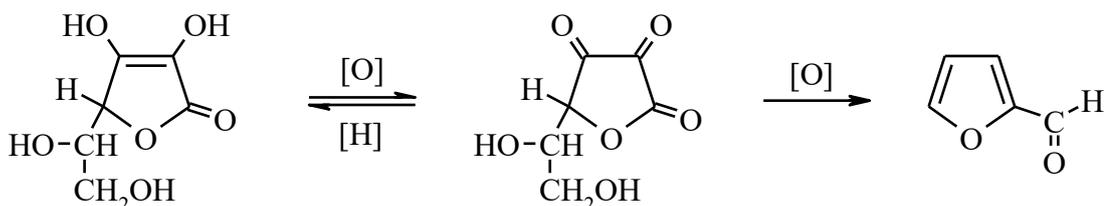


Атомы водорода в молекуле аскорбиновой кислоты подвижны и поэтому она проявляет кислотные свойства. При взаимодействии с разбавленными растворами гидроксидов щелочных металлов аскорбиновая кислота ве-

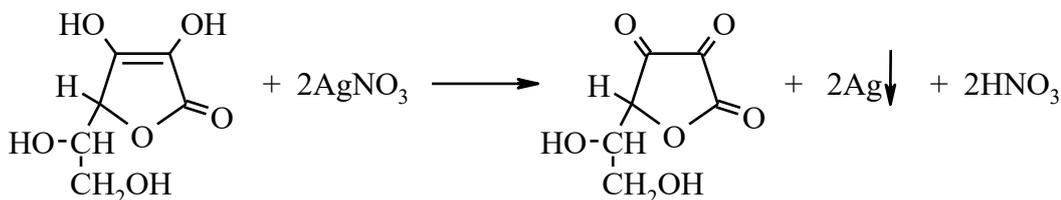
дет себя как одноосновная кислота. Кислотный характер обусловлен наличием гидроксильной группы в положении 3:



Аскорбиновая кислота проявляет сильные восстановительные свойства. Благодаря подвижности атомов водорода енольных гидроксильных групп кислота аскорбиновая легко окисляется. Процесс окисления может проходить в две стадии. В первой стадии происходит окисление кислоты аскорбиновой до дегидроаскорбиновой кислоты (кетонная форма) и этот процесс является обратимым. При дальнейшем окислении происходит необратимый процесс разложения дегидроаскорбиновой кислоты с образованием фурфурола [1]:



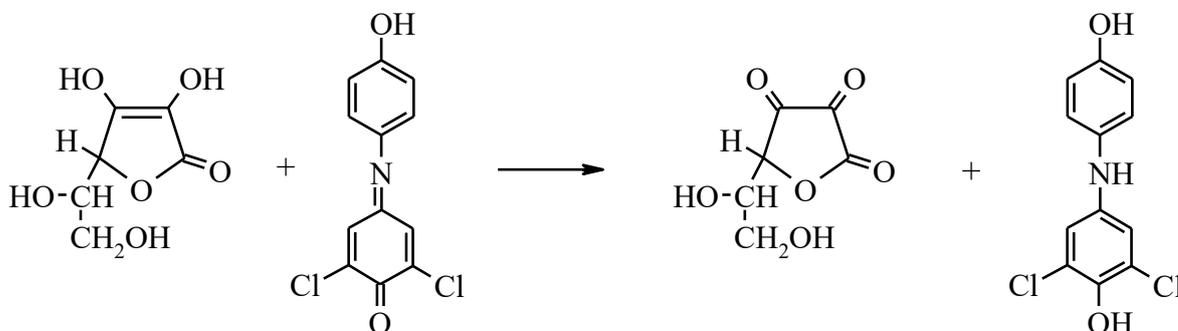
Восстановительные свойства кислоты аскорбиновой можно подтвердить реакцией с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной по образованию серого осадка металлического серебра:



Эту реакцию Государственная фармакопея Украины рекомендует для идентификации кислоты аскорбиновой.

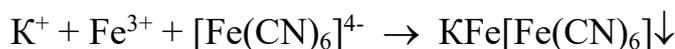
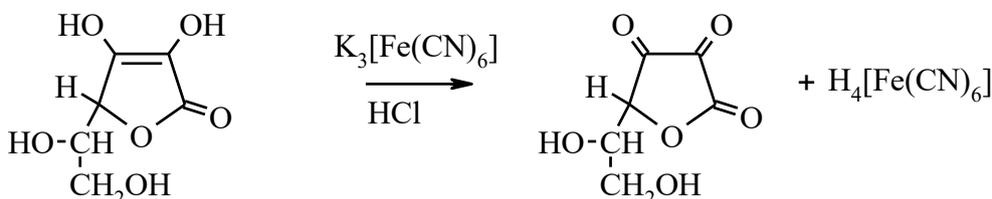
Благодаря восстановительным свойствам кислота аскорбиновая обесцвечивает растворы йода и калия перманганата, может реагировать с медно-тарtratным реактивом [4].

Кислота аскорбиновая проявляет восстановительные свойства и в реакции раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола. Синее окрашивание 2,6-дихлорфенолиндофенола исчезает в результате образования бесцветного лейкооснования [1, 3]:

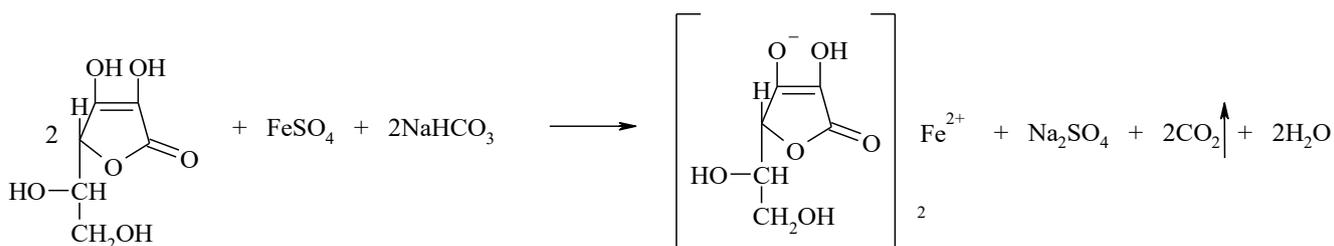


Аналогичный процесс происходит и с раствором метиленового синего.

При взаимодействии кислоты аскорбиновой с раствором калия феррицианида в присутствии кислоты хлористоводородной происходит окислительно-восстановительная реакция. При последующем прибавлении раствора железа (II) хлорида образуется интенсивное синее окрашивание («берлинская лазурь»):



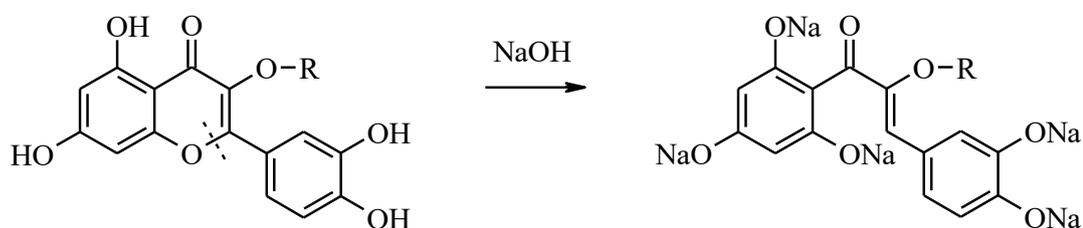
Кислотные свойства кислоты аскорбиновой можно подтвердить реакцией с раствором железа (II) сульфата в присутствии натрия карбоната. В результате реакции образуется железа аскорбинат фиолетового цвета:



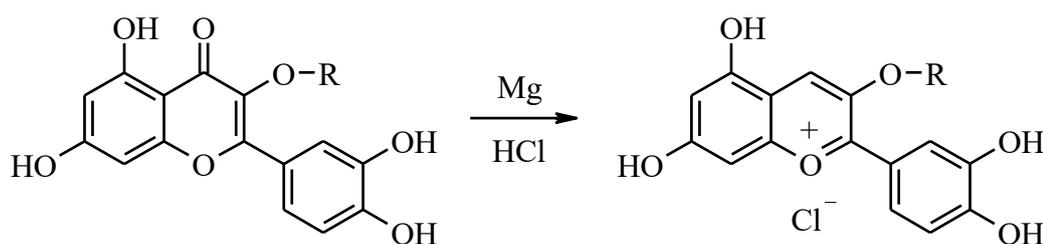
Рутин относится к группе флавоноидов и по химической структуре является гликозидом, в котором агликон представлен кверцетином, сахарная часть – дисахарид, состоящий из D–глюкозы и L– рамнозы.

Наличие фенольных гидроксиллов в структуре рутина можно подтвердить реакцией с раствором железа (III) хлорида по образованию комплексной соли темно-зеленого цвета, с солями свинца также образуется комплексная соль в виде оранжевого осадка [3]

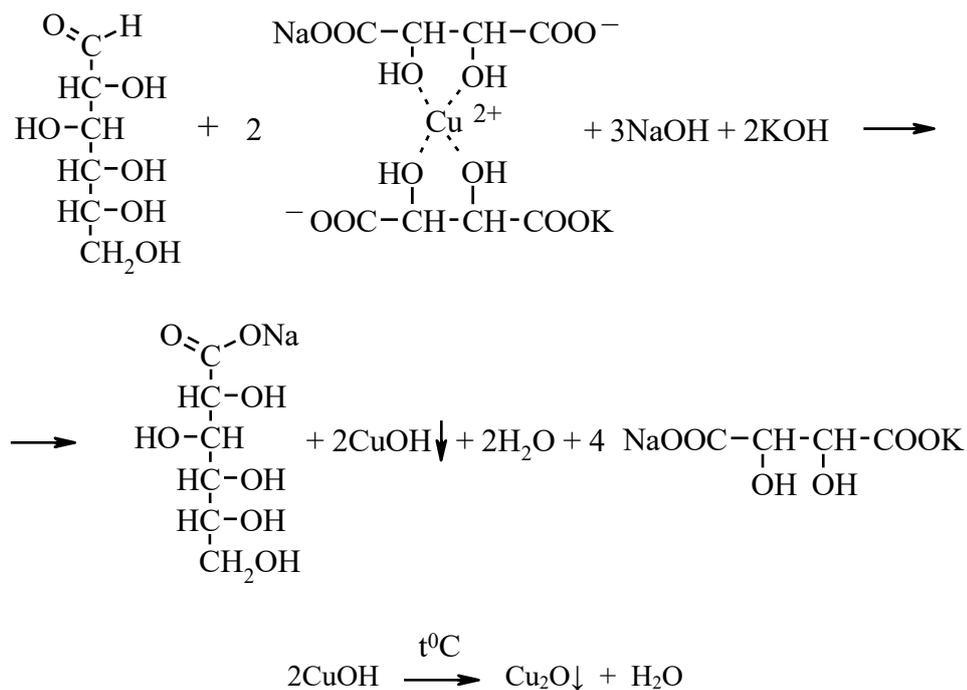
При взаимодействии рутина с раствором натрия гидроксида образуется желто-оранжевое окрашивание в результате превращения флавоноида в халкон:



Спиртовой раствор рутина восстанавливается в присутствии кислоты хлороводородной концентрированной и магниевого порошка с образованием пирилевых солей. Появляется красное окрашивание (цианидиновая реакция).



В результате кислотного гидролиза гликозида образуется глюкоза, которую идентифицируют реакцией с медно-тарtratным реактивом при нагревании по образованию красного осадка [1,3]:

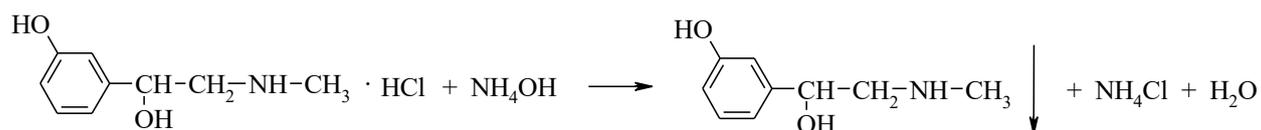


При длительном кипячении рутина с кислотой серной образуется кверцетин, который после перекристаллизации из спирта идентифицируют по температуре плавления (308°C) [3,15,16]

Авторы [24] рекомендуют для идентификации рутина в лекарственном растительном сырье использовать метод тонкослойной хроматографии.

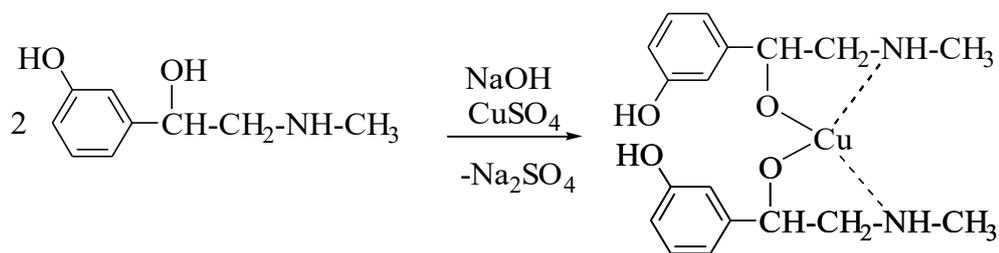
Фенилэфрина гидрохлорид является синтетическим аналогом эпинэфрина и норэпинэфрина.

Для идентификации фенилэфрина гидрохлорида можно использовать реакцию осаждения основания фенилэфрина раствором аммиака. Для основания фенилэфрина устанавливают температуру плавления, которая должна быть 171-176°C. Эту реакцию [4,5] рекомендуют для идентификации субстанции фенилэфрина гидрохлорида:



Наличие спиртового гидроксила в структуре фенилэфрина гидрохлорида подтверждают реакцией с раствором меди (II) сульфата в присутствии раствора натрия гидроксида. Образуется комплекс сине-фиолетового цвета,

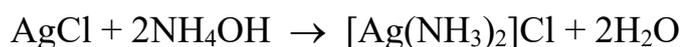
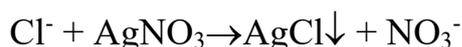
который не растворяется в эфире. С помощью этой реакции можно отличить фенилэфрин от эфедрина [1,4,5,20,21,22]:



Фенилэфрина гидрохлорид содержит в структуре один фенольный гидроксил, который можно обнаружить реакцией с раствором железа (III) хлорида. Образуется комплексная соль, окрашенная в фиолетовый цвет [1,4,5,20,21,22]:



Фенилэфрина гидрохлорид дает реакцию на хлориды. При взаимодействии с раствором серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

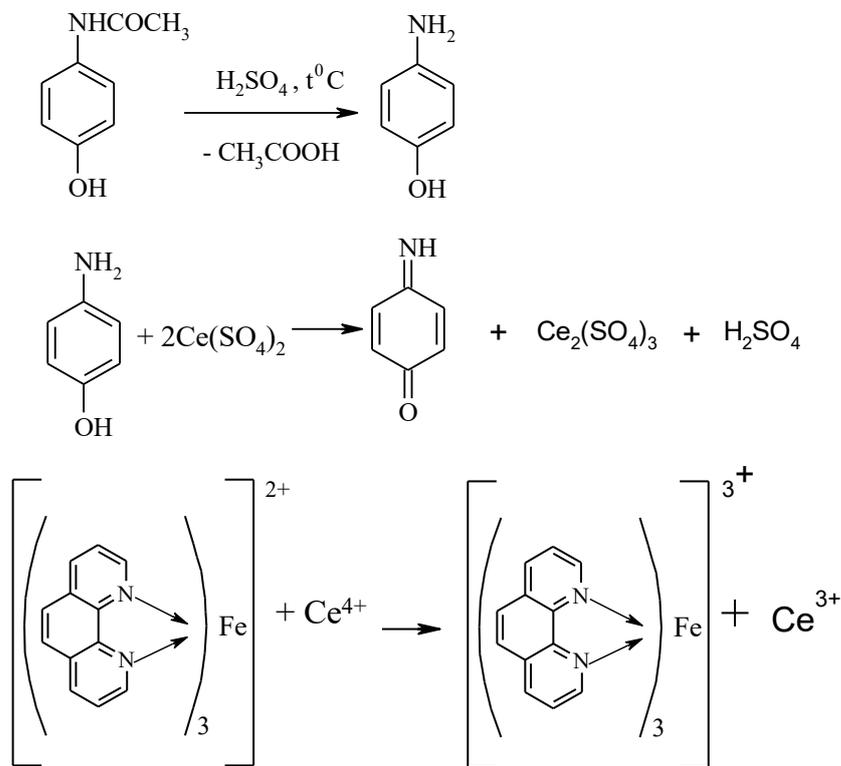


1.4. Методы количественного определения парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида

Одним из наиболее важных этапов исследования лекарственных средств является определение их количественного содержания. Для этого предлагаются разнообразные химические и физико-химические методы.

Для парацетамола многие фармакопеи [4,5,20,21] предлагают метод цериметрии, метод прямого титрования. Лекарственное вещество подвергают кислотному гидролизу и образовавшийся *n*-аминофенол титруют раствором

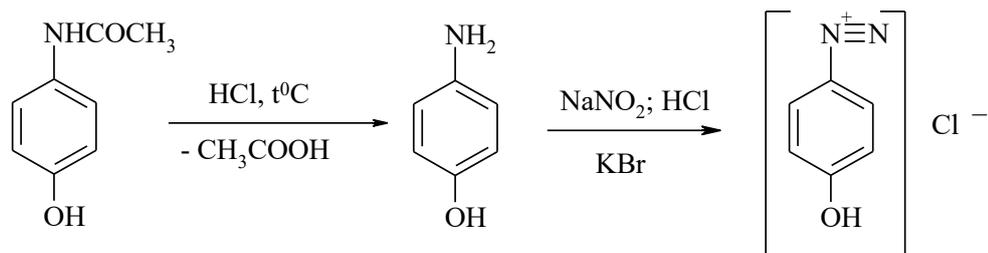
церия (IV) сульфата. Параллельно проводится контрольный опыт. В качестве индикатора используют ферроин:



Метод, рекомендуемый ГФУ, относится к окислительно-восстановительным методам, в этом методе используются восстановительные свойства *p*-аминофенола, который образуется в результате кислотного гидролиза парацетамола.

Количественное содержание парацетамола может быть определено методом определения аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу (метод нитритометрии) [1,3,19].

Для того, чтобы образовался *p*-аминофенол, который содержит первичную ароматическую аминогруппу, парацетамол гидролизуют путем нагревания в кислоте хлористоводородной разведенной. После охлаждения титруют раствором натрия нитрита в присутствии 2,5-кратного избытка кислоты хлористоводородной разведенной и калия бромида, который играет роль катализатора реакции диазотирования, конечную точку титрования устанавливают одним из способов, наведенных в ГФУ [4].



Для количественного определения парацетамола исследованы и рекомендуются различные физико-химические методы.

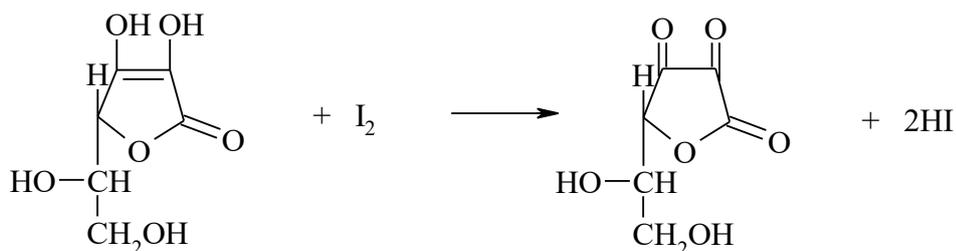
Так, для таблеток и капсул, содержащих парацетамол, количественное определение рекомендуют проводить методом жидкостной хроматографии [21,25].

Для количественного определения парацетамола в твердых лекарственных формах применяется метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой области спектра [26, 27]. В зависимости от растворителя максимумы поглощения наблюдаются при 257 нм (0,1 М раствор натрия гидроксида) и при 244 нм (метанол). Авторы [28] приводят метод определения парацетамола в смесях спектрофотометрическим методом в видимой области при длине волны 820 нм.

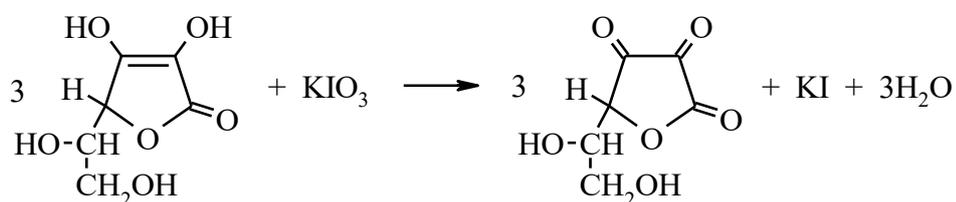
Известно также применение спектрофлуориметрического и амперометрического методов для количественного определения парацетамола [29,30].

В основе методов количественного определения кислоты аскорбиновой лежат ее химические свойства. Восстановительные свойства кислоты аскорбиновой позволяют определять ее количественное содержание методами йодометрии, йодатометрии, йодхлорметрии, цериметрии и др.

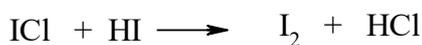
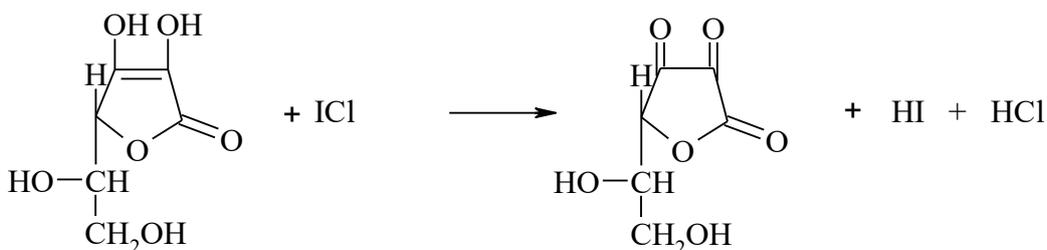
Метод йодометрии является фармакопейным методом количественного определения кислоты аскорбиновой [4]. Субстанцию титруют 0,05 М раствором йода в присутствии кислоты серной разведенной. В качестве индикатора используют раствор крахмала. Титрование проводят до образования стойкого фиолетово- синего окрашивания [4]:



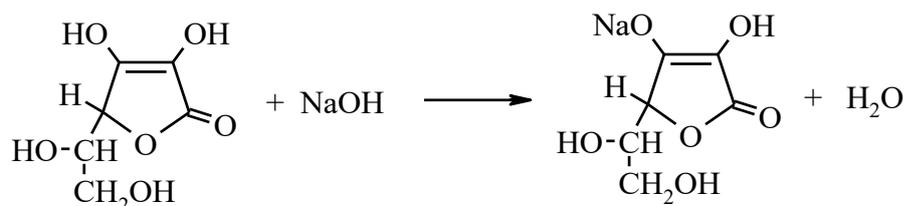
Метод йодатометрии также основан на восстановительных свойствах кислоты аскорбиновой. Метод прямого титрования. Титрование проводят в присутствии калия йодида и кислоты хлористоводородной разведенной. Индикатор – раствор крахмала:



Окисление кислоты аскорбиновой происходит и при взаимодействии с титрованным раствором йодмоноклорида. Поэтому для количественного определения кислоты аскорбиновой может быть предложен метод йодхлорметрии [3]:



Кислотные свойства кислоты аскорбиновой лежат в основе алкалиметрического метода количественного определения. Лекарственное вещество титруют раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора фенолфталеина.



Для определения содержания кислоты аскорбиновой в лекарственном растительном сырье [31] может быть использовано титрование раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята.

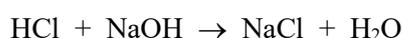
Авторы [32] изучили возможность применения метода спектрофотометрии для количественного определения кислоты аскорбиновой.

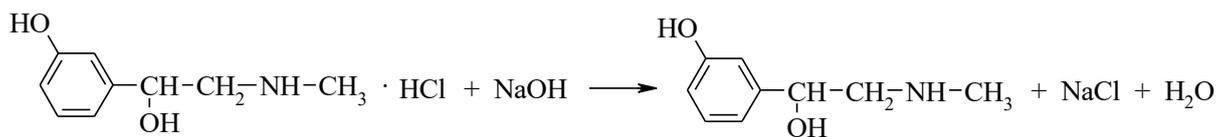
Для количественного определения рутина используют метод спектрофотометрии [1,3,19].

Авторы [33,34] изучили возможность применения метода спектрофотометрии для количественного определения флавоноидов, в том числе и рутина, в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. Также предложен метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии для количественного определения флавоноидов в лекарственном растительном сырье [35].

Учитывая структуру фенилэфрина гидрохлорида, его количественное содержание может быть определено или по связанной кислоте хлористоводородной или по основанию фенилэфрина.

Фармакопейным методом количественного определения фенилэфрина гидрохлорида является метод алкалиметрии с потенциометрическим установлением конечной точки титрования. Титрование проводят в присутствии смеси 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 96% спирта. В расчете используют объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования [1,3,4,5,19,20,21]:

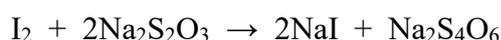
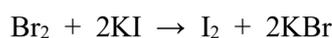
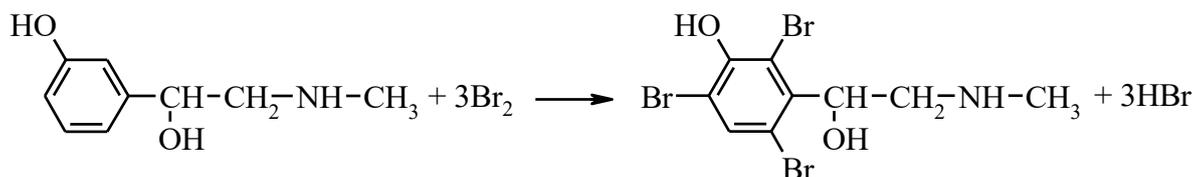
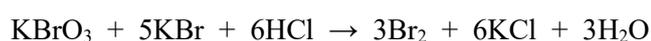




Количественное определение фенилэфрина гидрохлорида методом алкалиметрии может быть проведен и в присутствии индикатора фенолфталеина и органического растворителя (хлороформ) для извлечения основания фенилэфрина.

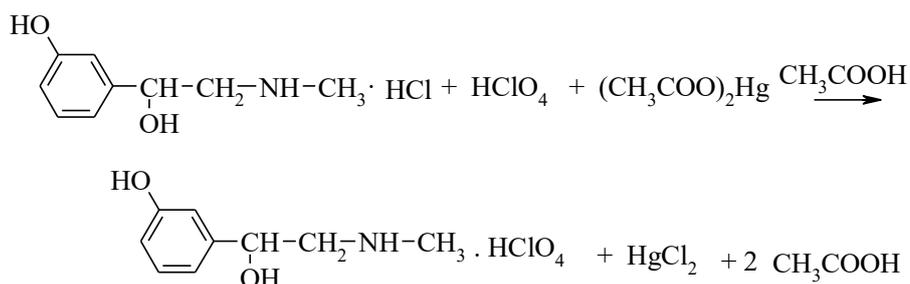
Содержание фенилэфрина гидрохлорида в лекарственных формах по связанной кислоте хлористоводородной можно определить методами аргентометрии и меркуриметрии.

Количественное содержание фенилэфрина гидрохлорида по фармакологически активной части молекулы можно определить методами обратной броматометрии и методом ацидиметрии в неводной среде:



В методе броматометрии рекомендуют параллельно проводить контрольный опыт.

В методе ацидиметрии в неводной среде фенилэфрина гидрохлорид растворяют в безводной уксусной кислоте и титруют кислотой хлорной в присутствии ртути (II) ацетата:



Для комбинированных лекарственных средств с фенилэфрина гидрохлоридом [36,37] предлагают метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Авторы [38] предлагают определение фенилэфрина гидрохлорида в лекарственных препаратах определять методом спектрофотометрии.

1.5. Фармакологическое действие парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида

Простудные заболевания – это одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Простудные заболевания, как правило, вызываются вирусами или микроорганизмами и часто носят сезонный характер. При простудных заболеваниях происходит воспаление верхних дыхательных путей, что сопровождается повышением температуры, появлением кашля, насморка, заложенности носа. Для лечения простудных заболеваний предлагаются комбинированные лекарственные средства, содержащие парацетамол, кислоту аскорбиновую, фенилэфрина гидрохлорид, рутин, фенирамина малеат и другие вещества. Для лечения простуды используются, например, «Фервекс» (парацетамол, кислота аскорбиновая, фенирамина малеат); «Гриппцитрон Хот Оранжевый» (парацетамол, кислота аскорбиновая, фенирамина малеат, фенилэфрина гидрохлорид); «Колдрекс максгрип» (парацетамол, фенилэфрин гидрохлорид, кислота аскорбиновая); «Фармацитрон» (парацетамол, фенилэфрин гидрохлорид, кислота аскорбиновая, фенирамина малеат) и др. [39,40]. Для лечения простудных заболеваний применяются также комбинированные лекарственные формы аптечного производства, содержащие аналогичные активные фармацевтические ингредиенты.

Парацетамол проявляет анальгетическую, жаропонижающую и очень слабую противовоспалительную активность. Парацетамол влияет на центры боли и терморегуляции вследствие блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) преимущественно в центральной нервной системе [39,40].

Кислота аскорбиновая относится к водорастворимым витаминам. Витамин С проявляет выраженную антиоксидантную активность, влияет и регулирует иммунологические реакции в организме. Кислота аскорбиновая регулирует углеводный обмен и обмен ароматических аминокислот, необходима для синтеза коллагена и некоторых нейромедиаторов, влияет на свертываемость крови и процесс абсорбции железа в кишечнике, участвует в процессе образования гемоглобина, контролирует уровень гистамина [39,40]. При простудных заболеваниях витамин С необходим для повышения сопротивляемости организма различным инфекциям.

Рутин относится к веществам с Р-витаминной активностью. В организме не вырабатывается и поэтому важно рационально использовать продукты питания, содержащие витамины группы Р. Рутин проявляет выраженное антиоксидантное действие, способствует укреплению иммунитета. В сочетании с кислотой аскорбиновой рутин создает защиту от различных инфекционных заболеваний. Известно, что флавоноиды проявляют антибактериальное действие. Витамины группы Р регулируют артериальное давление, процесс пищеварения, проявляют противоаллергическое действие, влияют на опорно-двигательный аппарат [39,41].

Фенилэфрина гидрохлорид относится к веществам, стимулирующим адренорецепторы (в основном α_1 -адренорецепторы), которые влияют на сосуды. Фенилэфрина гидрохлорид проявляет сосудосуживающее, антигипертензивное действие, влияет на сопротивляемость сосудов. В лекарственных средствах от простуды фенилэфрина гидрохлорид оказывает сосудосуживающее действие, что приводит к уменьшению отечности носа и придаточных пазух, не влияя при этом на кровообращение.

Выводы к разделу I

1. Изучены и обобщены данные литературы по способам получения, современным методам анализа и фармакологической активности парацетамола.

2. Изучены и обобщены данные литературы по способам получения, современным методам анализа и фармакологической активности кислоты аскорбиновой.
3. Изучены и обобщены данные литературы по способам получения, современным методам анализа и фармакологической активности рутина.
4. Изучены и обобщены данные литературы по способам получения, современным методам анализа и фармакологической активности фенилэфрина гидрохлорида.
5. Изучение фармакологического действия активных фармацевтических ингредиентов в экстемпоральной лекарственной форме показали актуальность их использования для лечения простудных заболеваний.

РАЗДЕЛ II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения нами выбрана лекарственная форма экстенпорального изготовления в капсулах:

Парацетамол 200 мг

Кислоты аскорбиновой 150 мг

Рутин 25 мг

Фенилэфрина гидрохлорида 5 мг

Все исследования, которые рекомендованы при исследовании лекарственных форм, должны быть проведены в соответствии требованиями действующего законодательства [42, 43, 44].

Изучив данные литературы, мы предлагаем для количественного определения парацетамола метод, изложенный в Государственной фармакопее Украины, - «метод визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу» (метод нитритометрії); для количественного определения кислоты аскорбиновой – метод йодометрії (метод прямого титрования). Количественное содержание суммы кислоты аскорбиновой и фенилэфрина гидрохлорида может быть определено методом алкалиметрії. Для количественного определения фенилэфрина гидрохлорида также предлагается метод аргентометрії, а для рутина – метод абсорбционной спектрофотометрії.

Согласно [4,5] метод нитритометрии применяется для количественного определения лекарственных средств, содержащих в своей структуре ароматическую аминогруппу (первичную или вторичную), ацилированную ароматическую аминогруппу после гидролиза. Методом нитритометрии также определяют количественное содержание веществ, содержащих ароматическую нитрогруппу, которую восстанавливают до первичной ароматической

аминогруппы. Методом нитритометрии определяют содержание многих лекарственных веществ: производных ароматических аминов, *n*-аминобензойной кислоты, *n*-аминосалициловой кислоты, большинства сульфаниламидов, хлорамфеникола и др.

Согласно [4,5] титрованным раствором в методе нитритометрии является раствор натрия нитрита, который в присутствии избытка кислоты хлористоводородной разлагается с образованием азотистой кислоты. Кислота азотистая вступает в реакцию диазотирования с первичной ароматической аминогруппой с образованием соли диазония (в случае вторичной ароматической аминогруппы образуется *N*-нитрозопроизводное). В качестве катализатора [4,5] рекомендует использовать калия бромид. Конечную точку титрования можно установить электрометрически, с помощью внутренних индикаторов или с помощью внешнего индикатора.

Метод алкалиметрии может быть предложен для количественного определения веществ, которые проявляют кислые свойства. К ним относятся вещества, содержащие функциональные группы или структурные фрагменты кислого характера и способные реагировать с титрованным раствором натрия гидроксида, натрия метилата, раствором натрия гидроксида в бензоле и метаноле. Методом алкалиметрии могут быть определены соли органических оснований и неорганических кислот (хлористоводородной, бромистоводородной, серной и др.). В зависимости от свойств анализируемых веществ метод алкалиметрии может быть проведен в водной, водно-спиртовой и неводной среде. Также в зависимости от структуры анализируемого вещества возможны методы алкалиметрии: метод прямого титрования, метод обратного титрования и метод титрования по заместителю.

Метод йодометрии относится к окислительно – восстановительным методам. Методом йодометрии определяют количественное содержание веществ, способных реагировать с титрованным раствором йода. Метод йодометрии может быть методом прямого титрования или методом обратного титрования. В случае применения метода обратного титрования, избыток ти-

рованного раствора йода оттитровывают титрованным раствором натрия тиосульфата. В качестве индикатора используют раствор крахмала.

Метод аргентометрии может быть рекомендован для определения количественного содержания веществ, содержащих в структуре галогениды. Относится к методам осаждения. В зависимости от структуры анализируемого вещества, применяют метод прямого титрования с использованием индикатора калия хромата; метод прямого титрования в уксуснокислой среде и в присутствии индикатора бромфенолового синего или адсорбционных индикаторов; метод обратного титрования, в котором вторым титрованным раствором является аммония тиоцианат, индикатор – железа (III) аммония сульфат.

Лекарственные вещества, содержащие в структуре хромофоры (двойные, тройные связи, ароматическую или гетероциклическую структуры, некоторые функциональные группы), способны к избирательному поглощению в ультрафиолетовой или видимой области спектра. Для исследования таких лекарственных веществ широко применяется метод абсорбционной спектрофотометрии., который основан на избирательном поглощении электромагнитного излучения исследуемым веществом. Этот метод может применяться для идентификации исследуемого вещества, исследования на чистоту, а также для определения его количественного содержания. Для количественного определения готовят серию растворов с концентрацией, при которой наблюдается линейная зависимость концентрации и оптической плотности и выполняется закон Бугера-Ламберта-Бера. С помощью спектрофотометра в ультрафиолетовой или видимой области спектра измеряют оптическую плотность приготовленного раствора лекарственного вещества и рассчитывают содержание действующего вещества в субстанции или в лекарственной форме. Содержание лекарственного средства рассчитывают, используя величину удельного показателя поглощения ($A_{1\text{см}}^{1\%}$), или применяют метод стандарта,

при котором параллельно измеряют оптическую плотность приготовленного раствора стандартного образца.

Для выполнения эксперимента должна использоваться мерная посуда класса А (пипетки, бюретки, мерные колбы). Все реактивы, индикаторы, титрованные растворы должны быть приготовлены согласно требований Государственной фармакопеи Украины [45].

РАЗДЕЛ III

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВА ПАРАЦЕТАМОЛА, КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ, РУТИНА И ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ В КАПСУЛАХ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Для изучения нами выбрана лекарственная форма аптечного изготовления в капсулах следующего состава:

Парацетамола 200 мг

Кислоты аскорбиновой 150 мг

Рутин 25 мг

Фенилэфрина гидрохлорида 5 мг

Лекарственная форма «Капсулы от простуды» приготовлена в аптечной сети «ЛЕДА» г. Харьков.

Цель нашей работы – изучив данные литературных источников, предложить и теоретически обосновать методики идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, которые входят в состав капсул.

Исследование всех лекарственных средства экстенпорального изготовления должны проводиться согласно действующего законодательства Украины [42, 43, 44].

В Государственной фармакопее Украины наведена статья «Капсулы», в которой регламентируются отклонения в содержании активных фармацевтических ингредиентов: от 100 мг и выше допускается отклонение $\pm 5\%$, от 10 мг до 100 мг - $\pm 7,5\%$, от 1 мг до 10 мг - $\pm 10\%$. [46].

3.1. Расчет однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства

Одним из этапов исследования капсул является определение средней массы содержания капсулы. Это определение проводится согласно требова-

ниям общей статьи ГФУ «Однорідність в масі для одиниці дозованого лікарського засобу» [45]. Для проведения этого исследования необходимо отобрать 20 единиц дозированного средства и взвесить отдельно каждую не распакованную капсулу. Затем осторожно открывают капсулу, чтобы сохранить всю оболочку, и максимально полностью удаляют ее содержимое. По разнице массы не распакованной капсулы и пустой капсулы рассчитывают массу содержимого капсулы. Такую процедуру проводят для всех двадцати капсул.

Массу содержимого капсулы рассчитывают по формуле:

$$m = a - b, \text{ где}$$

m - масса содержимого капсулы (г),

a – масса не распакованной капсулы (г),

b – масса пустой капсулы (г).

После определения массы содержимого всех 20 капсул рассчитывают среднюю массу содержимого капсул по формуле:

$$\bar{m}_c = \frac{m_1 + m_2 + m_3 + m_4 + m_5 + \dots + m_{15} + m_{16} + m_{17} + m_{18} + m_{19} + m_{20}}{20}$$

Затем рассчитывают сначала абсолютное, а затем относительное отклонение для минимального и максимального содержания капсул.

Абсолютное отклонение: $m_{\text{средн.}} - m_i$

Относительное отклонение: $m_{\text{средн.}}$ 100%

$m_{\text{средн.}} - m_i$ X%

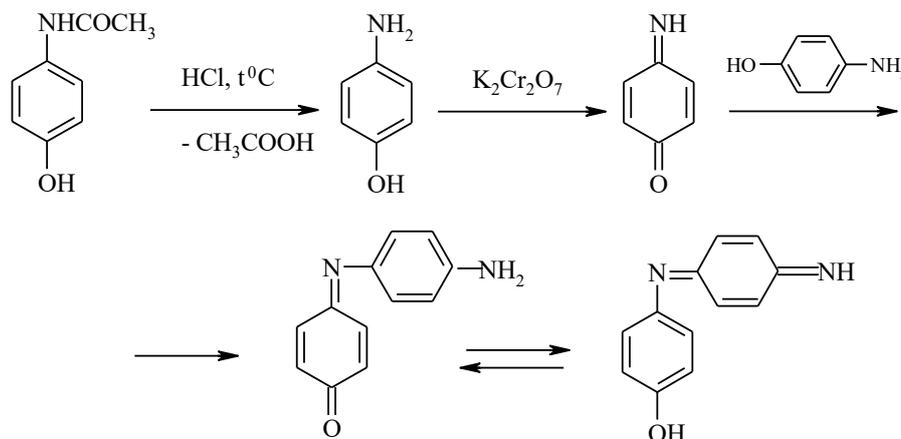
Полученные значения относительных отклонений для капсул массой 300 мг и более не должны превышать 7,5 % [45].

3.2. Разработка методик идентификации активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул

3.2.1 Идентификация парацетамола

Одной из реакций, которую можно предложить для идентификации парацетамола, является реакция с раствором калия дихромата после кислотного гидролиза парацетамола. В результате этой реакции образуется индофенол.

Индофенол – это краситель, окрашенный в сине-фиолетовый цвет, который, в случае парацетамола, не переходит в красный.



Для того чтобы убедиться, что ингредиенты, входящие в состав капсул, не мешают проведению этой реакции, необходимо приготовить водную вытяжку содержимого капсул (раствор **A**), для сравнения окрашивания отдельно приготовить раствор парацетамола такой же концентрации (раствор **B**), а также модельную смесь кислота аскорбиновая – фенилэфрина гидрохлорид 30:1 (раствор **C**). Так как рутин практически не растворим в воде, то его отфильтровывают в процессе приготовления водной вытяжки, и он не будет влиять на прохождение реакции. Сине-фиолетовое окрашивание должно образовываться в растворах **A** и **B**.

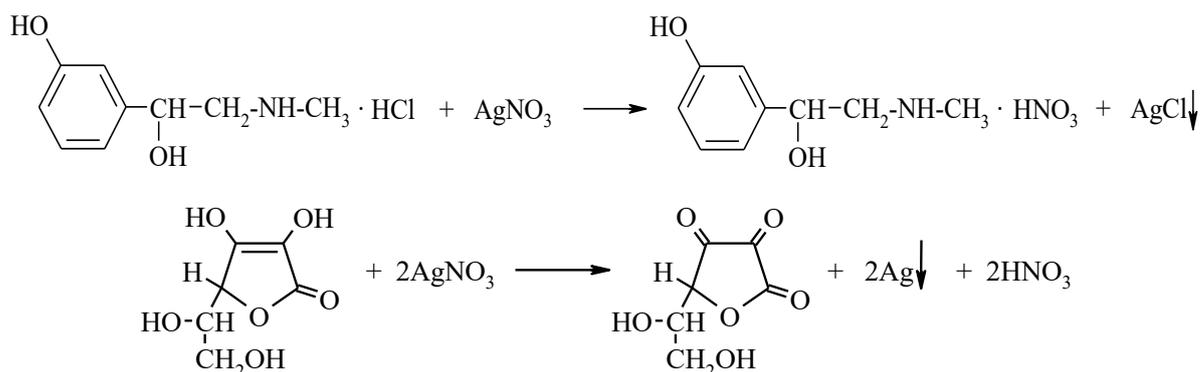
Методика проведения реакции:

Навеску содержимого капсул эквивалентную 0,05 г парацетамола встряхивают с 5 мл воды, осадок отфильтровывают. К водной вытяжке прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, кипятят 2-3 мин, охлаждают. К полученному раствору прибавляют 2-3 капли раствора 4,9 г/л калия дихромата. Наблюдается сине-фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное.

3.2.2 Идентификация кислоты аскорбиновой и фенилэфрина гидрохлорида

Для идентификации кислоты аскорбиновой можно использовать ее восстановительные свойства и провести реакцию с раствором серебра нитра-

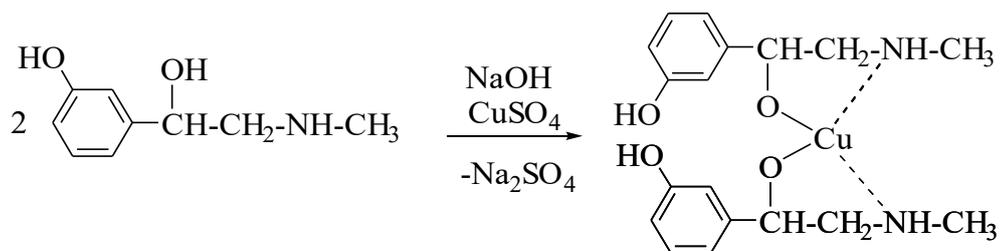
та по образованию серого осадка серебра. Однако, в состав капсул входит фенилэфрина гидрохлорид, который с раствором серебра нитрата образует белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака. Мы предполагаем, что при прибавлении к водной вытяжке содержимого капсул раствора серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной сначала образуется белый творожистый осадок (фенилэфрина гидрохлорид), а затем появляется осадок серого цвета (кислота аскорбиновая).



Методика проведения реакции:

Навеску содержимого капсул эквивалентную 0,05 г кислоты аскорбиновой встряхивают с 2 мл воды, осадок отфильтровывают. К водной вытяжке прибавляют 0,2 мл кислоты азотной разведенной и 0,4 мл серебра нитрата раствора Р2. Образуется белый творожистый осадок, затем серый осадок.

Наличие фенилэфрина гидрохлорида можно подтвердить реакцией с раствором меди (II) сульфата в присутствии натрия гидроксида по образованию фиолетового окрашивания, не переходящее в эфирный слой после прибавления эфира диэтилового. Для исключения влияния других ингредиентов на результат реакции мы предлагаем приготовить водную вытяжку содержимого капсул (раствор **A**), для сравнения образующегося окрашивания раствор фенилэфрина гидрохлорида (раствор **B**) и модельную смесь парацетамол-кислота аскорбиновая 1,3:1 (**C**). Фиолетовое окрашивание должно появиться в растворах **A** и **B**. Рутин, как вещество практически не растворимое в воде, не попадает в водную вытяжку и не мешает проведению этой реакции.

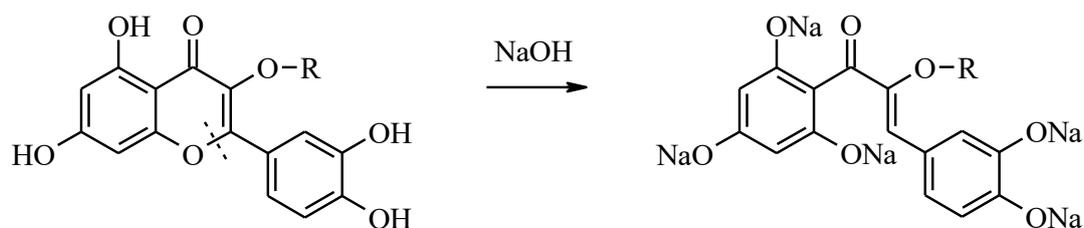


Методика проведения реакции:

Навеску содержимого капсул эквивалентную 10 мг фенилэфрина гидрохлорида встряхивают с 1 мл воды, осадок отфильтровывают. К водной вытяжке прибавляют 0,05 мл раствора 125г/л меди (II) сульфата и 1 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида *P*. Появляется фиолетовое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 1 мл эфира *P* и встряхивают, эфирный слой должен оставаться бесцветным [4].

3.2.3 Идентификация рутина

В осадке после приготовления водной вытяжки содержимого капсул можно идентифицировать рутин. Для этого мы предлагаем провести реакцию с раствором натрия гидроксида. При взаимодействии рутина с раствором натрия гидроксида образуется желто-оранжевое окрашивание:



Методика проведения реакции:

Около 5 мг рутина растворяют в 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида. появляется желто-оранжевое окрашивание.

3.3. Разработка методик количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул

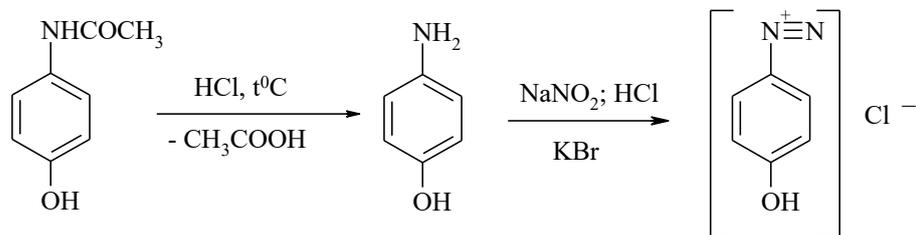
Количественное определение один из наиболее важных этапов исследования лекарственных форм. От количественного содержания активных фармацевтических ингредиентов зависит правильность их дозирования.

3.3.1 Количественное определение парацетамола

Для количественного определения парацетамола в капсулах мы предлагаем использовать «Метод определения аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу» (метод нитритометрии). Предварительно парацетамол подвергают кислотному гидролизу и образующийся *n*-аминофенол титруют 0,1 М раствором натрия нитрита в присутствии избытка кислоты хлористоводородной разведенной. Реакция диазотирования проходит медленно, поэтому титрование необходимо проводить в присутствии катализатора - калия бромиды. Конечную точку титрования можно установить с помощью внутренних индикаторов – нейтрального красного или смеси тропеолина 00 с метиленовым синим. Методика ГФУ рекомендует титровать при температуре не выше 15°C, а также регламентирует скорость титрования.

Учитывая наличие в исследуемом лекарственном средстве еще трех активных фармацевтических ингредиентов и возможное их влияние на результаты титрования, предлагается параллельно провести контрольный опыт и учесть его в расчетной формуле. Для проведения контрольного опыта необходимо приготовить модельную смесь: кислота аскорбиновая (30 ч), рутин (5 ч) и фенилэфрина гидрохлорид (1 ч), но при этом не добавлять парацетамол. К модельной смеси необходимо прибавить все реактивы, которые добавляются в основном опыте, создать такие же условия и титровать титрованным раствором натрия нитрита. Если окраска индикатора изменяется от прибавления одной капли титрованного раствора, то можно сделать вывод, что остальные ингредиенты не мешают количественному определению парацетамола. Однако, мы предполагаем, что все-таки на титрование в контрольном опыте будет расходоваться некоторое количество раствора натрия нитрита,

что будет свидетельствовать о возможном взаимодействии натрия нитрита с другими ингредиентами.



Методика количественного определения.

Точную навеску содержимого капсул, эквивалентную 0,2 г парацетамола, помещают в колбу на 100 мл, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной и кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 часа. Холодильник промывают 30 мл воды, прибавляют 1 г калия бромида и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита на ледяной бане, прибавляя титрованный раствор в начале титрования по 2 мл/мин., а в конце титрования – по 0,05 мл/мин. Индикатор – смесь тропеолина 00 и метиленового синего (2:1). Титруют от красно-фиолетового окрашивания до голубого.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 15,12 мг парацетамола.

Содержание парацетамола в граммах (X_2) рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{(V_{o.o.} - V_{к.o.}) \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{средн. кап.}}}{m_{\text{нав.}}},$$

где $V_{o.o.}$ – объем 0,1 М раствора натрия нитрита, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;

$V_{к.o.}$ – объем 0,1 М раствора натрия нитрита, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

T – титр парацетамола по 0,1 М раствору натрия нитрита, г/мл;

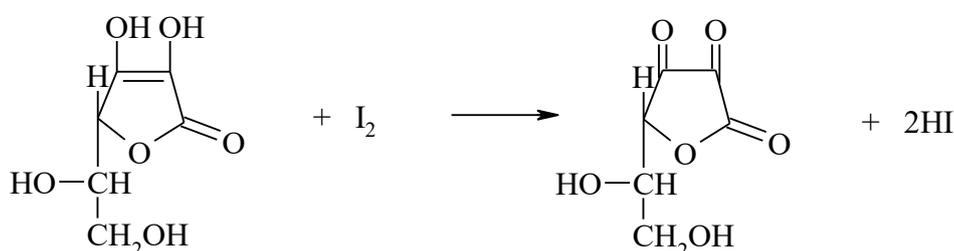
$m_{\text{сер.}}$ – средняя масса содержимого капсулы, г;

$m_{\text{нав}}$ – масса навески лекарственной формы для количественного определения, г.

Авторы [47,48] установили влияние других ингредиентов на нитритометрическое определение количественного содержания парацетамола в капсулах и рекомендуют для количественного определения парацетамола в многокомпонентных лекарственных формах метод абсорбционной спектрофотометрии в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при длине волны 244 нм.

3.3.2 Количественное определение кислоты аскорбиновой

Количественное содержание кислоты аскорбиновой в составе многокомпонентной лекарственной формы можно определить методом прямой йодометрии. Учитывая свойства других ингредиентов, они не будут мешать количественному определению кислоты аскорбиновой. Водный раствор лекарственной формы титруют 0,05 М раствором йода. В качестве индикатора используют раствор крахмала. Титрование проводят до появления фиолетово-синего окрашивания раствора.



Методика количественного определения.

Точную навеску содержимого капсулы, эквивалентной 0,02 г кислоты аскорбиновой, растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йода до стойкого фиолетово-синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг кислоты аскорбиновой.

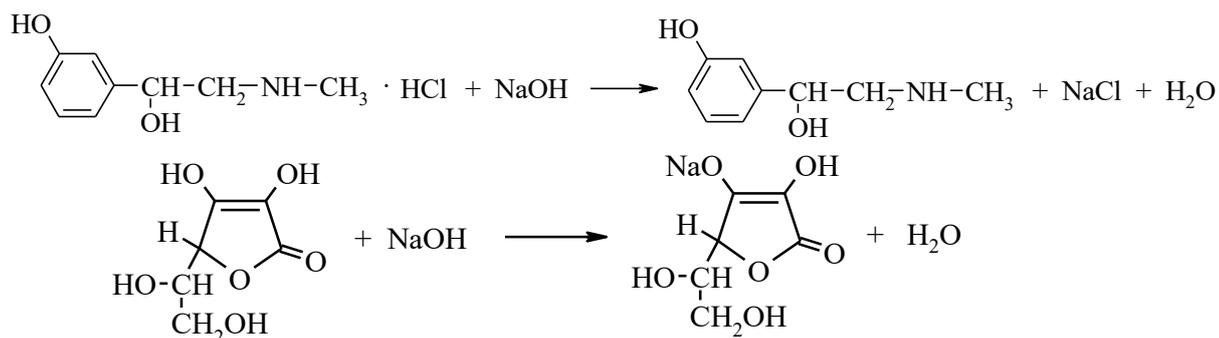
Содержание кислоты аскорбиновой в граммах (X_2) рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{V_T \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{средн. кап.}}}{m_{\text{нав.}}},$$

где $V_{т.}$ – объем 0,05 М раствора йода, израсходованный на титрование, мл;
 T – титр кислоты аскорбиновой по 0,05 М раствору йода, г/мл;
 $m_{ср.дн.}$ – средняя масса содержимого капсулы, г;
 $m_{нав}$ – масса навески лекарственной формы для количественного определения, г.

3.3.3 Количественное определение фенилэфрина гидрохлорида в присутствии кислоты аскорбиновой

Количественное содержание фенилэфрина гидрохлорида можно определить несколькими методами. Одним из методов количественного определения может быть метод алкалометрии в присутствии индикатора фенолфталеина. Но в этих условиях титроваться будет и кислота аскорбиновая. После определения суммы фенилэфрина гидрохлорида и кислоты аскорбиновой; образующийся аскорбинат натрия можно оттитровать раствором йода в присутствии индикатора – раствора крахмала. На результаты титрования методом алкалометрии может влиять совместное присутствие рутина и парацетамола. Поэтому будет целесообразно провести контрольный опыт с модельной смесью, содержащей парацетамол и рутин 8:1 и объем, израсходованный на титрование в контрольном опыте учесть в расчетной формуле.



Методика количественного определения.

Точную навеску (0,1 г) содержимого капсулы растворяют в 5 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в присутствии фенолфталеина до появления розового окрашивания. К оттитрованной жидкости прибавляют

индикатор – раствор крахмала, титруют 0,05 М раствором йода до стойкого фиолетово-синего окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,37 мг фенилэфрина гидрохлорида.

Содержание фенилэфрина гидрохлорида в граммах (X_c) рассчитывают по формуле:

$$X_c = \frac{(V_{o.o.} - V_{k.o.} - V_{I_2}) \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{средн. кап.}}}{m_{\text{нав.}}}$$

где $V_{o.o.}$ – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;

$V_{k.o.}$ – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

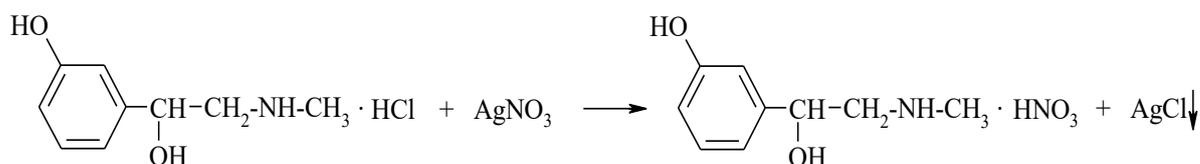
V_{I_2} – объем 0,05 М раствора йода, израсходованный на титрование кислоты аскорбиновой, мл;

T – титр фенилэфрина гидрохлорида по 0,1 М раствору натрия гидроксида, г/мл;

$m_{\text{средн.}}$ – средняя масса содержимого капсулы, г;

$m_{\text{нав.}}$ – масса навески лекарственной формы для количественного определения, г.

Если в контрольном опыте не удастся определить количественно взаимодействие рутина и парацетамола с титрованным раствором натрия гидроксида, то для количественного определения фенилэфрина гидрохлорида можно рекомендовать метод аргентометрии. Авторы [47,48] предлагают с этой целью использовать метод аргентометрии, метод прямого титрования в присутствии индикатора бромфенолового синего.



Методика количественного определения.

Точную навеску содержимого капсулы, эквивалентную 0,02 г фенолэфрина гидрохлорида, растворяют в 5 мл воды, добавляют 2 капли бромфенолового синего и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата от желтоватого до серого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 20,37 мг фенолэфрина гидрохлорида.

Содержание фенолэфрина гидрохлорида в граммах (X_2) рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{средн.капс}}}{m_{\text{нав}}},$$

где V_T - объем 0,1 М раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование, мл;

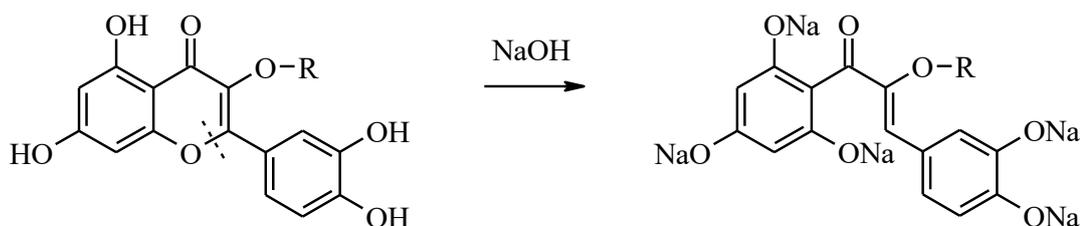
T – титр фенолэфрина гидрохлорида по 0,1 М раствору серебра нитрата, г/мл;

$m_{\text{средн.капс}}$ – средняя масса содержимого капсулы, г;

$m_{\text{нав}}$ – масса навески лекарственной формы для количественного определения, г.

3.3.4 Количественное определение рутина

Количественное содержание рутина определяется методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области спектра. Метод основан на способности рутина образовывать желто-оранжевое окрашивание с раствором натрия гидроксида.



Для количественного определения к спиртовому раствору содержимого

капсул прибавляют 0,1 М раствор натрия гидроксида и измеряют оптическую плотность окрашенного соединения в диапазоне волн от 350 нм до 500 нм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора сравнения, содержащего стандартный образец рутина и кислоту аскорбиновую, которая может влиять на реакцию среды раствора.

Методика количественного определения.

Авторами [47,48] предлагается методика, которую мы можем применить и для определения рутина в исследуемых капсулах.

Исследуемый раствор. Около 0,2000 г (точная навеска) содержимого капсул растворяют в 15 мл спирта этилового (96%) при нагревании на водяной бане. После охлаждения доводят объем мерной колбы 96% этанолом до 25,0 мл. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу на 10,0 мл, прибавляют 4,5 мл спирта этилового (96%), 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем водой дистиллированной до метки.

Раствор сравнения. 0,01 г рутина (точная навеска) помещают в мерную колбу объемом 50,0 мл, прибавляют 20 мл 96% спирта этилового, нагревают на водяной бане до растворения рутина. После охлаждения полученного раствора доводят объем 96% спиртом этиловым до метки. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу на 10,0 мл, прибавляют 4,5 мл 96% спирта этилового, 0,6 мл 0,1% раствора кислоты аскорбиновой и 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Объем доводят до метки водой дистиллированной.

Компенсационный раствор готовят из смеси 96% спирта этилового и воды дистиллированной в соотношении 1:1.

Содержание рутина (в мг) в капсулах рассчитывают по формуле:

$$X_{мг} = \frac{A \cdot m_{CO} \cdot V_{м.к.(иссл.)} \cdot V_{м.к.(иссл.)} \cdot V_{n(CO)} \cdot m_{средн.капс.} \cdot 1000}{A_{CO} \cdot m_{нав} \cdot V_{м.к.(CO)} \cdot V_{м.к.(CO)} \cdot V_{n(иссл.)}}$$

или в граммах:

$$X_{\Sigma} = \frac{A \cdot m_{CO} \cdot V_{м.к.(иссл.)} \cdot V_{м.к.(иссл.)} \cdot V_{п(CO)} \cdot m_{средн.капс.}}{A_{CO} \cdot m_{нав} \cdot V_{м.к.(CO)} \cdot V_{м.к.(CO)} \cdot V_{п(иссл.)}}$$

где: A – оптическая плотность исследуемого раствора;

A_{CO} - оптическая плотность раствора сравнения;

$m_{нав}$ - масса навески содержимого капсул, г;

m_{CO} - масса навески стандартного образца, г;

$V_{м.к.(иссл.)}$ - объемы мерных колб для приготовления исследуемого раствора, мл;

$V_{м.к.(CO)}$ - объемы мерных колб для приготовления раствора сравнения, мл;

$V_{п.(иссл.)}$ - объем пипетки для приготовления исследуемого раствора, мл;

$V_{п.(CO)}$ - объем пипетки для приготовления раствора сравнения, мл;

$m_{средн.капс.}$ – средняя масса содержимого капсулы, г.

Выводы к разделу III

1. Предложены и теоретически обоснованы методики идентификации активных фармацевтических ингредиентов в капсулах аптечного приготовления.

2. Предложены и теоретически обоснованы методики количественного определения парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида, входящие в состав исследуемых капсул аптечного приготовления.

3. Предложены и теоретически обоснованы условия проведения количественного определения активных фармацевтических ингредиентов в совместном их присутствии в исследуемых капсулах аптечного приготовления.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Изучены и обобщены данные литературы по способам получения, методам исследования та применения в медицинской практике активных фармацевтических ингредиентов, входящих с состав «Капсул от простуды».
2. Разработаны и теоретически обоснованы методики идентификации парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида химическими реакциями. Предложены условия проведения реакций идентификации ингредиентов в совместном присутствии в лекарственной форме.
3. Для определения количественного содержания парацетамола в исследуемых капсулах предложен и теоретически обоснован метод «Определения аминного азота в соединениях, содержащих первичную аминогруппу» (метод нитритометрии). Предложены условия количественного определения парацетамола в присутствии кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида.
4. Для количественного определения кислоты аскорбиновой в исследуемой лекарственной форме предлагается метод йодометрии.
5. Разработана и теоретически обоснована методика количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в присутствии кислоты аскорбиновой. Предложены методики количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в изучаемой лекарственной форме методами алкалиметрии и аргентометрии. Обоснованы условия проведения количественного определения.
6. Предложена методика абсорбционной спектрофотометрии для количественного определения рутина в совместном присутствии с парацетамолом, кислотой аскорбиновой и фенилэфрина гидрохлоридом.
7. Предложенные методики анализа активных фармацевтических ингредиентов в капсулах аптечного производства могут быть апробированы

и использованы для анализа многокомпонентных лекарственных форм, содержащих парацетамол, кислоту аскорбиновую, рутин и фенилэфрина гидрохлорид в совместном присутствии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтична хімія: підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акрид. / за заг. ред. проф. Безуглого П.О. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 456 с. (Затверджено МОН України лист №1/11-5670 от 13.06.2017)
2. Kleemann A., Engel J Pharmaceutical Substances: syntheses, patents, applications, / Thieme Medical Publishers, edition. – 2001. – 2488p.
3. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учебное пособие / Беликов В. Г. – 4-е издание., переработал и дополнил – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.
4. Державна фармакопея України / Укр. наук. фармакоп. центр якості лікар. засобів. – 2-е вид. – Харків, 2014. – Т. 2 : введено в дію з 1 січ. 2016 р. наказом МОЗ України від 8 груд. 2015 р. № 830. – 724 с.
5. European pharmacopoeia online 9.0 [Electronic resource]. – Way of access : URL : <http://online.6.edqm.eu/ep900/> .
6. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, edition, editor-in-chief Barbara Elvers, Wiley-VCH, Germany.
7. Patent, US19840618659 19840608, IPC C07C103/12; C07C103/22. Process for producing N-acyl-hydroxy aromatic amines / DAVENPORT KENNETH G.; HILTON CHARLES B.; FRUCHEY OLAN S.; Applicant CELANESE CORP [US]. – №4524217 A; ordered 18.06.85.; publication 15.02.88.
8. От субстанции к лекарству : учеб. пособие / [П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И.С. Гриценко и др.]; Под ред. В.П. Черных ; Нац. фармац. ун-т. - Х. : НФаУ : Золотые страницы, 2005. - 1243 с.
9. Tripathi, Rama P.; Singh, Biswajit; Bisht, Surendra Singh; Pandey, Jyoti. L-Ascorbic Acid in Organic Synthesis: An Overview // Current Organic Chemistry, Volume 13, Number 1, 2009, pp. 99-122(24)

10. Krishnasarma Pathy*Process for Preparation of Vitamin C and Method for Determination of Vitamin C in Tablets // Surgery & Case Studies: Open Access Journal (SCSOAJ) June 15, 2018Volume 1 - Issue 3

11. Надточий М.А., Мелентьева Т.А. Получение аскорбиновой кислоты из диацетон –2- кето – L – гулоновой кислоты. // Хим. – фармац. журнал, 2001. – Т.35, № 4. – С. 54-56.

12. Применение гетерополикислот при ацетонировании L – сорбозы / М.А. Надточий, Л.Е. Бурова, И.Б. Васильева и др. // Хим. – фармац. журнал, 2001. – Т.35, № 5. – С. 47-48.

13. Получение диацетон- L – сорбозы / Надточий, Л.Е. Бурова, И.Б. Васильева и др. // Хим. – фармац. журнал, 2001. – Т.35, № 4. – С. 52-53.

14. Physicochemical, Biochemical and Antioxidant Properties of Ascorbic Acid / Zufi Shad, Adeel Arsalan, Raheela Bano, Mariam Fatima Khan, Iqbal Ahmed // Baqai Institute of Pharmaceutical Sciences, Baqai Medical University, Karachi, Vol. 14, No.2 - July- Dec. 2011. P. 33-40

15. Фармакогнозія: базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко, І. О. Журавель, С. М. Марчишин та ін.; за ред. В. С. Кисличенко. – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. – 736 с.

16. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. Підруч для студ. вищ. фармац. навч. закл. та фармац. ф-тів вищих мед. навч. закл. III—IV рівнів акред (2-е вид) / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. — Х. : Вид-во НФаУ, МТК-книга. 2004 — 704 с.

17. В.В Саламаха О.О Протункевич К.О Присяжнюк. Розробка методів виділення рутину і кверцетину із квіток софори японської /Праці Одеського політехнічного університету.- Вип. 1(38).- С.287-290.

18. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; редрада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. - Вид. 3-тє, доп. - К. : МОРІОН, 2016. - 1952 с.

19. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. ВНЗ / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко та ін.; за заг. ред.: В. А. Георгіянц. - Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. - 552 с.
20. British Pharmacopoeia, 2007. – CD-ROM
21. US Pharmacopoeia: The Official Compendium of Standards. – USP 30 NF 25, 2007.
22. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, London: Pharmaceutical Press, Electronic version, 2005.
23. UV and IR Spectra of Pharmaceutical Substances and IR Spectra of Pharmaceutical and Cosmetic Excipients / H.-W. Dibbern, R. M. Müller, E. Wirbitzki (Eds.) 2002 Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH (CD-ROM)
24. Н. О. Зарівна, Л. С. Логойда. Розробка методики ідентифікації флавоноїдів та гідроксикоричних кислот в екстрактах чебрецю повзучого // Медична та клінічна хімія. - 2020. т. 22.- №1. - С. 107-110.
25. R. Nageswara Rao. Rapid Separation and Determination of Process-Related Substances of Paracetamol Using Reversed-Phase HPLC with Photo Diode Array as a Detector / R. Nageswara Rao, A. Narasaraaju // Analytical Chemistry vol.22. – 2006.– № 2. – p. 287–292.
26. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – Перше видання. – Доповнення 4. – Х.: 2011. – 539 с.
27. Japanese Pharmacopoeia, 15th edition, 2006.
28. Mohammed Khair E.A. Al-Shwaiyat. Spectrophotometric Determination of Paracetamol by Reduction of 18-Molybdo-2-Phosphate Heteropoly Anion / Mohammed Khair E.A. Al-Shwaiyat // Jordan Journal of Chemistry Vol. 8. – 2013. – № 2. – p. 79–89.
29. Jose Luis Vilchez. Spectrofluorimetric determination of paracetamol in pharmaceuticals and biological fluids / Jose Luis Vilchez, Rosario Blanc. Ramiro

Avidad, Alberto Navalon// *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1995 – № 13. – p. 1119–1125.

30. Priscila Cervini. Determination of paracetamol at a graphite-polyurethane composite electrode as an amperometric flow detector / Priscila Cervini; Éder Tadeu Gomes Cavaleiro // *Journal of the Brazilian Chemical Society* vol.19 São Paulo. – 2008. – №5.

31. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. Методы анализа лекарств. – Киев: Здоров'я, 1984. – С. 107-109.

32. Простой и надежный спектрофотометрический метод определения аскорбиновой кислоты в фармацевтических препаратах / М.А. Фарайзаде, С. Нагизаде. // *Журнал аналитической химии*, 2003. – Т. 58, № 10. – С. 1037-1043.

33. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок / Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Л. В. Вронська // *Фармацевтичний журнал*. - 2017. - № 3-4. - С.71-79.

34. Валідація методики кількісного визначення флавоноїдів у комплексному препараті седативної дії / С. В. Гарна, А. Ю. Бочкарьова, В. А. Георгіянець // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. — 2011. — № 1. — С. 82 — 85.

35. Визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у настійці нагідок методом високоефективної тонкошарової хроматографії / К. О. Хохлова, Л. І. Вишневська, О. А. Здорик // *Фармацевтичний часопис*. - 2021.- № 2 - С. 28-35.

36. V.K. REDASANI, A.P. GORLE, R.A. BADHAN, P.S. JAIN, S.J. SURANA, Simultaneous determination of chlorpheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride, paracetamol and caffeine in pharmaceutical preparation by RP-HPLC, *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly* 19 (1) 57–65 (2013)

37. Rouhollah Heydari. A new HPLC Method for the Simultaneous Determination of acetaminophen, phenylephrine, Dextromethorphan and Chlorpheniramine in pharmaceutical Formulations. *Analytical letters*.

2008;41:965-976.

38. Nabeel Sabeah Othman , Noha Thamer Abdul Fatah, Indirect Spectrophotometric Determination of Phenylephrine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations, Tikrit Journal of Pure Science 16 (2) 2011.

39. Справочник «КОМПЕНДИУМ 2014 –лекарственные препараты» / под. ред. В.Н. Коваленко – Киев: Морион, 2012. – 2448.

40. Дроговоз С.М. Фармакологія-Сіто: підручник/ Дроговоз С.М. – Х.:СІМ, 2010. – 236 с.

41. Фармакологія : підручник для студентів медичних та стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів / [І. С. Чекман , В. М. Бобирьов , В. Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 472 с. :

42. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка : настанова 42-3.1:2004 / Держ. наук. центр лікар. засобів ; розроб. : М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2004. – 15 с.

43. Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів : настанова 42-02-2002 / ДП —Держ. наук. центр. лікар. засобів; розроб. М. О. Ляпунов та ін. – Офіц. вид. – Київ, 2002. – 35 с.

44. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 / Держ. наук. центр. лікар. засобів ; пер. і наук.-техн. ред. : М. О. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2016. – 335 с.

45. Державна фармакопея України / Укр. наук. фармакоп. центр якості лікар. засобів. – 2-е вид. – Харків, 2015. – Т. 1 : введено в дію з 1 січ. 2016 р. наказом МОЗ України від 8 груд. 2015 р. № 830. – 1128 с.

46. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – Перше видання. – Х.: 2011. – 556 с.

47. Бевз Н. Ю., Криванич О. В., Георгіянц В. А. Валідація методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях. // Фармацевтичний часопис. – 2014. - № 2. – С. 57-61.

48. O.V. Kryvanych, N.Y. Bevz, V.A. Georgiyants . Development of the method for quantitative determination of phenylephrine hydrochloride in the combined drops. - News of pharmacy. – 2014. – P. 17-21.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А



Продолжение приложения А

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

**РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ БАГАТОКОМПОНЕНТНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ
З ПРОТИЗАСТУДНОЮ ДІЄЮ**

Бехада Валід., Бевз Н.Ю.

Науковий керівник: Гарна Н.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

GarnayaN@ukr.net

Вступ. Лікарські засоби екстемпорального виготовлення широко застосовуються не тільки в Україні, а й в усьому світі. При приготуванні багатокомпонентних лікарських форм необхідно враховувати фізико-хімічні, хімічні властивості та фармакологічну дію усіх інгредієнтів для запобігання можливої взаємодії, що може призвести до зміни структури лікарських речовин та вплинути на їх біологічну активність. Усі лікарські засоби, незалежно від виробництва, повинні бути якісними. Тому питання розробки методик контролю якості та їх удосконалення є дуже актуальним.

Застуда відноситься до одного з найбільш поширених захворювань. Це інфекційне захворювання, яке викликане дією вірусів або мікроорганізмів, і, як правило, уражає верхні дихальні шляхи. Застудні захворювання носять в основному сезонний характер. Для лікування застудних захворювань існує велика кількість комбінованих лікарських засобів, що містять парацетамол, кислоту аскорбінову, фенілефрину гідрохлорид, рутин у різному дозуванні.

Парацетамол відноситься до групи ненаркотичних анальгетиків і проявляє анальгетичну, жарознижувальну і слабку протизапальну дію. Вітамін С – дуже важливий вітамін для організму. Кислота аскорбінова проявляє виражену антиоксидантну активність, регулює вуглеводний обмін та імунологічні реакції, підвищує стійкість організму до інфекційних захворювань. Рутин має протизапальну та антиоксидантну дію, а також підвищує імунітет організму. Фенілефрину гідрохлорид відноситься до групи симпатоміметиків, стимулює, головним чином, альфа-адренорецептори. Проявляє помірну судинозвужуючу дію, що призводить до зменшення набряку слизової оболонки носа та полегшення дихання.

Мета дослідження. Узагальнити дані літературних джерел і запропонувати та теоретично обґрунтувати можливі методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу досліджуваної лікарської форми.

Матеріали та методи. Для дослідження нами обрана екстемпоральна лікарська форма «Капсули від застуди», яка містить парацетамол, кислоту аскорбінову, рутин та фенілефрину гідрохлорид. Лікарська форма виробляється аптечною мережею «Леда». Для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів запропонували фізико-хімічні та хімічні методи. Для кількісного визначення парацетамолу запропонований метод визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу (метод нітритометрії), для кислоти аскорбінової – метод йодометрії, для суми кислоти аскорбінової та фенілефрину гідрохлориду – метод алкаліметрії, фенілефрину гідрохлориду – метод аргентометрії, для рутину – метод спектрофотометрії.

Результати дослідження. Для ідентифікації парацетамолу використовували реакцію утворення індофенолового барвника після кислотного гідролізу. Відновні властивості кислоти аскорбінової встановлювали реакцією з розчином срібла нітрату, наявність у молекулі фенілефрину гідрохлориду спиртового гідроксилу дією розчином міді (II) сульфату у присутності натрію гідроксиду та ефіру. Рутин ідентифікували за утворенням забарвлення з розчином натрію гідроксиду. Усі реакції проводили після попередньої відповідної пробопідготовки і паралельно проводили випробування з окремими активними фармацевтичними інгредієнтами.

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Кількісний вміст парацетамолу може бути визначений методом нітритометрії з використання внутрішніх індикаторів та з паралельним проведенням контрольного дослід. Для визначення кількісного вмісту кислоти аскорбінової запропонований метод йодометрії у присутності індикатору – розчину крохмалю. Методом алкаліметрії можна провести кількісне визначення суми кислоти аскорбінової та фенілефрину гідрохлориду у присутності фенолфталеїну як індикатору і розрахувати вміст фенілефрину гідрохлориду між різницею між об'ємами натрію гідроксиду і об'ємом йоду, що витрачається на титрування аскорбінової кислоти. Для урахування впливу інших інгредієнтів на результат кількісного визначення рекомендовано паралельно проводити контрольний дослід. Кількісний вміст рутину рекомендовано визначати методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій області спектру.

Висновки. Запропоновані методики контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу багатокомпонентної лікарської форми, можуть бути запропоновані для дослідження лікарських речовин у сумісній їх присутності. Запропоновані методики можна рекомендувати для дослідження лікарських форм в контрольно аналітичних лабораторіях та аптеках.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІУ ХЛОРИДУ У БАГАТОКОМПОНЕНТНІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ

Беляєва Д.О.¹, Криванич О.В.²

Науковий керівник: Бевз Н.Ю.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

belaevadasa17@gmail.com

Вступ. В галузі фармації постійно ведуться розробки оригінальних лікарських засобів. Вагомі переваги перед однокомпонентними лікарськими засобами мають комбіновані препарати. Лікарські форми, що мають у своєму складі дві і більше діючих речовин, забезпечують вищу ефективність та зручніші у застосуванні. Лікарські засоби протиалергічної дії доцільно робити комбінованими, так як прояви алергії зазвичай багатосимптомні, відповідно препарат має проявляти одночасно декілька фармакологічних ефектів. Проте при створенні комбінованих лікарських засобів, виникає потреба в розробці нових методів їх дослідження та стандартизації. Саме тому розробка методики кількісного визначення натрію хлориду у присутності інших діючих речовин, таких як дифенгідраміну гідрохлорид та фенілефрину гідрохлорид є актуальним завданням.

Мета дослідження. Розробити методику кількісного визначення натрію хлориду в складі багатокомпонентної лікарської форми.

Матеріали та методи. Проаналізовані матеріали наукових джерел (Державна Фармакопея України). Експериментальні дослідження проводили на базі ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Для проведення об'ємного методу аналізу використовували титровані розчини, реактиви і хімічний посуд, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

Результати дослідження. Діючі компоненти крапель, такі як дифенгідраміну гідрохлорид, фенілефрину гідрохлорид та натрію хлорид кількісно можна визначити методом аргентометрії. Для цього використовували метод прямого титрування в середовищі оцтової

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра фармацевтической химии
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
фармацевтической химии

Виктория ГЕОРГИЯНЦ
“ 24 ” августа 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Бехада ВАЛИД

1. Тема квалификационной работы: «Разработка методик контроля качества действующих веществ в многокомпонентной лекарственной форме противопрошудного действия», руководитель квалификационной работы: Наталья ГАРНАЯ, к.фарм.н., доцент.

Утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года №35

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023г.

3. Исходные данные к квалификационной работе: изучение состояния научных разработок по исследованию действующих веществ в лекарственных формах экстемпорального изготовления, содержащих парацетамол, кислоту аскорбиновую, рутин, фенилэфрина гидрохлорид, способам их получения, физико-химическим свойствам, методам контроля качества, применению в медицинской практике

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): изучив данные литературы предложить и теоретически обосновать методики идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов: парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида, входящих в состав многокомпонентной лекарственной формы экстемпорального изготовления.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
рисунков – 8, схем – 5

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1.	Наталья ГАРНАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	05.09.2022 г.	05.09.2022 г.
2.	Наталья ГАРНАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	04.11.2022 г.	04.11.2022 г.
3.	Наталья ГАРНАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	07.12.2022 г.	07.12.2022 г.

7. Дата выдачи задания: « 24 » августа 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Написание обзора литературы по теме раздела «Способы получения, методы анализа и применение в медицинской практике парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина, фенилэфрина гидрохлорида (обзор литературы)»	сентябрь - октябрь 2022 г.	выполнено
2	Изучение физико-химических свойств парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида	ноябрь 2022 г..	выполнено
3	Разработка и теоретическое обоснование методик идентификации парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида в совместном присутствии в капсулах аптечного изготовления	декабрь - январь 2022 - 2023 г.	выполнено
4	Разработка и теоретическое обоснование методик количественного определения парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида в совместном присутствии в капсулах аптечного изготовления	февраль - март 2023 г	выполнено
5	Обобщение предложенных методик исследования и выводы. Оформление работы.	апрель 2023 г	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Бехад ВАЛИД

Руководитель квалификационной работы

_____ Наталья ГАРНАЯ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі фармацевтичної хімії			
Бехода Валід	Розробка методик контролю якості діючих речовин в багатоконпонентній лікарській формі протизастудної дії	Development of methodologies of control of quality of operating substances is in a multicomponent medical form доц. Гарна Н.В.	доц. Сич І.А.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112795 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бехада Валід, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в багатокomпонентній лікарській формі протизастудної дії / Development of methodologies of control of quality of operating substances is in a multicomponent medical form», 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

4%

24%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Бехада ВАЛИДА

на тему: «Разработка методик контроля качества действующих веществ в многокомпонентной лекарственной форме противогрибкового действия»

Актуальность темы. Лекарственные средства экстенпорального изготовления широко применяются во многих странах, в том числе и в Украине. Одним из существенных преимуществ лекарственных средств аптечного изготовления является возможность использовать несколько активных фармацевтических ингредиентов, корректировать дозирование, предлагать удобные лекарственные формы.

Расширение ассортимента экстенпоральных лекарственных средств требует усовершенствования и разработки новых методик идентификации и количественного определения ингредиентов. Работа Бехада ВАЛИДА посвящена разработке методик контроля качества многокомпонентной лекарственной формы, что является актуальной темой.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Предложены методики идентификации и количественного определения парацетамола, кислоты аскорбиновой, рутина и фенилэфрина гидрохлорида, содержащиеся в капсулах экстенпорального изготовления. Предложенные методики после их апробации могут быть использованы в дальнейшем для контроля качества лекарственных форм, в состав которых входят парацетамол, кислота аскорбиновая, рутин и фенилэфрина гидрохлорид в совместном присутствии.

Оценка работы. Работа выполнена на современном научном уровне. Предложенные магистрантом методики, их теоретическое обоснование соответствуют поставленным заданиям. Объем проведенных исследований позволили Бехада ВАЛИДУ выполнить все поставленные задачи. Квалификационная работа изложена грамотно, выводы сформулированы корректно.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Бехада ВАЛИДА выполнена в полном объеме. По актуальности, методическому уровню, теоретическому и практическому значению, объему выполненных исследований отвечает требованиям и рекомендуется к защите в Экзаменационной комиссии НФаУ.

Научный руководитель _____

Наталья ГАРНАЯ

5 апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Бехада ВАЛИДА

на тему: «Разработка методик контроля качества действующих веществ в многокомпонентной лекарственной форме против простудного действия»

Актуальность темы. Квалификационная работа Бехада ВАЛИДА посвящена разработке методик контроля качества лекарственной формы экстемпорального производства, содержащей парацетамол, кислоту аскорбиновую, рутин, фенилэфрина гидрохлорид. Приготовленные в условиях аптеки лекарственные формы имеют свои преимущества: они не содержат или содержат в небольших количествах вспомогательные вещества, в них может быть подобрана индивидуально дозировка действующих веществ и т.д. Все лекарственные средства промышленного и аптечного изготовления должны быть качественными, поэтому необходимо усовершенствовать, пересматривать, разрабатывать методики контроля качества, которые бы соответствовали действующим требованиям к качеству лекарственных средств. Поэтому работа, несомненно, является актуальной.

Теоретический уровень работы. Квалификационная работа выполнена на высоком теоретическом уровне с использованием современных подходов к анализу научной литературы, методов исследования лекарственных средств.

Результаты исследований, проведенных автором, их анализ и сделанные выводы свидетельствуют о хорошей теоретической подготовке Бехада ВАЛИДА и современном теоретическом уровне данной работы.

Предложения автора по теме исследования. Предложены и теоретически обоснованы методики идентификации и количественного определения ак-

тивных фармацевтических ингредиентов в многокомпонентной лекарственной форме аптечного изготовления.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Выводы и рекомендации, приведенные в работе, обоснованы и имеют практическое значение для обеспечения качества лекарственной формы аптечного производства в виде капсул, содержащих парацетамол, кислоту аскорбиновую, рутин и фенилэфрина гидрохлорид.

Недостатки работы. Принципиальных замечаний к работе нет. В работе встречаются отдельные ошибки технического характера, не влияющие на общую оценку работы.

Общий вывод и оценка работы. Объем проведенных исследований, предложенные методики контроля качества активных фармацевтических ингредиентов в многокомпонентной лекарственной форме позволили Бехада ВАЛИДУ решить все поставленные задачи. Квалификационная работа Бехада ВАЛИДА по содержанию и по оформлению отвечает требованиям магистерского уровня и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии НФаУ.

Рецензент _____

Ирина СЫЧ

11 апреля 2023 г.

ПРОТОКОЛ № 10

засідання кафедри фармацевтичної хімії

Національного фармацевтичного університету

від 21квітня 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. асис.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Бехада ВАЛІД, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в багатокomпонентній лікарській формі протизастудної дії», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Наталія ГАРНА.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Бехада ВАЛІД до офіційного захисту в ЕК.

Голова

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

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Бехада ВАЛІД до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка методик контролю якості діючих речовин в багатокomпонентній лікарській формі протизастудної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Світлана КАЛАЙЧЕВА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Бехада ВАЛІД виконав роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявив високий рівень теоретичної підготовки. Протягом виконання кваліфікаційної роботи продемонстрував вміння працювати з науковою літературою, знання методів контролю якості лікарських речовин, вміння розробляти та обґрунтовувати методики ідентифікації та кількісного визначення інгредієнтів лікарської форми. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки сформульовані коректно і цілком логічно витікають зі змісту роботи. Кваліфікаційна робота Бехада ВАЛІДА може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталія ГАРНА

«05» квітня 2023 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії _____

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 р.

Квалификационная работа защищена

В Экзаменационной комиссии

«__» _____ июня _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ //