

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
на тему: «ПОДБОР МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПСЕВДОЭФЕДРИНА  
ДЛЯ ЗАДАЧ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования  
группы Фм18(5,0д)і-09  
специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация  
Аюб ЗИНЕДДАИНЕ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования  
кафедры фармацевтической химии, к.фарм.н., доцент  
Наталия БЕВЗ

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования кафедры  
медицинской химии, д.фарм.н., доцент Илья ПОДОЛЬСКИЙ

## АННОТАЦИЯ

Для задач фармацевтического анализа псевдоэфедрина предложены методики инфракрасной спектроскопии, тонкослойной хроматографии и жидкостной хроматографии, для которых рассмотрены валидационные характеристики, рассчитана стоимость исследований и определена экологичность. Квалификационная работа состоит из введения, трех разделов, общих выводов, перечня использованных литературных источников, изложена на 40 страницах, проиллюстрирована 7 рисунками и 5 таблицами, содержит 42 источника литературы.

*Ключевые слова:* псевдоэфедрин, судебно-фармацевтический анализ, методики контроля качества, тонкослойная хроматография, жидкостная хроматография.

## ANNOTATION

For the tasks of pharmaceutical analysis of pseudoephedrine, methods of infrared spectroscopy, thin-layer chromatography and liquid chromatography are proposed, for which validation characteristics are considered, the cost of research is calculated, and environmental friendliness is determined. The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of used literary sources, presented on 40 pages, illustrated with 7 figures and 5 tables, contains 42 sources of literature.

*Key words:* pseudoephedrine, forensic analysis, quality control methods, thin layer chromatography, liquid chromatography.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>4</b>
<b>РАЗДЕЛ I. ПСЕВДОЭФЕДРИН: ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ, АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</b>	<b>8</b>
1.1. Характеристика и источники получения	8
1.2. Механизм действия	11
1.3. Применение псевдоэфедрина в медицинской практике	13
1.4 Ассортимент лекарственных средств псевдоэфедрина	13
<b>Выводы</b>	<b>14</b>
<b>РАЗДЕЛ II. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПСЕВДОЭФЕДРИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ И СУДЕБНОМ АНАЛИЗЕ</b>	<b>15</b>
2.1. Фармакопейные методы анализа субстанции псевдоэфедрина гидрохлорида	15
2.1.1. Идентификация псевдоэфедрина гидрохлорида	15
2.1.2. Количественное определение	17
2.2. Определение псевдоэфедрина в моно- и многокомпонентных лекарственных средствах	17
2.3. Исследования псевдоэфедрина гидрохлорида в судебной токсикологии и фармакологии	22
<b>Выводы</b>	<b>26</b>

### **РАЗДЕЛ III. ВАЛИДАЦИОННЫЕ РАСЧЕТЫ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ОБНАРУЖЕНИЯ ПСЕВДОЭФЕДРИНА В МАТЕРИАЛАХ СУДЕБНЫХ ДЕЛ**

<b>3.1. Метод инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Метод жидкостной хроматографии</b>	<b>28</b>
<b>3.3. Метод тонкослойной хроматографии</b>	<b>30</b>
<b>3.4. Сравнительные характеристики методик определения псевдоэфедрина в фармацевтической продукции</b>	<b>33</b>
<b>Выводы</b>	<b>35</b>
<b>ОБЩИЕ ВЫВОДЫ</b>	<b>40</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	<b>41</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>46</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Псевдоэфедрин — препарат с долгой историей медицинского применения для лечения симптомов простуды и гриппа, синусита, астмы и бронхита. Благодаря стимулирующим свойствам на центральную нервную систему (ЦНС) и структурному сходству с амфетамином псевдоэфедрин часто используется в немедицинских целях. Вещество принимают как средство для снижения аппетита, для устранения сонливости и усталости, для улучшения концентрации внимания и как допинг. Из-за более легкой доступности его иногда используют в качестве заменителя амфетамина или метамфетамина. Псевдоэфедрин также является субстратом (прекурсором), используемым при производстве этих препаратов.

Псевдоэфедрин представляет собой симпатомиметический амин, классифицируемый как химическое вещество амфетаминового ряда, которое, как известно, влияет на центральную нервную систему и вызывает у пациентов чувство возбуждения и стимуляции. Растущее потребление псевдоэфедрина может быть связано с его присутствием в различных лекарственных формах, обычно используемых для симптоматического лечения простуды, гиперчувствительности, астмы и спазмов, а также с его потогонными и стимулирующими свойствами. Псевдоэфедрин широко применяется при производстве незаконных синтетических наркотиков, таких как метамфетамин, которые обладают эйфорическими свойствами и вызывают очень высокий риск привыкания. Использование псевдоэфедрина для получения синтетических наркотических средств вызывает серьезную озабоченность. Псевдоэфедрин внесен в список запрещенных препаратов, которые могут применяться в качестве допинга, и запрещен Медицинской комиссией Международного олимпийского комитета. Концентрация выше допустимого предела присутствия псевдоэфедрина в моче приводит к положительному допинг-тесту спортсмена. Кроме того, широко распространено злоупотребление псевдоэфедрином отдельно или в сочетании

с другими стимулирующими препаратами, что привело к тому, что регулирующие организации ввели законодательные ограничения на его производство, распространение и медицинское применение.

**Цель исследования.** Целью исследования является выбор оптимальных методик идентификации и количественного определения псевдоэфедрина, пригодных для задач фармацевтического анализа с использованием параметров валидационных характеристик, себестоимости и экологичности.

**Задачи исследования.** Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- провести обзор литературы по механизму действия, фармакологическим и токсикологическим свойствам псевдоэфедрина;
- обобщить литературные данные по существующим методикам фармацевтического и токсикологического анализа псевдоэфедрина;
- подобрать оптимальные методики определения псевдоэфедрина для использования в фармацевтическом анализе;
- рассчитать для предложенных методик стоимость реактивов, экологичность и сравнить валидационные характеристики;
- сравнить полученные результаты и сделать вывод об оптимальных методиках анализа псевдоэфедрина для дальнейшего использования в материалах судебных дел.

**Объект исследования.** Отчеты ученых всего мира: валидации методик определения псевдоэфедрина в лекарственных средствах методами ИК-спектроскопии, тонкослойной хроматографии, жидкостной хроматографии.

**Предмет исследования.** Провести сравнение указанных в отчетах методик по валидационным параметрам, рассчитать стоимость материалов согласно каталогу Sigma Aldrich, экологичность методик определить с помощью программного обеспечения "AGREE".

**Методы исследования.** Обобщение сведений монографий фармакопей и отчетов по методам анализа псевдоэфедрина, подходящих для дальнейшего

использования в фармацевтическом анализе, математические расчеты и статистическая обработка полученных результатов.

**Апробация результатов исследования и публикации.** Результаты работы апробированы в виде тезисов на XXIX международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств», которая состоялась 19-23 апреля 2023 г. в Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков): Zineddaine Ayoub, Grynenko V.V., Bevz O.V. (Scientific supervisor: Bevz N.Yu.) Determination of pseudoephedrine in the materials of forensic pharmaceutical cases // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXIX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – С. 122-123.

**Практическое значение полученных результатов.** Полученные результаты себестоимости и экологичности методик могут быть использованы в обосновании выбора методики определения псевдоэфедрина при проведении как фармацевтического, так и судебно-фармацевтического анализа материалов дел.

**Структура и размер квалификационной работы.** Квалификационная работа состоит из введения, трех глав, общих выводов, перечня использованных литературных источников, изложена на 40 страницах, проиллюстрирована 7 рисунками и 5 таблицами, содержит 42 источник литературы.

## РАЗДЕЛ I

### ПСЕВДОЭФЕДРИН: ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ, АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 1.1 Характеристика и источники получения

Псевдоэфедрин (лат. *Pseudoephedrinum*) как и эфедрин является природным алкалоидом, полученным из различных видов эфедры *Ephedra spp.* Наибольшим содержанием и соответственно распространенным источником получения является *Ephedra sinica* (рис.1.1), в меньшей степени - *Ephedra procera*, *Ephedra botschantzevii*, *Ephedra gerardiana*, *Ephedra intermedia*.



Рис.1.1 Хвóйник кита́йский (*Ephedra sinica*), сем. Хвойниковые или Эфедровые (*Ephedraceae*)

История использования продуктов из эфедры в медицине очень длинная; они использовались в Китае более 5000 лет и на Ближнем Востоке более 2000 лет для лечения бронхиальной астмы, лихорадки, кашля и простуды, сенной лихорадки, отеков, бронхита, крапивницы, хронической гипотензии и ревматизма. В настоящее время они также используются в качестве стимуляторов, так называемых энергетиков, а также в качестве средств, снижающих аппетит, массу тела и повышающих энергозатраты. Они популярны у бодибилдеров, спортсменов, молодых людей [1].

Хотя псевдоэфедрин является стереоизомером эфедрина, он оказывает более слабое сосудосуживающее действие и меньшее влияние на центральную нервную систему по сравнению с эфедрином. Псевдоэфедрин является одним из четырех стереоизомеров эфедрина (из природного алкалоида эфедры из Китая или Индии), поскольку из-за наличия двух стереогенных атомов углерода он существует в виде четырех различных диастереоизомеров (рис.1.2). Синтетически полученные соединения псевдоэфедрина встречаются в виде рацематов диастереоизомеров, действие которых в два раза слабее по сравнению с соединениями природного происхождения. Это легко объяснить, ведь псевдоэфедрин содержит только один активный диастереоизомер, а второй выступает в качестве балласта [2].

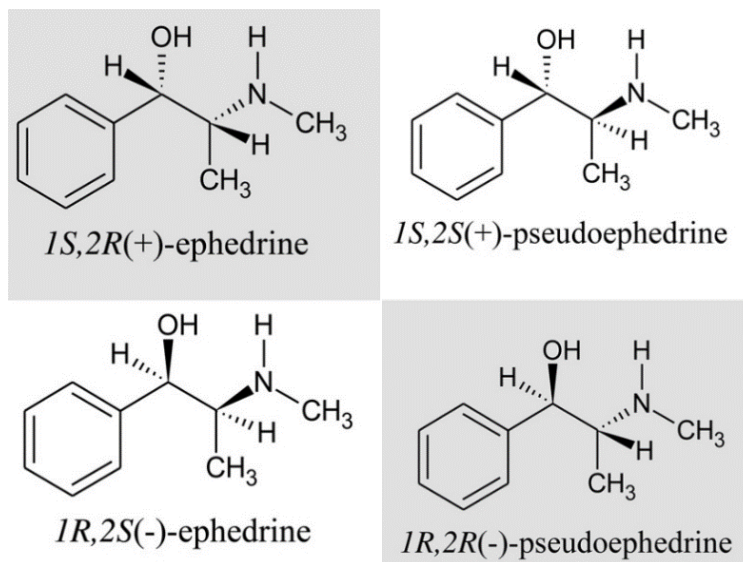


Рис. 1.2 Структура стереоизомеров эфедрина

Впервые псевдоэфедрин был охарактеризован в 1889 году немецкими химиками Ладенбургом и Эльшлегелем, которые использовали образец, выделенный из *Ephedra vulgaris* фармацевтической корпорацией Merck в Дармштадте, Германия.

Псевдоэфедрин имеет адреномиметическое, психоактивное наркотическое действие, и применяется как сосудосуживающее, адреномиметическое и бронхорасширяющее средство, а также может

стимулировать центральную нервную систему, в связи с чем противопоказан для применения спортсменам в качестве допинга.

Псевдоэфедрин является симпатомиметическим препаратом химических классов фенетиламина и амфетамина. Его можно использовать в качестве противозастойного средства для носа/придаточных пазух, как стимулятор или средство, способствующее бодрствованию в более высоких дозах.

Псевдоэфедрин является стимулятором, за счет того, что он уменьшает отек слизистых оболочек носа, его часто используют в качестве противоотечного средства. Уменьшает гиперемии тканей, отек и заложенность носа, обычно связанные с простудой или аллергией. Также среди других эффектов - усиление дренажа секрета пазухи и открытие закупоренных евстахиевых труб. Такое сосудосуживающее действие может также привести к гипертонии, которая является отмеченным побочным эффектом псевдоэфедрина.

Псевдоэфедрин можно использовать как перорально, так и как местное противоотечное средство. Однако из-за своих стимулирующих свойств пероральный препарат с большей вероятностью вызовет побочные эффекты, включая задержку мочи. Согласно одному исследованию, псевдоэфедрин может проявлять эффективность в качестве противокашлевого препарата (подавление кашля).

Псевдоэфедрин показан для лечения заложенности носа, заложенности носовых пазух и заложенности евстахиевой трубы. Псевдоэфедрин также показан при вазомоторном рините и в качестве дополнения к другим средствам при оптимальном лечении аллергического ринита, крупа, синусита, среднего отита и трахеобронхита.

Псевдоэфедрин также используется в качестве профилактического средства первой линии при рецидивирующем приапизме. Эрекция в значительной степени является парасимпатической реакцией, поэтому симпатическое действие псевдоэфедрина может способствовать облегчению

этого состояния. Лечение недержания мочи — это использование этих препаратов не по прямому назначению («использование без доказательств») [3-6].

## 1.2. Механизм действия

Псевдоэфедрин — симпатомиметик со смешанным механизмом действия, прямым и косвенным. Он опосредованно стимулирует  $\alpha$ -адренорецепторы, вызывая высвобождение эндогенного норадреналина (NE) из зернистости нейронов, и напрямую стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы.

Он оказывает действие, сходное с эфедрином, но несколько слабее, и имеет меньшую способность вызывать тахикардию и повышать систолическое артериальное давление. Его центральное действие слабее, чем у амфетамина, а периферическое действие подобно адреналину. Механизм действия псевдоэфедрина показан графически на рис. 1.3.

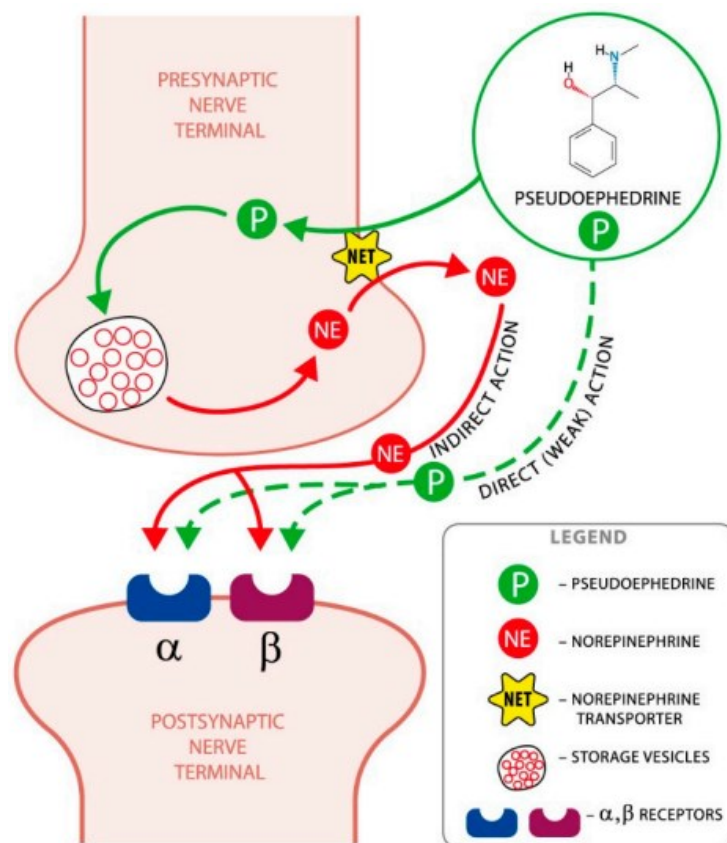


Рис. 1.3 Механизм действия псевдоэфедрина

Псевдоэфедрин действует на  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, вызывая сужение сосудов и расслабление гладкой мускулатуры бронхов соответственно.  $\alpha$ -Адренорецепторы расположены на мышцах, выстилающих стенки кровеносных сосудов. Когда эти рецепторы активируются, мышцы сокращаются, вызывая сужение кровеносных сосудов (вазоконстрикцию). Суженные кровеносные сосуды теперь позволяют меньшему количеству жидкости покидать кровеносные сосуды и попадать в нос, горло и слизистую оболочку носовых пазух, что приводит к уменьшению воспаления носовых оболочек, а также уменьшению выработки слизи. Таким образом, путем сужения сосудов, преимущественно расположенных в носовых ходах, псевдоэфедрин вызывает уменьшение симптомов заложенности носа. Активация  $\beta_2$ -адренорецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, вызывая расширение бронхов и, в свою очередь, уменьшая застой (хотя и не жидкость) и затрудненное дыхание.

Таким образом, под влиянием псевдоэфедрина проходит расширение бронхов, сужаются сосуды слизистой дыхательных путей, что приводит к уменьшению гиперемии слизистых, отеку слизистых, а также уменьшению заложенности носа. Действие псевдоэфедрина приводит к улучшению проходимости носовых ходов, облегчению выделения из них слизи и других выделений, а также способствует открытию отверстия евстахиевой трубы, что предотвращает развитие воспаления среднего уха. Псевдоэфедрин также стимулирует сердечно-сосудистую систему, что приводит к повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и сужению сосудов. Псевдоэфедрин стимулирует деятельность центральной нервной системы. Псевдоэфедрин также стимулирует сокращение гладких мышц мочеполовой системы, поэтому он также может применяться при недержании мочи, в том числе возникающей при напряжении (в частности, при кашле) или при воспалении сфинктера уретры [7,8].

### 1.3. Применение псевдоэфедрина в медицинской практике

Соли вещества: псевдоэфедрина гидрохлорид и псевдоэфедрина сульфат содержатся во многих безрецептурных препаратах либо в виде отдельного ингредиента, либо чаще в комбинации с фиксированной дозой с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, такими как антигистаминные препараты, гвайфенезин, декстрометорфан, парацетамол (ацетаминофен) или НПВП (например, аспирин или ибупрофен).

### 1.4. Ассортимент лекарственных средств псевдоэфедрина

К лекарственным средствам, содержащим псевдоэфедрин и зарегистрированными в Украине относятся [9]:

Таблетки «Эфина», производитель - Бафна Фармасьютикалс Лтд., Индия.



1 таблетка содержит:  
трипролидина гидрохлорида 2,5 мг,  
псевдоэфедрина гидрохлорида 60,0 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой «Каффетин Колд», производитель - Алкалоид АД Скопье, Республика Северная Македония.



1 таблетка содержит:  
парацетамола 500 мг,  
псевдоэфедрина 24,6 мг (в виде  
псевдоэфедрина гидрохлорида 30 мг),  
декстрометорфана гидробромида 15 мг,  
кислоты аскорбиновой 60 мг

Сироп «Трайфемол Н», производитель - ООО "Харьковское фармацевтическое предприятие "Здоровье народа", Украина.



5 мл сиропа содержат:  
 гуайфенезина 33,34 мг,  
 псевдоэфедрина гидрохлорида 10,0 мг,  
 трипролидина гидрохлорида 0,417 мг

Сироп «Кодефемол Н», производитель - ООО "Харьковское фармацевтическое предприятие "Здоровье народа", Украина.



5 мл сиропа содержат:  
 парацетамола 60 мг,  
 псевдоэфедрина гидрохлорида 7,5 мг,  
 кодеина фосфата в пересчете на кодеин  
 безводный фосфат 5 мг

## Выводы

В первом разделе квалификационной работы осуществлен литературный обзор и проанализированы и описаны источники получения псевдоэфедрина; ассортимент лекарственных средств, содержащих в своем составе псевдоэфедрин; фармакологические и токсикологические свойства псевдоэфедрина.

## РАЗДЕЛ II

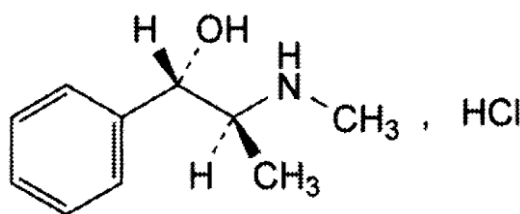
### МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПСЕВДОЭФЕДРИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ И СУДЕБНОМ АНАЛИЗЕ

#### 2.1. Фармакопейные методы анализа субстанции псевдоэфедрина гидрохлорида

Псевдоэфедрина гидрохлорид по физическим свойствам является белым или почти белым кристаллическим порошком или бесцветными кристаллами. Легко растворим в воде и этаноле (96%), умеренно растворим в хлористом метиле. Температура около 184°C. pH раствора (1:20): 4.6-6.0.

Структурная формула псевдоэфедрина гидрохлорида:

Pseudoephedrine Hydrochloride



$C_{10}H_{15}NO, HCl$

201.7

(1S,2S)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол гидрохлорид

##### 2.1.1. Идентификация псевдоэфедрина гидрохлорида

Наличие асимметричного атома углерода предусматривает использовать для анализа вещества величина удельного оптического вращения, составляющую для 5% водного раствора от + 61,0 до + 62,5.

Из физико-химических методов для идентификации соединения используют инфракрасную абсорбционную спектроскопию. ИК-спектр поглощения анализируемого вещества сравнивают со ИК-спектром стандартного образца псевдоэфедрина гидрохлорида [10-12].

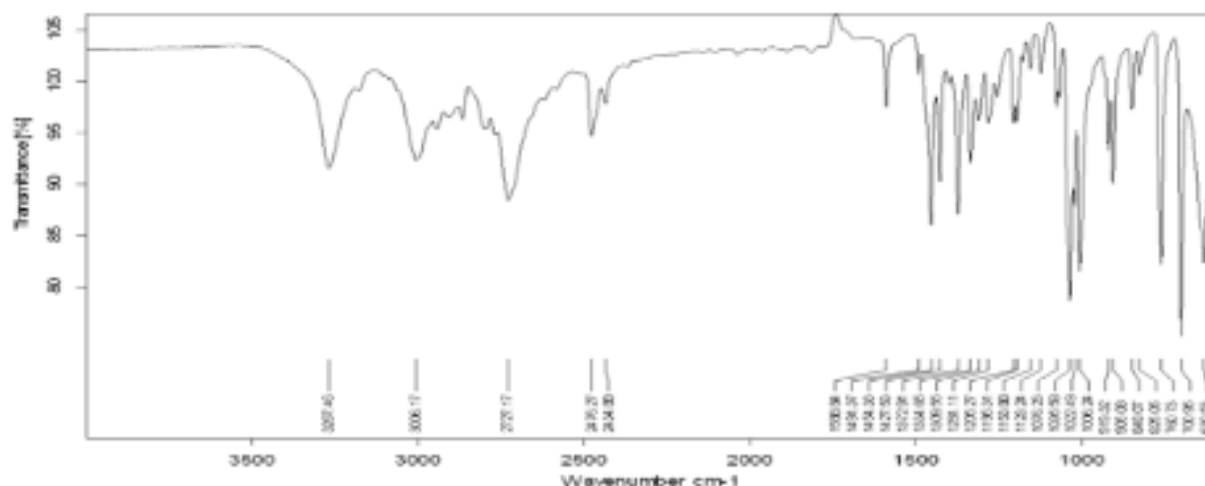
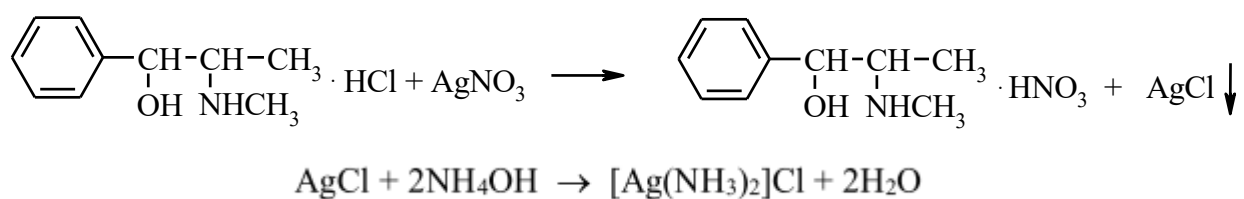


Рис. 2.1. Референтный ИК-спектр псевдоэфедрина гидрохлорида

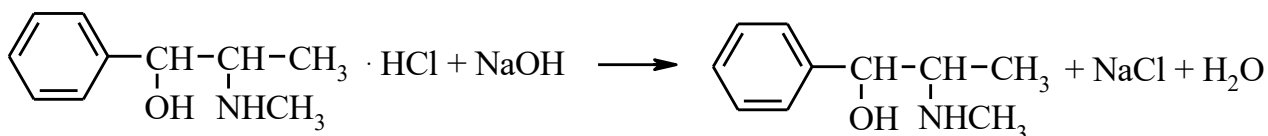
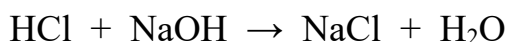
Идентифицируют псевдоэфедрина гидрохлорид и в субстанции, и в готовых лекарственных средствах методом тонкослойной хроматографии. Для исследования используют метанольный раствор исследуемого вещества и стандартного образца псевдоэфедрина гидрохлорида. Определение проводят, используя подвижную фазу – смесь метиленхлорида : раствора аммиака концентрированного : 2-пропанола в соотношении (5:15:80). ТСХ пластинку с силикагелем опрыскивают раствором нингидрина с последующем нагреванием при 110 °С в течение 5 мин. На хроматограмме должно наблюдаться 2 четко разделенных пятна. Основное пятно на хроматограмме, полученное из испытуемого раствора, должно по положению, цвету и размеру быть аналогичным основному пятну на хроматограмме, полученному из раствора сравнения.

Из химических реакций для идентификации псевдоэфедрина гидрохлорида используют реакцию на хлориды (2.3.1). При взаимодействии препарата с серебра нитратом выпадает белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:



### 2.1.2. Количественное определение

Для количественного определения субстанции псевдоэфедрина гидрохлорида фармакопеи [10,11] рекомендуют использовать метод кислотно-основного титрования. Для этого к спиртовому раствору вещества добавляют 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически. В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов:



Согласно Американской фармакопеи [12] для количественного определения субстанции псевдоэфедрина гидрохлорида используют метод жидкостной хроматографии. Для этого метода используют жидкостный хроматограф оснащенный УФ-детектором, колонку 3,0 мм x 15 см. Скорость потока составляет около 0,6 мл в минуту. Подвижная фаза – смесь раствора триэтиламина – раствора фосфорной кислоты (90:10). Доводят фосфорной кислотой до pH 6,8. Детектирование проводят при длине волны 206 нм.

### 2.2. Определение псевдоэфедрина в моно- и многокомпонентных лекарственных средствах

Таблетки Comtrex®, состоящие из парацетамола, псевдоэфедрина и бромфенирамина, широко используются для облегчения симптомов, связанных с простудой. Для анализа данной лекарственной формы разработаны три хроматографических метода, а именно тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография с обнаружением в ультрафиолетовом диапазоне (ВЭЖХ-УФ) и

сверхэффективная жидкостная хроматография в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (СЭЖХ-МС/МС). В методе ТСХ использовали алюминиевые пластины ТСХ, предварительно покрытые силикагелем 60 F<sub>254</sub>, и в качестве подвижной фазы применяли метанол : вода : аммиак (9:1:0,1); сканирование планшетов проводили при 254 нм. Для ВЭЖХ-УФ-метода использовали колонку C18 с изократной элюирующей подвижной фазой, состоящей из воды:ацетонитрила (75:25; pH 3,2), и детектирование проводили при 210 нм. Для метода ВЭЖХ-МС/МС; разделение проводили на колонке UPLC-BEH C18 с метанолом: 0,1% формиат аммония (60:40) в качестве подвижной фазы с использованием дифенгидрамина в качестве внутреннего стандарта, а для обнаружения применяли масс-спектрометрию [13].

Таблетки ATSHI® содержат парацетамол, псевдоэфедрина гидрохлорид и лоратадин. Для одновременного определения действующих веществ разработан метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) с использованием алюминиевых пластин ВЭТСХ, предварительно покрытых силикагелем 60 F<sub>254</sub>, с использованием ацетона-гексана-аммиака (4:5:0,1) в качестве проявляющей системы с последующим денситометрическим измерением при 254 нм для парацетамола, его примеси 4-аминофенола, лоратадина, в то время как псевдоэфедрин сканировали при 208 нм [14].

Для одновременного определения бромгексина, гвайфенезина, амброксола, сальбутамола/тербуталина, псевдоэфедрина, трипролидина и малеата хлорфенирамина в сиропах от кашля предложенный метод жидкостной хроматографии. Разделение осуществляли с использованием колонки Gemini® NX C18 (250 × 4,6 мм, 5 мкм), поддерживаемой при 40 °C, и подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила, 0,25 М натрия гексансульфоната, 0,2 М аммония ацетата и воды с pH 3,0 (35:4:10:51), доставлено со скоростью 1,0 мл мин<sup>-1</sup>. Элюенты контролировали с помощью УФ-детектирования при 254 нм [15].

Разработан метод жидкостной хроматографии для одновременного определения бромгексина, хлорфенирамина, парацетамола и псевдоэфедрина

в препаратах от простуды (таблетках и сиропах). Разделение аналитов было достигнуто в течение 10 минут с использованием смеси 10 мМ буфера триэтиламин-фосфорной кислоты (pH 4,0) и MeOH (35:65) в качестве изократной подвижной фазы, прокачиваемой со скоростью 1,0 мл мин<sup>-1</sup> через цианоколонка (размер частиц 5 мкм). Аналиты детектировали при 215 нм [16].

Метод обращенно-фазовой ВЭЖХ описанный для одновременного определения гвайфенезина и псевдоэфедрина гидрохлорида в присутствии родственного гвайфенезину вещества (гваякола) в сиропе. Эффективное хроматографическое разделение действующих веществ и вспомогательных веществ сиропа с использованием колонки ODS в качестве неподвижной фазы и метанола:воды (50:50, pH = 4 с ортофосфорной кислотой) в качестве подвижной фазы со скоростью потока 1 мл/мин и УФ-детектированием при 210 нм. Время хроматографического анализа составляло примерно 10 мин [17].

Метод неионогенной мицеллярной ВЭЖХ для одновременного разделения и определения парацетамола, псевдоэфедрина и хлорфенирамина. В качестве стационарной фазы использовали колонку C18, а длину волны УФ-детектирования выбрали при 210 нм для хлорфенирамина и псевдоэфедрина и 300 нм для парацетамола. Мицеллярная подвижная фаза состояла из водного раствора (содержащего  $3,0 \times 10^{-3}$  моль/л Brij-35 и  $2,0 \times 10^{-2}$  моль/л калия дигидрофосфата) — метанол (96:4) при pH 3. В этих условиях аналиты разделялись за 10 мин [18].

Метод ВЭЖХ был разработан для одновременного определения парацетамола, аскорбиновой кислоты и псевдоэфедрина гидрохлорида в таблетках. Разделение осуществляли на колонке C18 в течение 5 мин с использованием подвижной фазы, состоящей из метанол-0,05 М фосфатного буфера (35:65) при pH 2,5 с УФ-детектированием при 220 нм [19].

Метод ВЭЖХ использовали для разделения и анализа псевдоэфедрина, декстрометорфана и хлорфенирамина в сиропе. Хроматографические условия включали стационарную фазу типа C8 (250 × 4,6 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 8,57 г/л аммония дигидрофосфата, ацетонитрила,

триэтиламина и тетрагидрофурана (66:30:2:2), pH 3,5 довели соляной кислотой. Скорость потока составляла 1 мл/мин; температура колонки установлена на уровне 30°C; объем инъекции составлял 20 мкл, а длина волны обнаружения составляла 264 нм [20].

Метод мицеллярной жидкостной хроматографии для одновременного определения аскорбиновой кислоты, псевдоэфедрина гидрохлорида и ибупрофена в их комбинированных таблетках. Разделение проводили с использованием колонки из нержавеющей стали ODS C18 (внутренний диаметр 150 × 4,6 мм) при температуре окружающей среды с УФ-детектированием при 260 нм. Подвижную фазу, состоящую из 30 мМ натрия додецилсульфата, 8% 1-пропанола, 0,3% триэтиламина в 0,02 М фосфорной кислоте и доведенную до pH 3, использовали при скорости потока 1 мл/мин [21].

Для одновременного определения парацетамола, псевдоэфедрина и хлорфенирамина в сиропе предложенный метод ОФ-ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC HSS T3 C18 (2,1 мм × 100 мм), размером частиц 1,8 мкм с размером пор 100 Å, с использованием смеси очищенной воды, метанола и трифторуксусной кислоты (72,5:27,5:1,5) в качестве подвижной фазы при скорости потока 0,3 мл/мин. Обнаружение UPLC регулируется при 205 нм с использованием матричного фотодиодного детектора [22].

Спектрофотометрический метод производных первого порядка и метод ВЭЖХ были разработаны для определения трипролидина и псевдоэфедрина гидрохлорида в таблетках. В методе УФ-спектрофотометрии определение трипролидина и псевдоэфедрина гидрохлорида проводили при выбранной длине волны 246,20 нм и 263,50 нм для метода производных первого порядка. Для определения трипролидина и псевдоэфедрина гидрохлорида был разработан простой жидкостный хроматографический анализ. Использовали колонку C18 (250×4,6 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из смеси метанол:вода (80:20) (pH довели до 3,0 с помощью ортофосфорной кислоты) при скорости потока 1,0 мл/мин<sup>-1</sup>. Количественное определение проводилось с

помощью УФ-детектирования при 246,20 нм на основе соотношений высот пиков [23].

Метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области используется для одновременного определения дезлоратадина и псевдоэфедрина гидрохлорида в лекарственной форме. Для этого использовали максимумы поглощения в этаноле 240 нм для дезлоратадина и 258 нм для псевдоэфедрина гидрохлорида [24].

В исследовании [25] предлагаются четыре спектрофотометрических метода для определения таблеток, содержащих парацетамол, псевдоэфедрина гидрохлорид и цетиризина дигидрохлорид. Первым методом был метод вычитания отношения-разности отношений (RSDM), где парацетамол сначала удаляли из смеси путем вычитания отношения и определяли при 292,4 нм, затем количественно определяли псевдоэфедрина гидрохлорид и цетиризин путем вычитания амплитуд их спектров отношений между 257,0 и 230,0 нм для псевдоэфедрина и между 228,0 и 257,0 нм для цетиризина. Второй метод представлял собой спектры отношения производных - пересечение нуля (DRZC), который был основан на определении как псевдоэфедрина, так и цетиризина по точкам пересечения нуля первой и третьей производной их спектров отношения при 252,0 и 237,0 нм, соответственно, в то время как парацетамол определяли с использованием его первой производной при 292,4 нм. Кроме того, тройная смесь была разделена с использованием метода отношения последовательных производных (SDR), где парацетамол, псевдоэфедрина гидрохлорид и цетиризина были определены при 310,2, 257,0 и 242,4 нм соответственно. Четвертым предложенным методом был алгоритм вклада чистых компонентов (PCCA), который применялся для количественного определения лекарств при их  $\lambda_{\max}$  (Рис.2.2).

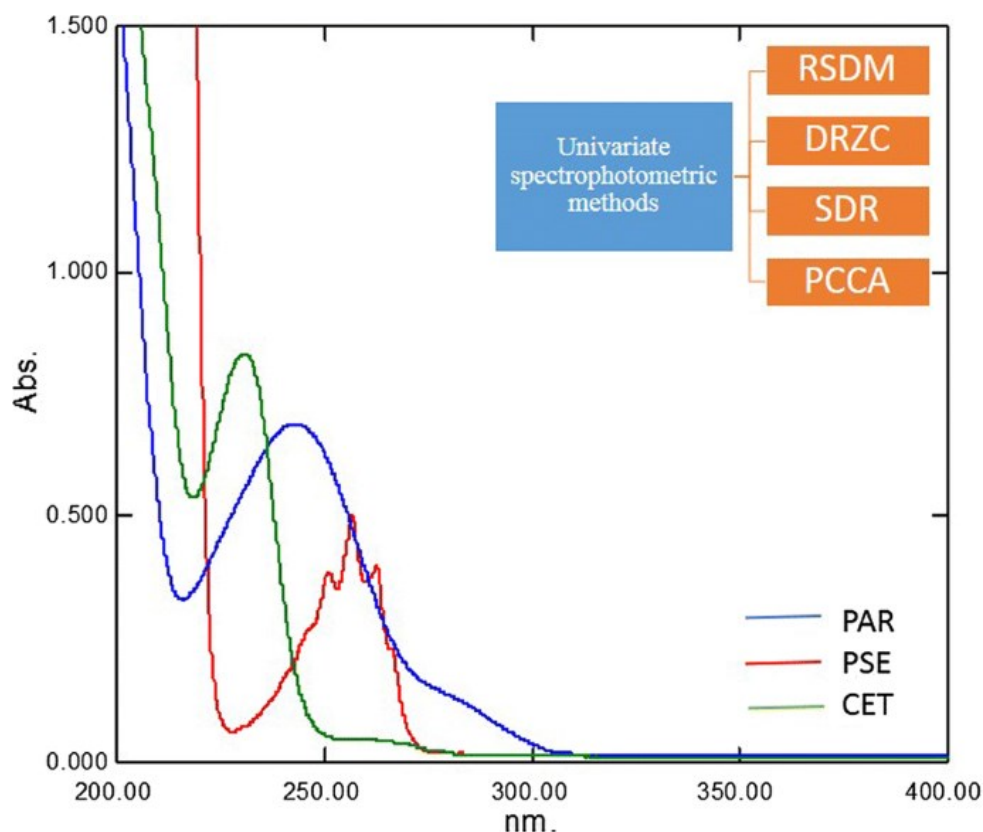


Рис. 2.2 Спектрофотометрические методы определения таблеток, содержащих парацетамол, псевдоэфедрина гидрохлорид и цетиризина дигидрохлорид

### 2.3. Исследования псевдоэфедрина гидрохлорида в судебной токсикологии и фармакологии

Аналоги эфедрина, в частности псевдоэфедрина гидрохлорид, являются стимуляторами, которые входят в список запрещенных субстанций и методов допинга согласно Запрещенному списку Всемирного антидопингового агентства (World Anti-Doping Agency - WADA) [26].

Количественный анализ лекарственных средств в жидкостях человека по-прежнему представляет собой большую проблему из-за сложной матрицы биологических жидкостей и требований предварительной обработки и экстракции перед анализом. Чаще всего используют методы аналитической экстракции, такие как жидкостно-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, магнитная твердофазная экстракция и др.

Химическая структура псевдоэфедрина делает его хорошим кандидатом для магнитной твердофазной экстракции из-за присутствия ароматического кольца, которое обеспечивает сильное  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействие с магнитным наноксидом графена. Кроме того, наличие гидроксильных и аминогрупп может дать возможность для водородной связи и ионного взаимодействия с активными группами в магнитном наноксиде графена. После синтеза магнитного наноксида графена он был полностью охарактеризован и подтвержден, а затем применен в качестве адсорбента для извлечения псевдоэфедрина из мочи для его определения и количественного определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, оснащенной ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ-УФ) [27].

Было обнаружено, что хиральность важна в различных аспектах судебной токсикологии и фармакологии. В криминалистике становится все более важным идентифицировать хиральность допинговых агентов, чтобы избежать юридических споров и оспаривания аналитических результатов. Так, например, разработан метод жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для энантиомерного разделения типичных запрещенных веществ, таких как эфедрин (1S,2R(+)-эфедрин и 1R,2S(-)-эфедрин) и псевдоэфедрин (R,R(-)-псевдоэфедрин и S,S(+)-псевдоэфедрин) с использованием нормально-фазовой хиральной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии высокого разрешения. Результаты показывают, что стационарная фаза Luxi-амилозы-1 обладает очень широкими свойствами уравнивающего энантио-распознавания по отношению к аналогам эфедрина, и эта иммобилизованная хиральная стационарная фаза может быть мощным инструментом для энантио-разделения различных типов лекарственных препаратов в нормальной фазе. Таким образом, разработанный метод позволяет обнаруживать и разделять энантиомеры на очень низких уровнях (в пикограммах), и тем самым может использоваться для идентификации этих запрещенных наркотиков при рутинном скрининге биологических образцов в лабораториях антидопинговых учреждениях [28].

Метод ультраэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (УВЭЖХ/МС/МС) был разработан для обнаружения пяти аналогов эфедрина (эфедрин, псевдоэфедрин, норпсевдоэфедрин, катин и метилэфедрин) в стимуляторах. С помощью этого метода были идентифицированы две пары диастереоизомеров. Образцы анализировали качественно и количественно с помощью тандемного масс-спектрометра с источником ионизации электрораспылением в режиме множественного детектирования реакций после одноступенчатого разбавления (на стационарной фазе пентафторфенила C-18 (PFP) ( $2,1 \times 150$  мм)). Эффективные пределы обнаружения этого метода были ниже 0,5 нг/мл. Эффект матрицы (диапазон: от 83,4% до 102%) наблюдался в образцах контроля качества [29].

Количественный метод был разработан для четырех запрещенных веществ эфедрина в моче человека, основанный на сверхэффективной жидкостной хроматографии в тандемной масс-спектрометрии (UPLC-MS/MS). Количественная погрешность, вызванная операциями предварительной обработки и матричными эффектами, была уменьшена с помощью метода предварительной обработки разбавлением и всходами. Хорошее разделение изомеров было достигнуто за счет преимуществ прибора для ВЭЖХ и колонки Agilent Poroshell 120 EC-C8 для ВЭЖХ. Стабильные количественные ионы отбирали в ходе анализа с помощью МС/МС. Неопределенность была ниже максимальной неопределенности, указанной в техническом документе Всемирного антидопингового агентства [30].

Различные методы подпольного изготовления стимуляторов амфетаминового ряда включают экстракцию и последующую реакцию солей псевдоэфедрина с другими основными химическими веществами. Прекурсор, изъятый в подпольной лаборатории, поступает из нелегальных источников или тайно извлекается из таблеток противоотечного действия (несмотря на наличие наполнителей, препятствующих повторному извлечению). В работе [31] сообщается об органическом профилировании псевдоэфедрина из смоделированного подпольного экстракта различных составов таблеток.

Исследование направлено на определение применимости обычных методов экстракции при удалении других вспомогательных веществ для получения соединения-предшественника с последующей идентификацией соединений в экстрагированных образцах с использованием обоих методов экстракции, а именно прямой и кислотно-щелочной экстракции. Пять различных торговых марок таблеток на основе псевдоэфедрина (образцы А, В, С, D и E) различной концентрации были случайно приобретены в различных коммерческих аптеках и превращены в гомогенизированный порошок. Затем образцы подвергали процедурам прямой и кислотно-щелочной экстракции. Затем экстракты были проанализированы и профилированы с использованием газовой хроматографии-масс-спектрометра (ГХМС), разделенных с использованием колонки HP-5 MS PDMS (30 м x 250 м x 0,25 м). Масс-спектры снимали при напряжении ионизации 70 эВ, диапазон масс от 40 до 450 m/z. Растворитель этанол показал наилучший выход псевдоэфедрина на уровне 54% для метода прямой простой экстракции из образца В, который был значительно чистым, поскольку содержал наименьшее количество наполнителей по сравнению с другими марками. Между тем, кислотно-щелочная экстракция при щелочном pH в системе водный/диэтиловый эфир (1:2) при перемешивании в течение 10 минут показала более высокий выход псевдоэфедрина (максимум 60,42%) для всех таблеток, доказывая, что кислотно-щелочная экстракция улучшает чистоту псевдоэфедрина даже для таблеток сложного состава. Классификация псевдоэфедрина, полученного прямым и кислотно-щелочным методами, показана с помощью анализа основных компонентов, на который приходится 77,3% и 78,9% общей вариации соответственно. Эта информация рассматривается как химическое профилирование, полезное для судебно-медицинской экспертизы и может помочь властям в борьбе с сетью незаконных наркотиков.

Для доказательства наличия псевдоэфедрина гидрохлорида в образцах проводят скрининговый тест на наличие псевдоэфедрина. Образец с положительным скрининговым тестом подвергают двум подтверждающим

тестам: инфракрасной спектроскопии (ИК) и газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) [32].

### **Выводы**

Второй раздел работы посвящен методам определения псевдоэфедрина в фармацевтическом и судебном анализе. Так были рассмотрены фармакопейные методы - для идентификации субстанции псевдоэфедрина используют метод инфракрасной спектроскопии и тонкослойной хроматографии, а для количественного определения метод кислотно-основного титрования и жидкостной хроматографии. В то же время в судебном анализе для определения псевдоэфедрина используют метод магнитной твердофазной экстракции, жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии, ультраэффективной жидкостной хроматографии-танDEMной масс-спектрометрии, сверхэффективной жидкостной хроматографии в танDEMной масс-спектрометрии и др.

### РАЗДЕЛ III

## ВАЛИДАЦИОННЫЕ РАСЧЕТЫ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ОБНАРУЖЕНИЯ ПСЕВДОЭФЕДРИНА В МАТЕРИАЛАХ СУДЕБНЫХ ДЕЛ

Согласно Постановлению Кабинета Министров Украины от 6.05.2000 г. №770 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров», псевдоэфедрин входит в перечень прекурсоров, обращение которых ограничено и в отношении которых устанавливаются меры контроля [33].

Так, например, в случае получения сведений о факте употребления вещества неизвестного происхождения, вызывающего состояние наркотического или иного токсического опьянения, опасного для жизни и здоровья лиц, обеспечить обязательное и безотлагательное проведение:

1) медицинское освидетельствование лиц, которые их употребляли для подтверждения факта нахождения под влиянием этого вещества;

2) соответствующих экспертиз для:

а) установления химической структуры, свойств и психоактивного действия такого вещества, его сходства с соответствующими характеристиками контролируемых законом веществ;

б) принятие экспертного заключения о том, относится ли исследуемое вещество к категории наркотических средств или психотропных веществ или является их аналогом;

- при отнесении исследуемого вещества к аналогам наркотических средств, психотропных веществ выводом эксперта и не установке каких-либо требований или мер контроля за его оборотом, обеспечить его включение в перечень наркотических средств, психотропных веществ сразу после проведения экспертных исследований [34].

Псевдоэфедрин часто встречается в материалах судебных дел всего мира по незаконному распространению, контрабанде, отпуску

фальсифицированной продукции населению, приобретению псевдоэфедрина в количестве, превышающем допустимую дозу, реализуемую населению без рецепта, а также употребление в дозах, которые привели к отравлению и/или летальному исходу (Рис. 3.1) [35].

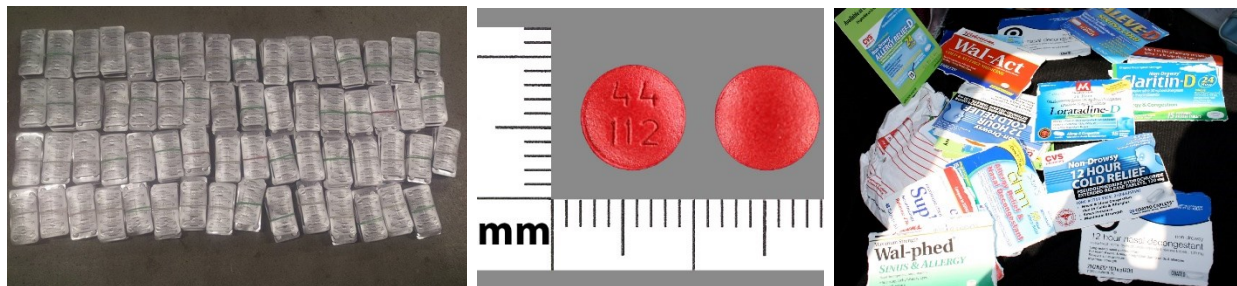


Рис. 3.1. Материалы судебных дел с псевдоэфедрин

### 3.1. Метод инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием

В современной практике судебной экспертизы широко используются передовые научно-технические средства. При оценке допустимости и значимости заключения эксперта в качестве доказательства следователь и суд анализируют как соблюдение процессуальной формы назначения и производства экспертизы, так и используемую экспертом методику исследования с точки зрения оптимального выбора и корректности методов анализа, обоснованности выводов, сделанных на основании полученных результатов.

Возможности науки и техники постоянно расширяются, что находит применение в фармацевтическом анализе и судебной экспертизе; создаются новые и совершенствуются уже имеющиеся методики исследования. При их разработке эксперты могут использовать фундаментальные достижения науки, модернизированные инструментальные методы, наиболее полно соответствующее специфике решаемых экспертных задач и объектам исследования. Метод инфракрасной спектроскопии является одним из

наиболее широко применяемых при экспертном исследовании разнообразных объектов.

ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием (ИК-Фурье спектроскопия) наряду со многими другими инструментальными методами позволяет наиболее однозначно интерпретировать результаты, полученные в ходе судебной экспертизы, в процессе судопроизводства. Данный метод помогает решать идентификационные, классификационные и диагностические задачи. ИК-Фурье спектроскопия достаточно давно и успешно применяется при работе с самыми разными объектами судебной экспертизы, не является разрушающим методом и, при достаточной технической оснащенности, дает возможность работать с микроколичествами веществ. Результаты анализа понятны всем участникам процесса, что удовлетворяет требованиям, предъявляемым к методам исследования при производстве судебных экспертиз [36]. По мере развития науки и техники появляются новые задачи и возможности применения метода ИК-Фурье спектроскопии в судебно-экспертной практике.

ИК-Фурье спектроскопия решает одну из актуальных задач – идентификацию состава смесей, содержащих вещества, оборот которых законодательно запрещен или ограничен, а также в судебной экспертизе при подозрении на отравление для оказания экстренной помощи. Для этого необходимо идентифицировать каждый из компонентов смеси, как правило, состоящей из действующего вещества и наполнителя. При исследовании компонентов наполнителя, который в подавляющем большинстве случаев невозможно идентифицировать другими приборными методами, например хроматографическими, применяют ИК-микроскоп, совмещенный с ИК-спектрометром, или же приставку нарушенного полного внутреннего отражения [37].

Спектр ИК-Фурье псевдоэфедрина имеет характерные пики при  $3369\text{ см}^{-1}$  и  $3288\text{ см}^{-1}$ , соответствующие положению NH-групп,  $1707\text{ см}^{-1}$  и  $1674\text{ см}^{-1}$ ,

соответствующие растяжению карбонила и при  $1345\text{ см}^{-1}$ , описывающее растяжение CN-группы в структуре молекулы (рис. 3.2) [38].

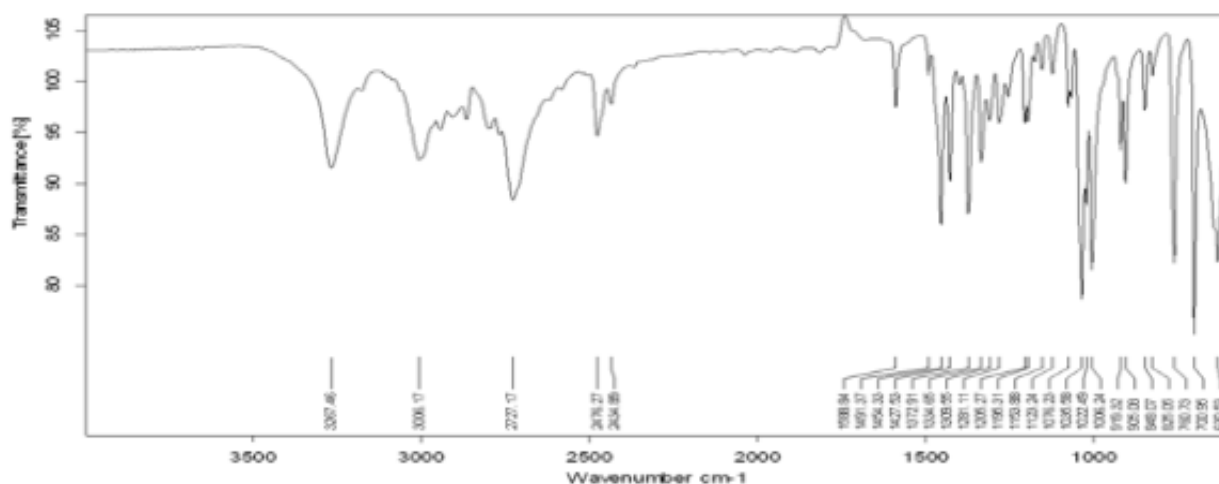


Рис. 3.2. ИК-Фурье спектр псевдоэфедрина гидрохлорида

### 3.2. Метод жидкостной хроматографии

Жидкостная хроматография — это метод разделения, в котором подвижной фазой является жидкость, а неподвижной фазой, помещенной в колонку, — тонкодисперсное твердое вещество или жидкость, нанесенная на твердый тонкодисперсный носитель, в т.ч. химически модифицированный путем введения органических групп. Жидкостная хроматография основана на механизмах адсорбции, распределения, ионного обмена или распределения по размерам молекул.

В зависимости от природы подвижной фазы в адсорбционной жидкостной хроматографии различают нормально-фазовую и обратимо-фазовую хроматографию. В нормально-фазовой хроматографии неподвижная фаза — полярная (чаще силикагель), а подвижная фаза — неполярная (гексан или смесь гексана с более полярными органическими растворителями). - хлороформом, алкоголями и т.п.). Задержка растет с увеличением их полярности. В нормально-фазовой хроматографии элюировочная способность подвижной фазы увеличивается с ростом ее полярности. В возвратно-фазовой

хроматографии неподвижная фаза – неполярная (гидрофобные силикагели с привитыми группами C8, C18); подвижная фаза — полярная (смесь воды и полярных растворителей; ацетонитрила, метанола, тетрагидрофурана и т.п.). Задержка веществ увеличивается с повышением их гидрофобности (неполярности). Наименьшую элюировочную способность имеет вода, а для повышения элюировочной способности в подвижную фазу вводят ацетонитрил, метанол и другие растворители. Оборудование обычно состоит из системы подачи подвижной фазы, устройства ввода пробы (с использованием шприца или петлевого дозатора), хроматографической колонки, детектора и регистрирующего устройства. Подвижная фаза обычно подается под давлением из одного или нескольких сосудов и протекает через устройство ввода пробы, колонку, а затем через детектор с заданной скоростью. Температуру хроматографической колонки поддерживают постоянной. Состав подвижной фазы в зависимости от указанного в отдельной статье может либо оставаться постоянным на протяжении всего анализа (изократическое элюирование), либо изменяться в соответствии с заданной программой (градиентное элюирование).

Таким образом метод жидкостной хроматографии используют для разделения смесей веществ, основанный на различии скоростей их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся друг относительно друга фаз, с последующей идентификацией методом масс-спектрометрии [39].

Хроматографическое разделение псевдоэфедрина от других компонентов смеси (лекарственного средства) проводят с использованием жидкостного хроматографа, состоящего из встроенного автопросамплера, колонки и детектора.

Анализ проводят с использованием колонки ODS 3V (250 × 4,6 мм и.д., 5 мкм размер частиц). Подвижная фаза состоит из смеси буферного раствора: ацетонитрила: метанола, взятых в соотношении 50:20:30 % об./об. Скорость потока мобильной фазы составляет 1,0 мл/мин, время выполнения анализа составляет 9 минут. Разделение проводят на столбце инертизированных

ODS 3V, колонка поддерживает температуру 30 °С, объем каждой пробы составлял 10 мкл, перед инъекцией колонку уравнивают в течение по меньшей мере 30 минут. Детектируют при длине волны 225 нм. Хроматографические условия проведения определения псевдоэфедрина в присутствии других компонентов продемонстрированы в таблице 3.1.

Таблица 3.1

## Условия хроматографического определения псевдоэфедрина

Параметр	Хроматографические условия
Прибор	Waters 2695, жидкостный хроматограф
Скорость потока	1 мл/мин
Колонка	Inertisil ODS3V, 250 x 4.6 мм, 5 μ
Длина волны детектора	225 нм
Температура	30 °С
Объем пробы	10 мкл
Время проведения анализа	9 мин
Среда растворения	вода : метанол (30 : 70)
Режим разделения	изократический

Приготовление раствора стандартного образца псевдоэфедрина: точную навеску 6 мг псевдоэфедрина растворяют в 7 мл смеси вода : метанол (30:70), обрабатывают ультразвуком в течение 30 минут и, наконец, доводят объем до отметки 10,0 мл тем же растворителем. Отбирают 1,0 мл исходного раствора и разбавляют средой растворения до получения концентрации 60 мкг/мл псевдоэфедрина.

Для приготовления раствора анализируемого вещества, берут навеску материала судебного дела, отвешивают и растворяют в среде растворения, обрабатывая ультразвуком в течении не менее 30 мин до полного растворения

и затем проводят разведения до получения концентрации раствора, содержащего 60 мкг/мл псевдоэфедрина.

Валидационные характеристики предложенного метода определения псевдоэфедрина в материалах судебного дела приведены в таблице 3.2 [40].

Таблица 3.2

Валидационные характеристики определения псевдоэфедрина методом жидкостной хроматографии

Параметр	Полученный результат
Диапазон линейности, мкг/мл	2.5-15
Коэффициент регрессии	0.999
Предел обнаружения, мкг/мл	0.041
Предел количественного определения, мкг/мл	0.125

### 3.3. Метод тонкослойной хроматографии

Тонкослойные хроматографические (ТСХ) методы исследования построены на выборочном сорбировании веществ при их прохождении через слой поглотителя. По чувствительности и возможностям выполнения идентификационных исследований, этот метод сегодня превосходит все способы аналитической химии, которые могут использоваться для анализа малых количеств сложных смесей, состоящих из соединений, молекулярный вес которых 10000 и менее. К преимуществам ТСХ можно отнести: компактность, удобство и быстроту выполнения анализа, возможность одновременного исследования большого количества проб, высокую эффективность раздела частей, простоту наблюдения и объяснения хроматограмм, возможность количественного определения хроматографированных веществ путем оптического сканирования пластинки.

Разделение веществ методом тонкослойной хроматографии происходит в зависимости от прохождения подвижной фазы через неподвижную, при этом разделяющиеся компоненты перемещаются в слое сорбента на пластинке с разной скоростью (в результате разности абсорбирования) в направлении движения потока. Для характеристики абсорбирования свойств системы сорбат-сорбент в тонком слое введено понятие хроматографической подвижности ( $R_f$ ), определяемой как отношение расстояния, пройденного исследуемым веществом, с подвижной фазой от стартовой линии. При качественном хроматографическом анализе соединений применяется метод «свидетеля»: вместе с пробой исследуемой смеси рядом на стартовую линию наносят растворы вещества «свидетеля», что соответствует возможным компонентам смеси. Совпадение значений  $R_f$  исследуемых веществ и «свидетеля» дает основания для отождествления искомого вещества с известным. В то же время, различия в хроматографических разгонах сравниваемых веществ означают, что эти вещества разные. После разделения исследуемых компонентов можно обнаружить по потемнению люминесценции при УФ освещении путем обработки (опрыскивания) хроматографических зон [39,41].

Определение псевдоэфедрина методом тонкослойной хроматографии проводят с использованием сканера CAMAG, работающего с программным обеспечением winCATS, автоматического пробоотборника Linomat 5 (CAMAG, Mut-tenz, Швейцария), микрошприца CAMAG (100 мкл) и алюминиевых листов ТСХ (20×20 см), покрытых силикагелем 60 F<sub>254</sub>.

В основу определения предложена методика Фармакопеи США [12].

Исследуемый раствор готовят, растворяя материал с подозрением на содержание псевдоэфедрина в пробирку со стеклянной пробкой, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают / перемешивают, до полного растворения. Содержимое обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, центрифугируют 5 мин и пропускают через нейлоновый фильтр.

Раствор сравнения – растворяют точно взвешенное количество ФСО псевдоэфедрина гидрохлорида в воде, до получения раствора с известной концентрацией около 3 мг на мл.

В качестве подвижной фазы используют смесь бутилового спирта, ледяной уксусной кислоты и воды (8:2:2) [12].

Значение  $R_f$  псевдоэфедрина составляет 0,32 и внешний вид основного пятна, полученные из исследуемого раствора, соответствуют таковым, полученным из раствора сравнения [42].

Определены валидационные характеристики методики тонкослойной хроматографии. Приведенные в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Валидационные характеристики определения псевдоэфедрина методом тонкослойной хроматографии

Параметр	Полученный результат
Диапазон линейности, мкг/мл	2.5-24
Коэффициент регрессии	0.9999
Предел обнаружения, мкг/мл	0.53
Предел количественного определения, мкг/мл	1.61

#### **3.4. Сравнительные характеристики методик определения псевдоэфедрина в фармацевтической продукции**

Для фармацевтического анализа псевдоэфедрина в фармацевтической продукции для проведения контроля качества и судебно-фармацевтического анализа лекарственных средств, изъятых в подозрении на фальсификацию, предложены методики инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием, жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии.

Сравнение валидационных характеристик методик определения псевдоэфедрина приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Валидационные характеристики предложенных методик определения псевдоэфедрина для задач фармацевтического анализа

Показатель	Название метода		
	инфракрасная спектроскопия с Фурье преобразованием	жидкостная хроматография	тонкослойная хроматография
диапазон линейности, мкг/мл	-	2.5-15	2.5-24
коэффициент регрессии	-	0.999	0.9999
предел обнаружения, мкг/мл	0.01	0.041	0.53
предел количественного определения, мкг/мл	-	0.125	1.61

Как видно из таблицы 3.4 все рассмотренные методики соответствуют требованиям ведущих Фармакопей Мира и могут быть использованы для проведения контроля качества лекарственных средств, и обнаружения фальсифицированной продукции в зависимости от потребностей и оснащения лабораторий.

Таблица 3.5

## Фармацевтический анализ материалов псевдоэфедрина

Задача	Название метода		
	инфракрасная спектроскопия с Фурье преобразованием	жидкостная хроматография	тонкослойная хроматография
идентификация	+	+	+
определение чистоты	-	+	+
количественная оценка	-	+	+

Как видно из таблицы 3.5., методы жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии, с использованием системы САМАГ можно использовать сразу же для проведения идентификации, испытания на определения примесей и количественного определения псевдоэфедрина в субстанции, готовых моно- и многокомпонентных лекарственных средств.

В ходе работы предложены современные точные и специфические методики определения псевдоэфедрина в материалах дел, представленных в лабораторию для анализа. Идентификацию предложено проводить методом инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием, так как метод может быстро идентифицировать соединения, даже не открывая первичную упаковку, что не требует большого количества материала, использования дополнительных реактивов и может быть использовано для мгновенного проведения подтверждения качества лекарственных средств с подозрением на фальсификацию.

Методики тонкослойной хроматографии и жидкостной хроматографии могут быть взаимозаменяемыми, в зависимости от количества исследуемого

вещества и оснащения лаборатории и использоваться для проведения контроля качества сразу же по всем показателям: идентификация, определения сопутствующих примесей и количественного определения псевдоэфедрина в субстанции, готовых моно- и многокомпонентных лекарственных средств.

## **Выводы**

1. Исходя из данных источников литературы, были выбраны оптимальные методы определения псевдоэфедрина, которые являются современными, точными и специфическими, среди которых: инфракрасная спектроскопия с Фурье преобразованием, жидкостная хроматография и тонкослойная хроматография.
2. Для выбранных методик были рассчитаны валидационные характеристики, которые затем сравнены для разных методик и подтверждено их соответствие требованиям ведущих Фармакопей мира и могут быть взаимозаменяемыми в зависимости от задачи и оснащения лаборатории.
3. В зависимости от возможностей каждого метода, идентификацию предложено проводить методом инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием, так как метод может быстро идентифицировать соединения, даже не открывая первичную упаковку, что не требует большого количества материала, использования дополнительных реактивов и может быть использован для мгновенного проведения подтверждения качества лекарственных средств с подозрением на фальсификацию.
4. Методики тонкослойной хроматографии и жидкостной хроматографии могут быть взаимозаменяемыми, в зависимости от количества исследуемого вещества и оснащения лаборатории и

использоваться для проведения контроля качества сразу же по всем показателям: идентификация, определения сопутствующих примесей и количественного определения псевдоэфедрина в субстанции, готовых моно- и многокомпонентных лекарственных средств.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен обзор литературы и описан механизм действия, фармакологические и токсикологические свойства псевдоэфедрина. Ассортимент фармацевтического рынка показал, что псевдоэфедрин входит в комбинированные лекарственные средства в комбинации с антигистаминными препаратами или НПВП.
2. Обобщены литературные данные по существующим методикам фармацевтического и токсикологического анализа псевдоэфедрина.
3. Подобраны оптимальные методики определения псевдоэфедрина для использования в фармацевтическом анализе - инфракрасная спектроскопия с Фурье преобразованием, жидкостная хроматография и тонкослойная хроматография.
4. Для каждого предлагаемого метода определены валидационные характеристики, стоимость и экологичность методик. В зависимости от возможностей каждого метода, идентификацию предложено проводить методом инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием, так как метод может быстро идентифицировать соединения, даже не открывая первичную упаковку, что не требует большого количества материала, использования дополнительных реактивов и может быть использован для мгновенного проведения подтверждения качества лекарственных средств с подозрением на фальсификацию.
5. Методики тонкослойной хроматографии и жидкостной хроматографии могут быть взаимозаменяемыми, в зависимости от количества исследуемого вещества и оснащения лаборатории и использоваться для проведения контроля качества сразу же по всем показателям: идентификация, определения сопутствующих примесей и количественного определения псевдоэфедрина в субстанции, готовых моно- и многокомпонентных лекарственных средств.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee M.R. The history of Ephedra (ma-huang) // J. R. Coll. Physicians Edinb. 2011. Vol. 41. P. 78-84.
2. Rice J., Proctor K., Lopardo L., Evans S., Kasprzyk-Hordern B. Stereochemistry of ephedrine and its environmental significance: Exposure and effects directed approach // J. Hazard. Mater. 2018. Vol. 348. P. 39-46.
3. Pseudoephedrine. <https://en.wikipedia.org/wiki/Pseudoephedrine>
4. Gheorghiev M.D., Hosseini F., Moran J., Cooper C.E. Effects of pseudoephedrine on parameters affecting exercise performance: A meta-analysis // Sports Med. Open. 2018. Vol. 4. P. 44.
5. Trinh K.V., Kim J., Ritsma A. Effect of pseudoephedrine in sport: a systematic review // *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2015. Vol. 1 (1). Article e000066. 10 p.
6. Shoshany O., Abhyankar N., Elyaguov J., Niederberger C. Efficacy of treatment with pseudoephedrine in men with retrograde ejaculation // *Andrology*. 2017. Vol. 5 (4). P. 744-748.
7. Głowacka K., Wiela-Hojeńska A. Pseudoephedrine—benefits and risks // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (10). Article 5146. 11 p.
8. Laccourreye O., Werner A., Giroud J.P. et al. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants // *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2015. Vol. 132 (1). P. 31-34.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlz.com.ua/>
10. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. London, 2013. Vol. 1. P. 10952. <http://www.veik-com.ru/78022.html>
11. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. Vol. 2. p. 3820-3821.
12. The United States Pharmacopeia 36. Rockville, 2013. NF31. Vol. 3. P. 4960-4961.

13. Youssef S.H., Mohamed D., Hegazy M.A.M., Badawey A. Analytical methods for the determination of paracetamol, pseudoephedrine and brompheniramine in Comtrex tablets // *BMC chemistry*. 2019. Vol. 13 (1). Article 78. 15 p.
14. Farid N.F., Abdelaleem E.A. HPTLC method for the determination of paracetamol, pseudoephedrine and loratidine in tablets and human plasma // *Journal of chromatographic science*. 2016. Vol. 54 (4). P. 647-652.
15. Njaria P.M., Abuga K.O., Kamau F.N., Chepkwony H.K. A versatile HPLC method for the simultaneous determination of bromhexine, guaifenesin, ambroxol, salbutamol/terbutaline, pseudoephedrine, triprolidine, and chlorpheniramine maleate in cough–cold syrups // *Chromatographia*. 2016. Vol. 79. P. 1507-1514.
16. Vignaduzzo S.E., Kaufman T.S. Development and validation of a HPLC method for the simultaneous determination of bromhexine, chlorpheniramine, paracetamol, and pseudoephedrine in their combined cold medicine formulations // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2013. Vol. 36 (20). P. 2829-2843.
17. Abdelwahab N.S., Abdelaleem E.A. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of guaifenesin and pseudoephedrine hydrochloride in the presence of syrup excipients // *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 10. P. S2896-S2901.
18. Dong Y.M., Li N., An Q., Lu N.W. A novel nonionic micellar liquid chromatographic method for simultaneous determination of pseudoephedrine, paracetamol, and chlorpheniramine in cold compound preparations // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2015. Vol. 38 (2). P. 251-258.
19. Ibrahim F., El-Enany N., El-Shaheny R.N., Mikhail I.E. Development and validation of a new HPLC method for the simultaneous determination of paracetamol, ascorbic acid, and pseudoephedrine HCl in their co-formulated

- tablets. Application to in vitro dissolution testing // *Analytical Sciences*. 2015. Vol. 31 (9). P. 943-947.
20. Bitar Y. Separation and assay of three anti-cough drugs pseudoephedrine, dextromethorphan and chlorpheniramine in pharmaceutical forms by using single RP-HPLC method // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. Vol. 13 (2). P. 831-839.
  21. Wahba M.E.K. Simultaneous determination of ascorbic acid, pseudoephedrine hydrochloride and ibuprofen in their combined tablets using micellar liquid chromatography // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2015. Vol. 38 (1). P. 54-61.
  22. Mohamed M.A. Stability-Indicating New RP-UPLC Method for Simultaneous Determination of a Quaternary Mixture of Paracetamol, Pseudoephedrine, Chlorpheniramine, and Sodium Benzoate in (Cold-Flu) Syrup Dosage Form // *Journal of AOAC International*. 2022. Vol. 105 (3). P. 703-716.
  23. Hinge M., Patel K.R., Mahida R.J. Spectrophotometric and High Performance Liquid Chromatographic Determination (HPLC) of Triprolidine and Pseudoephedrine Hydrochloride in Tablet Dosage Form // *Pharmaceutical Methods*. 2015. Vol. 6 (2). P. 87-93.
  24. Raviteja K.H., Nasare M., Prasad V.V.L.N., Diwan P.V. UV Spectrophotometric Method for the Simultaneous Determination of Desloratidine and Pseudoephedrine HCl in Combined Dosage Form // *British Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 4 (4). P. 418-428.
  25. Youssef S.H., Hegazy M.A.M., Mohamed D., Badawey A.M. Analysis of paracetamol, pseudoephedrine and cetirizine in Allercet Cold® capsules using spectrophotometric techniques // *Chemistry Central Journal*. 2018. Vol. 12 (1). P. 1-14.
  26. World Anti-Doping Agency. The 2022 Prohibited List. 2021. [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2022list\\_final\\_en.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2022list_final_en.pdf)

27. Taghvimi A., Hamishehkar H., Ebrahimi M. Magnetic nano graphene oxide as solid phase extraction adsorbent coupled with liquid chromatography to determine pseudoephedrine in urine samples // *Journal of Chromatography B*. 2016. Vol. 1009. P. 66-72.
28. Karakka Kal A. K., Karatt T. K., Sayed R. et al. Separation of ephedrine and pseudoephedrine enantiomers using a polysaccharide-based chiral column: A normal phase liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry approach // *Chirality*. 2019. Vol. 31 (8). P. 568-574.
29. Zhu T., Jin Y., Zhao J. et al. Qualitative and quantitative analysis of ephedrine stimulants in urine by ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2022. Vol. 36 (4). Article e9229.
30. Wang Y., Yan K., Wang Z., He G., Chang W. Quantification of ephedrine substances in human urine by ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Journal of Chromatographic Science*. 2023. Vol. 61 (1). P. 32-37.
31. Nadzri A.H.A., Ismail D., Jayaram S.K., Muslim N.Z.M., Desa W.N.S.M. Precursor Profiling of Extracted Pseudoephedrine Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GCMS) in Conjunction with Chemometric Procedure // *Materials Science Forum* 1025 (March 2021). 2021. P. 209-218.
32. Johnson B.O., Blackwell A., Patel M., Robins A. Mystery of the Missing Medicine: Forensic Drug Identification of Pseudoephedrine in a Non-Science Majors Course // TCE. *The Chemical Educator*. 2018. Vol. 23. P. 112-118.
33. Постанова Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів». Київ. 2000 р. Із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 255 від 11.03.2022.
34. Кривонос М.В. Судові експертизи в розслідуванні злочинів у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів

- // Вісник Луганського державного університету внутрішніх справ імені Е.О. Дідоренка: науково-теоретичний журнал. 2015. № 4. С. 231-243.
35. Joffe-Block J. Criminal Rings Find Loopholes in Pseudoephedrine Limits. Available at: <https://kjzz.org/content/8284/criminal-rings-find-loopholes-pseudoephedrine-limits>
  36. Pavilova G.V., Bezhanishvili G.S. Analytical chemistry in the forensic science // *Rus. chem. J.* 2002. Vol. XLVI. No 4. P. 76–80.
  37. Баранникова И.Н. Метод Ик-Фурье спектроскопии в судебной экспертизе и перспективы его использования // Теория и практика судебной экспертизы. 2017. Том 12, № 1. С.85-92.
  38. Samiullah S. U., Jan R. Gul. Formulation and evaluation of transdermal patches of pseudoephedrine HCl // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2022. №12 (3). P. 121-127.
  39. Фармацевтична енциклопедія. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/237/xromatografiya>
  40. Lade S., Prasad Y. R. A validated stability indicating RP-HPLC method for estimation of pseudoephedrine, ambroxol and desloratidine in bulk and pharmaceutical dosage form // *Int. J. Adv. Pharm. Biotech.* 2015. № 1(1). P. 1-19.
  41. Івасишин Т.М. Інструментальні й фізико-хімічні методи у проведенні судових експертиз вибухових речовин і продуктів пострілу // *Актуальні проблеми вітчизняної юриспруденції*. 2019. С. 119-122.
  42. Souha H. Y., Dalia M., Maha A. M. H., Amr B. Analytical methods for the determination of paracetamol, pseudoephedrine and brompheniramine in Comtrex tablets // *BMC Chemistry*. 2019. №13. P. 78 (1-15).

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**



**Продолж. 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

Union, the method of viscous liquid chromatography with tandem mass spectrometry is used to identify antibiotics in biosphere objects. This method is highly sensitive, fairly fast and efficient, but very expensive and requires special equipment. Therefore, the use of such analysis is limited.

**Aim.** The aim of this work is to develop a technique for the detection of azithromycin in wastewater by thin-layer chromatography for possible use in ecotoxicological monitoring.

**Materials and methods.** The chromatographic mobility of Azithromycin in thin sorbent layers was studied. The system of solvents providing the best chromatographic mobility of the studied compounds was selected. A technique has been developed for the detection and identification of Azithromycin in water; the optimum mobile phases for chromatography have been selected and Dragendorff's reagent and UV-light have been offered as demonstrators; thanks to them Azithromycin chromatographic zones were clearly detected.

**Results and discussion.** The proposed method of Azithromycin identification can be used for its detection in wastewater and groundwater after preliminary concentration. Using conventional analytical scales and universal chromatography in thin layers of a sorbent it is possible to identify azithromycin with a water concentration of  $\geq 30 \mu\text{g/ml}$  without complex and expensive equipment, such as HPLC or LC/MS/MS.

**Conclusions.** A preparative method for the detection of antibiotic Azithromycin in wastewater by thin-layer chromatography was developed for possible use in ecotoxicological monitoring. Our proposed method is fast, simple, does not require expensive materials and equipment, and is an extremely versatile analytical method that every laboratory can afford. Therefore, the widespread and popular thin-layer chromatography has the right to be another alternative method for the identification of antibiotics in drinking water and to be used for ecotoxicological monitoring.

#### DETERMINATION OF PSEUDOEPHEDRINE IN THE MATERIALS OF FORENSIC PHARMACEUTICAL CASES

Zineddaine Ayoub, Grynenko V.V., Bevz O.V.

Scientific supervisor: Bevz N.Yu.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

ayoubzineddaine02@gmail.com

**Introduction.** Pseudoephedrine ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ , mwt. 165.23g/mol), is sympathomimetic drug regulated for medical use. This medication is a known nasal decongestant readily obtained over the counter for temporary relief of stuffy nose and sinus pain/pressure caused by infection (such as the common cold, flu) or other breathing illness such as allergies, bronchitis and hay fever. Pseudoephedrine salts are common active pharmaceutical ingredients in numerous cold medications, commonly sold in a fixed-dose combination with additional active ingredients such as acetaminophen, antihistamines, guaifenesin, dextromethorphan and/or ibuprofen.

Either in bulk form or chemical preparations, pseudoephedrine is strictly regulated for use in chemical, medical and pharmaceutical industries. Legitimate use, however, is diverted by drug trafficking organizations which utilize the compound as the main precursor for clandestine drug production, therefore has captured forensic investigation interest. This diversion has contributed to the continual increase in the use and seizures of a pharmaceutical preparation containing ephedrine/pseudoephedrine worldwide. Despite being listed under 1988 United Nations Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and

Psychotropic Substances which enforces strict regulation in import, export, consumer purchase restriction and behind the counter safe-keeping of pseudoephedrine powder or products, illicit diversion of these precursors is extremely difficult to control. The compound is clandestinely isolated and purified from retail goods to improve batch sizes, yield and purity.

Over 65 million tablets were reported to have been seized around the world between to have been seized last 10 years. As a precursor, the compound is highly coveted to produce some amphetamine-type stimulants through reduction and/or oxidation reactions.

**Aim.** Selection of methods for determining pseudoephedrine in materials of forensic pharmaceutical analysis.

**Materials and methods.** Compilation of data from reports on pseudoephedrine analysis methods suitable for forensic pharmaceutical analysis, mathematical calculations and statistical processing of the results.

**Results and discussion.** From a forensic intelligence perspective, investigation on the origin of the precursor used in the manufacturing process is useful to disrupt the diversion of precursors thus may help drug law enforcement authorities obtain other information of strategic relevance.

Several methods were found in the literature for its quantitation such as titrimetry, spectrophotometry, high-performance thin-layer chromatography, gas chromatography, micellar electrokinetic chromatography, liquid chromatography and capillary electrophoresis.

Chromatographic methods of analysis are the most sensitive and often used in forensic pharmaceutical analysis, because due to separation with the right conditions, it is possible to identify a compound in a mixture, or to determine the original part and new substances synthesized from it. Therefore, we considered possible methods of determining pseudoephedrine in the materials of court cases. The thin-layer chromatography method and the liquid chromatography method turned out to be the most accurate and affordable.

According to the United States Pharmacopoeia, the method of liquid chromatography is used for the determination of the pseudoephedrine hydrochloride. For this method, a liquid chromatograph equipped with a 206-nm detector and a 3.0 mm x 15 cm column is used. The flow rate is about 0.6 ml per minute. The mobile phase is a mixture of triethylamine solution and phosphoric acid solution (90:10). Adjust with phosphoric acid to pH 6.8. Pseudoephedrine hydrochloride solution (1 mg/ml) is separated from Allegra D tablet is filtered through 0.22 µm pore syringe filter and inject 50 µl. Retention time of pseudoephedrine hydrochloride is about 1.85 min. Limit of detection of pseudoephedrine is 5.73 µg/ml and limit of quantitation – 17.33 µg/ml.

Concerning the thin layer chromatography method, aluminum TLC plates pre-coated with silica gel 60F<sub>254</sub> are used and methanol : water : ammonia (9:1:0.1, v/v/v) is applied as a mobile phase; scanning of the plates is carried out at 254 nm. Separate stock standard solution of 5.0 mg/mL pseudoephedrine is prepared in water. The same solvent is used for further dilution in order to prepare the working standard solutions with the concentrations of 2.5 mg/mL pseudoephedrine. Limit of detection is 50.73 µg/ml and limit of quantitation – 153.72 µg/ml. Limit of detection of pseudoephedrine in sample is 0.28 µg/ml and limit of quantitation – 0.84 µg/ml.

**Conclusions.** Clandestine operators can readily extract pseudoephedrine from over-the-counter cold medication tablet either by simple direct extraction or more complicated chemical purification techniques to use as a precursor for illicit drugs. Acid-base extraction can produce a precursor of considerably high purity when compared to pure standards which would make source determination for forensic intelligence challenging. Therefore, the introduction of chromatographic methods for the determination of pseudoephedrine in case materials will allow the identification of pseudoephedrine and products that were obtained illegally.

**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**

Аюб ЗИНЕДДАИНЕ

1. Тема квалификационной работы: «Подбор методик определения псевдоэфедрина для задач фармацевтического анализа», руководитель квалификационной работы: Наталия БЕВЗ, к.фарм.н., доцент.

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

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

3. Исходные данные к квалификационной работе. Изучить особенности медицинского и фармацевтического применения псевдоэфедрина, природные источники получения и методы синтеза. Обобщить научные источники литературы по существующим методам идентификации и количественного определения псевдоэфедрина, описанным в ведущих фармакопеях мира.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать). На основании изученных методик анализа псевдоэфедрина, выбрать наиболее часто используемые для контроля качества. Подобрать оптимальные методики идентификации и количественного определения, рассчитать их себестоимость и экологичность.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):  
таблиц – 5, рисунков – 7.

---

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Наталия БЕВЗ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	31.08.2022	31.08.2022
2	Наталия БЕВЗ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	26.09.2022	26.09.2022
3	Наталия БЕВЗ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	26.12.2022	26.12.2022

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

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Обобщение данных научной литературы по фармакологической активности и применения в медицинской практике псевдоэфедрина	Ноябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
2	Провести анализ фармацевтического рынка о наличии препаратов с псевдоэфедрином	Декабрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
3	Выбрать наиболее часто используемые в анализе методики контроля качества псевдоэфедрина	Январь – февраль 2023 г.	<b>выполнено</b>
4	Рассчитать себестоимость и экологичность выбранных методик анализа псевдоэфедрина	Февраль – март 2023 г.	<b>выполнено</b>
5	Оформление и подача квалификационной работы в Экзаменационную комиссию	Март – апрель 2023 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Аюб ЗИНЕДДАИНЕ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Наталия БЕВЗ

**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
<b>• по кафедрі фармацевтичної хімії</b>			
Зінєддаіне Аюб	Підбір методик визначення псевдоефедрину для завдань фармацевтичного аналізу	Selection of pseudoephedrine determination methods for pharmaceutical analysis tasks	доц. Бевз Н.Ю.
			доц. Подольський І.М.

Підстава: подання декана, угода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



## **ВИСНОВОК**

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

№ 112793 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Зінеддаіне Аюб, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Підбір методик визначення псевдоефедрину для завдань фармацевтичного аналізу / Selection of pseudoephedrine determination methods for pharmaceutical analysis tasks», 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%**

**27%**

## ОТЗЫВ

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

**Аюба ЗИНЕДДАИНЕ**

**на тему: «Подбор методик определения псевдоэфедрина для задач фармацевтического анализа»**

**Актуальность темы.** Препараты, выделенные первоначально из растительного сырья, приобретают все большую популярность не только из-за особенностей фармакологического применения, но и как субстраты для получения лекарственных средств. Псевдоэфедрин, выделенный впервые из эфедры, влияет на центральную нервную систему, вызывает у пациентов чувство возбуждения и стимуляции и злоупотребление которым приводит к высокому риску привыканию.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** При выполнении квалификационной работы на основании рассчитанных экономической и экологической целесообразности, выбраны оптимальные методики идентификации и количественного определения псевдоэфедрина для дальнейшего использования в фармацевтическом и судебно-фармацевтическом анализе и обнаружении фальсификата.

**Оценка работы.** Работа выполнена на высоком научном уровне, с использованием современного оборудования, применяемого в фармации. Материал представлен последовательно и логично, выводы обоснованы и соответствуют целям и задачам исследования.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Работа отвечает всем требованиям, которые предъявляются к квалификационным работам и может быть представлена в Экзаменационную комиссию для рассмотрения.

Научный руководитель  
«07» апреля 2023 г.

Наталия БЕВЗ

## РЕЦЕНЗИЯ

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

Аюба ЗИНЕДДАИНЕ

на тему: «Подбор методик определения псевдоэфедрина для задач фармацевтического анализа»

**Актуальность темы.** Псевдоэфедрин – правообращающий изомер эфедрина, препарат для лечения симптомов простуды и гриппа, синусита, астмы и бронхита. Вещество принимают также как средство для снижения аппетита, для устранения сонливости и усталости, для улучшения концентрации внимания и как допинг. Субстанция используется как субстрат при производстве таких препаратов как амфетамин и метамфетамин.

**Теоретический уровень работы.** В работе для экономической и экологической сравнительной характеристики использованы современные методы анализа. Такие как тонкослойная хроматография, жидкостная хроматография и ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием.

**Предложения автора по теме исследования.** Полученные в результате работы расчеты себестоимости и экологичности методик могут быть использованы для обоснования выбора методик определения псевдоэфедрина при проведении как фармацевтического, так и судебно-фармацевтического анализа материалов дел.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Представленные в работе результаты исследований могут использоваться для включения в методики контроля качества псевдоэфедрина не только для выбора методик контроля качества псевдоэфедрина, но и для быстрого обнаружения фальсификатов.

**Недостатки работы.** По тексту встречаются ошибки, неудачные выражения, не влияющие на общую положительную оценку работы.

**Общий вывод и оценка работы.** Работа актуальна, имеет элементы научной новизны и практического значения, отвечает всем требованиям и может быть представлена к рассмотрению в Экзаменационной комиссии.

Рецензент \_\_\_\_\_

доцент Илья ПОДОЛЬСКИЙ

«14» 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 Аюб ЗИНЕДДАИНЕ, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Підбір методик визначення псевдоефедрину для задач фармацевтичного аналізу», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Наталія БЕВЗ.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Аюб ЗИНЕДДАИНЕ до офіційного захисту в ЕК.

**Голова**

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.

\_\_\_\_\_ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ  
(підпис)

**Секретар**

канд. фарм. наук, доц.

\_\_\_\_\_ Олена КОЛІСНИК

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Направляється здобувач вищої освіти Аюб ЗИНЕДДАИНЕ до захисту кваліфікаційної роботи  
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я  
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація  
освітньою програмою Фармація  
на тему: «Підбір методик визначення псевдоефедрину для задач фармацевтичного аналізу».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Аюб ЗИНЕДДАИНЕ за результатами проведеної роботи проявив себе як підготовлений фахівець. Виконав поставлені завдання досліджень на достатньому науковому рівні, що дозволило досягти у повному обсязі мету досліджень. Робота оформлена у відповідності до діючих вимог, тому може бути представлена до розгляду в Екзаменаційну комісію.

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія БЕВЗ

«07» квітня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аюб ЗИНЕДДАИНЕ 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

\_\_\_\_\_ //