

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: **«ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И
КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ»**

Выполнила: соискатель высшего образования группы
Фм18(5,0д)i-12

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Иман БУРЗИК

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры фармацевтической химии,

к.хим.н., доцент Ольга ГОРОХОВА

Рецензент: профессор заведения высшего образования
кафедры химии природных соединений и нутрициологии,

д.фарм.н., профессор Ольга ХВОРОСТ

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

В работе проведен анализ литературы и обобщены данные по биологической активности аскорбиновой кислоты и соединений цинка. Обоснована целесообразность объединения витамина С и цинка цитрата в одной лекарственной форме. Для экстенпоральной лекарственной формы с этими ингредиентами предложен возможный метод химического анализа.

Квалификационная работа состоит из введения, трех разделов, выводов, списка использованных источников литературы из 102 наименований, приложения. Работа изложена на 52 страницах текста, содержит 1 таблицу, 6 рисунков.

Ключевые слова: многокомпонентная экстенпоральная лекарственная форма, аскорбиновая кислота, цинка цитрат, алкалиметрия, комплексометрия.

ANNOTATION

The paper analyzes the literature and summarizes data on the biological activity of ascorbic acid and zinc compounds. The expediency of combining vitamin C and zinc citrate in one dosage form has been substantiated. A possible method of chemical analysis has been proposed for a compounded dosage form with these ingredients.

The qualification work consists of the introduction, three sections, conclusions, a list of the literature sources of 102 titles, appendices. The work is presented on 52 pages of the text, contains 1 table and 6 figures.

Key words: multicomponent compounded dosage form, ascorbic acid, zinc citrate, alkalimetry, complexometry.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. Роль витаминов и микроэлементов в жизни человека	8
(Обзор литературы)	
1.1. Биологическая роль витамина С	10
1.2. Биологическая роль цинка и его соединений	13
1.3. Биологическая роль аскорбиновой кислоты и соединений цинка при совместном присутствии	16
Выводы	17
РАЗДЕЛ 2. Способы получения и физико-химические свойства аскорбиновой кислоты и цинка цитрата	21
2.1. Получение аскорбиновой кислоты	21
2.2. Получение цинка цитрата	22
2.3. Физико-химические свойства кислоты аскорбиновой	23
2.4. Физико-химические свойства цинка цитрата	29
2.5. Методы количественного определение аскорбиновой кислоты и цинка цитрата	32
2.5.1. Методы количественного определения кислоты аскорбиновой	32
2.5.1.1. Методы, основанные на восстановительных свойствах аскорбиновой кислоты	32
2.5.1.2. Метод, основанные на кислотных свойствах аскорбиновой кислоты	34
2.5.2.3. Физико-химические методы определения содержания аскорбиновой кислоты	35
2.5.2. Методы количественного определения цинка цитрата	35
2.5.2.1. Титриметрические (объёмные) методы количественного определения цинка цитрата	35
2.5.2.2. Физико-химические методы количественного определения цинка цитрата	40
Выводы	42
РАЗДЕЛ 3. Возможный метод химического анализа экстемпоральной многокомпонентной лекарственной формы	43
3.1. Возможные методики качественного анализа активных фармацевтических ингредиентов, входящих состав многокомпонентной лекарственной формы	45

3.1.1. Качественный анализ кислоты аскорбиновой	45
3.1.1. Качественный анализ цинка цитрата	46
3.2. Возможные методики количественного анализа активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав многокомпонентной лекарственной формы	47
3.2.1. Количественное определение кислоты аскорбиновой	48
3.2.2. Количественное определение цинка цитрата	49
Выводы	51
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	52
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	53
ПРИЛОЖЕНИЕ	64

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Витамины и минералы имеют большое значение для жизни человека, так как они выполняют важную роль в различных метаболических процессах, поддерживающих основные клеточные функции. Витамин С и цинк играют жизненно важную роль в поддержании общего состояния здоровья и хорошего самочувствия, в частности иммунитета. Фактически дефицит этих двух питательных веществ связан с нарушением иммунной функции. Таким образом, наличие достаточного количества витамина С и цинка имеет решающее значение для поддержания здоровья, особенно в зимние месяцы, когда люди чаще болеют. Аскорбиновая кислота и цинк участвуют в обеспечении антиоксидантной поддержки нашего организма.

В человеческом организме нет значительных резервов витамина С, поэтому необходимо систематическое, регулярное поступление этого витамина. Основными источниками аскорбиновой кислоты являются растения или необходимо принимать аскорбиновую кислоту в виде лекарственных форм или биологически активных добавок.

Цинк представляет собой микроэлемент, который входит в состав более 300 гормонов и ферментов в организме человека и участвует во всех жизненно важных процессах. Как источник органических минералов цинка цитрат во многих случаях лучше неорганических источников из-за его превосходной биодоступности, физиологической совместимости и почти нейтрального вкуса по сравнению с другими солями цинка. Среди органических солей цинка цитрат имеет одно из самых высоких значений содержания цинка (31%).

Для поддержания здоровья организма человека необходимо принимать специализированные биологически активные добавки, содержащие витамины, минералы и прочие полезные вещества, в частности, аскорбиновую кислоту с соединениями цинка. Поэтому тема анализа комплексных лекарственных форм с этими ингредиентами является актуальной.

Цель работы. На основании обобщенных литературных данных, физических и химических свойств ингредиентов предложить возможные методы химического анализа экстенпоральной лекарственной формы – капсул, содержащих аскорбиновую кислоту и цинка цитрат.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели перед нами были поставлены следующие задачи:

- провести анализ литературных источников за последние 10-15 лет относительно фармакологического действия, способов получения, методов качественного и количественного анализа кислоты аскорбиновой и цинка цитрата;
- на основании полученных литературных данных предложить возможную методику химического анализа кислоты аскорбиновой и цинка цитрата при совместном присутствии.

Объект исследования – для исследования была выбрана экстенпоральная лекарственная форма – капсулы «Цинк с витамином С», производства аптечной сети «Леда».

Предмет исследования – разработка методики качественного анализа и количественного определения кислоты аскорбиновой и цинка цитрата в капсулах.

Методы исследования. В работе для проведения контроля качества капсул «Цинк с витамином С» были предложены химические методы анализа.

Практическое значение полученных результатов. На основании обобщения полученных литературных данных, была предложена методика химического контроля качества экстенпоральной лекарственной формы – капсул «Цинк с витамином С» химическими методами, которую можно рекомендовать для применения в аптеках с правом изготовления экстенпоральных лекарственных форм и контрольно-аналитических лабораториях.

Элементы научных исследований. В квалификационной работе, выполненной на кафедре фармацевтической химии Национального фармацевтического университета (НФаУ), была предложена методика анализа капсул «Цинк с витамином С» химическими методами.

Структура и объём квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, трех разделов и обзих выводов и изложена на 52 страницах печатного текста, работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

Апробация результатов исследования. Результаты работы прошли апробацию на XXIX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», которая состоялась 19-20 апреля 2023.

РАЗДЕЛ 1

РОЛЬ ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

(Обзор литературы)

Термин «витамины» был предложен в 1912 году польско-американским биохимиком Казимежем Функом, который пришёл к выводу, что эти вещества необходимы для жизни (*vita* - жизнь) [1]. Позднее было выяснено, что аминная (азотистая) группа отнюдь не обязательна для этих веществ, так как многое из них вообще не содержат азота, однако термин «витамины» утвердился в науке.

Витамины и минералы имеют большое значение для жизни человека, так как они играют важную роль в разнообразных метаболических процессах, поддерживающих основные клеточные функции. В частности, их участие в энергетическом метаболизме, синтезе ДНК, транспорте кислорода и функциях нейронов делает их важными для работы мозга и мышц. Это, в свою очередь, влияет на познавательные и психологические процессы, включая умственную и физическую усталость. [2, 3, 4, 5]

Витамины (лат. *vita* – жизнь и *aminus* – азот, т.е. азотсодержащие вещества необходимые для жизни) – это низкомолекулярные биологически активные органические вещества различной химической природы. Витамины необходимы для обеспечения жизнедеятельности организма и проявляют высокую биологическую активность в малых дозах. Они являются биологическими катализаторами химических реакций, протекающих в живой клетке и участвующие в обмене веществ, преимущественно – в составе ферментных систем, и коферментами, и гормоноподобными регуляторами, и антиоксидантами, и транспортными соединениями, и факторами регенерации тканей (а заодно и средство от старения), а также стимуляторами иммунитета, и нейропротекторами. Витамины, главным образом, синтезируются растениями, частично микроорганизмами. Некоторые из них могут образовываться в организме из предшественников витаминов

(провитаминов) или синтезироваться микрофлорой кишечника. Главным образом витамины человек получает с пищевыми продуктами. [4, 5, 6, 7]

Микроэлементы - это группа химических элементов, которые содержатся в организме человека в очень малых количествах, в пределах $10^{-3} - 10^{-12}$ %. Микроэлементы выполняют важнейшие функции в организме человека. Даже в микроскопических количествах они обладают огромной эффективностью. Микроэлементы входят в состав структуры биологически активных веществ: ферментов, гормонов и витаминов. Их нехватка приводит к серьезным заболеваниям организма. Микроэлементы участвуют в обмене белков, жиров, углеводов, синтезе белка в организме, теплообмене, кроветворении, костеобразовании, размножении, реакциях иммунитета. К основным необходимым организму микроэлементам относятся йод, магний, железо, цинк, кальций, калий, фосфор, селен, фтор [8].

Физиологическая роль микроэлементов в организме:

1. Активаторы многих ферментов
2. Участвуют в обменных процессах, тканевом дыхании, росте, размножении организма
3. Обезвреживают токсические вещества
4. Стимулируют функции кроветворных органов, нервной и сердечно-сосудистой системы
5. Мобилизуют защитные функции организма против вредных факторов
6. Принимают участие в приспособлении организма к окружающей среде

Среди множества микроэлементов в организме всего 9 являются эссенциальными, т.е. их дисбаланс приводит к возникновению клинических симптомов. Все остальные являются неэссенциальными — им характерны определенные биологические функции, но синдромы дефицита неизвестны. Некоторые из них являются составляющими клеток и тканей как результат адаптации к окружающей среде. [8] Эссенциальные микроэлементы: цинк (Zn), йод (I), хром (Cr), кобальт (Co) (как компонент витамина B₁₂), марганец (Mn), молибден (Mo), магний (Mg), медь (Cu), селен (Se) и железо (Fe).

Неэссенциальные микроэлементы: бор (В), фосфор (Р), никель (Ni), кремний (Si) и ванадий (V).

Микроэлементы участвуют в регуляции большинства жизненных процессов и биохимических реакций в нашем организме. В этом смысле их роль вполне можно сравнить с регуляторной ролью гормонов, а последствия хронического дефицита — с тяжелыми гормональными нарушениями. [8, 9]

Микроэлементы не синтезируются в организме, а поступают с пищевыми продуктами, водой, воздухом. Основными источниками микроэлементов для человека служат пищевые продукты растительного и животного происхождения. Питьевая вода лишь на 1-10% покрывает суточную потребность в таких микроэлементах, как цинк, медь, йод, марганец, кобальт, молибден. Степень их усвоения зависит от состояния органов дыхания и пищеварения. Элементы способны депонироваться в тканях, а по мере необходимости — поступать в кровь. [10]

1.1. Биологическая роль витамина С

Витамин С известен как L-аскорбиновая кислота, так как он был обнаружен как фактор, необходимый для лечения цинги (от латинского «*scorbutus*», следовательно, «a-scorbutus»).

Аскорбиновая кислота является одним из важных водорастворимых витаминов. Необходим для биосинтеза коллагена, карнитина и нейротрансмиттеров. Большинство растений и животных синтезируют аскорбиновую кислоту для собственных нужд. Однако обезьяны и люди не могут синтезировать аскорбиновую кислоту из-за отсутствия фермента гулонолактонооксидазы (L-гулоно-1,4-лактонооксидазы). Следовательно, аскорбиновую кислоту необходимо пополнять в основном фруктами, овощами и таблетками.[11, 12]

Аскорбиновая кислота широко распространена в свежих фруктах и овощах. Она присутствует в таких фруктах, как апельсин, лимоны, грейпфрут, арбуз, папайя, клубника, дыня, манго, ананас, малина и вишня.

Он также содержится в зеленых листовых овощах, помидорах, брокколи, зеленом и красном перце, цветной и белокочанной капусте. [13, 14] Большинство растений и животных синтезируют аскорбиновую кислоту из D-глюкозы или D-галактозы. Большинство животных вырабатывают относительно высокие уровни аскорбиновой кислоты из глюкозы в печени.

Биологическая роль витамина С обусловлена его участием во многих окислительно-восстановительных реакциях, а также в биосинтезе специальных белков соединительной ткани: коллагена и эластина – опорных компонентов хрящей, костей, стенок сосудов. Коллаген – один из самых распространенных белков в организме, он нужен для строительства соединительных тканей (связок и хрящей), стенок сосудов, костной ткани и кожи. Коллаген необходим на всех этапах жизни, особенно в детстве, в период бурного роста и развития. С возрастом выработка коллагена уменьшается, и постоянный приток витамина С помогает продлить молодость кожи и сохранить подвижность [15].

Аскорбиновая кислота помогает усваивать железо. Недостаточно просто получать железо из пищевых продуктов. Для его полного усвоения и синтеза гемоглобина необходимы дополнительные вещества, в том числе витамин С. Он один из ключевых элементов процесса кроветворения. Вот почему при профилактике и лечении анемии, наряду с препаратами железа, назначают аскорбиновую кислоту и советуют употреблять больше свежих овощей, фруктов, всяческой зелени. [16]

Аскорбиновая кислота способствует формированию иммунного ответа. Поэтому особенно необходим витамин С весной и осенью, в период сезонных простуд [17, 18].

Витамин С обладает антиоксидантными свойствами: подавляет деятельность свободных радикалов. При избытке свободных радикалов в организме они разрушают структуру ДНК, провоцируют хроническое воспаление и преждевременное старение. Витамин С борется с хроническим

низкоуровневым воспалением, что является профилактикой многих серьезных заболеваний. [17]

Витамин С необходим для работы нервной системы. Витамин С участвует в синтезе нейротрансмиттеров – веществ, передающих сигналы от головного мозга тканям и органам. Детям витамин С помогает лучше учиться, усваивать полученную информацию, пожилым людям – сохранять память, укреплять когнитивные способности (профилактика деменции). [20, 21, 22, 23]

Аскорбиновая кислота участвует в восстановительных процессах, в частности, помогает заживлению ран и ожогов, внутренних повреждений организма [24].

Аскорбиновая кислота - это витамин-антистресс: участвует в выработке гормонов надпочечников, помогающих организму адаптироваться к изменяющейся ситуации. [25, 26, 27].

Витамин С помогает в борьбе с возрастными изменениями кожи (нейтрализовать свободные радикалы, тормозить старение), пигментацией [28]. Кроме этого, помогает выводить из организма шлаки и токсины, уменьшает количество нитрозаминов – токсичных веществ, которые образуются в желудке, регулирует метаболизм, улучшает работу головного мозга, повышает уровень энергии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, прием витамина С во время беременности снижает риск отслоения плаценты и преждевременного дородового разрыва плодных оболочек. Исследования также отмечают, что аскорбиновая кислота уменьшает вероятность развития анемии в период вынашивания [24].

Помимо общепризнанной роли витамина С в предотвращении цинги, наиболее широко известное благотворное её влияние на здоровье заключается в предотвращении и облегчении простуды. Достаточный запас аскорбиновой кислоты в организме защищает его от вирусных заболеваний. Поступление в организм достаточного количества витамина С необходимо для профилактики и лечения респираторных заболеваний. Он повышает иммунитет, не дает погибнуть Т-клеткам, которые противостоят инфекции, а

также способствует их делению, помогает лейкоцитам и фагоцитам быстрее справиться с вирусами и бактериями. [29]

Длительный прием витамина С полезен для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, подагры, снижает риск инсульта, защищает организм от вредного воздействия свободных радикалов [30].

Витамин С при коронавирусе. Витамин С не способен защитить организм от заражения коронавирусом, но может снизить сопутствующие воспалительные процессы, нейтрализовать инфекцию, уменьшить время болезни и предотвратить развитие осложнений. [31, 32, 33]

1.2. Биологическая роль цинка и его соединений

По распространению в организме человека этот элемент – на втором месте после железа. Он входит в состав более 300 ферментов (как кофактор). Этим объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмен веществ, на окислительно-восстановительные процессы, регуляцию активности генов. Цинк связан с правильным функционированием репродуктивной, неврологической, иммунной систем, ЖКТ и кожи. Присутствие микроэлемента важно для нормального сперматогенеза, органогенеза, работы нейромедиаторов и панкреатических ферментов, правильного развития тимуса, эпителизации ран в процессе заживления и ощущения вкуса, и тем самым оказывает значительное влияние на разнообразные функции организма [34, 35].

В организме человека цинк находится в двухвалентном состоянии. У взрослых общее содержание цинка в организме составляет приблизительно 1,5 г у женщин и 2,5 г у мужчин. Большая его часть содержится в мышцах и костях (85%), предстательной железе, сперме [36]. Физиологическая потребность в цинке составляет: 12 мг/сут для взрослых, 3–2 мг/сут для детей. Наиболее богаты цинком дрожжи, пшеничные, рисовые и ржаные отруби, зерна злаков и бобовых, какао, морепродукты, грибы, лук, картофель [37].

При дефиците цинка наблюдается задержка роста, перевозбуждение нервной системы и быстрое утомление. Поражение кожи происходит с утолщением эпидермиса, отеком кожи, слизистых оболочек рта и пищевода, ослаблением и выпадением волос. Недостаточное поступление цинка приводит к бесплодию. Дефицит цинка может приводить к усиленному накоплению железа, меди, кадмия, свинца. При цинковом отравлении наступает фиброзное перерождение поджелудочной железы. Избыток цинка задерживает рост и нарушает минерализацию костей [38]

Известно, что цинк важен для иммунной функции и играет роль в производстве антител и лейкоцитов - добавки цинка повышают способность полиморфноядерных клеток бороться с инфекцией [39]. Цинк также участвует в биологии коронавируса, при этом в работах продемонстрировано, что повышение внутриклеточной концентрации цинка ингибирует активность вирусной РНК-полимеразы и репликацию вируса в модели тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 1 (SARS-CoV-1) *in vitro* и на культуре клеток. [40]. Из-за его роли в иммунной функции и способности снижать репликацию коронавируса, цинк в настоящее время исследуется для профилактики и лечения пациентов с COVID-19. Люди с ВИЧ или СПИДом часто имеют низкий уровень цинка еще до появления симптомов. У людей со СПИДом низкий уровень цинка может быть результатом плохой абсорбции, приема лекарств и потери этого важного питательного вещества из-за рвоты или диареи. Низкий уровень цинка может сделать организм более восприимчивым к инфекции, называемой оппортунистической инфекцией. Некоторые исследования показывают, что ВИЧ-позитивные люди, принимающие цинк, реже болеют инфекциями, набирают больше веса, и иммунная система лучше реагирует. Но не все исследования сходятся во мнении, и одно даже предполагает, что прием цинка может быть связан с более высоким уровнем смертности [41].

В целом цинкосодержащие препараты обладают нечастыми нежелательными реакциями и хорошо переносятся. Волокна и фитаты

(содержащиеся в зернах, злаках и овощах), кофе снижают абсорбцию цинка, а включение в рацион белков животного происхождения, наоборот, ее увеличивает [42]. Фторхинолоны, тетрациклины, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и антациды, фолиевая кислота, метотрексат снижают абсорбцию цинка, а диуретики способствуют усилению экскреции цинка из организма. В то же время цинк усиливает действие витамина D, хлоргексидина, интерферона, антидепрессантов [42, 43]. Следует соблюдать осторожность при совместном применении данных лекарственных препаратов с соединениями цинка.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), треть населения мира подвержена риску дефицита цинка (около 25% населения земли) [42]. Имеются данные, что около 30% здоровых женщин старше 50 лет имеют дефицит цинка [44].

Цинк доступен в нескольких формах. Сульфат цинка является наименее дорогой формой, но он трудно усваивается и может вызвать расстройство желудка. Более легко усваиваемыми формами цинка являются пиколинат цинка, цитрат цинка, ацетат цинка, глицерат цинка и монометионин цинка. Даже при типично низких дозировках солей цинка в обогащенных пищевых продуктах могут быть заметны посторонние привкусы. Хорошо растворимые соли, такие как сульфат цинка, глюконат цинка и ацетат цинка, имеют сильный металлический, горький и вяжущий вкус, который часто необходимо маскировать, а их высокая реакционная способность может привести к нежелательным побочным реакциям. В частности, в случае пищевых добавок или лекарственных препаратов, таких как сиропы и пероральные диспергируемые или шипучие таблетки, неприятный привкус может ограничивать уровень дозировки этих соединений. Оксид цинка с лучшим вкусом нерастворим, и данные показывают, что его биодоступность находится на нижнем уровне доступных соединений цинка. В отличие от оксидной формы, глюконат цинка отличается высокой биодоступностью, но низкое содержание цинка делает это соединение значительно более дорогим. Альтернативной солью цинка с многообещающими сенсорными и

рецептурными свойствами является цитрат цинка. Среди органических солей цинка цитрат имеет одно из самых высоких значений содержания цинка (31%). Цитрат цинка является отличной формой цинка, поскольку цитраты чрезвычайно хорошо усваиваются и хорошо переносятся организмом [45]. Согласно новому исследованию, опубликованному в Интернете в *The Journal of Nutrition* [46], цитрат цинка лучше усваивается по сравнению с оксидом.

Цитрат цинка широко используется в продуктах по уходу за зубами, таких как зубная паста, жидкость для полоскания рта и жевательная резинка, из-за его антимикробного и противовоспалительного действия, а также его способности уменьшать или ингибировать образование зубного налета и зубного камня [47].

1.3. Биологическая роль аскорбиновой кислоты и соединений цинка при совместном присутствии

Витамин С и цинк играют важную роль в питании, иммунной защите и поддержании здоровья. Аскорбиновая кислота и цинка цитрат играют важную роль в иммунной функции и модуляции устойчивости организма к инфекционным агентам, снижая риск, тяжесть и продолжительность инфекционных заболеваний [48, 49].

Среди основных микроэлементов, необходимых для поддержания нормальной иммунной функции, центральную роль играют витамин С, витамин D и минеральный цинк. Благодаря своим взаимодополняющим и синергетическим эффектам они поддерживают компоненты как врожденного, так и адаптивного иммунитета, которые включают эпителиальные барьеры, клеточную защиту и антитела, составляющие три основные линии иммунной защиты. Кроме того, витамин С, D и цинк активно используются клетками иммунной системы, участвующими в борьбе с такими инфекциями, как инфекции верхних дыхательных путей, а при тяжелых инфекциях может возникнуть состояние дефицита микронутриентов [50].

Обеспечение организма цинком и витамином С важно для функционирования ЦНС. Ионы цинка принимают участие в нейротрансмиссии (передача сигналов от ацетилхолиновых, катехоламиновых, серотониновых и простагландиновых рецепторов). Дефицит цинка связан с развитием болезни Альцгеймера и депрессии. Добавки цинка (10–30 мг/день) улучшают неврологическое восстановление у пациентов с инсультом и закрытой черепно-мозговой травмой, а также улучшают показатели внимания; уменьшает гиперактивность у детей. Витамин С является синергистом цинка, который поддерживает антиоксидантные ресурсы мозга, синаптическую активность и детоксикацию [51].

Исследования показали, что сочетание цинка с витамином С способствует естественной защите организма. В аптеках можно встретить достаточное количество лекарственных препаратов и добавок, включающих эти два ингредиента (Табл. 1.1).

Выводы

1. Был проведен поиск литературных источников по теме магистерской работы за последние 10-20 лет, проанализированы и обобщены полученные литературные данные. Было отмечено, что витамины и минералы имеют большое значение для жизни человека, так как они играют важную роль в разнообразных метаболических процессах, поддерживающих основные клеточные функции. И аскорбиновая кислота, и цинк играют жизненно важную роль в поддержании общего состояния здоровья и хорошего самочувствия, в том числе иммунитета. Фактически дефицит этих двух питательных веществ связан с нарушением иммунной функции; они участвуют в обеспечении.
2. Как источник органических минералов цинка цитрат во многих случаях лучше неорганических источников из-за его хорошей биодоступности, физиологической совместимости и почти нейтрального вкуса по сравнению с другими солями цинка. Среди органических солей цинка

цитрат имеет одно из самых высоких значений содержания цинка (31%). Сочетание цинка с витамином С способствует естественной защите организма.

Таблица 1.1.

Лекарственные препараты и добавки, включающие кислоту аскорбиновую и цинка цитрат

Лекарственная форма	Производитель	Рекомендации к применению
<p>АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА+ЦИНК таблетки 0,25 г; диетическая добавка</p>	<p>«Фармаком», г. Харьков</p>	<p>источник витаминно-минерального комплекса. Рекомендуется как дополнительный источник витамина С и цинка. Способствует нормализации метаболических процессов в организме, повышению иммунитета, при сосудистых нарушениях, улучшению функционирования органа зрения, состояния кожи, волос и ногтей, обладает антиоксидантными свойствами. Состав: Аскорбиновая кислота – 28% (витамин С – 70 мг), цинка оксид – 7,6% (эквивалентно Zn^{2+} – 15 мг), вспомогательные компоненты [52, 53].</p>
<p>Naturell Organic Zinc + C пищевая добавка, содержит: цитрат цинку 15 мг , витамин С 80 мг</p>	<p>компания Naturell AB, Швеция</p>	<p>Активные ингредиенты продукта помогают правильному функционированию иммунной системы. Кроме того, цинк поддерживает правильный метаболизм углеводов и жирных кислот и помогает поддерживать здоровье кожи, волос и ногтей. Витамин С, с другой стороны, способствует снижению усталости и помогает оградить клетки от окислительного стресса [54].</p>
<p>АСКОЦИН® (UA/10673/01/01) таблетки жевательные; состав 1 таблетка содержит кислоты аскорбиновой 100 мг, натрия аскорбата в пересчете на кислоту</p>	<p>КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД, Индия</p>	<p>Применяются в составе комплексного лечения при состояниях и заболеваниях, обусловленных или сопровождающихся дефицитом цинка и гиповитаминозом аскорбиновой кислоты [55, 56].</p>

<p>аскорбиновую 400 мг, цинка оксида в пересчете на цинк 15 мг АСКОЦИН® МАКС (UA/18993/01/01) таблетки шипучие ; состав: 1 таблетка шипучая содержит витамин С (L-аскорбиновая кислота) 1000 мг; цинка цитрата тригидрата в пересчете на цинк 10 мг</p>		
<p>SupHerb цинк + витамин С - таблетки для рассасывания, содержащие 20 мг цинка и 100 мг витамина С с вкусом лесных ягод и лимона</p>	<p>Ambrosia-SupHerb - ведущая израильская компания на рынке пищевых добавок, витаминов и минералов.</p>	<p>Таблетки содержат цинк в органической форме и в оптимальной дозировке для максимально эффективной биодоступности. Цитрат цинка в органическом связывании для эффективного усвоения организмом. Синергическое сочетание цинка с витамином С для широкого эффекта [57].</p>
<p>Доппельгерц актив Витамин С + Цинк - шипучие таблетки с вкусом красного апельсина и граната</p>	<p>КВАЙЗЕР-ФАРМА (Германия)</p>	<p>Витамин С и цинк улучшают защитные силы организма и необходимы для поддержания иммунной системы [58].</p>
<p>Цинк с витамином С капсулы; состав цинка цитрат 30мг (эквивалентно цинку 10 мг), кислота аскорбиновая 100 мг, крахмал</p>	<p>экстемпоральное производство аптечной сети «Леда»</p>	<p>Используется в комплексной терапии пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями, снижением иммунитета, нарушением липидного и углеводного обмена, нарушениями функции желез внутренней секреции, а также повышенной проницаемостью и снижением эластичности сосудистой стенки; для лечение пациентов с гипо- и авитаминозом С [60].</p>

РАЗДЕЛ 2

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИНКА ЦИТРАТА

2.1. Получение аскорбиновой кислоты

L-Аскорбиновую кислоту обычно синтезируют различными известными методами, которые являются вариациями процесса Райхштейна [60]. В основном это относительно сложные химические процессы, в которых в качестве исходного материала используется глюкоза. Промышленный способ получения кислоты аскорбиновой основан на синтезе D-глюкозы, которую восстанавливают в D-сорбит каталитическим гидрированием. Важным этапом синтеза является процесс глубинного бактериохимического окисления (брожения) с помощью *Acetobacter suboxydans* D-сорбита до L-сорбозы. Последнюю подвергают ацетонированию и полученную диацетон-L-сорбозу окисляют до диацетонкетоглулоновой кислоты. Затем осуществляют процесс омыления и лактонизацию 2-кетоглулоновой кислоты до кислоты аскорбиновой (Рис 1.1) [61, 62].

Кислоту аскорбиновую можно выделить из растительного сырья, в частности, из плодов шиповника. Вначале получают водные экстракты, сгущают их до сиропов в вакууме, осаждают сопутствующие вещества (спиртом и эфиром), а остаток очищают хроматографическим методом и перекристаллизовывают. Наиболее богаты аскорбиновой кислотой плоды барбадосской вишни (1000-3300 мг/100 г), свежего шиповника (650 мг/100 г), болгарского красного перца (250 мг/100 г), чёрной смородины и облепихи (200 мг/100 г), яблоки (содержат 165 мг/100 г), перец зелёный сладкий и петрушка (150 мг/100 г), брюссельская капуста (120 мг/100 г), укроп и черемша (колба) (100 мг/100 г), киви (90 мг/100 г), земляника садовая (60 мг/100 г), цитрусовые (38-60 мг/100 г), незрелые плоды грецкого ореха, хвоя сосны и пихты [64].

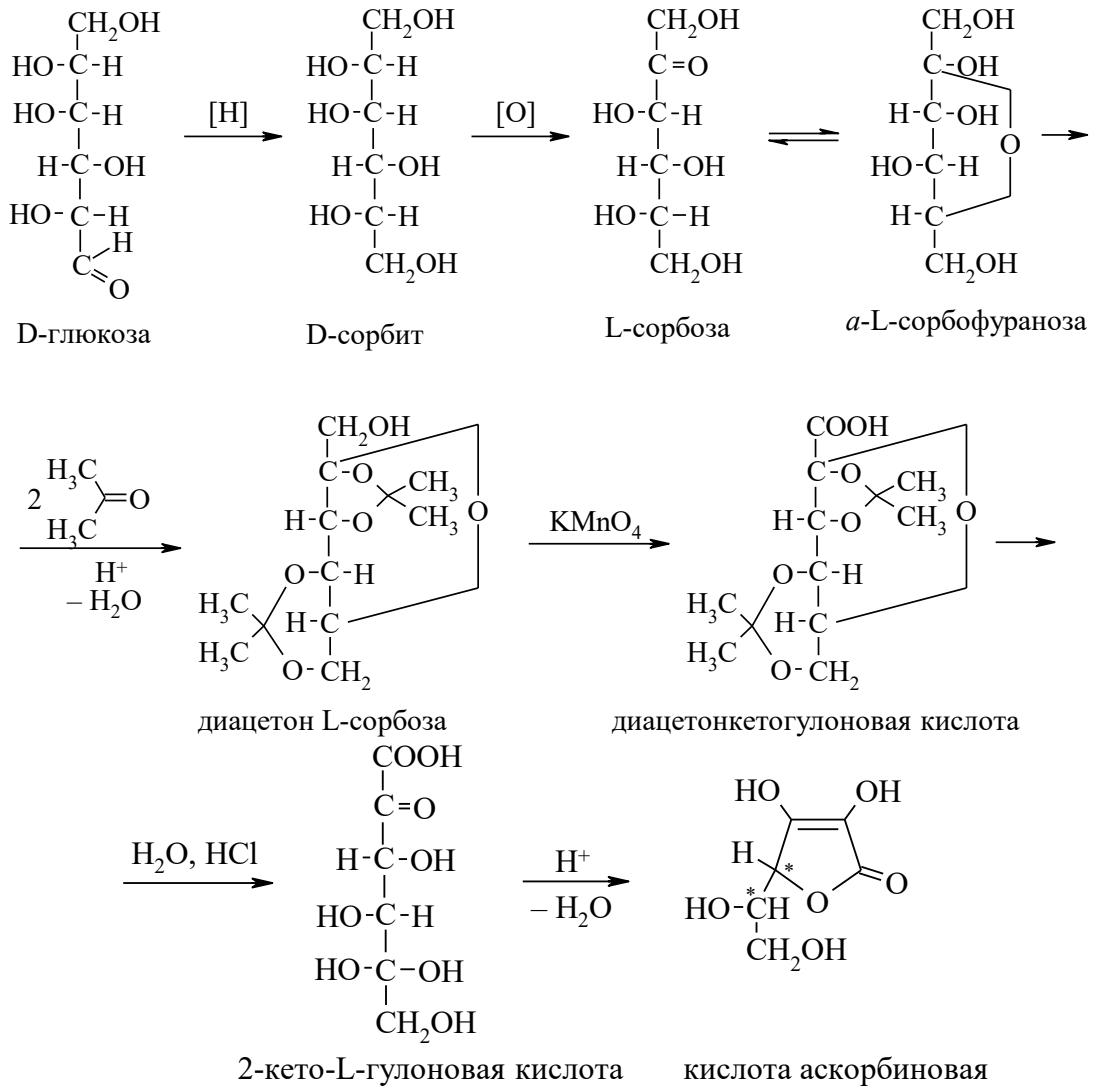


Рис. 1.1. Общая схема синтеза кислоты аскорбиновой

2.2. Получение цинка цитрата

Был предложен [65] способ получения тригидрата цитрата цинка, который включает следующие стадии: взаимодействие сульфата цинка и карбоната натрия с получением карбоната цинка и взаимодействие с лимонной кислотой с получением тригидрата цитрата цинка:

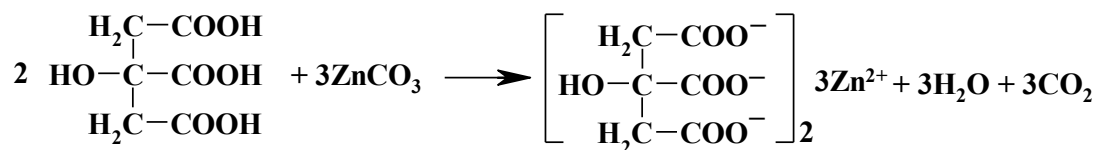
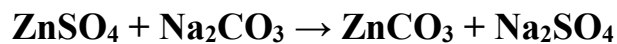


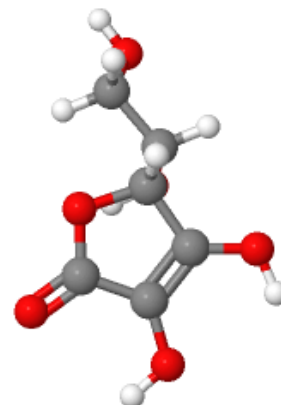
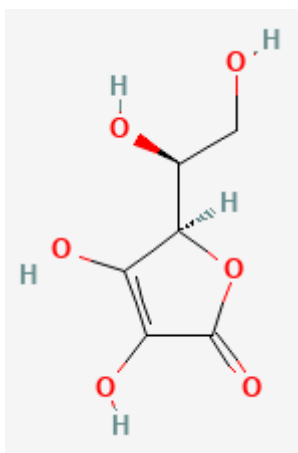
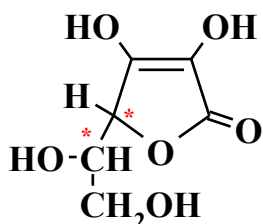
Рис. 1.2. Схема получения цинка цитрата

2.3. Физико-химические свойства кислоты аскорбиновой

КИСЛОТА АСКОРБИНОВА

Acidum ascorbicum

ASCORBIC ACID



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

$C_6H_8O_6$

М.м. 176.1

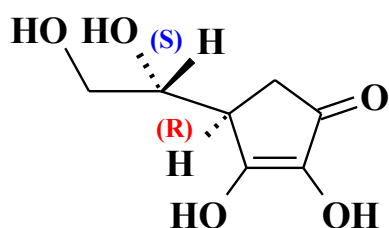
[66, 67, 68]

Аскорбиновая кислота представляет собой кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы, изменяющие цвет под действием воздуха и влаги. Легко растворима в воде, умеренно растворима в 96% спирте, практически не растворима в эфире. Плавится при температуре около 190°C с разложением [66, 67].

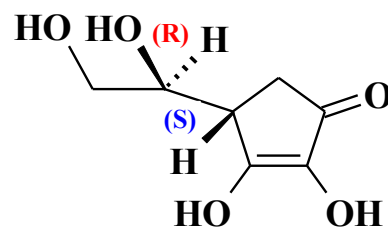
В растворах витамин С характеризуется низкой устойчивостью к воздействию кислорода, ультрафиолетового облучения и температуры, что ограничивает возможности получения стабильных фармакологических и косметических составов с использованием стадии растворения витамина.

Из-за наличия двух асимметрических атомов (в 4 и 5 положениях) аскорбиновая кислота образует четыре оптических изомера и два рацемата. Две условно именуемые *L*- и *D*-формы хиральны относительно атома углерода в фурановом кольце, а *изо*-форма является *D*-изомером по атому углерода в боковой этиловой цепи. Оптические изомеры: *D*- и *L*-аскорбиновые кислоты и их диастереоизомеры -- *D*- и *L*-изоаскорбиновые кислоты. Природная биологически активная аскорбиновая кислота имеет

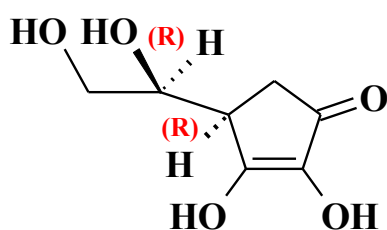
L(+)-конфигурацию. D-аскорбиновая и L- и D-изоаскорбиновые кислоты в природе не встречаются и получены только синтетическим путем [80].



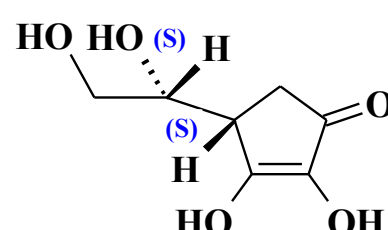
L-аскорбиновая кислота



D-аскорбиновая кислота



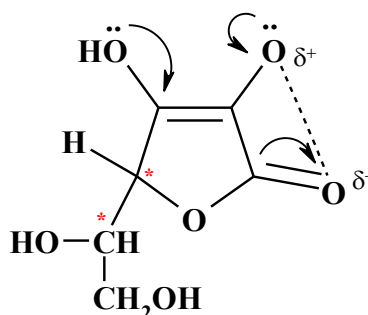
L-изоаскорбиновая кислота



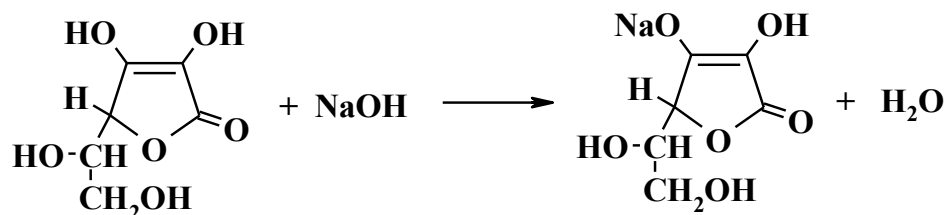
D-изоаскорбиновая кислота

Рис 2.1. Оптические изомеры аскорбиновой кислоты

Химические свойства аскорбиновой кислоты связаны с наличием лактонного кольца и эндиольной группировки. Наличие двух гидроксильных групп у атомов углерода, соединенных двойной связью обуславливает, как это свойственно енольным формам, кислый характер. Сопряжение карбонильной группы с двойной связью также влияет на усиление кислого характера эндиольных групп.

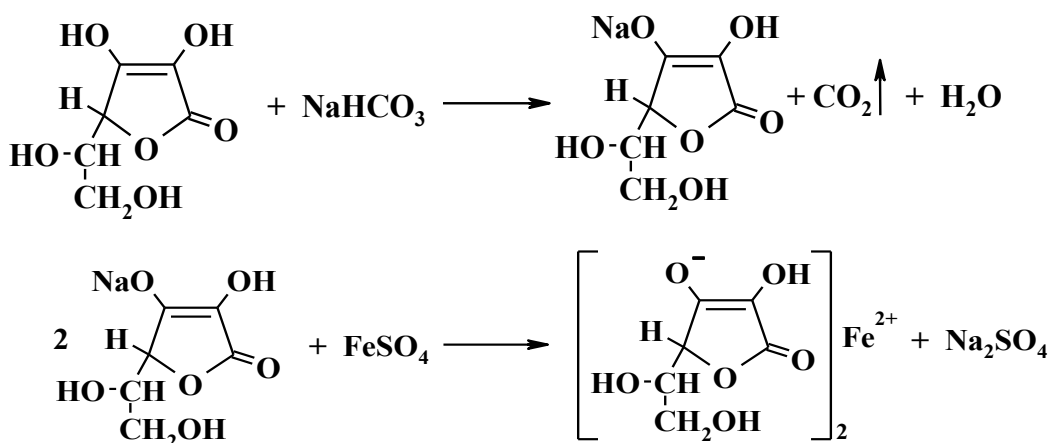


Енольные гидроксилы обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют и с NaOH и с NaHCO₃. Кислотные свойства более выражены у гидроксила в положении 4.



Аскорбиновая кислота является двухосновной, однако, ее считают практически одноосновной, поскольку $\text{p}K_1=4,12$, а $\text{p}K_2=11,57$. Аскорбиновая кислота легко образует соли – наиболее известна ее натриевая соль (аскорбинат натрия). pH 5% водного раствора субстанции должен быть от 2,2 до 2,6 [66, 67, 69].

Кислотные свойства кислоты аскорбиновой лежат в основе реакции образования аскорбината железа: при взаимодействии с натрия гидрокарбонатом в водном растворе образуется ионизированная форма аскорбиновой кислоты, после прибавления раствора с железа (II) сульфатом появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разведенной [70]:



Важнейшим химическим свойством кислоты аскорбиновой является её способность к окислительно-восстановительным превращениям, что обусловлено подвижными атомами водорода ендиольной группировки. Благодаря этому она является переносчиком водорода в ферментных

системах организма. Под действием окислителей кислота аскорбиновая легко окисляется в кислоту дегидроаскорбиновую. Аскорбиновая кислота окисляется в две стадии [70]:

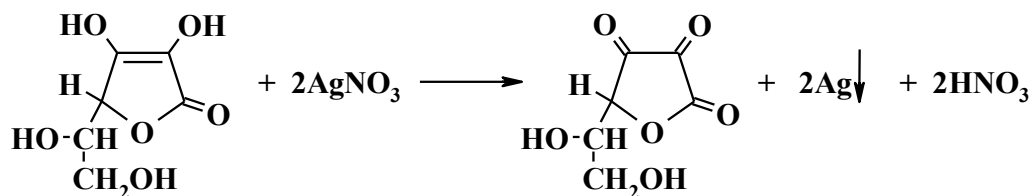
1) окисление до дегидроаскорбиновой кислоты (кетонная форма) – обратимый процесс;

2) окисление до фурфуrolа – необратимый процесс:

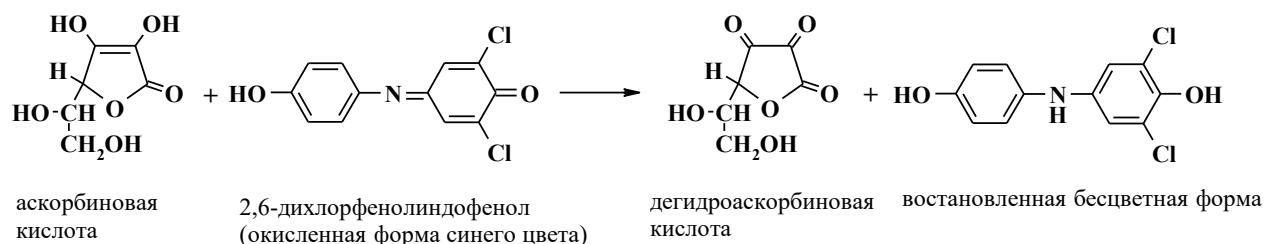


Рис 2.2. Схема окисления аскорбиновой кислоты

При взаимодействии с раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты восстанавливается металлическое серебро в виде темного осадка, а аскорбиновая кислота окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты [66, 67, 70]:

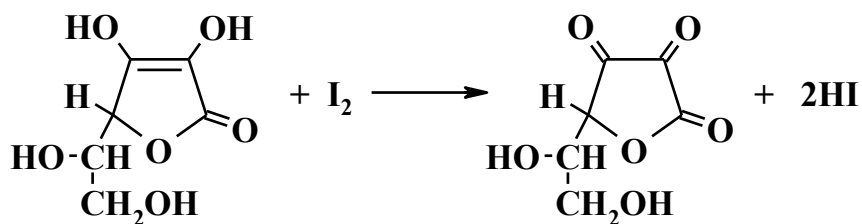


При взаимодействии кислоты аскорбиновой с раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола происходит обесцвечивание синей окраски реактива [70, 73]:

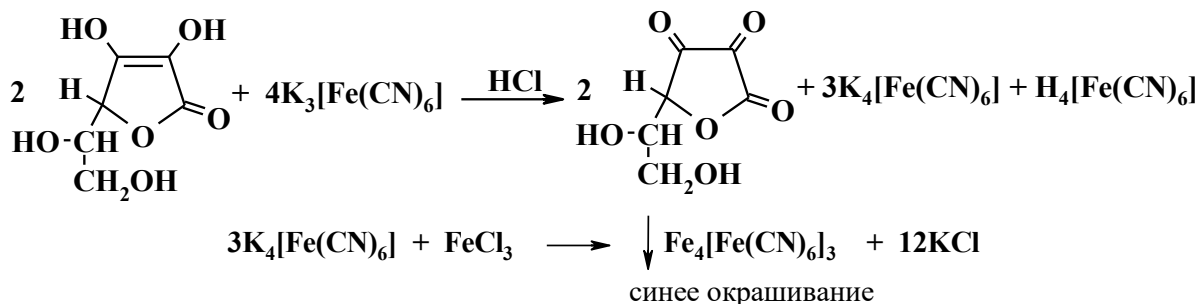


Восстановительные свойства кислоты аскорбиновой обуславливают реакцию с раствором калия перманганата, при этом происходит восстановление MnO_4^{2-} до Mn^{2+} и раствор обесцвечивается; также происходит восстановление медно-тарtratного реактива до осадка Cu_2O коричнево-красного цвета [69]. Можно провести йодную пробу на витамин С: раствор

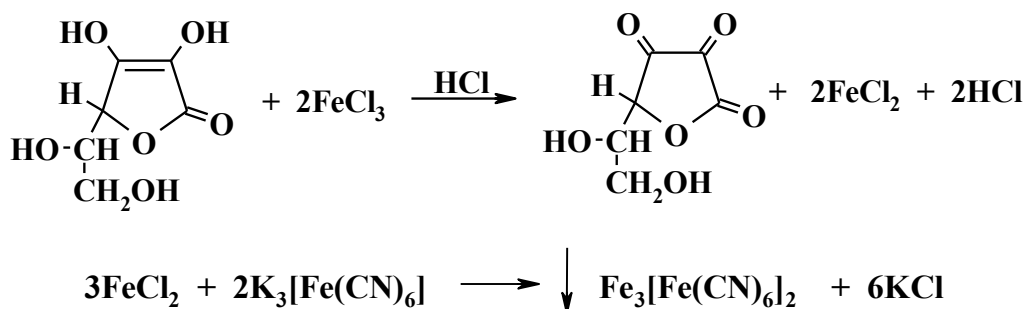
Люголя (раствор йода в йодиде калия) при добавлении к нему аскорбиновой кислоты обесцвечивается вследствие восстановления молекулярного йода с образованием йодистоводородной кислоты [71]:



Для идентификации можно использовать реакцию с растворами калия феррицианида и железа (III) хлорида [72, 73]; в зависимости от последовательности прибавления реактивов происходит образование или «берлинской лазури»:



при изменении порядка прибавления реактивов образуется «турнбулиевая синь»:



Для идентификации кислоты аскорбиновой используются физико-химические методы анализа.

Метод ИК-спектроскопии рекомендован для идентификации аскорбиновой кислоты Государственной Фармакопеей Украины, Европейской Фармакопеей 10.0, Британской Фармакопеей [66, 67, 68]. Инфракрасный спектр поглощения 1 мг субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру ФСО кислоты аскорбиновой. На основании анализа спектров

субстанций аскорбиновой кислоты были выделены следующие характеристических полосы поглощения: 3524 см^{-1} , 3410 см^{-1} , 3311 см^{-1} , 3214 см^{-1} – валентные колебания O–H, связанные как внутримолекулярными, так и межмолекулярными водородными связями; 1756 см^{-1} – валентные колебания C=O группы; 1666 см^{-1} – валентные колебания C=C группы; 1316 см^{-1} – валентные антисимметричные C–O–C группы; 1018 см^{-1} – валентные симметричные C–O–C группы [74].

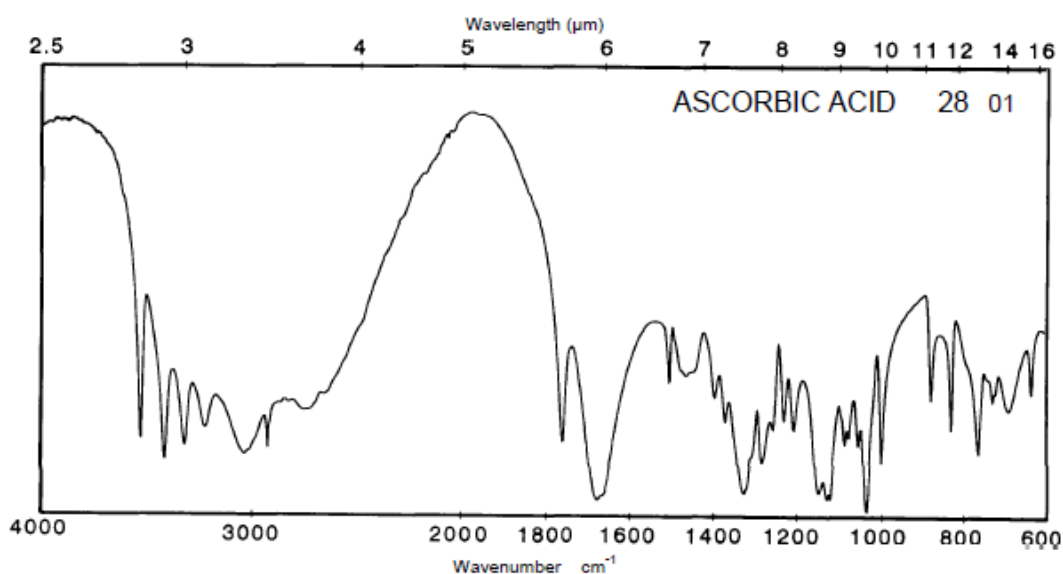


Рис. 2.3. ИК-спектр кислоты аскорбиновой [77]

Наличие сложных сопряженных систем в структуре аскорбиновой кислоты дает возможность применения абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях для её анализа. Фармакопея регламентируют определять оптическую плотность сразу после приготовления 0,001% раствора с добавлением 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной в максимуме при длине волны 243 нм; удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 545 до 585 (Рис. 2.4) [66, 67].

Британская Фармакопея для идентификации аскорбиновой кислоты в лекарственных формах (инъекционный раствор, таблетки, жевательные таблетки) рекомендует использовать метод тонкослойной хроматографии [75]/

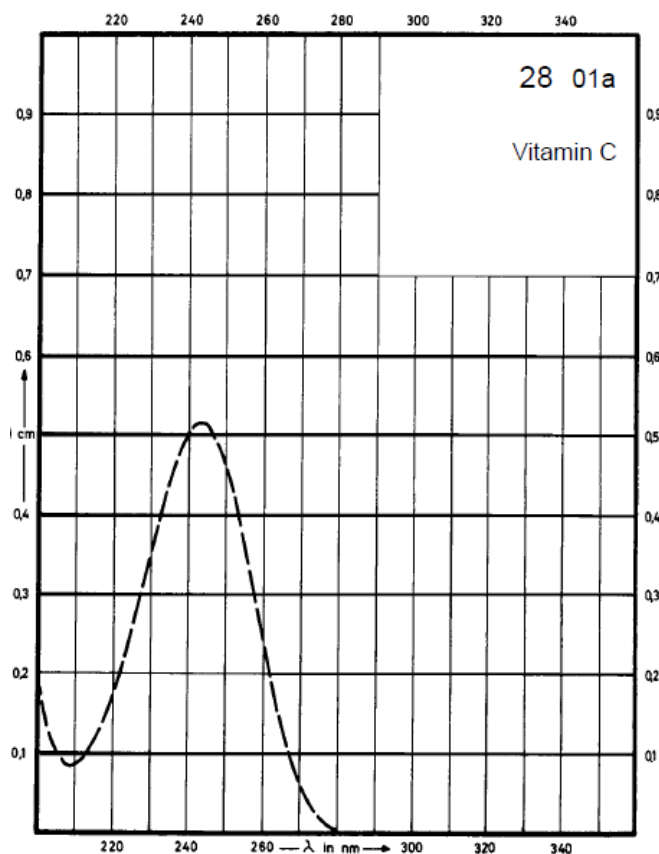
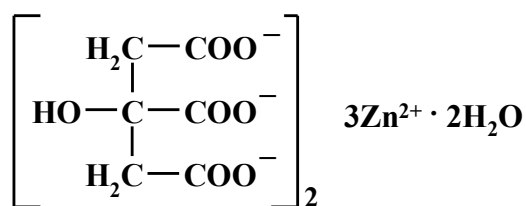
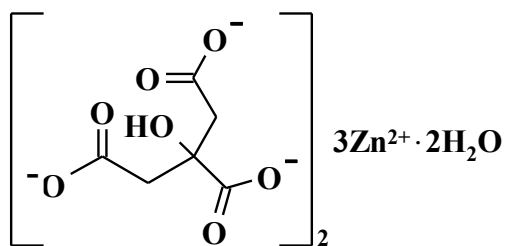


Рис. 2.4. УФ-спектр поглощения кислоты аскорбиновой [77]

2.4. Физико-химические свойства цинка цитрата

ЦИНКА ЦИТРАТ

ZINC CITRATE



2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислотв цинковая соль, дигидрат
 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_{14}\text{Zn}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 610,36

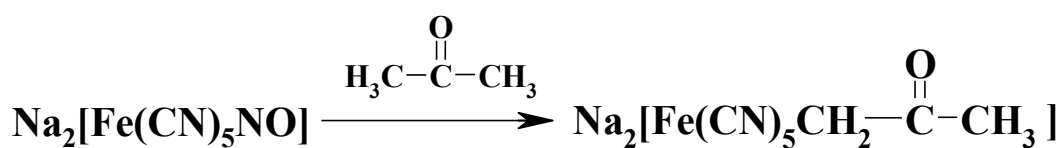
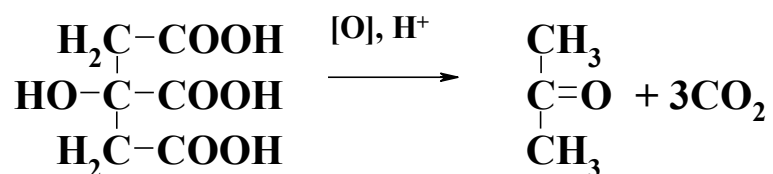
Цинка цитрат представлет собой белый или светло-желтоватый порошок; без запаха; растворим в воде, нерастворим в спирте и эфире [76].

Цинка цитрат – соль органической алифатической кислоты. Карбок- сильная группа оказывает влияние на физические, химические и физиологи-

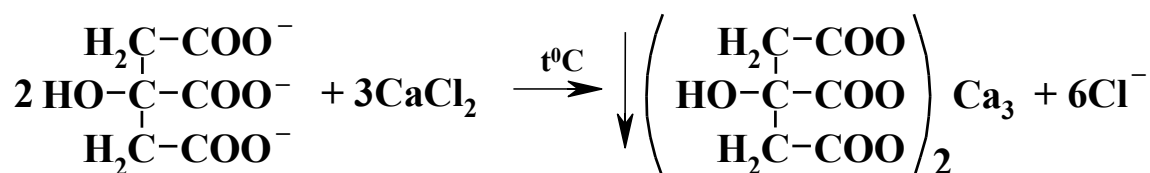
ческие свойства вещества. Подлинность цитрата цинка определяется по характеру катиона и аниона.

Цитрат-ион можно идентифицировать следующими реакциями:

Фармакопея Украины и Европейская Фармакопея на цитрат-ион предлагает окислить субстанцию раствором калия перманганата в сернокислой среде, нагреть до обесцвечивания раствора, после чего прибавляют раствор 100 г/л натрия нитропруссид в кислоте серной разведенной и кислоту сульфаминовую. К смеси прибавляют раствор аммиака концентрированный до щелочной реакции среды, прибавляя его по каплям до полного растворения кислоты сульфаминовой. При добавлении избытка раствора аммиака концентрированного появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее. [66, 67, 70, 78]

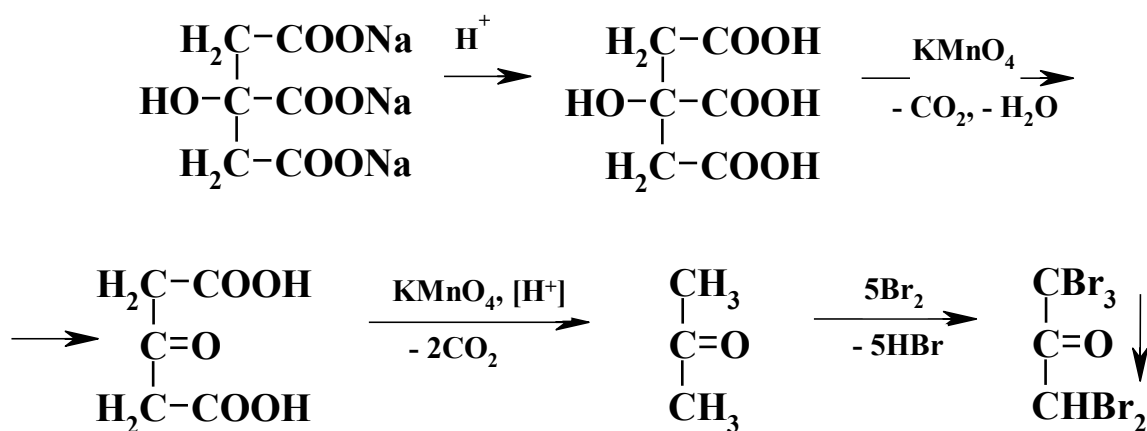


В национальной части Фармакопеи Украины предлагается реакция взаимодействия с раствором кальция хлорида. При кипячении образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной. [66, 70, 78]



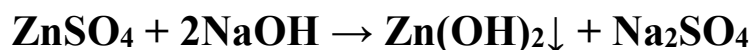
При нагревании цитратов с уксусным ангидридом появляется красное окрашивание [66, 70, 78, 79].

Цитраты с окислителями (KMnO_4) в кислой среде образуют ацетондикарбоновую кислоту, которая при прибавлении бромной воды образует белый осадок пентабромацетона [70]:

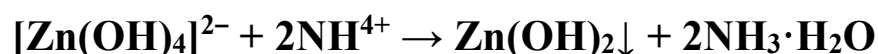


Для идентификации иона цинка можно использовать следующие реакции:

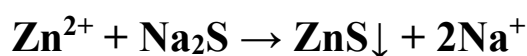
1. Реакция, основанная на амфотерных свойствах соединения цинка [70, 89, 101]: при взаимодействии с растворами гидроксидов щелочных металлов образуется гидроксид цинка (белый осадок), который растворяется в избытке реактива, образуя гидроксоанион, который устойчив только в сильно-щелочной среде:



При взаимодействии с концентрированным раствором аммония хлорида осадок Zn(OH)_2 не образуется, так как он растворим в растворах солей аммония:



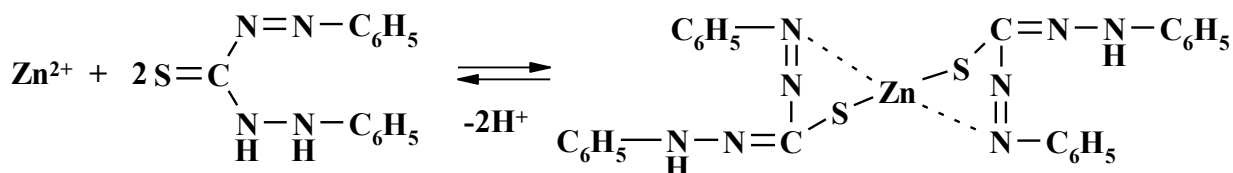
При последующем добавлении раствора натрия сульфида; образуется белый хлопьевидный осадок:



2. В слабокислой среде ионы цинка образуют с калия гексацианоферратом (II) белый осадок двойной, нерастворимый в кислоте хлороводородной разведенной [66, 70, 79, 81, 101]:



3. Дитизион образует с катионами цинка в хлороформе или четыреххлористом углероде внутрикомплексную соль ярко-красного цвета [101]:



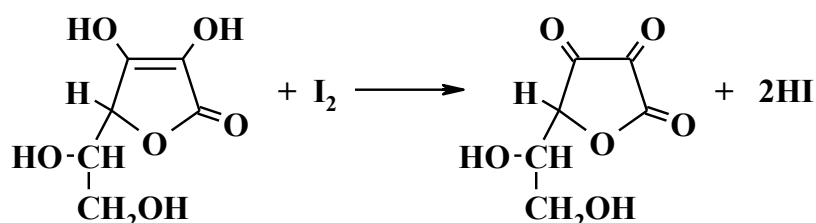
2.5. Методы количественного определения аскорбиновой кислоты и цинка цитрата

2.5.1. Методы количественного определения аскорбиновой кислоты

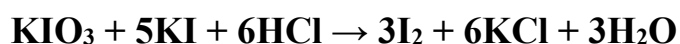
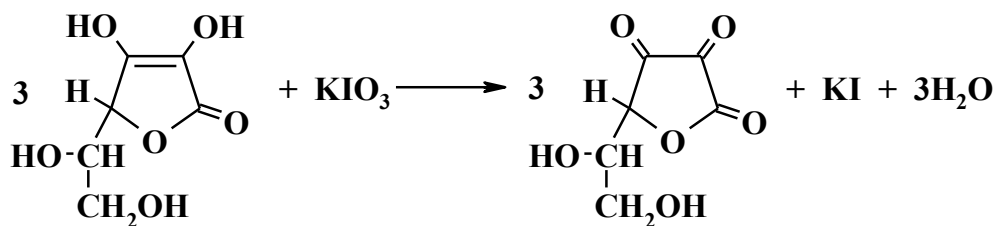
Титриметрические методы количественного определения аскорбиновой кислоты базируются на ее химических свойствах: восстановительных и кислотных.

2.5.1.1. Методы, основанные на восстановительных свойствах аскорбиновой кислоты

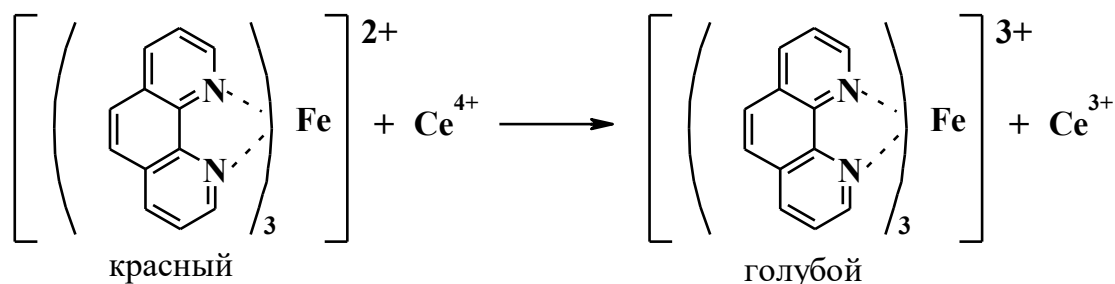
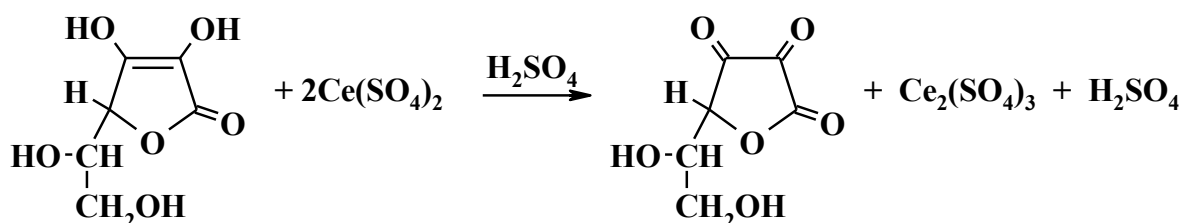
Йодометрия. Метод основан на окислении аскорбиновой кислоты 0,05 М раствором йода в присутствии кислоты серной разведенной, индикатор – крахмал [66, 67, 70, 81, 82]:



Йодатометрия. В растворе для инъекций кислоту аскорбиновую определяют методом прямой йодатометрии (метод пипетирования) в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной и калия йодида, индикатор – крахмал [66]:

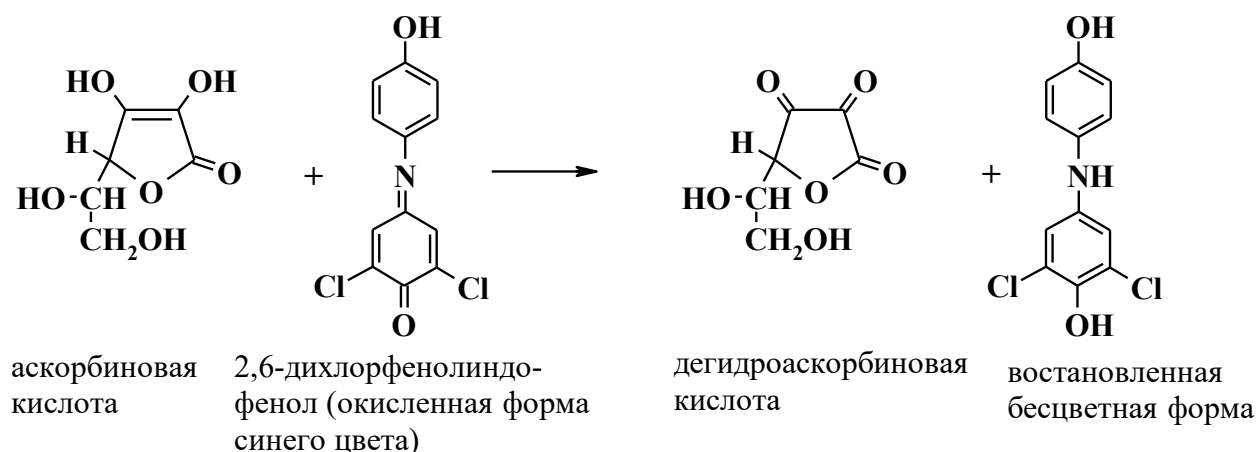


Цериметрия, прямое титрование раствором церия (IV) сульфатом в присутствии кислоты серной разведенной, индикатор – *o*-фенантролин [70, 81, 82]:



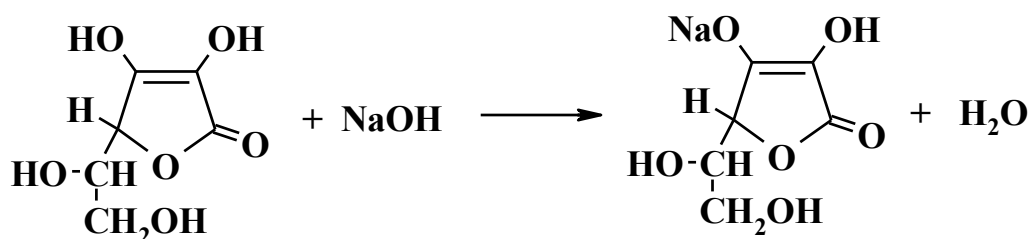
Титриметрический **метод Тильманса** применяют для количественного определения кислоты аскорбиновой в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения. Сущность метода заключается в том, что 2, 6-дихлорфенолиндофенол выступает не только как окислитель, но и как индикатор, по которому определяют окончание титрования. Окраска раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола зависит от pH среды, а при восстановлении он переходит в лейкоформу. В этом определении используются восстановительные свойства аскорбиновой кислоты. Количественное определение ведут путем добавления к подкисленному раствору, содержащему витамин С, щелочного раствора краски Тильманса. Пока в титруемом растворе содержится витамин С, добавляемый раствор 2,6-

дихлорфенолиндофенола, имеющий глубокий синий цвет, обесцвечивается с образованием лейкоформы (индикатор), за счет присутствия восстановленной формы аскорбиновой кислоты. Как только все количество аскорбиновой кислоты в анализируемом растворе окислится до дегидроаскорбиновой кислоты, раствор приобретает красную окраску, характерную для окисленной формы 2,6-дихлорфенолиндофенола в кислой среде [83, 84].



2.5.1.2. Метод, основанные на кислотных свойствах аскорбиновой кислоты

Кислотные свойства кислоты аскорбиновой выражены в достаточной степени, что позволяет количественно определять лекарственное вещество алкалиметрически. Кислота аскорбиновая титруется стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в 4 положении; в качестве индикатора используется раствор фенолфталеина [70, 85]:



2.5.2.3. Физико-химические методы определения содержания аскорбиновой кислоты

В литературе описан новый экономичный метод спектрофотометрии в УФ- и видимой областях спектра с использованием 0,1 М кислоты хлористоводородной в качестве растворителя для оценки содержания витамина С в чистом виде и в его лекарственных формах. Исследование линейности проводили в диапазоне концентраций от 2 до 12 мкг/мл. Определение проводилось в максимуме при длине волны 243 нм. Полученные результаты показывают, что метод является точным, воспроизводимым, простым, чувствительным, надежным, избирательным и быстрым [86].

Был разработан спектрофотометрический метод определения аскорбиновой кислоты на основе реакции восстановления 2,6-дихлорфенолиндофенола и его определение в лекарственных препаратах [82, 87]. Восстановление 2,6-дихлорфенолиндофенола зависит от концентрации аскорбиновой кислоты. Было установлено, что при его спектрофотометрическом определении оптимальным значением рН раствора является 6–7. Диапазон линейности градуировочного графика составил 0,06 – 0,84 мг/л. Была разработана методика спектрофотометрического определения аскорбиновой кислоты с достаточной чувствительностью ($Sr < 0,03$) и апробирована путем анализа таблеток «Аскорутин» и драже «Аскорбиновая кислота».

2.5.2. Методы количественного определения цинка цитрата

2.5.2.1. Титриметрические (объёмные) методы количественного определения цинка цитрата

Для количественного определения цинка цитрата применяется комплексометрия – метод количественного титриметрического анализа, основанный на образовании комплексных соединений ионов металлов с комплексонами. В качестве индикаторов используют специальные металлохромные индикаторы, образующие с ионами металла менее прочные, чем титрант,

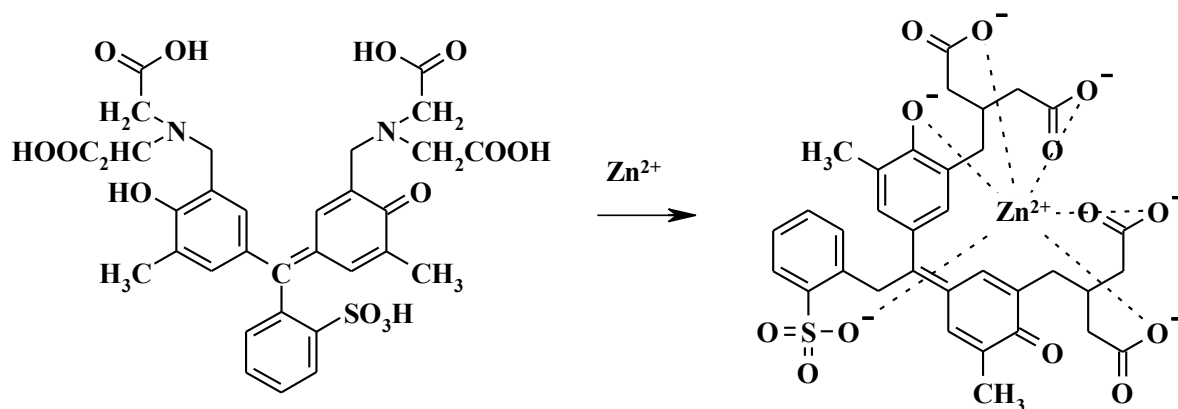
комплексы, цвет которых отличается от цвета свободного индикатора. В конце титрования комплексы разрушаются, меняя окраску в эквивалентной точке [81, 88].

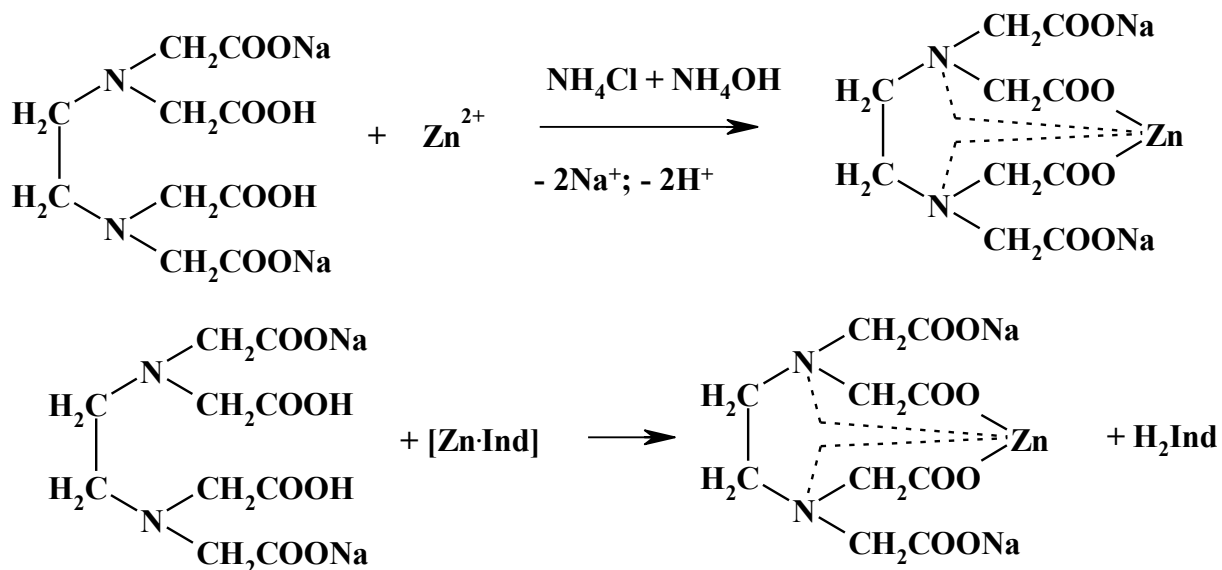
Государственная Фармакопея Украины для соединений, содержащих цинк, рекомендует следующую методику [89]:

Раствор, указанный в частной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, объём раствора доводят водой Р до 200 мл, добавляют около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р, а затем гексаметиленetetрамин Р (для связывания протонов водорода) до появления фиолетово-розового окрашивания раствора. После этого прибавляют еще 2 г гексаметилентетрамина Р и титруют 0.1 М раствором натрия эдетату до перехода фиолетово-розового окрашивания в жёлтое.

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 6.54 мг Zn.

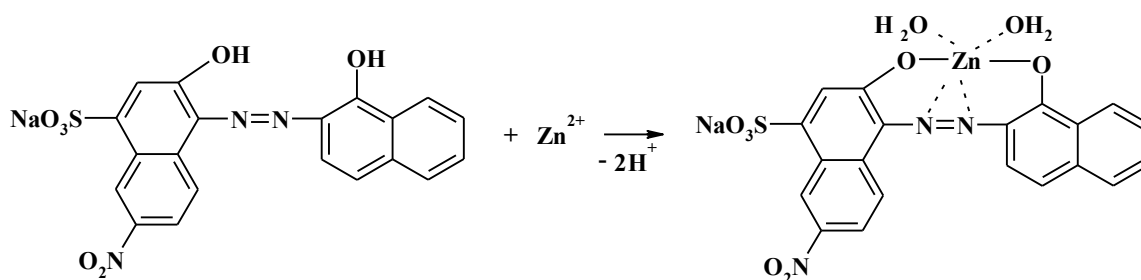
Ксиленоловый оранжевый – индикатор, применяемый при комплексонометрическом титровании. В основном используется как металлохромный индикатор (переход окраски от красной к жёлтой) для прямого комплексонометрического определения ионов цинка, кальция, кадмия, меди (II), железа (III), марганца (II), никеля (II), свинца (II), а также некоторые редкоземельных элементов; для обратного титрования – ионов тория, висмута, таллия, цинка, алюминия; как реагент ниобия, циркония, галлия. Индикатор дает четкое изменение цвета от розово-фиолетового до желтого в конечной точке при титровании алюминия, висмута, свинца, ртути и цинка и может использоваться при pH 2-6 в зависимости от титруемого металла [70, 89, 90, 91].

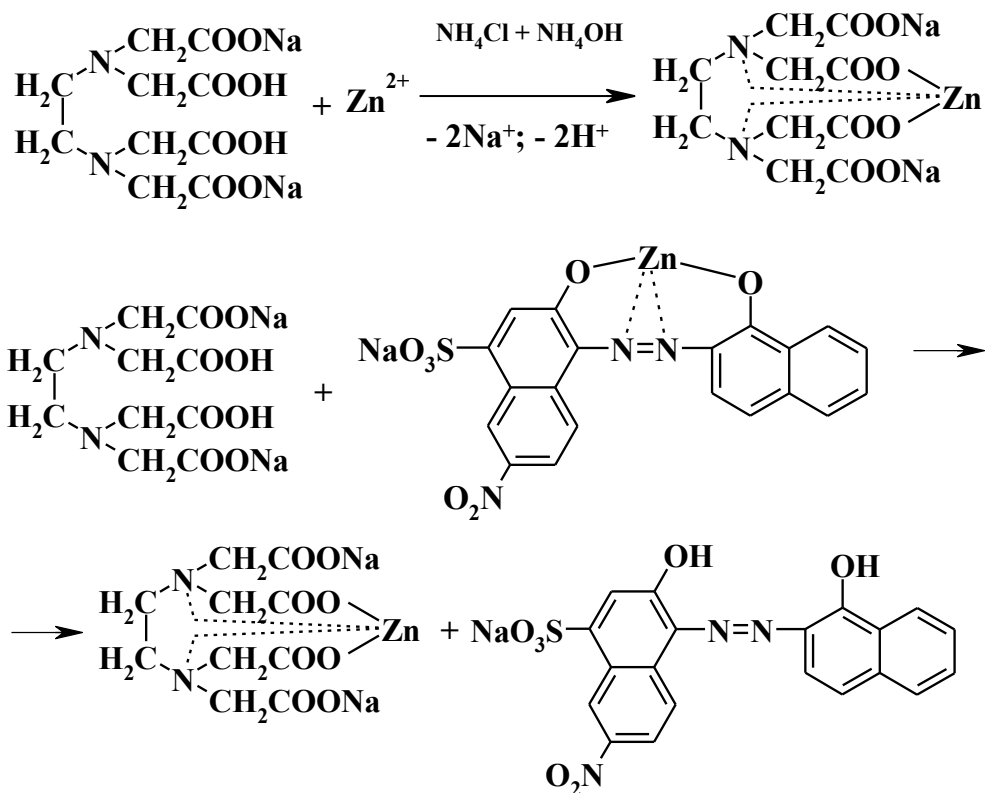




В качестве индикатора также можно применять эриохром черный Т (протравной черный П), который при отсутствии катионов металла при рН = 8-10 имеет синюю окраску, а с катионами образует комплексонат красно-вишневого цвета. Индикатора добавляют небольшое количество (несколько крупинок), т.к. при добавлении избытка красные комплексонаты вместе избыточными синими ионами индикатора окрашивают раствор в красно-фиолетовый цвет [92].

Для количественного определения цинка цитрата Фармакопея США [93] рекомендует проводить определение по методике: 350 мг цитрата цинка, предварительно высушенного при 105°C в течение 2 часов, растворяют в 60 мл воды, прибавляют 10 мл аммиачно-хлоридного аммонийного буфера и 0,1 мл эриохрома черного. Титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания раствора. Параллельно проводят контрольный опыт.

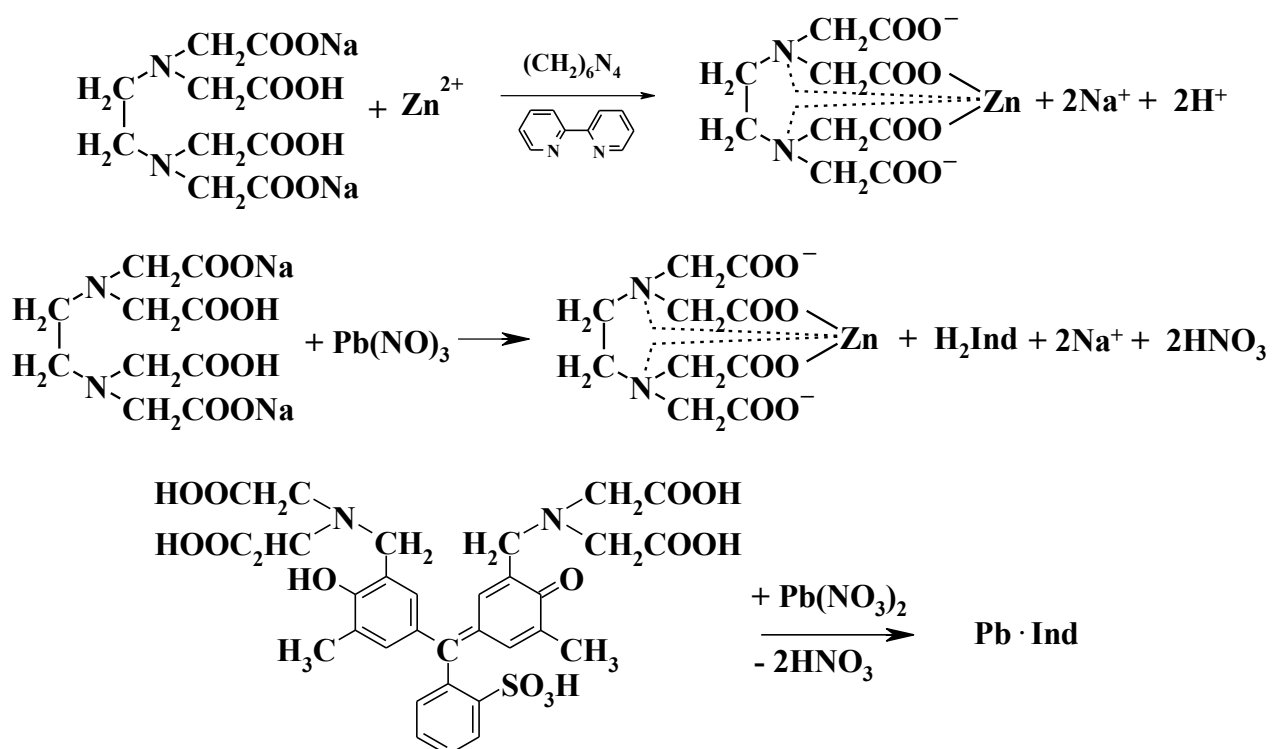




Аммиачный буферный раствор прибавляют для связывания кислоты, которая образуется в реакции комплексообразования солей цинка и натрия эдетата, что может оказывать влияние на протекание реакции.

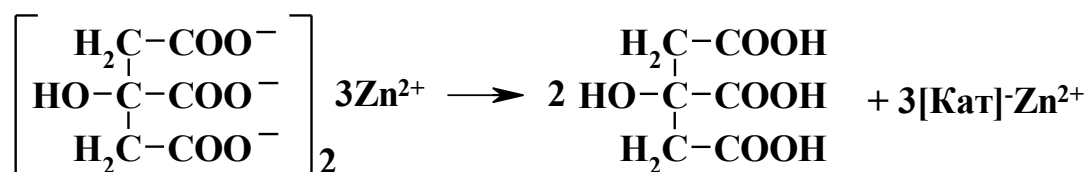
Цитрат цинка содержит 31,3% цинка (Zn) в пересчете на сухое вещество [94].

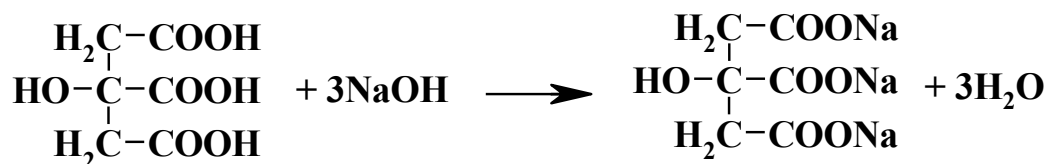
В литературе описан непрямой комплексометрический метод (обратное титрование) определения цинка (II) с использованием 2,2'-бипиридила в качестве маскирующего агента. Цинк (II) в растворе данной пробы первоначально образует комплекс с избытком ЭДТА, а избыток ЭДТА титруют раствором нитрата свинца при pH 5,0–6,0 (гексамин / гексаметилентетрамин), используя ксиленоловый оранжевый в качестве индикатора. Затем добавляют избыток 2,2'-бипиридила, смесь хорошо встряхивают и ЭДТА, выделившийся из комплекса Zn-ЭДТА, титруют стандартным раствором нитрата свинца. Результаты получены для 3–39 мг Zn с относительными ошибками $\leq 0,5\%$ и стандартными отклонениями $\pm 0,06$ мг. Метод применяется для определения цинка в его сплавах и рудах [95].



Для количественного определения солей лимонной кислоты можно использовать метод ионообменной хроматографии в сочетании с алкалиметрией [96].

Точную навеску препарата (около 0,1 г) растворяют в свежeproкипяченной и охлажденной воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора до метки. 10 мл полученного раствора количественно переносят на колонку с катионитом КУ-2-8, КУ-01 или КУ-02 в Н-форме. Жидкости дают стекать со скоростью 20-25 капель в минуту. Колонку промывают свежeproкипяченной и охлажденной водой (50-70 мл) до нейтральной реакции на метиловый оранжевый. Фильтрат и промывную воду собирают в колбу и титруют 0,05 М раствором натрия гидроксида (индикатор – раствор фенолфталеина)





2.5.2.2. Физико-химические методы количественного определения цинка цитрата

Пламенная атомно-абсорбционная спектрометрия или масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. Авторами был разработан метод видообразования для определения количественного содержания цитрата цинка в грудном молоке, представляющий собой надежный аналитический инструмент [97]. В грудном молоке цинк связан с белками и лигандами с низкой молекулярной массой. Исследования проводили в диапазоне pH 5-7 с использованием синтетических растворов цитрата цинка, приготовленных в буферах HEPES, MOPS и MES. Цитрат цинка разделяли на монолитной хроматографической колонке со слабым анионообменным конвективным взаимодействием и диэтиламиноэтилом с использованием NH_4NO_3 в качестве элюента. Разделенные частицы Zn определяли с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии или масс-спектрометрии индуктивно-связанной. Количественное разделение Zn-цитратных комплексов ($[\text{Zn}(\text{Cit})]^-$ и $[\text{Zn}(\text{Cit})_2]^{4-}$; восстановление на колонке 94-102% и хорошая повторяемость и воспроизводимость результатов с относительным стандартным отклонением ($\text{RSD} \pm 3,0\%$). Во фракциях под хроматографическими пиками Zn-связывающий лиганд идентифицировали с помощью тандемной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS-MS). Пределы обнаружения для определения видов цитрата цинка с помощью CIM DEAE-FAAS и CIM DEAE-ICP-MS составляли 0,01 мкг Zn мл⁽⁻¹⁾ и 0,0005 мкг Zn мл⁽⁻¹⁾ соответственно. Оба метода были достаточно чувствительны для количественного определения цитрата цинка в грудном молоке. Результаты показали, что около 23% общего Zn

присутствовало во фракции молока LMM и что LMM-Zn соответствовал Zn-цитрату [97].

Спектрофотометрия. Было проведено исследование по разработке двух методов, которые можно использовать для определения концентрации цинка в некоторых фармацевтических препаратах [98]. Первый предложенный метод основан на образовании красного комплекса дитизона с цинком, который можно определить спектрофотометрически при 516 нм. Вторым методом основан на обнаружении цинка с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии при 213,857 нм после «мокрого» озоления образцов смесью концентрированной азотной кислоты и 30% перекиси водорода (8:2). Полученные значения относительного стандартного отклонения (RSD) для анализируемых параметров производительности были меньше максимальных пределов, рекомендованных международными стандартами, поэтому предлагаемые методы могут быть успешно применены для определения цинка в фармацевтических препаратах [98].

Также был описан простой, быстрый, дешевый и чувствительный спектрофотометрический метод определения цинка в фармацевтических образцах, основанный на образовании цинк-8-гидроксихинолинового хелата, в максимуме (λ_{max}) при 384 нм [99]. Значения чувствительности по Сэнделлу пределов обнаружения и количественного определения составили 0,381 мкг/мл и 1,156 мкг/мл соответственно. Процент извлечения цинка составил 98,00 %, 98,96 %, 99,91 %, 97,50 %, 98,5 % и 99,30 % для (Капсула-13 мг), (Таблетка-20 мг), (Таблетка-40 мг), (Капсула-50 мг), (Капсула-50 мг) и (Инсулиновый флакон-0,025 мг) соответственно. Все переменные параметры были оптимизированы в соответствии с рекомендациями The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [99].

Выводы

1. Рассмотрены способы получения кислоты аскорбиновой и цинка цитрата.
2. Был проведен анализ возможных химических и физико-химических методов идентификации и количественного определения кислоты аскорбиновой и цинка цитрата

РАЗДЕЛ 3

ВОЗМОЖНЫЙ МЕТОД ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Нами для исследования была выбрана экстемпоральная многокомпонентная лекарственная форма: **Цинк с витамином С капсулы**.

Состав 1 капсулы:

*цинка цитрат 30мг (эквивалентно цинку 10 мг),
кислота аскорбиновая 100 мг,
крахмал.*

Лекарственная форма производства аптечной сети "Леда" (г. Харьков).

Лекарственная форма используется в комплексной терапии пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями, снижением иммунитета, нарушениями липидного и углеводного обмена, нарушениями функции желез внутренней секреции, а также повышенной проницаемостью и снижением эластичности сосудистой стенки. Лечение пациентов с гипо- и авитаминозом С [100].

Это комбинированный препарат, содержащий в своем составе витамин С (аскорбиновую кислоту) и соединение цинка (цинка цитрат). Препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, регулирует метаболические процессы. Аскорбиновая кислота способствует повышению неспецифического иммунного ответа организма, обладает адаптогенным действием, способствует нормализации проницаемости сосудистой стенки, а также участвует в ряде окислительно-восстановительных реакций. Важную роль аскорбиновая кислота играет в процессе свертывания крови, обмене холестерина и аминокислот, а также синтезе катехоламинов и стероидных гормонов.

Витамин С повышает фагоцитарную активность макрофагов, активизирует продукцию антител и интерферона, обладает некоторым противоаллергическим и противовоспалительным действием. Цинк входит в состав клеточных мембран, протеинов, клеточных рецепторов и ферментов. Обладает иммуномодулирующим, адаптогенным и антиоксидантным действием, участвует в процессах кроветворения и синтеза аминокислот, а также сохранения и передачи генетической информации. Цинк также принимает участие в липидном обмене, регулирует функциональную активность эндокринных желез (в том числе участвует в синтезе инсулина, гормонов половых желез, надпочечников и гипофиза). Цинк и аскорбиновая кислота хорошо проникают в ткани и биологические жидкости организма. Цинка цитрат относится к солям цинка с максимальной биодоступностью (усваиваемость цинка 61%) [100].

Применяют по 1 капсуле один раз в сутки после приема пищи, запивая необходимым количеством воды. При авитаминозе средней степени тяжести, а также пациентам с инфекционными заболеваниями дозу препарата можно увеличить до 2 таблеток в сутки в течение не более 7 дней. Перед применением препарата необходима консультация врача [100].

Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, тяжелые заболевания почек, сахарный диабет, тромбофлебит и другие, период беременности и лактации, детский возраст [100].

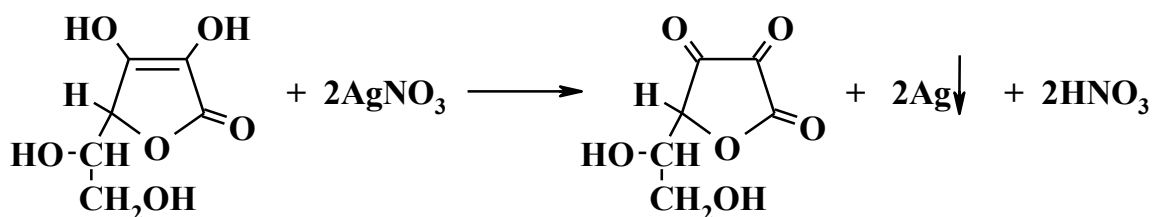
Целью нашей работы является разработка возможных методов химического контроля активных фармацевтических ингредиентов капсул, которые можно будет рекомендовать для применения в аптеках с правом изготовления экстенпоральных лекарственных форм и в контрольно-аналитических лабораториях.

3.1. Возможные методики качественного анализа активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав многокомпонентной лекарственной формы

Мы предлагаем качественный анализ проводить химическими методами, учитывая физико-химические свойства входящих ингредиентов.

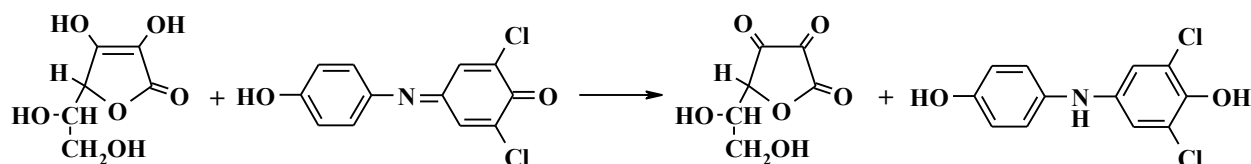
3.1.1. Качественный анализ кислоты аскорбиновой

Для идентификации кислоты аскорбиновой в лекарственной форме мы предлагаем провести окислительно-восстановительную реакцию с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной. При этом серебра нитрат восстанавливается до металлического серебра в виде темного осадка, а аскорбиновая кислота окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты [66, 67, 70]:



Методика. Навеску содержимого капсул, эквивалентную 100 мг аскорбиновой кислоты, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора тем же растворителем до 2 мл. К 1 мл полученного раствора добавляют 0,2 мл азотной кислоты разведенной и 0,2 мл раствора серебра нитрата; образуется серый осадок.

Также можно использовать для идентификации реакцию с раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола:



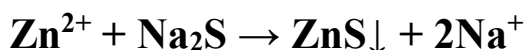
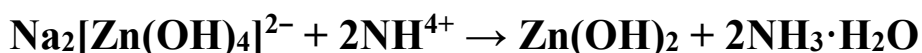
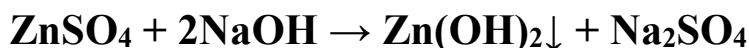
Методика. Навеску содержимого капсул, эквивалентную 10 мг аскорбиновой кислоты, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл (1:1000). При добавлении к

полученному раствору по каплям раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола синяя окраска последнего исчезает [81]

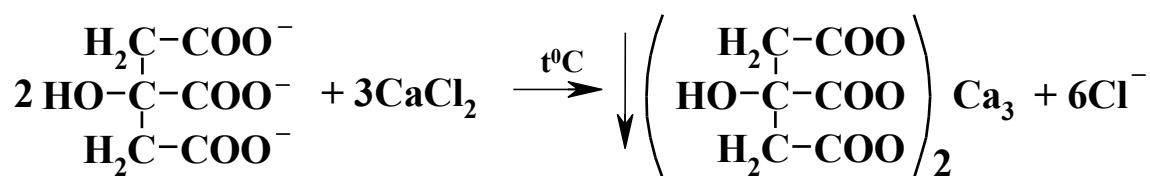
3.1.1. Качественный анализ цинка цитрата

Для качественного анализа цинка цитрата в лекарственной форме мы предлагаем провести следующие реакции идентификации:

Методика. Навеску содержимого капсул, эквивалентную 100 мг цинка, растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 0.2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р; образуется белый осадок. Затем прибавляют еще 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р; осадок растворяется. К полученному раствору прибавляют 10 мл раствора аммония хлорида Р; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют 0.1 мл раствора натрия сульфида Р; образуется белый хлопьевидный осадок [66, 67, 70, 79, 81].

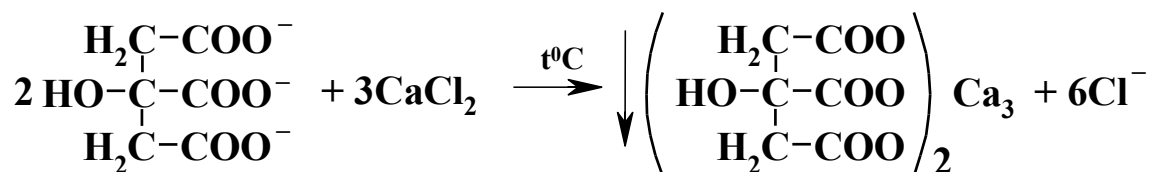


На цитрат-ион предлагаем провести реакцию взаимодействия с раствором кальция хлорида [66, 70, 78]:



Методика. Навеску содержимого капсул, эквивалентную 20 мг цитрата, растворяют в 10 мл воды. К 1 мл нейтрального раствора прибавляют 1 мл раствора 200 г/л кальция хлорида; раствор остается прозрачным; при

кипячении раствора образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной [66, 70, 81]:



3.2. Возможные методики количественного анализа активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав многокомпонентной лекарственной формы

Количественное определение ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах является заключительным этапом химического контроля. Количественное содержание активных фармацевтических ингредиентов в анализируемой многокомпонентной экстемпоральной лекарственной форме мы предлагаем проводить титриметрическими (объёмными) методами.

Государственная Фармакопея Украины в разделе 2.9.5. Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства [89] регламентирует определение средней массы капсул проводить следующим образом: Взвешивают нераспакованную капсулу. Затем распаковывают капсулу таким способом, чтобы не была потеряна какая-либо часть оболочки, и удаляют как можно полнее её содержимое. Потом взвешивают оболочку. По разнице взвешиваний рассчитывают массу содержимого капсулы. Таким образом взвешивают 20 единиц дозированного средства каждую отдельно и рассчитывают среднюю массу [89].

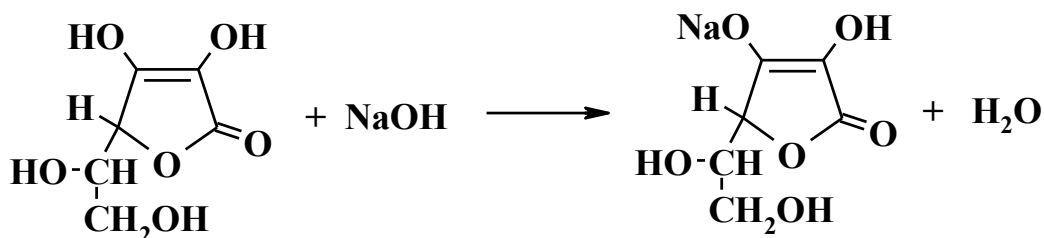
Государственная Фармакопея Украины для капсул, порошков не для парентерального применения, гранул, пессарий (2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства; Тест В) [89] регламентирует: лекарственное средство выдерживает испытание,

если содержание не более чем в одной единице выходит за пределы от 85% до 115% и не в одной единице не выходит за пределы от 75% до 125% от среднего содержания в лекарственном средстве.

3.2.1. Количественное определение кислоты аскорбиновой

Из всех возможных методов количественного определения кислоты аскорбиновой мы выбрали метод алкалиметрии. Так как использованию методов, основанных на окислительно-восстановительных реакциях, может мешать входящий в состав цитрат-ион.

Как было отмечено в нашей работе, наличие лактонного кольца и эндиольной группировки обуславливает кислый характер кислоты аскорбиновой. Кислота аскорбиновая титруется раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в 4 положении (более выражены кислотные свойства); в качестве индикатора используется раствор фенолфталеина:



Методика: Навеску содержимого капсулы, эквивалентную 0,05-0,1 г кислоты аскорбиновой, растворяют в 10-15 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – раствор фенолфталеина) [102].

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,0176 г кислоты аскорбиновой.

В растворе лекарственной формы цинка цитрат может создавать кислую среду, что приведет к неточным результатам. Чтобы избежать такой ошибки можно для осаждения цинка цитрата предварительно добавить

небольшое количество раствора калия ферроцианида (4-5 мл) [102]. Или провести данное определение с контрольным опытом.

Содержание аскорбиновой кислоты в граммах в одной капсуле в пересчете на среднюю массу капсулы рассчитывают по формуле:

$$X(\text{гp}) = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH / аскорбиновая кислота}} \cdot K \cdot m_{\text{сред.капс.}}}{m_{\text{навески}}} \quad \text{или}$$

$$X(\text{гp}) = \frac{(V_{\text{осн.опыт}} - V_{\text{контр.опыт}})_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH / аскорбиновая кислота}} \cdot K \cdot m_{\text{сред.капс.}}}{m_{\text{навески}}}$$

$$T_{\text{NaOH / аскорбин.кислота}} = \frac{C_{\text{M NaOH}} \cdot M \cdot m_{\text{аскорбиновая кислота}} \cdot s}{1000} \text{ г/мл, где}$$

V_{NaOH} – объём 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование, мл;

$V_{\text{NaOH контр.опыт}}$ – объём 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

K – коэффициент поправки 0,1 М раствора натрия гидроксида;

T – титр 0,1 М раствора натрия гидроксида по кислоте аскорбиновой, г/мл;

$m_{\text{н}}$ – масса навески лекарственной формы, г.

$m_{\text{сред.капс.}}$ – средняя масса капсулы, г.

C_{M} – молярная концентрация титрованного раствора, моль/л;

M – молекулярная масса аскорбиновой кислоты, г/моль;

s – определенное по уравнению реакции стехиометрическое соотношение, $s = 1$.

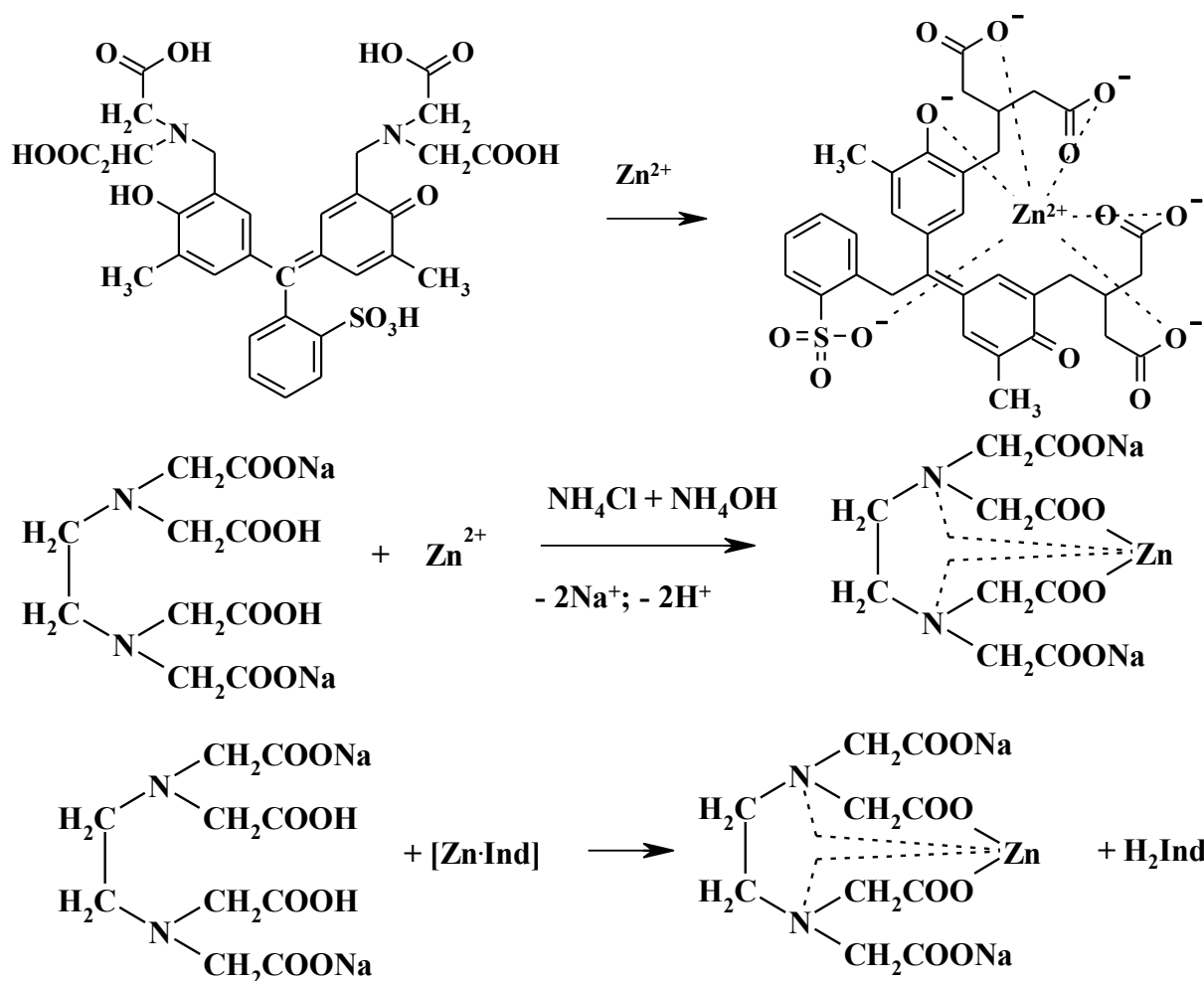
3.2.2. Количественное определение цинка цитрата

Для количественного определения активного фармацевтического ингредиента капсул цинка цитрата мы предлагаем использовать комплексонометрический метод. За основу нами была взята методика, включенная в монографию 2.5.11. Комплексонометрическое титрование. ЦИНК [89].

Методика: Навеску содержимого капсулы, эквивалентную 0,06 г цинка цитрата (0,02 г цинка), растворяют в 10-15 мл воды, прибавляют примерно 50 мг ксиленолового оранжевого индикаторной смеси, гексаметилентетрамин до

появления фиолетово-розового окрашивания раствора. Титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетово-розового окрашивания в желтое.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 0,00654 г Zn.



Можно провести определение, по методике, рекомендованной Фармакопеей США: определение проводится с индикатором - эриохром черный Т в присутствии аммиачного буферного раствора; параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание цинка в граммах в одной капсуле в пересчете на среднюю массу капсулы рассчитывают по формуле:

$$X(\text{гр}) = \frac{V_{\text{ЭДТАNa}} \cdot T_{\text{ЭДТАNa/wбыр}} \cdot K \cdot m_{\text{сред.капс.}}}{m_{\text{навески}}} \quad \text{или}$$

$$X(\text{гр}) = \frac{(V_{\text{осн.опыт}} - V_{\text{контр.опыт}})_{\text{ЭДТАNa}} \cdot T_{\text{ЭДТАNa/Zn}} \cdot K \cdot m_{\text{сред.капс.}}}{m_{\text{навески}}}$$

$$T_{\text{ЭДТА}Na/Zn} = \frac{C_{M_{\text{ЭДТА}Na}} \cdot A_{\text{в.}Zn} \cdot s}{1000} \text{ г/мл, где}$$

$V_{\text{ЭДТА} Na}$ – объём 0,1 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование, мл;

$V_{\text{ЭДТА} Na \text{ контр.опыт}}$ – объём 0,1 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

K – коэффициент поправки 0,1 М раствора натрия эдетата;

T – титр 0,1 М раствора натрия эдетата по цинку, г/мл;

m_n – масса навески лекарственной формы, г.

$m_{\text{сред.капс.}}$ – средняя масса капсулы, г.

C_M – молярная концентрация титрованного раствора, моль/л;

$A_{\text{в.}}$ – атомный вес цинк, г/моль;

s – определенное по уравнению реакции стехиометрическое соотношение, $s = 1$.

Выводы

На основании обобщения литературных данных и исходя из физико-химических свойств входящих в лекарственную форму ингредиентов, была предложена методика химического анализа экстемпоральной лекарственной формы «Цинк с витамином С капсулы», производства аптечной сети "Леда" (г. Харьков), которую можно рекомендовать для использования в аптеках с правом изготовления экстемпоральных лекарственных форм и контрольно-аналитических лабораториях.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Был проведен поиск литературных источников по теме магистерской работы за последние 10-20 лет, проанализированы и обобщены полученные литературные данные. Было отмечено, что витамины и минералы имеют большое значение для жизни человека, так как они играют большую роль в разнообразных метаболических процессах, поддерживающих основные клеточные функции. И аскорбиновая кислота, и цинк принимают участие в поддержании общего состояния здоровья и хорошего самочувствия, в том числе иммунитета. Фактически дефицит этих двух питательных веществ связан с нарушением иммунной функции; они участвуют в обеспечении антиоксидантной поддержки нашего организма.
2. Как источник органических минералов цинка цитрат во многих случаях лучше неорганических источников из-за его хорошей биодоступности, физиологической совместимости и почти нейтрального вкуса по сравнению с другими солями цинка. Среди органических солей цинка цитрат имеет одно из самых высоких значений содержания цинка (31%). Сочетание цинка с витамином С способствует естественной защите организма.
3. Рассмотрены способы получения кислоты аскорбиновой и цинка цитрата.
4. Был проведен анализ возможных химических и физико-химических методов идентификации и количественного определения кислоты аскорбиновой и цинка цитрата
5. На основании обобщения литературных данных и исходя из физико-химических свойств входящих в лекарственную форму ингредиентов, была предложена возможная методика химического анализа экстемпоральной лекарственной формы «Цинк с витамином С капсулы», производства аптечной сети "Леда" (г. Харьков), которую можно рекомендовать для использования в аптеках с правом изготовления экстемпоральных лекарственных форм и контрольно-аналитических лабораториях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Senning A. 11. The naming of other natural products. *The Etymology of Chemical Names: Tradition and Convenience vs. Rationality in Chemical Nomenclature*, Berlin, Boston: De Gruyter, 2019, pp. 329-336. <https://doi.org/10.1515/9783110612714-011> (дата обращения: 25.02.2023).
2. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence / Tardy A.-L. et al. *Nutrients*, 2020 Jan 16; 12(1): 228; doi: 10.3390/nu12010228. PMID: 31963141; PMCID: PMC7019700.
3. European Commission Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health // Off. J. Eur. Union. 2012; 136: 1–40. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:en:PDF> (дата обращения: 25.02.2023).
4. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
5. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.
6. National Institute of Health (2018). *Dietary Supplement Fact Sheets*. Retrieved April 9, 2019, <https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/> (дата обращения: 25.02.2023).
7. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017 Nov 3; 9(11): 1211. doi: 10.3390/nu9111211. PMID: 29099763; PMCID: PMC5707683.

8. Mason, J.B., Booth, S.L. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman, L., Schafer, A.I., editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th edition. Maryland Heights, MO: Elsevier. 2019. p.73-79
<https://www.ars.usda.gov/research/publications/publication/?seqNo115=363311>
9. Thomas D. The Mineral Depletion of Foods Available to Us as a Nation (1940–2002). *Nutrition and Health*, 2007. Vol. 19. P. 21–55.
10. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutrition Reviews*. Vol. 60, Issue suppl_5, May 2002, P. S40-S45,
<https://doi.org/10.1301/00296640260130722>
11. Linster C.L, Van Schaftingen E. Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J*. 2007 Jan; Vol. 274 (1). P. 1-22. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x. PMID: 17222174.
12. Granger M.; Eck P. Dietary vitamin C in human health. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018 Vol. 83, P. 281–310.
13. Фармакогнозія: базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В.С. Кисличенко та ін. ; за ред. В.С. Кисличенко; Харків : НФаУ: Золоті сторінки, 2015. 736 с.
14. Бобкова І. А., Варлахова Л. В. Фармакогнозія: підручник для студентів медичних (фармацевтичних) коледжів та училищ. 3-є вид., переробл. і допов. Київ: Медицина. 2018. 503 с. ISBN: 978-617-505-618-9
15. Маркер загального стану здоров'я людини – вітамін "С" / Шульга О. К., Петухова Т. А., Моїсеєва Г. М., Рижих А. С. Молодий вчений. 2018. № 2(1). С. 56-62. <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2018/2/13.pdf>
16. Trying to Solve the Puzzle of the Interaction of Ascorbic Acid and Iron: Redox, Chelation and Therapeutic Implicationsb / Kontoghiorghes G.J. et al. *Medicines (Basel)*. 2020. N7(8). P. 45; <https://doi.org/10.3390/medicines7080045>
17. Pavlovic V., Sarac, M. A short overview of vitamin C and selected cells of the immune system. *Central European Journal of Medicine*. 2011, Vol. 6. P. 1–10
<https://doi.org/10.2478/s11536-010-0066-x>.

18. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017. Vol. 9 (4). P. 339. <https://doi.org/10.3390/nu9040339>
19. Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties / Njus D., Kelley P.M., Tu Y.J., Schlegel H.B. *Free Radic Biol Med*. 2020 Nov 1. Vol. 159. P. 37-43. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013)
20. James M May. Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Subcell Biochem*. 2012. Vol. 56. P. 85-103. DOI: [10.1007/978-94-007-2199-9_6](https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9_6)
21. Quiroga M.J, Carroll D.W, Brown T.M. Ascorbate- and zinc-responsive parkinsonism. *Ann Pharmacother*. 2014. Vol. 48(11). P. 1515-20. DOI: [10.1177/1060028014545356](https://doi.org/10.1177/1060028014545356)
22. Kumar A., Saini R. V, Saini A. K. Neuroprotective role of ascorbic acid: antioxidant and non-antioxidant functions. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol 11. P. 30-33. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27318>
23. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Sim M. et al. *Eur J Nutr*. 2022. Vol. 61(1). P. 447-459. DOI: [10.1007/s00394-021-02656-3](https://doi.org/10.1007/s00394-021-02656-3)
24. Oluwafemi O. Oguntibeju. The biochemical, physiological and therapeutic roles of ascorbic acid. *African Journal of Biotechnology*. 2008. Vol.7, N 25. P. 4700-4705. <https://doi.org/10.5897/AJB08.022>
25. An overview of vitamin c as an antistress in poultry / Ahmadu S., Mohammed A.A., Buhari H., Auwal A. *Malaysian Journal of Veterinary Research*. 2016. Vol. 7, No. 2. P. 9-22.
26. The role of vitamin C in stress-related disorders / Moritz Bet al. *J Nutr Biochem*. 2020. Vol. 85:108459. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2020.108459](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108459)
27. Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamins C and E on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Pakistan Journal of*

- Biological Sciences: PJBS*. 2013. Vol. 16(22). P. 1597-1600
DOI: [10.3923/pjbs.2013.1597.1600](https://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1597.1600)
28. Telang P.S. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2013. Vol. 4(2). P. 143-146. doi: [10.4103/2229-5178.110593](https://doi.org/10.4103/2229-5178.110593)
29. High Dose Intravenous Vitamin C and Influenza / Gonzalez M.J. et al *J. Orthomol. Med.* 2018. Vol. 33, N 3. P. 1-3.
30. Zhu N, Huang B, Jiang W. Targets of Vitamin C With Therapeutic Potential for Cardiovascular Disease and Underlying Mechanisms: A Study of Network Pharmacology. *Front Pharmacol. Sec. Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology*. 2021. Vol. 11. eCollection 2020.
DOI: [10.3389/fphar.2020.591337](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.591337)
31. Vitamin C Supplementation for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Olczak-Pruc M. Et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14(19). P. 4217. doi.org/10.3390/nu14194217
32. Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity / Shahbaz U. *AIMS Microbiology*. 2022. Vol. 8, Issue 1. P. 108-124. doi: [10.3934/microbiol.2022010](https://doi.org/10.3934/microbiol.2022010)
33. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection The COVID A to Z Randomized Clinical Trial / Thomas S. et al. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4(2). P. e210369.
DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.0369](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369)
34. Boullata, J.I., Armenti, V.T. Handbook of Drug - Nutrient Interactions. *Nutrition & Food Science*. 2011. Vol. 41, No. 6. P. 448-448.
<https://doi.org/10.1108/nfs.2011.41.6.448.1>
35. Handbook of Drug-Nutrient Interactions / Ed. Boullata J.I., Armenti V.T. USA: Humana Press, eBook 2010.
https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4098456/mod_resource/content/1/Handbook%20of%20Drug-Nutrient%20Interactions%2C%202nd%20Edition.pdf
(дата обращения: 03.03.2023)

36. King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011. Vol. 94, Issue 2. P. 679S-684S, <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>
37. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії // Наказ Міністерство охорони здоров'я України № 1073 від 03.09.2017.
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>
38. Zinc and its importance for human health: An integrative review / Roohani N., Hurrell R., Kelishadi R., Schulin R. *J Res Med Sci*. 2013. Vol 18(2). P. 144–157. PMID: 23914218; PMCID: PMC3724376.
39. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020. Vol. 92(5) P. 479-490. DOI: [10.1002/jmv.25707](https://doi.org/10.1002/jmv.25707)
40. Zn⁽²⁺⁾ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture / te Velthuis A.J. et al. *PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6(11). P. e1001176. DOI: [10.1371/journal.ppat.1001176](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176)
41. Brief Report: Zinc Supplementation and Inflammation in Treated HIV. / Dirajlal-Fargo S. et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019. Vol. 82(3). P. 275-280. DOI: [10.1097/QAI.0000000000002129](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002129).
42. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed. World Health Organization. 2004. 341 p.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 03.03.2023)
43. Handbook of Nutrition and Food / ed. Berdanier C.D., Dwyer J.T., Heber D.: Format: Kindle Edition, CRC Press; 3rd edition, April 19, 2016, 1136 p.
<https://www.amazon.com/Handbook-Nutrition-Food-Carolyn-Berdanier-ebook/dp/B00GMCCRDI> (дата обращения: 05.03.2023)
44. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). / European Food Safety

- Authority (EFSA Journal), Parma, Italy, 2014. Vol. 12(10):3844. 76 p. DOI [10.2903/j.efsa.2014.3844](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3844)
45. Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide / Wegmüller R. et al. *J Nutr.* 2014. Vol. 144(2). P. 132-136. doi: [10.3945/jn.113.181487](https://doi.org/10.3945/jn.113.181487)
46. Integrating nutrition into practice / ed. by Mary J. Marian, Gerard Mullin. Description: Boca Raton : Taylor & Francis, 2018. 509 p. <http://repository.universitاسbumigora.ac.id/862/718/230%20Integrating%20nutrition%20into%20practice%20%28%20PDFDrive%20%29.pdf> (дата обращения: 05.03.2023)
47. The effects of a zinc citrate dentifrice on bacteria found on oral surfaces / Hu D. et al. *Oral Health Prev Dent*, 2010. Vol. 8(1). P. 47-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480054/>
48. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions / Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2006. Vol. 50, No. 2. P. 85-94.
49. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold / Maggini S, Beveridge S, Suter M. *J Int Med Res*, 2012 Vol. 40(1). P. 28-42. DOI: [10.1177/147323001204000104](https://doi.org/10.1177/147323001204000104)
50. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections / Maggini S. et al. *Vitam Miner*, 2017, Vol. 6:3. P. 1-10 DOI: 10.4172/2376-1318.1000167 <https://www.hilarispublisher.com/open-access/vitamins-c-d-and-zinc-synergistic-roles-in-immune-function-and-infections-2376-1318-1000167.pdf> (дата обращения: 05.03.2023)
51. Synergistic Application of Zinc and Vitamin C to Support Memory and Attention and to Decrease the Risk of Developing Nervous System Diseases. / Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Pronin, A.V. et al. // *Neurosci Behav Physi*, 2019. Vol. 49. P. 357–364. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00740-0>

52. Фармаком Офіційний сайт <https://farmakom.ua/products/askorbinova-kislota-tsink/> (дата обращения: 26.02.2023)
53. Компендиум. Специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов. <https://compendium.com.ua/info/398990/712582/> (дата обращения: 26.02.2023)
54. Интернет ресурс <https://naturell-ab.com/> (дата обращения: 26.02.2023)
55. Интернет ресурс <https://apteka911.ua/ua/shop/askotsin-tabl-zhuv-100-p6058> (дата обращения: 26.02.2023)
56. Интернет ресурс <https://apteka911.ua/ua/shop/askotsin-maks-tabl-ship-tuba-10-p248107> (дата обращения: 26.02.2023)
57. Интернет ресурс <https://www.supherbshop.com/it-works-naturally/minerals/zinc-plus-vitamin-c-lozenges/> (дата обращения: 26.02.2023)
58. Интернет ресурс <https://apteka911.ua/ua/shop/doppelgerts-aktiv-vitamin-s-tsink-tabletki-shipuchi-tuba-15-sht-p33766> (дата обращения: 26.02.2023)
59. Интернет ресурс <https://leda.kharkov.ua/ru/vitaminyi-i-mineralnyi-6797/tsink-s-vitaminom-s-kaps-%E2%84%9610-9512> (дата обращения: 26.02.2023)
60. Pat. No. 10. 2,301,811. Reichstein, T. 2-Keto-levo-gulonic acid and process for the manufacture of same patent. U.S. 1942.
<https://patentimages.storage.googleapis.com/92/39/5e/3bf58e900658b1/US2301811.pdf> (дата обращения: 7.03.2023)
61. Vandamme, E.J.; Revuelta, J.L. Industrial fermentation of vitamin C. In *Industrial Biotechnology of Vitamins, Biopigments, and Antioxidants*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016; P. 161–192.
62. Process design and economic studies of two-step fermentation for production of ascorbic acid / Shi Min Lim et al. *SN Applied Sciences*, 2020. Vol. 2, Article number: 816. <https://link.springer.com/article/10.1007/s42452-020-2604-8>
63. От субстанции к лекарству : учеб. пособие / П.А. Безуглый и др.; Под ред. Черных В.П.; Харьков: НФаУ: Золотые страницы, 2005. 1243 с.

64. Vitamin C Content in Fruits / Fenech M., Amaya I., Valpuesta V., Botella M.A. *Biosynthesis and Regulation. Front Plant Sci.*, 2019. Vol. 9. 2006 p. doi: [10.3389/fpls.2018.02006](https://doi.org/10.3389/fpls.2018.02006)
65. Patent US-2017354578-A1. Preparation of Zinc Citrate and of Zinc Citrate-Containing Oral Care Compositions / Jaracz S. (US); Colgate Palmolive Co (US). Priority 2014.10.24.
66. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
67. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 10.0 Volume I, 2019; Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France – 2019. P. 1877.
68. British Pharmacopoeia Volume I & II. 2009 Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances. Ascorbic Acid. <https://ru.scribd.com/document/480163993/Ascorbic-acid-pdf> (дата обращения: 27.02.2023)
69. The United States Pharmacopoeial Convention, Washington, D.C., 2008 - 3577 p.
70. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.
71. Ascorbic Acid as a Standard for Iodometric Titrations. An Analytical Experiment for General Chemistry / Silva C.R., Simoni J.A., Collins C.H., Volpe P.L.O. *Journal of Chemical Education*, 1999, Vol. 76. P. 1421-1422. <https://doi.org/10.1021/ed076p1421>
72. A simple and sensitive assay for ascorbate using potassium ferricyanide as spectroscopic probe reagent / Hua Zhang et al. *Anal Biochem.* Vol. 388(1). P. 40-66. DOI: [10.1016/j.ab.2009.01.039](https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.01.039)
73. JP XVIII. THE JAPANESE PHARMACOPOEIA EIGHTEENTH EDITION. Official from June 7, 2021. English Version. / Official Monographs, P. 484.

74. Spectroscopy Data Tables 1 Infrared Tables (short summary of common absorption frequencies) Z:\files\classes\spectroscopy\typical spectra charts.DOC <https://www.doccity.com/en/infrared-tables-short-summary-of-common-absorption/8908813/> (дата обращения: 15.03.2023)
75. British Pharmacopoeia 2020. Volum III. Ascorbic Acid Preparations. P. 166. <http://www.webofpharma.com/>
76. ZINC CITRATE DIHYDRATE <https://aarivapharma.in/product/zinc-citrate-dihydrate/> (дата обращения: 27.02.2023)
77. UV and IR Spectra of Some Important Drugs. – Editio Cantor Aulendorf, 1978.
78. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. С. 309-310.
79. USP36-NF31_01_32.pdf [191] IDENTIFICATION TESTS GENERAL / Chemical Tests.
Интернет ресурс https://file.wuxuwang.com/yaopinbz/USP36-NF31/USP36-NF31_01_32.pdf (дата обращения: 27.02.2023)
80. Linthorst J.A., van der Wal-Veuger J. Polarimetry and stereochemistry: the optical rotation of Vitamin C as a function of pH. *Educación Química*, 2014. Vol. 25, Issue 2. P. 135-138.
81. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. ВНЗ / П. О. Безуглий та ін.; за заг. ред.: В. А. Георгіянци. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. 552 с.
82. Hossu A.-M., Magearu V. Determination of vitamin C in pharmaceutical products with physico-chemical and bioanalytical technics. *PERIODICO di MINERALOGIA*, 2021. Vol. 90, No. 6. P. 1-8.
83. Christensen J. Quantitative analysis of vitamin C content in three apple varieties using Tillman's method. *Cantaurus*, 2021. Vol. 29. P. 16-19.
84. Oznaczenie witaminy C metodą Tillmansa, Chair and Department of Medical Chemistry
https://www.umlub.pl/download/gfx/umlub/en/defaultopisy/1337/3983/1/lab_2_0_vit_c.pdf (дата обращения: 15.03.2023)

85. Coliban A. Redox vs neutralization titrations for determination of ascorbic acid's concentration in food supplements. In: MedEspera: the 8th Internat. Medical Congress for Students and Young Doctors: abstract book. Chişinău: S. n., 2020. P. 365-366.
86. Development and Validation of a UV/vis Spectrometric Method for Determination of Ascorbic Acid in Pur State (Raw Material) and Dosage Forms / Mavanga T. et al. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 2021. Vol. 6. P. 696-701.
87. Ахмедова Р.И., Мирзаева Х.А. Спектрофотометрическое определение аскорбиновой кислоты в лекарственных формах. *Universum: химия и биология: электрон. научн. журн.* 2016. № 12 (30). <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/3973>
88. Kozak J., Townshend A. Titrimetry | Overview // Encyclopedia of Analytical Science (Third Edition) 2019, P. 111-120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14419-1>
89. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
90. Belleza O.J.V., Villaraza A.J.L. Ion charge density governs selectivity in the formation of metal–Xylenol Orange (M–XO) complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, 2014. Vol, 47. P. 87-92.
91. The International Pharmacopoeia - Eleventh Edition, 2022 2.5 Complexometric titrations <https://digicollections.net/phint/pdf/b/7.2.5.2.5-Complexometric-titrations.pdf> (дата обращения: 20.03.2023)
92. Krishnankutty K. INDICATORS | Complexometric, Adsorption, and Luminescence Indicators // In book: Encyclopedia of Analytical Science (Second Edition), 2005, Pages 378-385. DOI: [10.1016/B0-12-369397-7/00272-7](https://doi.org/10.1016/B0-12-369397-7/00272-7)
93. The United States Pharmacopoeial Convention. Official from May 1, 2012 Dietary Supplements / Zinc. - 2011. P. 1662-1663

94. Official Status: Currently Official on 22-Dec-2020 DocId: 1_GUID-3917EE95-A13E-42E7-9F25-FCC63DF6ED36_1_en-US . 2020 USPC
https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-3917EE95-A13E-42E7-9F25-FCC63DF6ED36_1_en-US
95. Abraham J., Narayana B. Complexometric Determination of Zinc (II) Using 2,2'-Bipyridyl as Selective Masking Agent. *Microchimica Acta*, 2000. Vol. 134. P. 33–35.
96. De Borba., Rohrer J. Assay for Citrate and Phosphate in Pharmaceutical Formulations Using Ion Chromatography // Application Note 164, 2004. Dionex. Corporation P. 1-7.
http://www.cromlab.es/Articulos/Columnas/HPLC/Thermo/Dionex/AS11/49183-AN164_LPN1643.pdf
97. Determination of Zn-citrate in human milk by CIM monolithic chromatography with atomic and mass spectrometry detection / Milačić R. et al. *Talanta*, . Vol. 101. P. 203-210. Epub 2012 Sep 24. DOI: [10.1016/j.talanta.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.09.002)
98. Corciovă A., Ciobanu C. Zinc quantification in selected pharmaceutical products by two analytical methods. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai. Chemia*, 2015. Vol. 60, N. 4. P. 67-76.
99. Spectrophotometric Determination of Zinc in Pharmaceutical Medication Samples Using 8-Hydroxyquinoline Reagent / Safaa Sabri Najimet al. *International Journal of Chemistry*, 2020. Vol. 12, No. 1. P. 29-36; ISSN 1916-9698 E-ISSN 1916-9701
100. Інтернет ресурс <https://leda.kharkov.ua/ru/vitaminyi-i-mineralyi-6797/tsink-s-vitaminom-s-kaps-%E2%84%9610-9512> (дата обращения: 25.02.2023)
101. Аналітична хімія : навч. посіб. для фармац. вузів III-IV рівня акредитації / В. В Болотов та ін. Харків : Вид-во НФаУ, Оригінал, 2004. 480 с.
102. Максютіна Н. П., Каган Ф. Е., Митченко Ф. А. Методи аналізу лікарств. Київ : Здоров'я, 1984. 224 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ А



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Бурзік Іман

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
фармацевтичної хімії

XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ А

**СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА**

Цим засвідчується, що

Бурзік І., Гарна Н.В.**Науковий керівник: Горохова О.В.**

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету

Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків



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

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ А

Секція 3
«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ»

кислоти розведеної та індикатора бромфенолового синього. Лікарську форму розводили водою, додавали індикатор – розчин бромфенолового синього, краплями оцтову кислоту розведену до жовто-зеленого забарвлення і титрували 0,1 М розчином срібла нітрату до фіолетового кольору. Для визначення кількісного вмісту натрію хлориду, попередньо алкаліметрично визначали суму хлористоводневих солей органічних основ. Кількісний вміст натрію хлориду розраховували за різницею об'ємів срібла нітрату, що витрачали на титрування суми галогенідів, і об'ємом натрію гідроксиду, який пішов на титрування таких компонентів суміші як дифенгідраміну гідрохлорид і фенілефрину гідрохлорид.

За результатами дослідження встановили, що відносна невизначеність окремого результату кількісного аргентометричного визначення натрію хлориду становить 5,19%, що відповідає вимогам наказу МОЗ України №812 щодо вмісту діючих речовин у рідких лікарських формах ($\pm 10\%$).

Висновки. Отримані результати кількісного визначення натрію хлориду запропонованим методом аргентометрії були метрологічно атестовані, отримані результати свідчать, що запропонований перебіг аналізу може бути використаний для контролю якості діючої речовини в екстемпоральних назальних краплях від алергії.

**МОЖЛИВИЙ МЕТОД АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ,
ЩО МІСТИТЬ АСКОРБІНОВУ КИСЛОТУ І ЦИНКУ ЦИТРАТ**

Бурзік І., Гарна Н.В.

Науковий керівник: Горохова О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
gorokhova1263@gmail.com

Вступ. Вітаміни та мінерали мають велике значення для життя людини, тому що вони відіграють важливу роль у різноманітних метаболічних процесах, що підтримують основні клітинні функції. І вітамін С, і цинк відіграють життєво важливу роль у підтримці загального стану здоров'я та доброго самопочуття, зокрема імунітету. Фактично, дефіцит цих двох поживних речовин пов'язаний із порушенням імунної функції. Таким чином, наявність достатньої кількості цих важливих поживних речовин має вирішальне значення для підтримки здоров'я, особливо в зимові місяці, коли люди частіше хворіють. Обидва беруть участь у забезпеченні антиоксидантної підтримки нашого організму.

У людському організмі немає значних резервів вітаміну С, тому необхідно систематичне, регулярне надходження цього вітаміну. Основними джерелами аскорбінової кислоти є рослини, або необхідно приймати вітамін С у вигляді лікарських форм чи біологічно активних добавок.

Цинк є мікроелементом, який входить до складу більше 300 гормонів і ферментів в організмі людини і бере участь у всіх життєво важливих процесах. Як джерело органічних мінералів цинку цитрат у багатьох випадках краще за неорганічні джерела через його чудову біодоступність, фізіологічну сумісність і майже нейтральний смак порівняно з іншими солями цинку. Серед органічних солей цинку цитрат має одне з найвищих значень вмісту цинку (31%).

Було показано, що поєднання цинку з вітаміном С сприяє природному захисту організму. В аптеках можна зустріти достатню кількість лікарських препаратів та добавок, що включають ці два інгредієнти. Наприклад: АСКОРБІНОВА КИСЛОТА+ЦИНК таблетки 0,25 г; виробник: Фармаком, м. Харків; Naturell Organic Zinc + С, виготовлено компанією Naturell АВ, Швеція;

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ А

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

АСКОЦИН® таблетки жувальні; АСКОЦИН® МАКС таблетки шипучі; виробник: КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія; SupHerb цинк + вітамін С – таблетки для розсмоктування; виробник Ambrosia-SupHerb – провідна ізраїльська компанія на ринку харчових добавок, вітамінів та мінералів; вітаміни Доппельгерц актив Вітамін С + Цинк – шипучі таблетки зі смаком червоного апельсину і гранату; виробник: КВАЙЗЕР-ФАРМА (Німеччина); Цинк з вітаміном С капсули; екстемпоральне виробництво аптечної мережі «Леда».

Мета дослідження. На підставі проведеного пошуку літературних даних за останні 10-15 років запропонувати можливий хімічний контроль якості екстемпоральної лікарської форми – капсули, що містять аскорбінову кислоту та цинку цитрат.

Матеріали та методи. Для дослідження було обрано капсули «Цинк із вітаміном С», виробництва аптечної мережі «Леда». Запропонували ідентифікацію інгредієнтів проводити хімічними реакціями. Для кількісного визначення аскорбінової кислоти був запропонований метод алкліметрії, цинку цитрату – метод комплексонометрії.

Результати дослідження. Для ідентифікації аскорбінової кислоти рекомендовано провести реакції з розчином срібла нітрату і з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу. Для підтвердження тотожності цинку цитрату було запропоновано такі реакції: на цитрат-іон – з розчином кальцію хлориду при кип'ятінні; на іон цинку – реакції з розчином натрію гідроксиду та розчином натрію сульфідру. Кількісний вміст аскорбінової кислоти рекомендовано провести методом алкліметрії, використовуючи як індикатор розчин фенолфталеїну. Для кількісного визначення цинку цитрату було запропоновано метод комплексонометрії у присутності гексаметилентетраміну та індикаторної суміші ксиленолового помаранчевого.

Висновки. Таким чином, на підставі узагальнення отриманих літературних даних було запропоновано методику хімічного контролю якості екстемпоральної лікарської форми – капсул «Цинк із вітаміном С» хімічними методами, яку можна рекомендувати для застосування в аптеках із правом виготовлення екстемпоральних лікарських форм та контрольних-аналітичних лабораторіях.

ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ МЕТФОРМІНУ З КОФЕЇНОВМІСНИМИ НАПОЯМИ

Гулієв Р.Г.¹, Криванич О.В.²

Науковий керівник: Бевз О.В.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ДВНЗ "Ужгородський національний університет", Ужгород, Україна
ramazanbolatov2001@gmail.com

Вступ. За даними міжнародної статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національної системи охорони здоров'я, професійної асоціації та Міжнародної діабетичної федерації цукровий діабет 2 типу є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань у всьому світі (середня поширеність серед населення ЄС віком від 18 років становить 8,1%, в Україні цей показник сягає мітки 9 %), при чому серед них 90% хворих на діабет 2 типу. Лікарським засобом першої лінії для лікування діабету 2 типу та препаратом, який найчастіше призначають для лікування цього захворювання у всьому світі, як окремо, так і в комбінації з інсуліном чи іншими цукрознижуючими засобами є метформін, який за хімічною структурою є 1,1-диметилбігуанідом гідрохлоридом і належить до класу бігуанідів пероральних протидіабетичних препаратів.

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

Иман БУРЗИК

1. Тема квалификационной работы: «Возможные методы качественного и количественного анализа многокомпонентной лекарственной формы», руководитель квалификационной работы: Ольга ГОРОХОВА, к.х.н., доцент.

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

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

3. Исходные данные к квалификационной работе: биологическая роль, анализ способов получения, физико-химических свойств, изучение состояния научных разработок по химическим и физико-химическим методам анализа аскорбиновой кислоты и цинка цитрата, методы контроля качества действующих веществ в лекарственных формах экстенпорального изготовления, содержащих аскорбиновую кислоту и цинка цитрат, применение 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: аскорбиновой кислоты и цинка цитрата, входящих в состав многокомпонентной лекарственной формы экстенпорального изготовления.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): рисунков – 6

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1.	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	5 сентября 2022 г.	5 сентября 2022 г.
2.	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	11 ноября 2022 г.	11 ноября 2022 г.
3.	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	12 декабря 2022 г.	12 декабря 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 «Роль витаминов и микроэлементов в жизни человека» (Обзор литературы)	сентябрь - октябрь 2022 г.	выполнено
2	Написание обзора литературы по теме раздела «Способы получения и физико-химические свойства аскорбиновой кислоты и цинка цитрата» (Обзор литературы)	ноябрь 2021 р.	выполнено
3	Разработка и теоретическое обоснование методик идентификации свойства аскорбиновой кислоты и цинка цитрата в совместном присутствии в капсулах аптечного изготовления	декабрь - январь 2022 - 2023 г.	выполнено
4	Разработка и теоретическое обоснование методик количественного определения свойства аскорбиновой кислоты и цинка цитрата 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

_____ Иман БУРЗИК

Руководитель квалификационной работы

_____ Ольга ГОРОХОВА

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			
Бурзік Іман	Методи якісного та кількісного аналізу магнійвмісної багатоконпонентної лікарської форми	Methods of qualitative and quantitative analysis of the magnesium-containing multicomponent dosage forms	Горохова О.В., к.х.н., доц. Хворост О.П., д.ф.н., проф.

Підстава: подання декана. Г.до ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112766 від « 30 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бурзік Іман, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Методи якісного та кількісного аналізу магнійвмісної багатокomпонентної лікарської форми / Methods of qualitative and quantitative analysis of the magnesium-containing multicomponent dosage forms», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

26%

ОТЗЫВ

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

Иман БУРЗИК

на тему: «**Возможные методы качественного и количественного анализа многокомпонентной лекарственной формы**».

Актуальность темы. Витамины и минералы имеют большое значение для жизни человека, так как они выполняют важную роль в различных метаболических процессах, поддерживающих основные клеточные функции. Для поддержания здоровья организма человека необходимо принимать специализированные биологически активные добавки, содержащие витамины, минералы и прочие полезные вещества, в частности, аскорбиновую кислоту с соединениями цинка (цитрат цинка). Поэтому тема анализа комплексных лекарственных форм с этими ингредиентами является актуальной.

Работа Иман БУРЗИК является актуальной и посвящена разработке методик идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов в капсулах, содержащих аскорбиновую кислоту и цинка цитрат.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

На основании обобщения полученных литературных данных, была предложена методика химического контроля качества экстенпоральной лекарственной формы – капсул «Цинк с витамином С» химическими методами, которую можно рекомендовать для применения в аптеках с правом изготовления экстенпоральных лекарственных форм и контрольно-аналитических лабораториях.

Оценка работы. Работа выполнена на высоком научном уровне. Предложенные магистрантом методики исследований, их теоретическое обоснование соответствуют поставленным заданиям и современным

требованиям. Объем проведенных исследований позволили Иман БУРЗИК выполнить все поставленные задачи. Квалификационная работа изложена грамотно, выводы обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Иман БУРЗИК выполнена в полном объеме. По актуальности, теоретическому и практическому значению, объему выполненных исследований отвечает требованиям «Положения о порядке подготовки и защиты квалификационных работ в Национальном фармацевтическом университете» и может быть представлена к рассмотрению в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____ доцент Ольга ГОРОХОВА

5 апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Иман БУРЗИК

на тему: «Возможные методы качественного и количественного анализа многокомпонентной лекарственной формы»

Актуальность темы. Квалификационная работа Иман БУРЗИК посвящена химическому контролю экстемпоральной лекарственной формы аптечного изготовления, содержащей аскорбиновую кислоту и цинка цитрат.

Среди медико-биологических мероприятий, направленных на сохранение здоровья и обеспечение высокого уровня умственной и физической работоспособности человека, важная роль принадлежит факторам питания и в значительной степени витаминам и микроэлементам. Недостаток, а тем более отсутствие в организме какого-либо витамина или минерала ведет к нарушению обмена веществ, падению жизненного тонуса, в целом отрицательно сказывается на состоянии здоровья и может привести к серьезным заболеваниям. Быстротечность жизни, неблагоприятная экология, стрессы и прочие негативные факторы окружающей действительности значительно снижают качество принимаемой пищи и, соответственно, количество усваиваемых витаминов и минералов из принимаемой ежедневно пищи. Именно поэтому необходимо контролировать поступление в организм необходимых микроэлементов и витаминов в виде лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Поэтому разработка возможных методов проведения химического контроля экстемпоральной лекарственной формы – капсул, содержащих аскорбиновую кислоту и цинка цитрат – является актуальной.

Теоретический уровень работы. Работа Иман БУРЗИК выполнена на достаточно высоком теоретическом уровне. Был проведен поиск научной литературы по теме работы, проанализированы и обобщены полученные данные.

Это позволило предложить возможные методы качественного и количественного анализа аскорбиновой кислоты и цинка цитрата в многокомпонентной экстенпоральной лекарственной форме.

Результаты исследований, проведенных автором, их анализ и сделанные выводы свидетельствуют о хорошей теоретической подготовке Иман БУРЗИК.

Предложения автора по теме исследования. Предложены и теоретически обоснованы методики идентификации и количественного определения активных 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. Была предложена методика химического контроля качества экстенпоральной лекарственной формы – капсул «Цинк с витамином С» химическими методами, которую можно рекомендовать для применения в аптеках с правом изготовления экстенпоральных лекарственных форм и контрольно-аналитических лабораториях.

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. По объему проведенных исследований, актуальности, практическому значению, содержанию и оформлению квалификационная работа Иман БУРЗИК отвечает требованиям магистерского уровня и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии НФаУ.

Рецензент _____

профессор Ольга ХВОРОСТ

11 апреля 2023 г.

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

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Иман БУРЗИК, студентку факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Можливі методи якісного і кількісного аналізу багатокомпонентної лікарської форми», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.х.н. Ольга ГОРОХОВА

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Иман БУРЗИК до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

_____ (підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц.

Олена КОЛІСНИК

_____ (підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Іман БУРЗІК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему «Возможные методы качественного и количественного анализа многокомпонентной лекарственной формы».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Світлана КАЛАЙЧЕВА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Іман БУРЗІК виконала 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 Іман БУРЗІК може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ГОРОХОВА

«05» квітня 2023 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 р.

Квалификационную работу защищено

В Экзаменационной комиссии

« » июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ //