

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра фармацевтической химии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ИССЛЕДОВАНИЯ
АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ В
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм18(4,10д)и-04
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Маруан СУРУР

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

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

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена характеристике и теоретическому обоснованию методов контроля качества ингредиентов (парацетамола, ибупрофена, кофеина), входящих в состав капсул аптечного изготовления.

Квалификационная работа состоит из вступления, четырех разделов, выводов, списка использованных источников литературы из 38 наименований. Работа изложена на 43 страницах текста, содержит 4 рисунка.

Ключевые слова: капсулы, парацетамол, ибупрофен, кофеин, методы контроля качества.

ANNOTATION

The work is devoted to the development and theoretical ground of methods for quality control of ingredients (paracetamol, ibuprofen, caffeine), which are part of capsules of extemporaneous production.

Qualification work consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references from 38 titles. The work is presented on 43 pages of text, contains 4 pictures.

Key words: capsules, paracetamol, ibuprofen, caffeine, methods of quality control.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	5
Раздел I. Нестероидные противовоспалительные средства, их свойства, применение в медицинской практике (Обзор литературы)	8
1.1. Общая характеристика нестероидных противовоспалительных лекарственных средств	8
1.2. Классификация нестероидных противовоспалительных лекарственных средств	9
1.3. Механизм действия нестероидных противовоспалительных лекарственных средств	10
Выводы к разделу I	11
Раздел II. Физико-химические свойства, методы анализа парацетамола, ибупрофена и кофеина (Обзор литературы)	12
2.1. Физико-химические свойства парацетамола, ибупрофена и кофеина	12
2.2. Методы идентификации парацетамола, ибупрофена и кофеина	17
2.3. Методы количественного определения парацетамола, ибупрофена и кофеина	22
Выводы к разделу II	25
Раздел III. Материалы и методы	27
Раздел IV. Разработка методик и теоретическое обоснование контроля качества парацетамола, ибупрофена и кофеина в совместном присутствии в капсулах аптечного изготовления	30
4.1. Определение однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства	31

4.2. Теоретическое обоснование и разработка методик идентификации активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул	32
4.2.1. Идентификация парацетамола	32
4.2.2. Идентификация ибупрофена	33
4.2.3. Идентификация кофеина	34
4.3. Теоретическое обоснование и разработка методик количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул	35
4.3.1. Количественное определение парацетамола	36
4.3.2. Количественное определение ибупрофена	38
4.3.3. Количественное определение кофеина	40
Выводы к разделу IV	42
Общие выводы	43
Литература	44
Приложение	48

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – одна из наиболее часто используемых в медицинской практике групп лекарственных веществ. Они проявляют противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Сочетание таких видов фармакологического действия, комплексное влияние на процесс воспаления, широкий спектр показаний делают НПВС одной из наиболее востребованных в медицинской практике групп лекарственных веществ. В медицинской практике для лечения воспалительных процессов в зависимости от характера боли, силы болевого синдрома, а так же влияния различных факторов на течение заболевания применяются множество нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. К ним относятся натрия диклофенак, ибупрофен, кислота ацетилсалициловая, индометацин, нимесулид и другие лекарственные средства. НПВС применяются для лечения воспалительных заболеваний разной этиологии в виде индивидуальных лекарственных средств, так и в виде комбинированных лекарственных препаратов. В аптеках представлен большой ассортимент различных противовоспалительных промышленного производства.

В последнее время во многих странах все большее распространение получили лекарственные средства аптечного изготовления. Приготовление экстемпоральных лекарственных средств позволяет комбинировать активные фармацевтические ингредиенты в различном сочетании и дозировке с учетом состояния пациентов и характера течения заболевания. При приготовлении многокомпонентных экстемпоральных лекарственных форм необходимо учитывать все свойства веществ, входящих в состав прописи для предотвращения возможного взаимодействия между собой и влияние на фармакологическое действие.

Создание новых лекарственных средств промышленного и экстемпорального производства требуют разработки новых современных методов

контроля качества. Актуальным также является вопрос разработки и усовершенствования методик контроля качества активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав многокомпонентных лекарственных форм экстемпорального изготовления. Предлагаемые методики должны быть точными, воспроизводимыми, не требовать использования большого количества лекарственных веществ для проведения исследований.

Для исследования нами выбраны капсулы «Ибупрофен КОМБИ», в состав которых входят ибупрофен, парацетамол и кофеин.

Ибупрофен относится к нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам. Проявляет выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Парацетамол относится к группе ненаркотических анальгетиков. Парацетамол широко применяется во многих странах как антипиретик и анальгетик, но при этом проявляет очень слабое противовоспалительное действие.

Для усиления анальгетического эффекта ибупрофена и парацетамола в лекарственные формы добавляют кофеин, который является стимулятором центральной нервной системы, повышает умственную деятельность и работоспособность организма, умеренная диуретическая активность приводит к противоотечному действию.

Цель исследования. Изучить возможные методы идентификации и методы количественного определения ибупрофена, парацетамола и кофеина. Предложить и теоретически обосновать методики идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул экстемпорального изготовления.

Задачи исследования:

- собрать и обобщить данные литературы о физико-химических свойствах, методах идентификации и количественного определения, применении в медицинской практике ибупрофена, парацетамола и кофеина;

- изучить и предложить методики идентификации действующих веществ, входящих в состав капсул экстенпорального производства: ибупрофена, парацетамола, кофеина;
- изучить и теоретически обосновать методики количественного определения активных фармацевтических ингредиентов в совместном присутствии, входящих в состав капсул.

Предмет исследования. Предложить и теоретически обосновать методики контроля качества действующих веществ, входящих в состав капсул экстенпорального производства: ибупрофена, парацетамола, кофеина.

Объект исследования – лекарственная форма производства ООО «Леда» (Украина, г. Харьков) капсулы «Ибупрофен КОМБЕ» № 10

Методы исследования. Для контроля качества активных фармацевтических ингредиентов в изучаемой многокомпонентной лекарственной форме предлагается применить химические и физико-химические методы исследования.

Практическое значение полученных результатов. Предложенные методики могут быть использованы для исследования многокомпонентных лекарственных форм, содержащих нестероидные противовоспалительные вещества.

Научная новизна: Предложены методики исследования активных фармацевтических ингредиентов в совместном присутствии в капсулах, содержащих ибупрофен, парацетамол и кофеин.

Структура работы. Квалификационная работа состоит из вступления, четырех разделов, выводов, списка использованных источников литературы из 38 наименований. Работа изложена на 43 страницах текста, содержит 4 рисунка.

РАЗДЕЛ I

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ИХ СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (Обзор литературы)

1.1. Общая характеристика нестероидных противовоспалительных лекарственных средств

Нестероидные противовоспалительные средства – это группа лекарственных веществ различной химической структуры, проявляющие противовоспалительную, анальгезирующую и жаропонижающую активность. Они отличаются от стероидных противовоспалительных средств отсутствием стероидной структуры, не относятся к наркотическим анальгетикам и, соответственно не вызывают привыкания. Комплексное действие на организм, сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия, широкий спектр показаний делают группу нестероидных противовоспалительных средств одной из самых популярных. По утверждению авторов [1] по потреблению населением нестероидные противовоспалительные средства занимают одно из ведущих мест. По данным [1,2,3] ежегодно во всем мире более 30 млн. пациентов вынуждены длительное время принимать НПВС. Во многих странах мира препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов отпускают без рецепта. Часто НПВС применяют для снятия болевого синдрома различного происхождения. И, как показывает международный опыт, препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств занимают лидирующее место среди препаратов, которые используются для самолечения [1]. Основным эффектом НПВС является способность влиять на воспалительный процесс различной этиологии по силе приближающийся к силе противовоспалительной активности лекарственных средств стероидной структуры.

Воспалительные заболевания часто сопровождаются болевыми ощущениями и повышением температуры и являются следствием целого ряда процессов, происходящих в организме под влиянием травм, инфекций, нарушений функции внутренних органов и т.д. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства применяются для лечения различных воспалительных заболеваний: ревматоидного артрита, невралгий, различных видов боли (послеоперационной, травматической, зубной, головной и др.), инфекционных и простудных заболеваний, сопровождающихся повышением температуры.

1.2. Классификация нестероидных противовоспалительных лекарственных средств

Все нестероидные противовоспалительные лекарственные средства можно разделить на группы по химической структуре:

1. Производные салициловой кислоты. К этой группе относятся: натрия салицилат, салициламид, кислота ацетилсалициловая, метилсалицилат.

Производные салициловой кислоты являются первыми препаратами с противовоспалительной активностью и не имеющие стероидного строения. Их действие объединяет противовоспалительную, жаропонижающую и болеутоляющую активность с преобладанием противовоспалительной активности. Салициловая кислота проявляет сильное кератолитическое и раздражающее действие. Поэтому кислоту салициловую применяют только наружно. Для перорального применения используют ее производные – соли, амиды, сложные эфиры.

2. Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот: натрия диклофенак, ибупрофен, кетопрофен.

3. Производные индолуксусной кислоты: индометацин.

4. Производные *o*-аминобензойной (антраниловой) кислоты: кислота мефенаминовая.

5. Производные бензотиазина: пироксикам, мелоксикам.

5. Коксибы: целекоксиб, рофекоксиб.

6. Комбинированные и другие препараты: нимесулид, реопирин, диклокаин.

1.3. Механизм действия нестероидных противовоспалительных лекарственных средств

Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств заключается в угнетении активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Циклооксигеназа является основным ферментом метаболизма арахидоновой кислоты, принимающей участие в синтезе простагландинов. Известно, что фермент циклооксигеназа существует в виде двух изоформ – ЦОГ -1 и ЦОГ-2 [4,5,6,7,8,9]. Функции этих двух изоформ ЦОГ разные. Роль ЦОГ-1 заключается в регулировании синтеза простагландинов в нормальных физиологических условиях. Такие простагландины защищают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, регулируют почечное кровообращение, влияют на функции тромбоцитов. Второй фермент ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов, вызывающих процесс воспаления. В нормальном состоянии в организме нет фермента ЦОГ-2, он образуется в результате действия определенных факторов, вызывающих воспалительную реакцию. Терапевтический эффект НПВС обусловлен блокированием активности ЦОГ-2. Способность большинства лекарственных веществ этой группы блокировать ЦОГ-1 приводит к появлению побочных эффектов: язвеноподобное действие, аллергические реакции, кровотечения, нарушение функции почек, гепатотоксичный эффект и т.д. [4,5,6]

В зависимости от характера блокирования ЦОГ все нестероидные противовоспалительные средства можно разделить на селективные ингибиторы ЦОГ-1 (кислота ацетилсалициловая в небольших дозах) и неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство НПВС – ибупрофен, натрия диклофенак, индометацин и др.). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 лучше переносятся пациентами и имеют меньше побочных эффектов. К ним можно отнести нимесулид, мелоксикам. Существует группа высокоэффективных или специфических ингибиторов ЦОГ-2, к которым относят коксибы (целекоксиб, рофекоксиб и

др.). В отличие от большинства НПВС, коксибы не влияют на синтез тех простагландинов, которые отвечают за физиологические процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, влияют на функции тромбоцитов. Они снижают активность медиаторов воспаления: простагландинов, брадикина, серотонина, гистамина. Это приводит к уменьшению проницаемости стенок сосудов. Угнетение окислительного фосфорилирования приводит к нарушению синтеза гликозамиогликанов, что тормозит процессы пролиферации клеток [1,7,8,9,10].

Большинство НПВС хорошо всасываются из желудка или кишечника, связываются с белками более чем на 95%. Процесс биотрансформации происходит в печени (в основном, окисление и конъюгация) и в виде неактивных метаболитов выводятся из организма с мочой и некоторых случаях с желчью. При некоторых патологических состояниях может наблюдаться процесс аккумуляции НПВС даже при нормальном дозировании [1,7,8,9,10].

Выводы к разделу I

1. Изучены и обобщены данные литературы по нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам.
2. Данные литературных источников свидетельствуют о широком применении нестероидных противовоспалительных средств в медицинской практике.

РАЗДЕЛ II

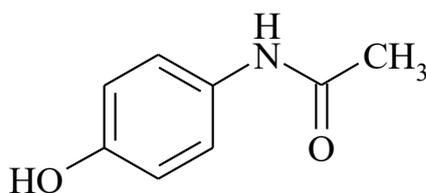
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, МЕТОДЫ АНАЛИЗА ПАРАЦЕТАМОЛА, ИБУПРОФЕНА И КОФЕИНА

(Обзор литературы)

2.1 Физико-химические свойства парацетамола, ибупрофена и кофеина

Парацетамол (Paracetamolum)

Paracetamol*



N-(4- Гидроксифенил)ацетамид

По внешнему виду согласно Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) и Европейской фармакопеи (ЕС) парацетамол представляет собой белый или почти белого цвета кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде R, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире. Благодаря наличию фенольного гидроксила парацетамол растворяется в растворах щелочных металлов [11,12].

Температура плавления парацетамола - от 168⁰С до 172⁰С [11,12,13,14,15].

Парацетамол - вещество, содержащее в своей молекуле хромофоры (ароматическая структура), способный к избирательному поглощению в ультрафиолетовой области спектра и имеет характерный спектр поглощения. УФ-спектр поглощения раствора парацетамола в разных растворителях (в спирте и в присутствии кислоты хлористоводородной) характеризуется нали-

чем максимума при длине волны 249 нм, удельный показатель поглощения в максимуме составляет 860 – 980 [11,12,16,17,18,19,20]. (Рис. 1.1).

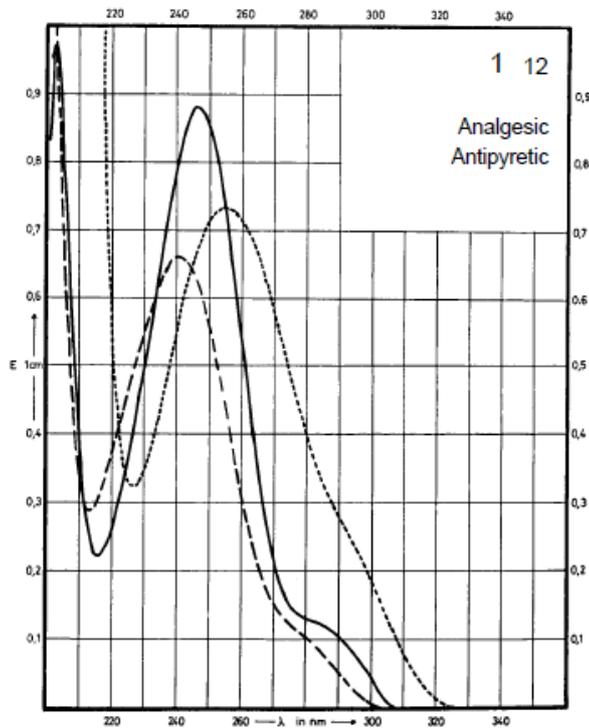


Рис. 1.1 УФ-спектр поглощения парацетамола

Согласно ГФУ [11] для первой идентификации большинства органических лекарственных веществ рекомендуется применять ИК-спектроскопию.

Государственной фармакопее Украины рекомендует сравнивать ИК-спектр поглощения исследуемого лекарственного средства с ИК-спектром поглощения фармакопейного стандартного образца (ФСО) или с эталонным спектром. Для парацетамола ГФУ рекомендует сравнивать ИК-спектр поглощения исследуемого парацетамола с ИК-спектром поглощения ФСО парацетамола. Сравнимые спектры должны полностью совпадать [6].

Характеристические полосы должны наблюдаться при 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 см^{-1} [11,12,18,19,21]. (Рис. 1.2)

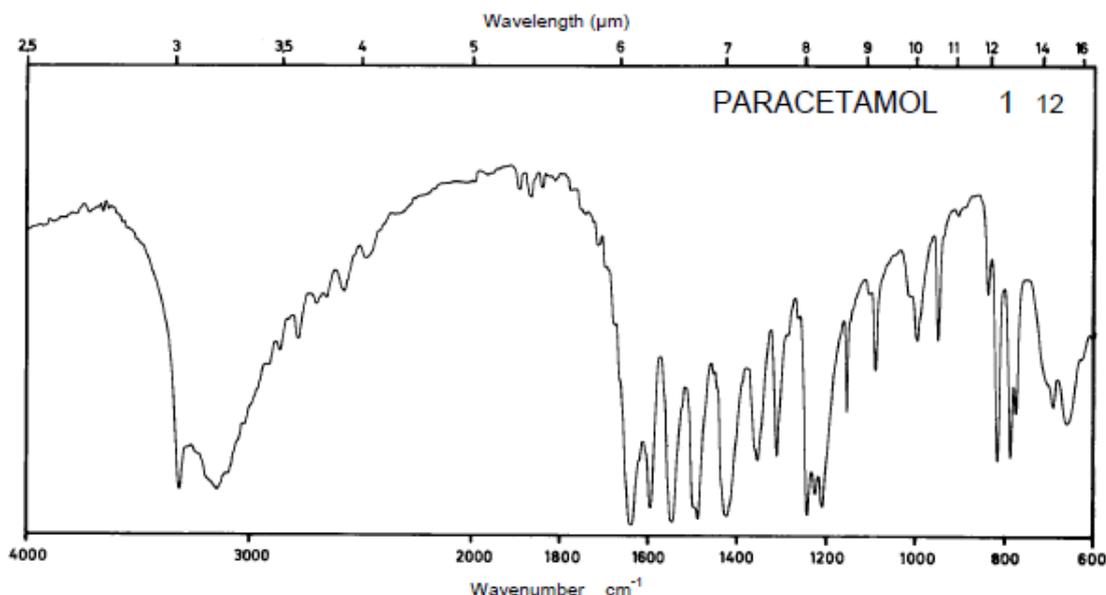
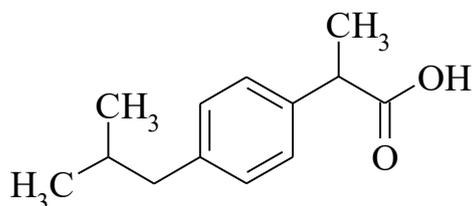


Рис. 1.2 ИК-спектр поглощения парацетамола

Для исследования парацетамола также рекомендован метод ТСХ. Для этого готовят раствор парацетамола в метаноле и раствор сравнения, которые наносят на хроматографическую пластинку с тонким слоем силикагеля. В качестве подвижной фазы используют систему метиленхлорид – метанол 4:1. Хроматографическую пластину проявляют раствором железа (III) хлорида. Основное пятно на хроматограмме должно быть на одном уровне пятна раствора сравнения и соответствовать ему по размеру и окраске. Также рассчитывают R_f испытуемого раствора и сравнивают с R_f стандартного раствора [11,12,19].

Ибупрофен (Ibuprofenum)



(2*RS*)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота

Ибупрофен представляет собой белый или почти белого цвета кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. В воде практически нераство-

рим, легко растворим в ацетоне, метаноле и метиленхлориде. Наличие свободной карбоксильной группы обуславливает возможность ибупрофена растворяться в растворах карбонатов и гидроксидов щелочных металлов [11]. Температура плавления ибупрофена составляет 75-78°C [11].

Наличие ароматической структуры позволяет рекомендовать УФ-спектроскопию для идентификации ибупрофена. Ибупрофен имеет характерный спектр поглощения в УФ-области с максимумами поглощения при длине волны 264 нм и 275 нм, а также характерно наличие плеча при 258 нм. Для исследования растворяют ибупрофен в растворе натрия гидроксида (4 г/л). Согласно ГФУ соотношение оптических плотностей (A) должно быть:

A_{264} / A_{258} – от 1,20 до 1,30; A_{275} / A_{258} – от 1,00 до 1,10 [11,12]. (Рис. 1.3)

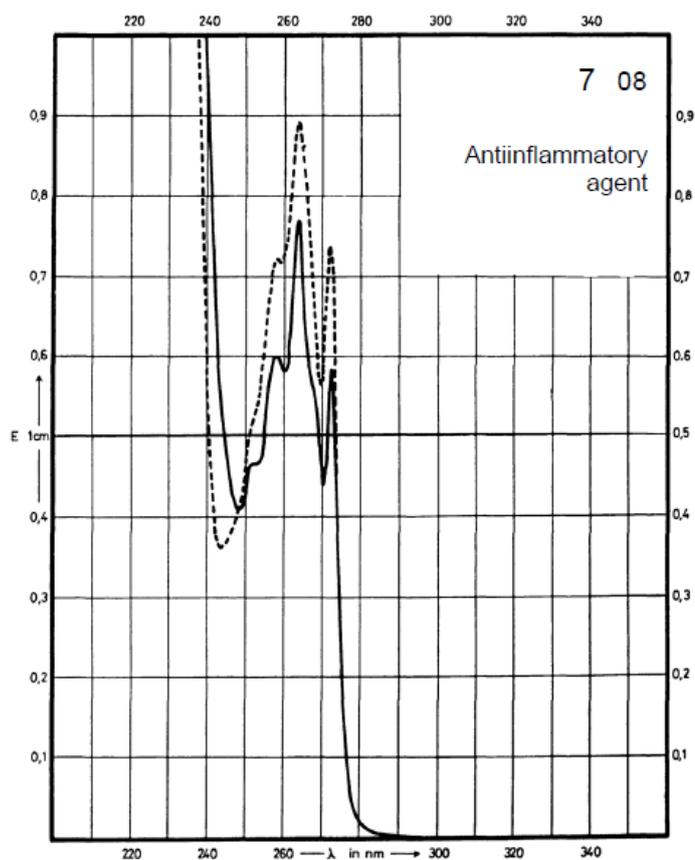


Рис. 1.3 УФ-спектр поглощения ибупрофена

ИК- спектр поглощения ибупрофена должен соответствовать ИК- спектру поглощения фармакопейного стандартного образца ибупрофена. Все характеристические полосы должны наблюдаться при определенной длине волны : 1721, 1232, 779, 1185, 870 cm^{-1} (в KBr) [11,12,18,19,21]. (Рис. 1.4)

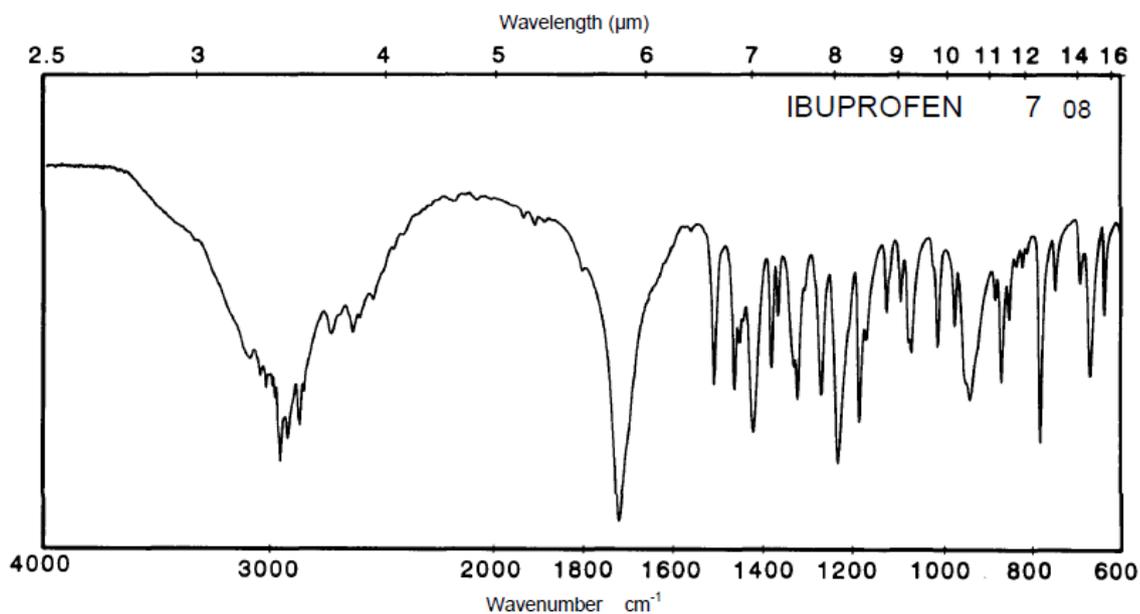
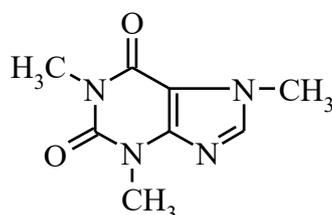


Рис. 1.4 ИК-спектр поглощения ибупрофена

Для исследования ибупрофена рекомендуется метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). Раствор ибупрофена в метиленхлориде наносится на пластину с тонким слоем силикагеля и параллельно наносится раствор сравнения. В качестве подвижной фазы используется система кислота уксусная безводная *P* - этилацетат *P* – гексан *P* (5:24:71). Хроматографическую пластину после высушивания обрабатывают раствором калия перманганата в кислоте серной разведенной *P* и просматривают в УФ-свете [11,12].

Кофеїн (Coffeinum)

Caffeine



1,3,7 – Триметил - -3,7 – дигидро – 1*H* – пурин – 2,6 - дион

Кофеин представляет собой белый или почти белого цвета кристаллический порошок или белые шелковистые игольчатые кристаллы. Кофеин умеренно растворяется в воде *P*, легко растворим в кипящей воде *P*, мало растворим в спирте этиловом (96 %) и, в отличие от теофиллина и теобромона, легко растворим в хлороформе [11,12].

Температура плавления кофеина от 234°C до 239°C [11].

УФ- спектр поглощения имеет максимум поглощения при 273 нм.

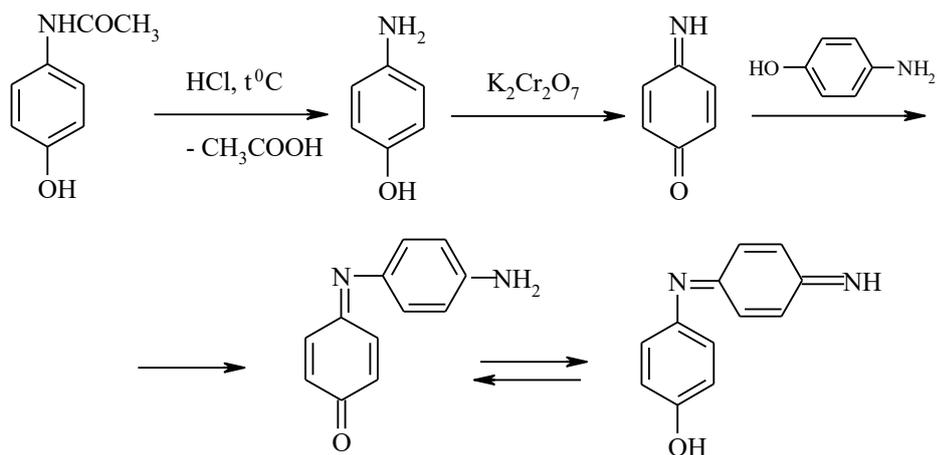
Согласно ГФУ ИК-спектр поглощения кофеина должен соответствовать ИК-спектру поглощения фармакопейного стандартного образца кофеина. Характеристические полосы должны наблюдаться при 1695, 1658, 745 см⁻¹ (в дисках KBr) [11,12,18,19,21].

2.2 Методы идентификации парацетамола, ибупрофена и кофеина

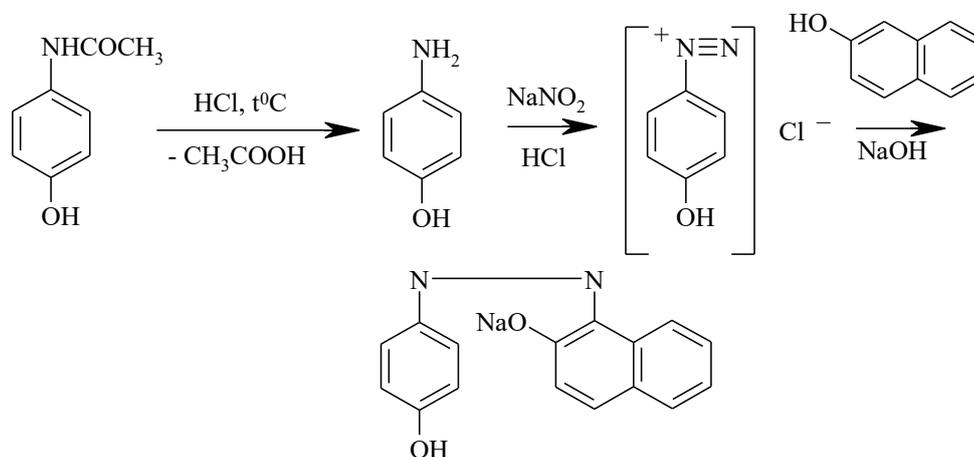
Парацетамол относится к ароматическим аминам и является ацетилированным производным *n*-аминофенола. Кроме физико-химических методов для идентификации парацетамола можно предложить целый ряд различных химических реакций.

В результате кислотного гидролиза парацетамола образуется *n*-аминофенол и уксусная кислота.

n-Аминофенол, образующийся в процессе гидролиза парацетамола, идентифицируют реакцией образования индофенола при взаимодействии с раствором калия дихромата. В результате такого взаимодействия образуется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное. Образование индофенолового красителя фиолетового цвета, не переходящее в красный, является отличительной реакцией парацетамола от фенаcetина. В настоящее время фенацетин из-за наличия токсичной примеси в медицинской практике не применяется [11,13,15,17]:

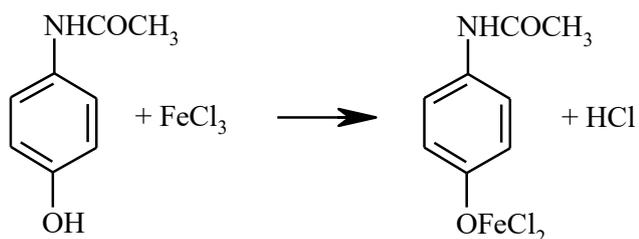


Наличие в *p*-аминофеноле первичной ароматической аминогруппы подтверждают реакцией образования азокрасителя красного цвета:

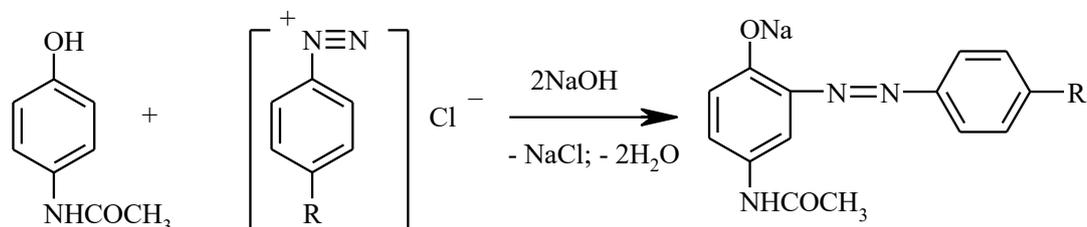


Таким образом, наличие в парацетамоле аминогруппы, ацелированной остатком уксусной кислоты, можно подтвердить только после кислотного гидролиза [13,15,17].

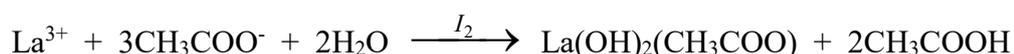
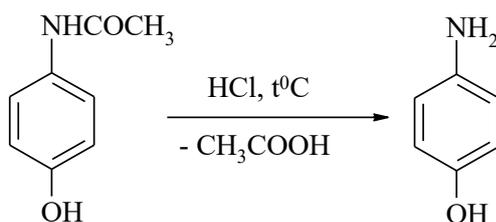
Парацетамол содержит в своей структуре фенольный гидроксил, который можно подтвердить реакцией с раствором железа (III) хлорида. Реакция основана на образовании комплексной соли сине-фиолетового цвета [13,15,17]:



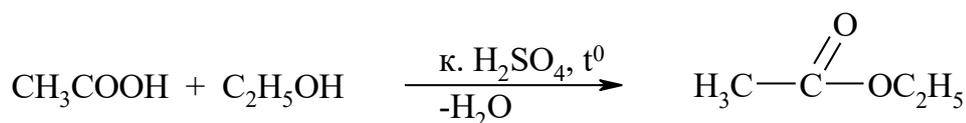
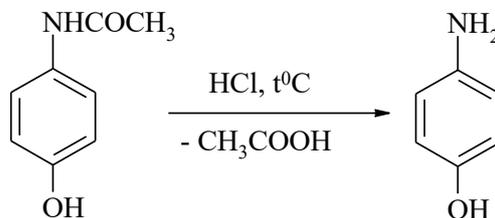
Все вещества, содержащие фенольный гидроксил, могут реагировать (при наличии свободного *o*- или *p*- положения) с солями диазония в присутствии натрия гидроксида с образованием азокрасителя красного цвета. [11,13,15,16,17]:



Наличие остатка уксусной кислоты в молекуле парацетамола также подтверждают после кислотного гидролиза либо по характерному запаху, либо реакцией с раствором лантана нитрата в присутствии йода и раствора аммиака при нагревании по образованию синего окрашивания [11,12,13,17]:



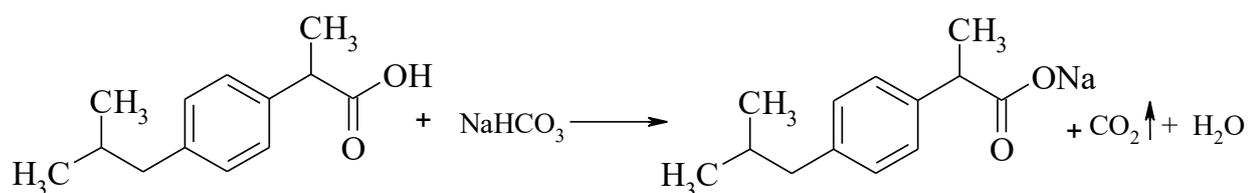
Уксусную кислоту можно обнаружить реакцией образования этилацетата при взаимодействии с этанолом в присутствии кислоты серной концентрированной. Этилацетат имеет характерный фруктовый запах:



Известно, что при взаимодействии парацетамола с реактивом Марки образуется буро-красное окрашивание [15].

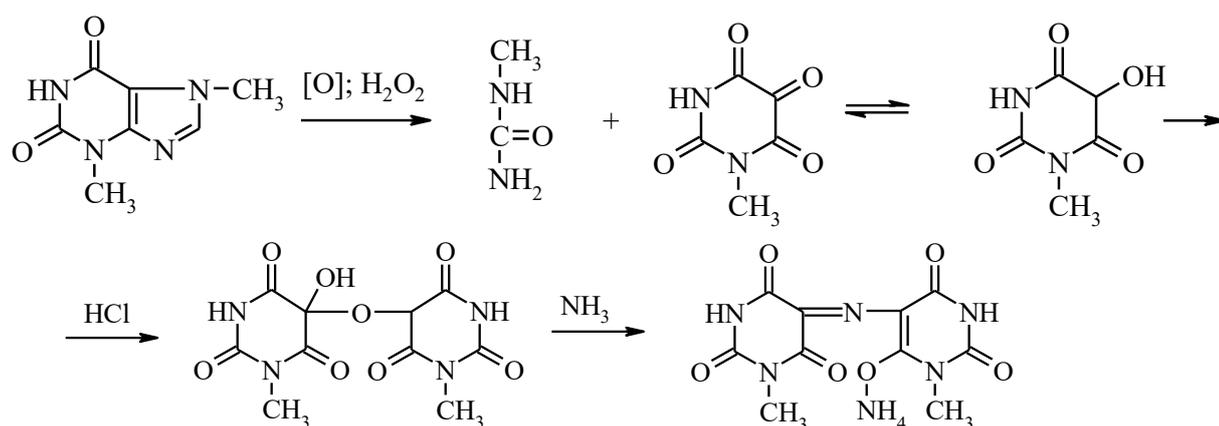
Ибупрофен относится к производным фенилпропановой кислоты. Для идентификации [11,12] рекомендуют физические и физико-химические методы: температура плавления, УФ-, ИК-спектроскопию и метод тонкослойной хроматографии.

Наличие свободной карбоксильной группы в молекуле ибупрофена можно подтвердить реакцией с раствором натрия гидрокарбоната по выделению пузырьков газа:

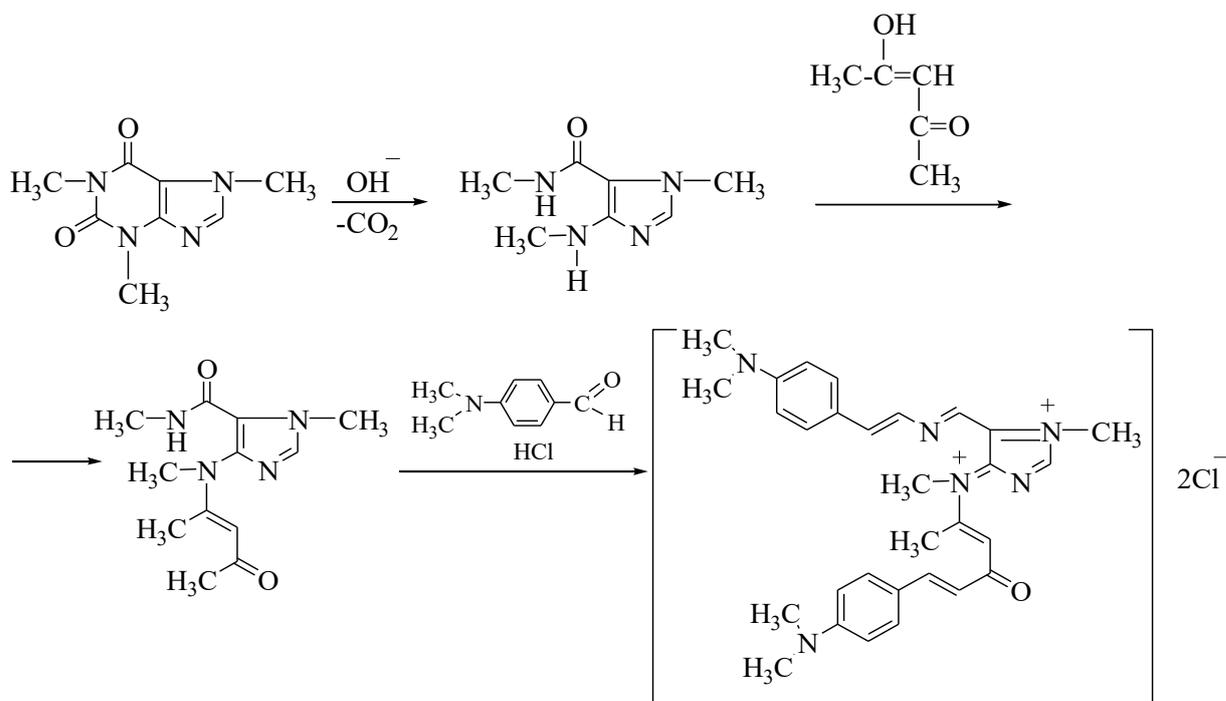


Предполагается, что благодаря наличию свободной карбоксильной группы в структуре ибупрофена, возможно образование комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

Кофеин относится к алкалоидам пуринового ряда. В качестве групповой реакции [11,12] для кофеина и других алкалоидов пуринового ряда рекомендует реакцию на ксантины или ее еще называют мурексидной пробой. К исследуемой субстанции прибавляют окислители и упаривают досуха на водяной бане. В качестве окислителей могут быть использованы водорода пероксид концентрированный, бромная вода, кислота азотная концентрированная. Затем прибавляют несколько капель раствора аммиака до образования пурпурно-красного окрашивания [11,13,15,17]:

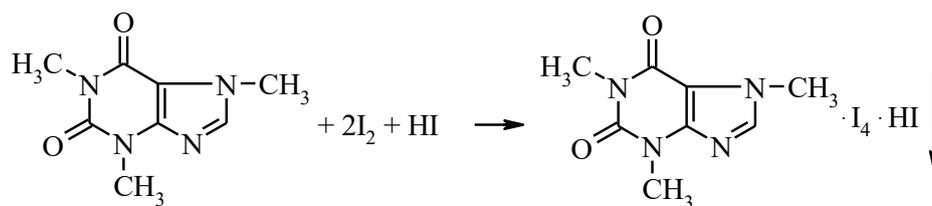


Кофеин также идентифицируют реакцией с ацетилацетоном и диметиламинобензальдегидом при нагревании в присутствии натрия гидроксида, а после охлаждения повторного нагревания с кислотой хлороводородной и после прибавления воды образуется интенсивное синее окрашивание: [11,12,13,15,18].



Наличие в структуре кофеина третичных атомов азота позволяет идентифицировать его с использованием общеалкалоидных реактивов.

При взаимодействии кофеина с раствором калия йодида йодированным в присутствии кислоты хлороводородной разведенной образуется коричневый осадок, растворимый в присутствии раствора натрия гидроксида [11,12,13,15,17]:

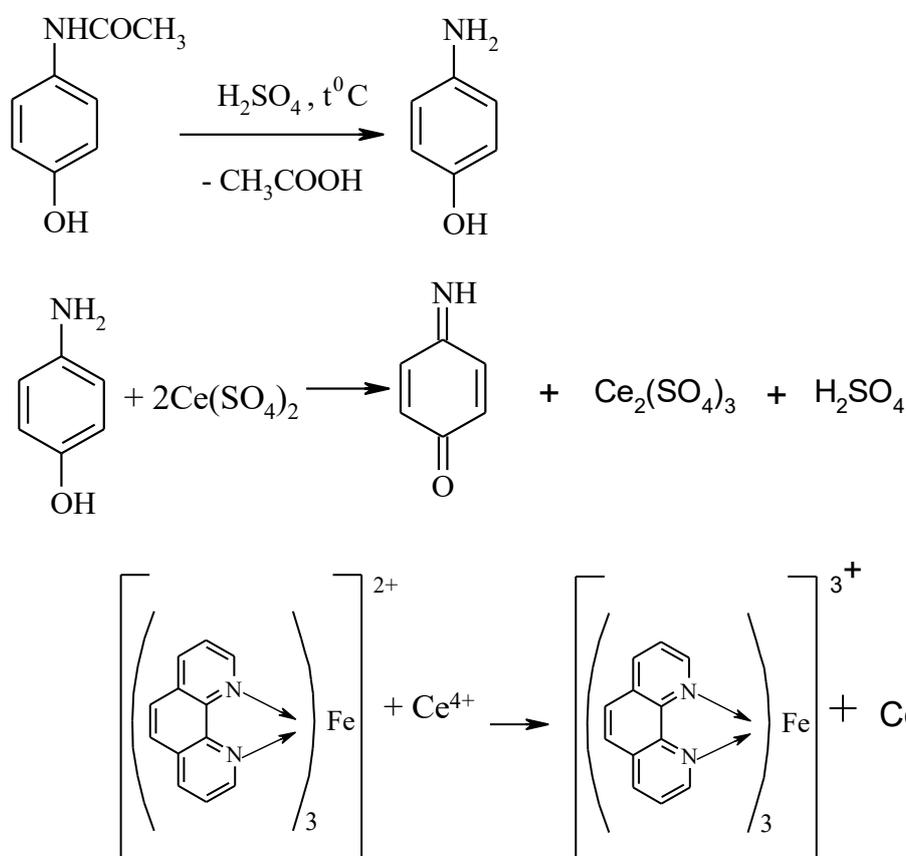


Фармакопейным реактивом [11,22] на алкалоиды является раствор калия йодвисмутата, с которым кофеин, как и большинство алкалоидов, образует оранжево-красный осадок.

Для идентификации кофеина может быть использован 0,1% раствор танина. В результате взаимодействия образуется белый осадок таната кофеина, который растворяется в избытке раствора танина [13,15].

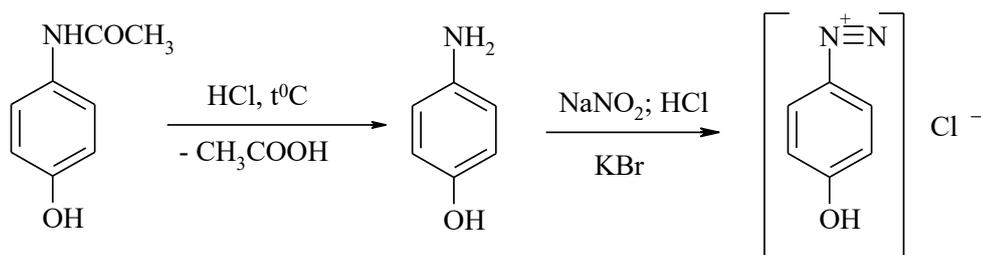
2.3 Методы количественного определения парацетамола, ибупрофена и кофеина

Количественное содержание парацетамола определяют окислительно-восстановительными методами, которые основаны на восстановительных свойствах *p*-аминофенола, окисляющегося до хинонимина. Согласно ГФУ и некоторых фармакопей [11,12,18,19] количественное определение парацетамола проводят методом цериметрии после кислотного гидролиза. Предлагается метод прямого титрования с параллельным проведением контрольного опыта в присутствии индикатора – ферроина. Титрованным раствором в методе цериметрии используют раствор церия(IV) сульфата:



Количественное содержание парацетамола может быть определено методом нитритометрии. Метод основан на образовании *p*-аминофенола после

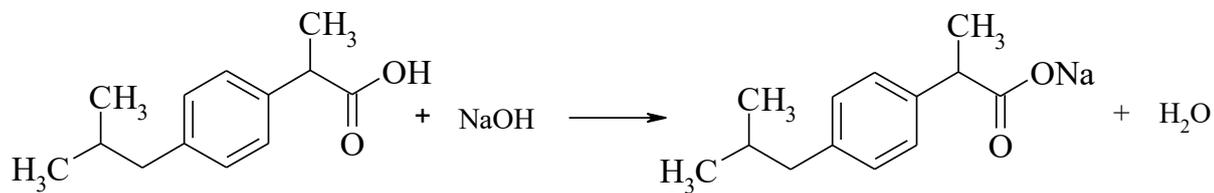
кислотного гидролиза парацетамола. *p*-Аминофенол, содержащий первичную ароматическую аминогруппу, вступает в реакцию с титрованным раствором натрия нитрита в присутствии избытка кислоты хлороводородной и калия бромида с образованием соли диазония. Калия бромид выполняет роль катализатора реакции диазотирования [11,12,13,15,17]. ГФУ приводит методику и условия метода «определения аминного азота в соединениях, содержащих первичную аминогруппу» [22]:



Автор [15] приводит для количественного определения парацетамола метод алкалометрии в неводной среде. Растворителем в этом методе служит безводный ацетон, титрантом – раствор калия гидроксида в изопропанол. Конечную точку титрования устанавливают потенциометрически.

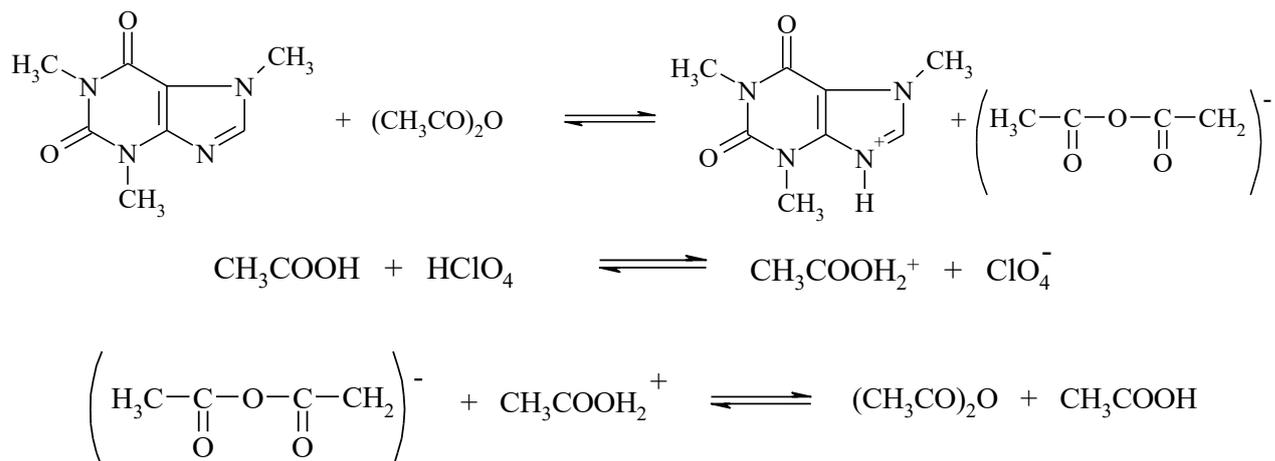
Для количественного определения парацетамола широко применяются различные физико-химические методы. Для твердых лекарственных форм, содержащих парацетамол, предлагается метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой области спектра [23,24]. спектрофотометрическое исследование проводят при длине волны 257 нм (в присутствии 0,1 М раствора натрия гидроксида) и 244 нм (в присутствии метанола). Для количественного определения парацетамола в смесях предлагается метод спектрофотометрии в видимой области спектра (при длине волны 820 нм), который основан на образовании молибденовой сини с молибдатом аммония или 18-молибденово-2-фосфатным реактивом [25]. Содержание парацетамола в таблетках и капсулах определяют методом жидкостной хроматографии [19,26]. Авторы [27,28] предлагают спектрофлуориметрический и амперометрический методы для количественного определения парацетамола.

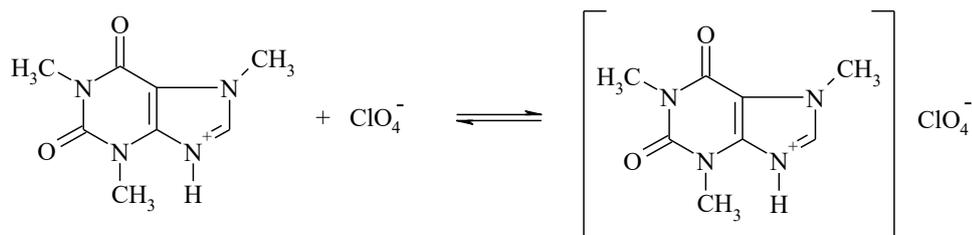
Количественное содержание ибупрофена определяют методом алкалиметрии. Субстанцию растворяют в метаноле и титруют раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора фенолфталеина [11,12]:



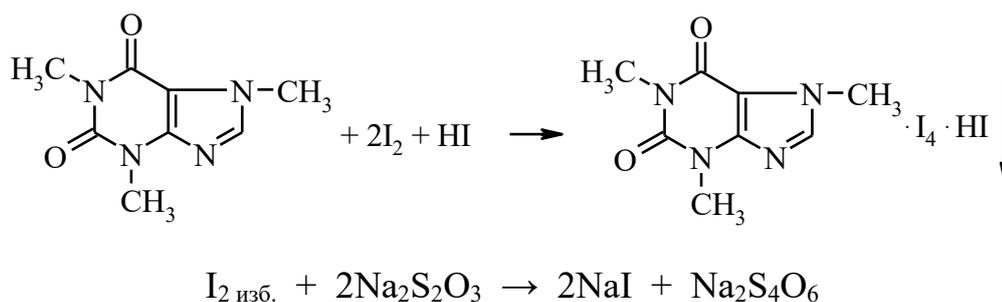
Авторами [24] изучена методика количественного определения ибупрофена в твердых дисперсных системах методом спектроскопии в УФ - области спектра. Исследование проводили при аналитической длине волны 264 нм в присутствии 0,1 М раствора натрия гидроксида. Установлено значение удельного показателя поглощения.

Кофеин проявляет очень слабые основные свойства, поэтому для определения его количественное содержание применяют метод ацидиметрии в неводной среде. ГФУ [11] рекомендует растворять навеску исследуемого вещества в смеси безводной уксусной кислоты, уксусного ангидрида и толуола. Раствор кофеина титруют кислотой хлорной. Конечную точку титрования устанавливают потенциометрически [11,12,13,17,18]:





В основе метода йодометрии лежит способность кофеина образовывать с раствором йода периодиды кофеина. Для йодометрического определения кофеина предлагают метод обратного титрования. Титрование проводят в присутствии кислоты серной разведенной. Избыточное количество йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора - раствора крахмала. В методе обратной йодометрии для кофеина рекомендуют параллельно проводить контрольный опыт:



Для количественного определения кофеина в смесях авторы [15,19] предлагают методы гравиметрии и хроматографические методы. Для количественного определения кофеина в кофеина бензоате натрия предлагается спектрофотометрический метод при длине волны 272 нм [15].

Выводы к разделу II

1. Собраны и проанализированы данные литературы по физико-химическим свойствам, современным методам идентификации и количественного определения парацетамола.
2. Собраны и проанализированы данные литературы по физико-химическим свойствам, современным методам идентификации и количественного определения ибупрофена.

3. Собраны и проанализированы данные литературы по физико-химическим свойствам, современным методам идентификации и количественного определения кофеина.

РАЗДЕЛ III

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения нами выбрана лекарственная форма аптечного изготовления в капсулах:

Парацетамол 250 мг

Ибупрофен 200 мг

Кофеин 30 мг

Все рекомендованные исследования лекарственных форм должны быть проведены в соответствии требованиями действующего законодательства [31, 32, 33].

Проанализировав данные литературных источников, для определения количественного содержания парацетамол нами предлагается «метод визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу» [11,12,22]. Этот метод известен под названием *метод нитритометрии*. Метод определения аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, широко рекомендуется [11,12] для количественного анализа производных амидов сульфаниловой кислоты (сульфаниламидов); лекарственных веществ с местноанестезирующим и антиаритмическим действием, производных *n*-аминобензойной кислоты; противотуберкулезных препаратов, производных *p*-аминосалициловой кислоты. Метод нитритометрии может быть применен и для количественного определения веществ с ацилированной ароматической аминогруппой после гидролиза, а также веществ с ароматической или гетероциклической нитрогруппой после ее восстановления до аминогруппы. Методом нитритометрии может определяться количественное содержание веществ, содержащих вторичную ароматическую аминогруппу. При взаимодействии первичной ароматической

аминогруппы с титрованным раствором натрия нитрита в присутствии кислоты хлористоводородной образуется соль диазония, а при взаимодействии вторичной ароматической аминогруппы - *N*-нитрозопроизводное. Учитывая, что реакция с титрованным раствором натрия нитрита протекает очень медленно, титрование проводят в присутствии катализатора – калия бромида. Также регламентируется скорость титрования [11,12,17]. Для предотвращения потерь титрованного раствора и разложения образующейся соли диазония рекомендуется проводить титрование при температуре не выше 15°C. Конечную точку титрования в методе нитритометрии устанавливают согласно [11,12,17,22] электрометрически, а также с помощью внутренних индикаторов (смесь тропеолина 00 с метиленовым синим, нейтральный красный) или с помощью внешнего индикатора (*N*) (йодкрахмальная бумага).

Количественное содержание ибупрофена можно определить методом алкалиметрии. Метод алкалиметрии относится к методам кислотно-основного титрования или нейтрализации. Этим методом определяют количественное содержание веществ, проявляющих кислые свойства. Методом алкалиметрии определяют количественное содержание лекарственных веществ неорганической природы (кислоты хлористоводородной, кислоты борной), а также органических кислот (бензойной кислоты, салициловой кислоты, кислоты ацетилсалициловой, кислоты аскорбиновой и других лекарственных веществ). Методом алкалиметрии может быть использован для количественного определения солей неорганических кислот и органических оснований (лидокаина гидрохлорид, дифенгидрамина гидрохлорид, атропина сульфат и др.), а также для органических веществ, проявляющие кислые свойства за счет различных структурных фрагментов. В зависимости от констант диссоциации анализируемых веществ метод алкалиметрии может проводиться в водной, спиртовой среде, в среде смешанных растворителей, в среде диметилформамида. При использовании водных, спиртовых и смешанных растворителей в качестве титрованного раствора используют, как правило, раствор натрия гидроксида, а при использовании неводного растворителя

диметилформамида – раствор натрия метилата или раствор натрия гидроксида в метаноле и бензоле[17].

Метод йодометрии относится редокс-методам, в основе которых лежат окислительно-восстановительные реакции. Окислительно-восстановительные методы широко используются в фармацевтическом анализе. Метод йодометрии применяется для количественного определения лекарственных веществ, которые окисляются йодом, выделяют или присоединяют йод в процессе взаимодействия. Метод йодометрии считают одним из наиболее простых и точных редокс-методов. В фармацевтическом анализе применяют метод прямого титрования для веществ, проявляющих сильные восстановительные свойства (например, кислота аскорбиновая, натрия тиосульфат). В качестве индикатора в методе йодометрии используют раствор крахмала, который с йодом образует комплексное соединение синего цвета. В методе йодометрии прямого титрования индикатор прибавляют в начале титрования. В том случае, когда вещество медленно окисляется йодом, образует различные комплексы с йодом, вступает в реакцию замещения или вещество в растворе неустойчиво, рекомендуют применять метод обратного йодометрического титрования. При этом избыток титрованного раствора йода оттитровывают титрованным раствором натрия тиосульфата, индикатор прибавляют в конце титрования. При титровании некоторых лекарственных веществ методом йодометрии для предотвращения обратимости реакции прибавляют вспомогательные реактивы (натрия гидроксид, натрия ацетат, натрия гидрокарбонат и др.) [11,12,13,17,30]

Все титрованные растворы, реактивы и индикаторы должны быть приготовлены по методикам и отвечать требованиям, наведенным в Государственной фармакопее Украины[22] или действующей на территории другой страны фармакопее. Для точности проведения экспериментальной части должны использоваться бюретки, пипетки, колбы класса А.

РАЗДЕЛ IV

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПАРАЦЕТАМОЛА, ИБУПРОФЕНА И КОФЕИНА В СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ В КАПСУЛАХ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

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

Парацетамола 250 мг

Ибупрофена 200 мг

Кофеина 30 мг

Лекарственная форма капсулы «Ибупрофен КОМБЕ» № 10 приготовлена в аптечной сети «ЛЕДА» г. Харьков.

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

Исследование всех лекарственных средства экстенпорального изготовления должны проводиться согласно действующего законодательства Украины [31, 32, 33].

Количественное содержание активных фармацевтических ингредиентов, содержащихся в капсулах, регламентируется Государственной фармакопеей Украины. В статье «Капсулы», наведены отклонения, допустимые ГФУ в содержании активных фармацевтических ингредиентов зависимости от содержания: от 100 мг и выше допускается отклонение $\pm 5 \%$, от 10 мг до 100 мг - $\pm 7,5 \%$, от 1 мг до 10 мг - $\pm 10 \%$, меньше 1 мг - $\pm 15 \%$ [34].

4.1. Определение однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства

Прежде, чем приступить к химическому контролю лекарственных форм в капсулах, необходимо провести определение средней массы содержимого капсул. В Государственной фармакопее Украины наведена общая статья «Однорідність в масі для одиниці дозованого лікарського засобу», согласно которой определяется средняя масса содержимого капсул [22]. Для проведения этого исследования произвольно отбирают 20 единиц дозированного средства и взвешивают отдельно каждую не распакованную капсулу. Затем открывают каждую капсулу, стараясь не повредить и сохранить всю оболочку, и высыпают содержимое капсул. После этого взвешивают каждую пустую оболочку.

Массу содержимого капсулы рассчитывают по формуле:

$$m = a - b, \text{ где}$$

m - масса содержимого капсулы (г),

a – масса не распакованной капсулы (г),

b – масса пустой капсулы (г).

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

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

Для того, чтобы сделать вывод о правильности приготовления и расфасовки капсул необходимо рассчитать абсолютное и относительное отклонение для максимального и минимального значения массы содержимого капсулы.

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

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

$(m_{\text{средн.}} - m_i)$ X%

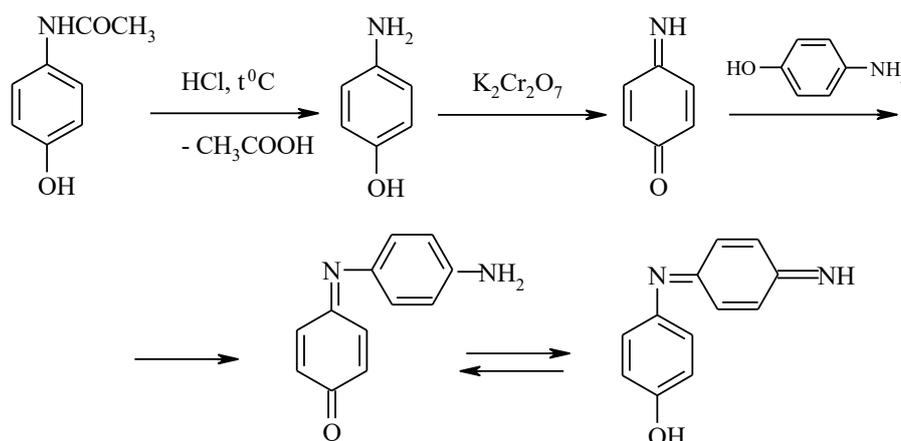
Полученные значения относительных отклонений сравнивают с наведенными для капсул требованиями в ГФУ [22]. Согласно требованиям ГФУ отклонения для капсул массой 300 мг и более не должны превышать 7,5 % [22].

Величину средней массы содержимого капсул используют для расчета количественного содержания активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул.

4.2. Теоретическое обоснование и разработка методик идентификации активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул

4.2.1 Идентификация парацетамола

Для идентификации парацетамола ГФУ и другие фармакопеи [11,12,18,19] рекомендуют реакцию образования индофенола после кислотного гидролиза. Наблюдается сине-фиолетовое окрашивание. Кроме того в процессе кислотного гидролиза образуется уксусная кислота, которую можно обнаружить по характерному запаху:



Учитывая, что реакция проводится в присутствии еще двух ингредиентов, мы должны убедиться, что ибупрофен и кофеин не влияют на результат реакции. Для этого мы предлагаем приготовить три раствора: первый раствор

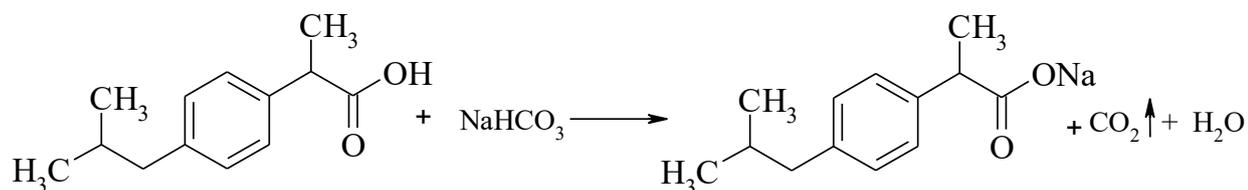
- водная вытяжка содержимого капсул (раствор **A**); второй раствор – раствор парацетамола такой же концентрации без прибавления остальных ингредиентов (раствор **B**), необходимый для сравнения окрашивания; третий раствор - модельная смесь ибупрофен – кофеин 20:3 (раствор **C**). Сине-фиолетовое окрашивание должно образоваться в растворах **A** и **B**.

Методика проведения реакции:

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

4.2.2 Идентификация ибупрофена

Ибупрофен относится к довольно мало реакционноспособным веществам. Наличие свободной карбоксильной группы позволяет рекомендовать реакцию с раствором натрия гидрокарбоната. Так как кислые свойства карбоксильной группы в ибупрофене выражены более сильно, чем угольной кислоты, то будет образовываться кислота угольная, которая сразу разлагается до оксида углерода (IV) и воды:



Методика проведения реакции:

Навеску содержимого капсул эквивалентную 0,1 г ибупрофена растворяют в 2 мл 96% спирта этилового, прибавляют 2 мл воды *P* и 0,1г натрия гидрокарбоната. Наблюдается выделение пузырьков газа.

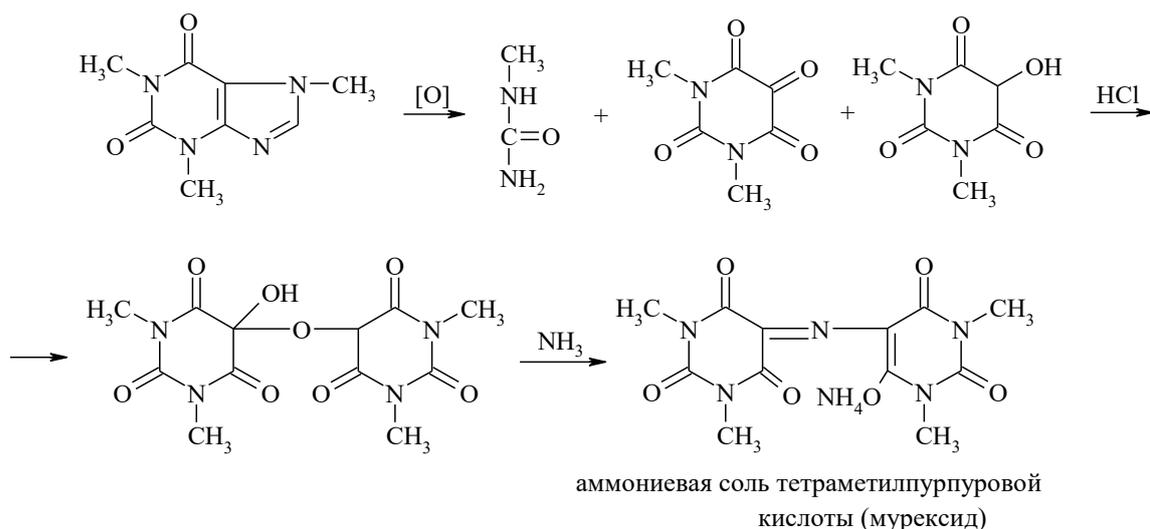
Мы также предполагаем, что за счет свободной карбоксильной группы ибупрофен может образовывать окрашенные комплексы с солями тяжелых металлов. Нами были проведены реакции с растворами меди (II) сульфата и железа (III) хлорида и было установлено, что с раствором меди (II) сульфата ибупрофен образует осадок зеленовато-голубого цвета, что позволяет нам сделать вывод о возможном комплексообразовании. С раствором железа (III) хлорида обнаружить ибупрофен мешает парацетамол. Для исключения возможного влияния совместного присутствия парацетамола и кофеина на результат реакции, мы также рекомендуем приготовить несколько растворов. Раствор **A** – раствор содержимого капсул в 0,1 М растворе натрия гидроксида; раствор **B** – раствор ибупрофена в 0,1 М растворе натрия гидроксида; раствор **C** - раствор модельной смеси парацетамол – кофеин 25:3.

Методика проведения реакции:

Навеску содержимого капсул эквивалентную 0,1 г ибупрофена взбалтывают с 3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида 2-3 мин и фильтруют. Фильтрат делят на две пробирки и в каждую прибавляют по 2-3 капли раствора меди (II) сульфата *P* и железа (III) хлорида *P*. С раствором меди (II) сульфата в растворах **A** и **B** образуется осадок зеленовато-голубого цвета. При прибавлении раствора железа (III) хлорида *P* в растворах **A** и **C** образуется сине-фиолетовое окрашивание, в растворе **B** окрашивание не обнаружено.

4.2.3 Идентификация кофеина

Для идентификации кофеина можно использовать фармакопейную реакцию на ксантины. При взаимодействии пуриновых алкалоидов с окислителями (водорода пероксидом концентрированным, бромной водой или кислотой азотной концентрированной) в присутствии кислоты хлористоводородной при нагревании на водяной бане образуется сухой остаток желтовато-красного цвета. При прибавлении к сухому остатку раствора аммиака разведенного образуется мурексид и появляется красно-фиолетовое окрашивание:



Как показали более ранние исследования, при проведении реакции на ксантины в присутствии парацетамола и кислоты ацетилсалициловой не удастся получить только красно-фиолетовое окрашивание, что свидетельствует о влиянии остальных ингредиентов. Поэтому мы рекомендуем проводить реакцию на кофеин после экстрагирования его хлороформом. Так как из всех ингредиентов, входящих в состав капсул, только кофеин растворяется в хлороформе, мы не видим целесообразности в приготовлении модельных смесей.

Методика проведения реакции:

До 0,05 г лекарственного средства встряхивают с 2 мл хлороформа, раствор фильтруют, упаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 0,1 мл раствора водорода пероксида концентрированного, 0,3 мл кислоты хлористоводородной разведенной и снова упаривают на водяной бане. К полученному сухому остатку прибавляют 0,1 мл раствора аммиака разведенного, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

4.3. Теоретическое обоснование и разработка методик количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул

Химический контроль лекарственных форм промышленного и экстенпорального изготовления заключается не только в подтверждении наличия активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав анализируемой лекарственной формы, но и в определении их количественного содержания.

4.3.1 Количественное определение парацетамола

Учитывая, что парацетамол содержится в исследуемой лекарственной форме вместе с ибупрофеном и кофеином, из возможных методов количественного определения мы предлагаем использовать «Метод визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу» (метод нитритометрии). Фармакопейный метод цериметрии для количественного определения парацетамола в исследуемых капсулах применять нецелесообразно, так как количественное содержание кофеина также может быть определено методом обратной цериметрии [15].

Прежде чем проводить титрование, навеску содержимого капсул длительное время нагревают в колбе с обратным холодильником с кислотой хлористоводородной разведенной. В результате кислотного гидролиза образуется *n*-аминофенол, содержащий первичную ароматическую аминогруппу. Первичная ароматическая аминогруппа способна вступать в реакцию диазотирования, которая лежит в основе метода нитритометрии.

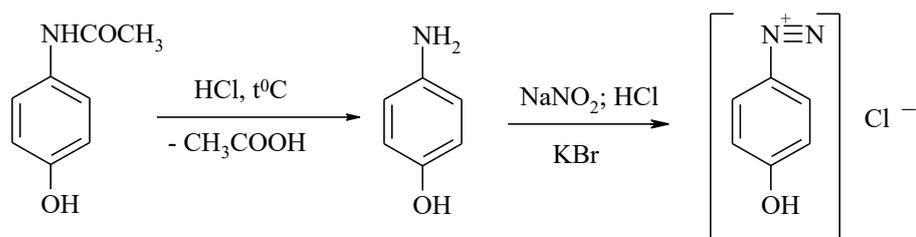
n-Аминофенол титруют 0,1 М раствором натрия нитрита в присутствии избытка кислоты хлористоводородной разведенной. Избыток кислоты хлористоводородной необходим для образования кислоты азотистой из натрия нитрита, для образования соли диазония и для создания кислой среды, в которой соли диазония наиболее устойчивы. Для ускорения реакции диазотирования рекомендуется прибавление катализатора – калия бромида. Для предотвращения потерь кислоты азотистой, которая легко разлагается, титрование проводится при температуре не выше 15°C. Реакция диазотирования проходит медленно даже в присутствии катализатора, поэтому фармакопея регламентирует скорость титрования.

Конечную точку титрования в методе нитритометрии устанавливают тремя способами:

- электрометрически;
- с помощью внутренних индикаторов (смесь тропеолина 00 с метиленовым синим, нейтральный красный);
- с помощью внешнего индикатора (йодкрахмальная бумага) *N*.

В случае использования внешнего индикатора ГФУ рекомендует параллельно проводить контрольный опыт.

Так как количественное определение парацетамола методом нитритометрии проводится в присутствии ибупрофена и кофеина, мы рекомендуем параллельно проводить контрольный опыт с модельной смесью. Проведение контрольного опыта необходимо для того, чтобы учесть возможное влияние ингредиентов, входящих в состав исследуемых капсул на результаты количественного определения. Контрольный опыт необходимо проводить с модельной смесью, состоящей из ибупрофена (20 ч) и кофеина (3 ч), к которой прибавляют все необходимые реактивы, используемые в основном опыте, и создают все необходимые условия для титрования. Модельная смесь не содержит навеску парацетамола. Если при прибавлении одной капли титрованного раствора натрия нитрита происходит изменение окраски индикатора, можно сделать вывод, что ибупрофен и кофеин не влияют на процесс титрования парацетамола. В случае, когда на титрование в контрольном опыте расходуются определенное количество титрованного раствора натрия нитрита, этот объем необходимо учесть в расчетной формуле.



Методика количественного определения.

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

Содержание парацетамола в граммах (X_2) рассчитывают по формуле:

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

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

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

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

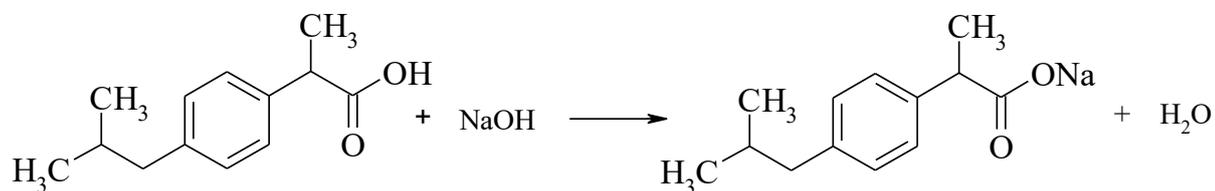
$m_{\text{средн.кап.}}$ – средняя масса содержимого капсулы, г;

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

В случае, если будет установлено, что наличие других ингредиентов в капсулах будет влиять на результаты титрования парацетамола методом нитритометрии, можно применить метод абсорбционной спектрофотометрии в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при длине волны 244 нм, предложенный [35,36] для количественного определения парацетамола в многокомпонентных лекарственных формах

4.3.2 Количественное определение ибупрофена

Количественное содержание ибупрофена в составе многокомпонентной лекарственной формы можно определить методом прямой алкалиметрии. Метод алкалиметрии для количественного определения ибупрофена возможен благодаря наличию в структуре свободной карбоксильной группы, способной реагировать с титрованным раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования можно установить с помощью индикатора раствора фенолфталеина. Для того, чтобы учесть возможное влияние совместного присутствия других ингредиентов на процесс титрования ибупрофена, мы и в данном методе рекомендуем проводить контрольный опыт с модельной смесью. Для приготовления модельной смеси необходимо взять парацетамола 25 ч и кофеина 3 ч, прибавить все реактивы, которые используются в основном опыте. Модельную смесь титруют раствором натрия гидроксида по фенолфталеину. В случае, если на титрование в контрольном опыте израсходуется определенное количество титрованного раствора натрия гидроксида, его необходимо учесть в расчетной формуле.



Методика количественного определения.

Точную навеску содержимого капсулы, эквивалентной 0,1 г ибупрофена, растворяют в 20 мл 96% спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Индикатор – фенолфталеин.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,63 мг ибупрофена.

Содержание ибупрофена в граммах (X_2) рассчитывают по формуле:

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

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

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

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

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

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

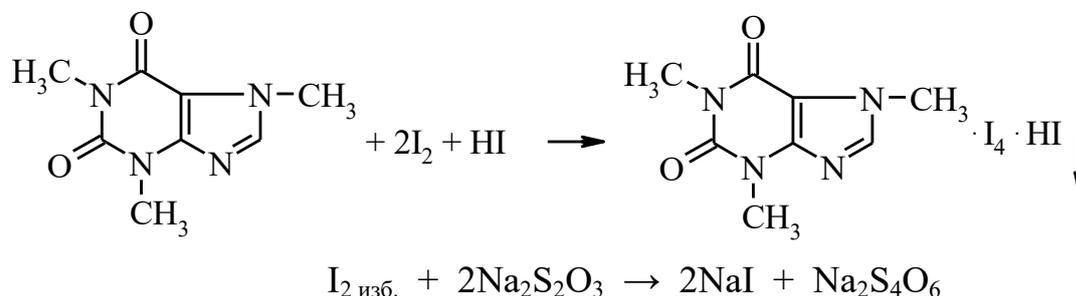
4.3.3 Количественное определение кофеина

Для количественного определения кофеина в многокомпонентной лекарственной форме нами предлагается метод йодометрии, метод обратного титрования. Данный метод основан на способности кофеина образовывать с раствором йода в кислой среде периодиды кофеина. Избыточное количество титрованного раствора йода оттитровывают титрованным раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора – раствора крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт.

Для установления возможного влияния парацетамола и ибупрофена на результаты количественного определения кофеина в исследуемой лекарственной форме необходимо провести не только контрольный опыт (точное воспроизведение методики количественного определения, но без навески лекарственной формы), но и приготовить модельную смесь, которую оттитровать в тех же условиях. Для приготовления модельной смеси используют парацетамол 2,5 ч и ибупрофен 2 ч.

Если в результате исследования будет установлено, что на титрование контрольного опыта и модельной смеси будет израсходовано приблизительно одинаковое количество титрованного раствора, можно сделать вывод, что

ибупрофен и парацетамол не влияют на результаты количественного определения кофеина в лекарственной форме.



Методика количественного определения.

0,7 г (точная навеска) содержимого капсул количественно переносят в мерную колбу емкостью 50 мл с помощью 10 мл горячей воды, охлаждают и прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной, 20,0 мл 0,05 М раствора йода и доводят объем раствора водой до метки. Раствор перемешивают и оставляют на 10-15 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают через ватный тампон. Отбирают 25,0 мл фильтрата и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата. Индикатор - раствор крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 4,854 мг кофеина.

Содержание кофеина в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X_z = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{о.о.}}) \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{м.к.}} \cdot m_{\text{средн.кап.}}}{m_{\text{нав.}} \cdot V_{\text{п}}},$$

де $V_{\text{о.о.}}$ – объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в основном опыте мл;

$V_{\text{к.о.}}$ – объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

T – титр кофеина по 0,05 М раствору йода, г/мл;

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

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

$V_{м.к.}$ –объем мерной колбы, мл;

$V_{п.}$ – объем пипетки, мл.

Все полученные результаты количественного определения парацетамола, ибупрофена и кофеина в капсулах должны быть подвергнуты статистической обработке [22] и должны быть приведены метрологические характеристики отдельного результата количественного определения парацетамола методом нитритометрии, ибупрофена методом алкалометрии и кофеина методом обратной йодометрии.

Для дальнейшего применения предложенных методик анализа парацетамола, ибупрофена и кофеина в капсулах необходимо изучить валидационные характеристики в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины [22,37,38]

Выводы к разделу IV

1. Предложены и теоретически обоснованы методики идентификации активных фармацевтических ингредиентов: парацетамола, ибупрофена и кофеина в совместном присутствии в капсулах аптечного приготовления.

2. Предложены и теоретически обоснованы методики количественного определения парацетамола, ибупрофена и кофеина в совместном присутствии, входящие в состав исследуемых капсул аптечного приготовления.

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

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы данные литературы и наведена общая характеристика нестероидных противовоспалительных средств.
2. Обобщены данные литературы по методам идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав капсул «Ибупрофен КОМБЕ».
3. Разработаны и теоретически обоснованы методики идентификации парацетамола, ибупрофена и кофеина в совместном присутствии. Предложены условия проведения реакций идентификации ингредиентов в совместном присутствии в лекарственной форме.
4. Для определения количественного содержания парацетамола в исследуемых капсулах предложен и теоретически обоснован метод «Определения аминного азота в соединениях, содержащих первичную аминогруппу» (метод нитритометрии). Предложены условия количественного определения парацетамола в присутствии ибупрофена и кофеина.
5. Для количественного определения ибупрофена в исследуемой лекарственной форме предложен метод алкалометрии. Обоснованы условия количественного определения ибупрофена в присутствии парацетамола и кофеина.
6. Предложена и теоретически обоснована методика количественного определения кофеина в изучаемой лекарственной форме. Обоснованы условия проведения количественного определения кофеина методом йодометрии в присутствии ибупрофена и парацетамола.
7. Изученные методики контроля качества активных фармацевтических ингредиентов в капсулах аптечного производства могут быть апробированы и использованы для анализа многокомпонентных лекарственных форм, содержащих парацетамол, ибупрофен, и кофеин в совместном присутствии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів /А. А. Котвіцька, В. Г. Костюк // Pharmaceutical review. – 2016 – № 2 – С. 48-53.
2. Scanzello C. R. The post-NSAID era: what to use now for the pharmacologic treatment of pain and inflammation in osteoarthritis / C. R. Scanzello, N. K. Moskowitz, A. Gibofsky // Current Rheumatology Reports. – 2008. Vol. 10. – № 1. – P. 49–56.
3. Проблеми ревматичних захворювань у практиці сімейного лікаря. Ранній діагноз і лікування : навч. посіб. / Ждан В. М. та ін. ; Вищ. держ. навч. закл. України «Укр. мед. стоматол. акад.». – Полтава : АСМІ, 2013. – 249 с.
4. Свінціцький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодення і майбутнє Українська медична стоматологічна академія. №2. 2010. - С. 95-100.
5. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются // Укр. мед. часопис. – 2003. - № 1(33). – С. 79-89.
6. Зупанец І.А., Андреева Е.А. К характеристике гастротоксикологического действия нестероидных противовоспалительных средств - неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (экспериментальное исследование) // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 2. – С. 39-43.
7. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; редрада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. - Вид. 3-тє, доп. - К. : МОРІОН, 2016. - 1952 с.
8. Дроговоз С.М. Фармакологія-Cito: підручник/ Дроговоз С.М. – Х.:СІМ, 2010. – 236 с.

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

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

11. Державна фармакопея України / Укр. наук. фармакоп. центр якості лікар. засобів. – 2-е вид. – Харків, 2014. – Т. 2 : введено в дію з 1 січ. 2016 р. наказом МОЗ України від 8 груд. 2015 р. № 830. – 724 с.

12. European pharmacopoeia online 9.0 [Electronic resource]. – Way of access : URL : <http://online.6.edqm.eu/ep900/> .

13. Фармацевтична хімія: підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акрид. / за заг. ред.. проф. Безуглого П.О. – Вид. 3-тє, випр., допрац. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 456 с. (Затверджено МОН України лист №1/11-5670 от 13.06.2017)

14. Kleemann A., Engel J Pharmaceutical Substances: syntheses, patents, applications, / Thieme Medical Publishers, edition. – 2001. – 2488p.

15. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учебное пособие / Беликов В. Г. – 4-е издание., переработал и дополнил – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.

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

17. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. ВНЗ / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянци, І. С. Гриценко та ін.; за заг. ред.: В. А. Георгіянци. - Х. : НФаУ: Золоті сторінки, 2013. - 552 с.

18. British Pharmacopoeia, 2007. – CD-ROM

19. US Pharmacopoeia: The Official Compendium of Standards. – USP 30 NF 25, 2007.

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

21. UV and IR Spectra of Pharmaceutical Substances and IR Spectra of Pharmaceutical and Cosmetic Excipients / H.-W. Dibbern, R. M. Müller, E. Wirbitzki (Eds.) 2002 Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH (CD-ROM)

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

23. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – Перше видання. – Доповнення 4. – Х.: 2011. – 539 с.

24. Japanese Pharmacopoeia, 15th edition, 2006.

25. Mohammed Khair E.A. Al-Shwaiyat. Spectrophotometric Determination of Paracetamol by Reduction of 18-Molybdo-2-Phosphate Heteropoly Anion / Mohammed Khair E.A. Al-Shwaiyat // Jordan Journal of Chemistry Vol. 8. – 2013. – № 2. – p. 79–89.

26. R. Nageswara Rao. Rapid Separation and Determination of Process-Related Substances of Paracetamol Using Reversed-Phase HPLC with Photo Diode Array as a Detector / R. Nageswara Rao, A. Narasaraju // Analytical Chemistry vol.22. – 2006.– № 2. – p. 287–292.

27. Jose Luis Vilchez. Spectrofluorimetric determination of paracetamol in pharmaceuticals and biological fluids / Jose Luis Vilchez, Rosario Blanc. Ramiro Avidad, Alberto Navalon// Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1995 – № 13. – p. 1119–1125.

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

29. Розробка методики кількісного визначення ібупрофену в твердих дисперсних системах методом УФ-спектроскопії / Н.О. Ветютнева, Ш.А. Макіяч, М.В. Римар // Журнал Молодий вчений. – 2015 – № 7(2). – С. 94-98.

30. Методы анализа лекарств / Максютин Н. П., Каган Ф. Е., Кириченко Л. А., Митченко Ф. А. – К. :Здоров'я, 1984. – 224 с.

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

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

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

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

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

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

37. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Х.: НТМТ, 2011. – Т. 1. – С. 934–1063.

38. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 35–44.

ПРИЛОЖЕНИЕ



Продолжение приложения А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

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

Сурур Маруан, Горохова О.В.
Науковий керівник: Гарна Н.В.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
GarnayaN@ukr.net

Вступ. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби широко застосовуються в медичній практиці. Перевагою нестероїдних протизапальних лікарських засобів є комплексна дія на організм. Вони мають широкий спектр показань, при яких можуть бути застосовані в медичній практиці. До складу нестероїдних протизапальних лікарських засобів входять речовини, що проявляють протизапальну, болезаспокійливу та жарознижуючу дію.

Запалення часто супроводжується болем та підвищенням температури і є реакцією організму на дію якогось чинника: інфекцій, травм, порушення функції внутрішніх органів тощо. Для нестероїдних протизапальних лікарських засобів полягає у блокуванні синтезу простагландинів в організмі, які і є основною причиною виникнення запалення та болю. В медичній практиці широко застосовуються як протизапальні лікарські засоби ібупрофен, натрію диклофенак, кислота ацетилсаліцилова та інші. В медичній практиці для лікування запалення застосовуються як індивідуальні лікарські речовини так і комбіновані лікарські засоби промислового та екстемпорального виробництва. Лікарські форми екстемпорального виготовлення дозволяють поєднувати декілька активних фармацевтичних інгредієнтів та корегувати їх дози. Якість приготованих лікарських форм повинна відповідати усім вимогам, які висуваються чинним законодавством.

Тому для кожної лікарської форми розробляються та удосконалюються методики контролю їх якості. Запропоновані методики повинні дозволяти підтверджувати ідентифікацію та визначати кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів в багатокомпонентних лікарських формах у сумісній їх присутності.

Поєднання протизапальної, болезаспокійливої та жарознижуючої дії робить такі комбіновані лікарські засоби популярними для лікування хвороб, що супроводжуються запаленням.

Для лікування запалення застосовується велика кількість комбінованих лікарських засобів, що містять ібупрофен, парацетамол, кофеїн у різному дозуванні.

Ібупрофен відноситься до нестероїдних протизапальних лікарських засобів та проявляє протизапальну жарознижуючу, та анальгетичну дію.

Парацетамол відноситься до групи ненаркотичних анальгетиків і проявляє анальгетичну, жарознижувальну і слабку протизапальну дію.

Кофеїн відноситься до стимуляторів центральної нервової системи, застосовується при пригніченій функції ЦНС та серцево-судинної системи. Поєднання кофеїну з парацетамолом підвищує анальгетичний ефект останнього.

Мета дослідження. Розглянути та проаналізувати дані літературних джерел щодо методів дослідження нестероїдних лікарських засобів. Запропонувати та теоретично обґрунтувати методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу досліджуваної лікарської форми

Матеріали та методи. Для дослідження нами обрана багатокомпонентна лікарська форма екстемпорального виготовлення, яка містить ібупрофен, парацетамол, та кофеїн. Лікарська форма виробляється аптечною мережею «Леда». Для ідентифікації активних

Продолжение приложения А

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

фармацевтичних інгредієнтів в досліджуваній лікарській формі нами були запропоновані фізико-хімічні та хімічні методи. Для кількісного визначення ібупрофену пропонується метод алкаліметрії, парацетамолу – метод визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу (метод нітритометрії), для кофеїну – метод йодометрії.

Результати дослідження. Ібупрофен рекомендовано ідентифікувати за характером спектру поглинання в УФ області спектру, а також реакцію з розчином натрію гідрокарбонату. Для ідентифікації парацетамолу можна рекомендувати реакцію утворення індофенолового барвника після кислотного гідролізу. Кофеїн рекомендовано визначати реакцією на ксантини.

Методом алкаліметрії можна провести кількісне визначення ібупрофену у присутності фенолфталеїну як індикатору. Для урахування впливу інших інгредієнтів на результат кількісного визначення рекомендовано паралельно проводити контрольний дослід. Кількісний вміст парацетамолу може бути визначений методом нітритометрії з використання внутрішніх індикаторів. Для визначення кількісного вмісту кофеїну запропонований метод йодометрії у присутності індикатору – розчину крохмалю.

Висновки. Запропоновані методики можуть бути рекомендувати для дослідження багатокomпонентної лікарських форм в контроль-аналітичних лабораторіях та аптеках. Запропоновані методики дозволяють проводити контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів у сумісній присутності.

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАРАЦЕТАМОЛУ В МАТЕРІАЛАХ СПРАВ

Чернишова О.О.¹, Бевз О.В.¹, Сич І.В.²

Науковий керівник: Перехода Л.О.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Національний науковий центр «Інститут судових експертиз

ім. засл. проф. М.С. Бокаріуса», Харків, Україна

chernyshovaolesia16@gmail.com

Вступ. Парацетамол є одним з безрецептурних анальгетиків та жарознижувальних лікарських засобів, які найбільш часто використовуються. Невисока вартість і безрецептурний відпуск є основними факторами зловживання парацетамолом, самолікування та збільшення кількості його фальсифікацій. За останні 10 років на території України було відкрито більше ніж 500 судових справ стосовно отруєння, фальсифікації або хибних медичних призначень парацетамолу або його суміші з іншими речовинами (трамадол, дицикловерин та ін.), що призвели до погіршення стану хворого. Тому, підбір оптимальних методик для визначення парацетамолу в матеріалах судово-фармацевтичних справ є актуальним питанням.

Мета дослідження. Метою дослідження є підбір оптимального методу визначення парацетамолу, придатного для завдань судово-фармацевтичного аналізу.

Матеріали та методи. Для проведення дослідження були взяті звіти науковців: валідації методик визначення парацетамолу в моно- та в багатокomпонентних лікарських засобах хроматографічними методами: тонкошарової хроматографії, рідинної хроматографії та газової хроматографії з мас-спектрометрією. Вибір оптимальної методики здійснювали за валідаційними характеристиками, вартістю матеріалів, яку розраховували згідно з каталогом «Sigma Aldrich» та екологічністю, що визначали за допомогою програмного забезпечення «AGREE».

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

Маруан СУРУР

1. Тема квалификационной работы: «Характеристика методик исследования активных фармацевтических ингредиентов в комбинированном лекарственном средстве противовоспалительного действия», руководитель квалификационной работы: Наталья ГАРНАЯ, к.фарм.н., доцент.

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

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

3. Исходные данные к квалификационной работе: общая характеристика нестероидных противовоспалительных средств, изучение состояния научных разработок по исследованию действующих веществ в лекарственных формах экстемпорального изготовления, содержащих парацетамол, ибупрофен, кофеин, физико-химическим свойствам, методам контроля качества, применению в медицинской практике

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

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
рисунков – 4

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1.	Наталья ГАРНАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	7 сентября 2022 г.	7 сентября 2022 г.
2.	Наталья ГАРНАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	9 ноября 2022 г.	9 ноября 2022 г.
3.	Наталья ГАРНАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	7 декабря 2022 г.	7 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 «Нестероидные противовоспалительные средства, их свойства, применение в медицинской практике» (Обзор литературы)	сентябрь - октябрь 2022 г.	выполнено
2	Написание обзора литературы по теме раздела «Физико-химические свойства, методы анализа парацетамола, ибупрофена и кофеина» (Обзор литературы)	ноябрь 2022 г..	выполнено
3	Разработка и теоретическое обоснование методик идентификации парацетамола, ибупрофена, кофеина в совместном присутствии в капсулах аптечного изготовления	декабрь - январь 2022 - 2023 г.	выполнено
4	Разработка и теоретическое обоснование методик количественного определения парацетамола, ибупрофена, кофеина 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

_____ Маруан СУРУР

Руководитель квалификационной работы

_____ Наталья ГАРНАЯ

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

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

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі фармацевтичної хімії			
Сурур Маруан	Характеристика методик дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів в комбінованому лікарському засобі проти запальної дії	Description of methodologies of research of active pharmaceutical ingredients in the combined medicinal means	доц. Гарна Н.В. доц. Сич І.А.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 113055 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Сурур Маруан, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Характеристика методик дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів в комбінованому лікарському засобі протизапальної дії / Description of methodologies of research of active pharmaceutical ingredients is in the combined medicinal means», 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

11%

23%

ОТЗЫВ

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

Маруан СУРУР

на тему: «Характеристика методик исследования активных фармацевтических ингредиентов в комбинированном лекарственном средстве противовоспалительного действия».

Актуальность темы. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, проявляющие противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие, являются одной из наиболее востребованных групп лекарственных веществ. В медицинской практике применяются различные НПВС промышленного и аптечного производства, для которых разрабатываются современные методики контроля качества.

Работа Маруана СУРУР является актуальной и посвящена разработке методик идентификации и количественного определения активных фармацевтических ингредиентов в капсулах, содержащих парацетамол, ибупрофен и кофеин.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Предложены методики идентификации и количественного определения парацетамола, ибупрофена, и кофеина, содержащиеся в капсулах аптечного изготовления. Предложенные методики после их апробации могут быть использованы в дальнейшем для контроля качества многокомпонентных лекарственных форм, в состав которых входят парацетамол, ибупрофен, и кофеин в совместном присутствии.

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

Объем проведенных исследований позволили Маруану СУРУР выполнить все поставленные задачи. Квалификационная работа изложена грамотно, выводы сформулированы корректно.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Маруана СУРУР выполнена в полном объеме. По актуальности, теоретическому и практическому значению, объему выполненных исследований отвечает требованиям и рекомендуется к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____ Наталья ГАРНАЯ

5 апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Маруана СУРУР

на тему: «Характеристика методик исследования активных фармацевтических ингредиентов в комбинированном лекарственном средстве противовоспалительного действия».

Актуальность темы. Квалификационная работа Маруана СУРУР посвящена разработке и теоретическому обоснованию методик контроля качества лекарственной формы аптечного изготовления, содержащей парацетамол, ибупрофен и кофеин. Приготовленные в условиях аптеки лекарственные формы набирают все большее распространение. Контроль качества приготовленных лекарственных форм является актуальным вопросом для всех предприятий, изготавливающих лекарственные средства. Поэтому необходимо усовершенствовать, пересматривать, разрабатывать методики контроля качества, которые бы соответствовали действующим требованиям к качеству лекарственных средств.

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

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

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. Предложенные методики могут быть применены для контроля качества многокомпонентной лекарственных форм аптечного производства, содержащих парацетамол, ибупрофен и кофеин.

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

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

Рецензент _____

Ирина СЫЧ

11 апреля 2023 г.

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

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Маруан СУРУР, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Характеристика методик дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів в комбінованому лікарському засобі протизапальної дії», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Наталія ГАРНА

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Маруан СУРУР 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 Маруан СУРУР до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Характеристика методик дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів в комбінованому лікарському засобі протизапальної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Світлана КАЛАЙЧЕВА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталія ГАРНА

«05» квітня 2023 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Маруан СУРУР 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

_____ //