

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ АКТИВНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У М'ЯКИХ КАПСУЛАХ
КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм22(1,5з)-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ольга АРТЕМЧУК

Керівник: асистент кафедри фармацевтичної хімії,
к.фарм.н. Наталія СМЕЛОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри медичної хімії, к.фарм.н. Ірина СИЧ

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлено результати аналізу фармацевтичного ринку України, що містять у своєму складі розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (валідол); розроблено методику кількісного визначення валідолу у м'яких капсулах кардіологічної дії методом поляриметрії; запропоновано та обґрунтовано показники контролю якості лікарської форми.

Загальний обсяг роботи 52 сторінки.

Робота містить малюнків – 6, таблиць – 4, джерел літератури – 30, додатків – 2.

Ключові слова: розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової; валідол; м'які капсули; поляриметрія; питоме оптичне обертання; контроль якості лікарських засобів

ANNOTATION

The qualification work presents the results of the analysis of the pharmaceutical market in Ukraine, which includes a solution of menthol in the menthyl ester of isovaleric acid (validol). The method for validol quantitatively determining in soft capsules with a cardiological effect using polarimetry has been developed. Quality control indicators are proposed and substantiated.

The total volume of the work is 52 pages.

The work contains 6 pictures, 4 tables, 30 references, 2 applications.

Key words: a solution of menthol in menthyl ester of isovaleric acid; validol; soft capsules; polarimetry; specific optical rotation; quality control of medicines

ЗМІСТ

ЗМІСТ	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ I.....	8
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОЗЧИНУ МЕНТОЛУ В МЕНТИЛОВОМУ ЕСТЕРІ ІЗОВАЛЕРІАНОВОЇ КИСЛОТИ. ІСНУЮЧІ МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ.	8
1.1 Розчин ментолу в ментилізовалераті (валідол): фармакологічна активність, терапевтичне застосування	8
1.2 Фізико-хімічні властивості, добування активного фармацевтичного інгредієнта валідолу, існуючі методи контролю якості.....	9
Висновки до розділу I.....	13
РОЗДІЛ II	14
СУЧАСНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ, ЩО МІСТЯТЬ ВАЛІДОЛ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	14
2.1 Сучасний фармацевтичний ринок лікарських засобів в Україні, що містять у своєму складі розчин ментолу в ментилізовалераті ізовалеріанової.....	14
2.2 Об'єкти дослідження	17
2.3 Методи дослідження та короткі відомості про прилади, обладнання та реактиви.....	18
Висновки до розділу II.....	20
РОЗДІЛ III	22
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛІДОЛУ У М'ЯКИХ КАПСУЛАХ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ	22

3.1 Обґрунтування вибору розчинника для поляриметричного дослідження	22
3.2 Розрахунок питомого оптичного обертання для розчину валідолу у етанолі (96 %)	23
3.3 Розрахунок коефіцієнта поправки на об'єм нерозчинних речовин	25
3.4 Розробка методики кількісного визначення валідолу у м'яких капсулах	29
Висновки до розділу III	32
РОЗДІЛ IV	33
ОБґРУНТУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ М'ЯКИХ КАПСУЛ ВАЛІДОЛУ	33
4.1 Опис, ідентифікація	34
4.2 Однорідність дозованих одиниць	35
4.3 Розпадання, розчинення	36
4.4 Кислотне та перекисне число, питоме оптичне обертання, втрата в масі при висушуванні або вода.....	37
4.5 Супровідні домішки.....	38
4.6 Мікробіологічна чистота	38
4.6 Кількісне визначення	39
4.5 Упаковка, маркування, зберігання	39
Висновки до розділу IV	40
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	43
ДОДАТКИ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ГХ – газова хроматографія;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛП – лікарський препарат;

ЛФ – лікарська форма.

ВСТУП

На сьогоднішній день лікарські засоби, що містять розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (валідол) представлені на фармацевтичному ринку України у формі таблеток, крепель для орального застосування, твердих та м'яких капсул, що застосовуються для фармакотерапії функціональних кардіалгій, нападів стенокардії ангіоневротичного характеру, морської та повітряної хвороби, істерії, неврозах, головному болю, пов'язаному із прийомом нітратів тощо. Однак, як відомо, гарантією успішного використання лікарських засобів з лікувальною метою є їх підтверджена якість, яка забезпечується в тому числі на етапі розробки препарату. Враховуючи, що сучасний фармацевтичний ринок характеризується стрімким збільшенням номенклатури лікарських засобів із валідолом, актуальною задачею є розробка та обґрунтування сучасних методик контролю їх якості.

Метою кваліфікаційної роботи є розробка та обґрунтування методик контролю якості активного фармацевтичного інгредієнта валідолу у м'яких капсулах кардіологічної дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Провести аналіз літературних даних щодо фармакологічної активності, терапевтичного застосування, фізико-хімічних властивостей, добування та існуючих методів контролю якості розчину ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (валідолу);
- Дослідити сучасний фармацевтичний ринок лікарських засобів України, що містять субстанцію валідолу;
- Розробити методику кількісного визначення розчину ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової у складі м'яких капсул;
- Запропонувати та обґрунтувати показники контролю якості валідолу у лікарській формі «М'які капсули» кардіологічної дії.

Об'єкт дослідження – лікарський засіб у формі м'яких капсул з валідолом кардіологічної дії.

Предмет дослідження – розробка та обґрунтування методик контролю якості м'яких капсул з валідолом.

Методи дослідження – аналіз літературних даних, методи маркетингового дослідження, аналізу конкурентів та ринкової структури, фізичні та фізико-хімічні методи дослідження, методи статистичної обробки результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання підходів та методик для контролю якості лікарської форми з валідолом.

Наукова новизна полягає у розробці сучасної методики кількісного визначення валідолу методом поляриметрії у м'яких капсулах та обґрунтування показників якості лікарської форми.

Результати кваліфікаційної роботи викладено та обговорено на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (Харків, НФаУ, 6-7 грудня 2023 р.).

РОЗДІЛ I

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОЗЧИНУ МЕНТОЛУ В МЕНТИЛОВОМУ ЕСТЕРІ ІЗОВАЛЕРІАНОВОЇ КИСЛОТИ. ІСНУЮЧІ МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

1.1 Розчин ментолу в ментилізовалераті (валідол): фармакологічна активність, терапевтичне застосування

Валідол (лат. *Validolum*), або розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової – це лікарський засіб (ЛЗ), який при сублінгвальному застосуванні має помірну рефлекторну судинорозширювальну та седативну дію, а при місцевому наскірному використанні – протиблювотний та протисвербіжний ефекти [10-14, 20-22].

Валідол уперше був синтезований у 1897 році в Німеччині. В Україні промислове виробництво препарату вперше було налагоджено в 1937 році в Києві на хіміко-фармацевтичному заводі імені Ломоносова [10].

Фармакодинаміка. При сублінгвальному застосуванні дія ЛЗ зумовлена подразненням чутливих нервових закінчень («холодових» рецепторів) на слизовій оболонці ротової порожнини, внаслідок чого проявляється рефлекторна судинорозширювальна (у тому числі коронаророзширювальна) дія. Ефективність валідолу як антиангінального засобу низька, він застосовується виключно при легкому нападі стенокардії, а при гострому інфаркті міокарда може бути навіть небезпечним. Це пов'язано з тим, що його прийом може лише спричинити затримку ефективної допомоги, а пізніше після нетривалого покращення стану навіть погіршити стан хворого у зв'язку з активацією симпатичної нервової системи та збільшенням потреби в кисні внаслідок викиду адреналіну [10-14, 20-22].

Другий ефект ЛЗ – це стимулювання у центральній нервовій системі утворення та вивільнення енкефалінів, ендорфінів, динарфінів і пептидів, які

відіграють важливу роль у зменшенні больової чутливості, нормалізації проникності судин і регуляції інших важливих механізмів функціонування серцево-судинної та нервової систем. У результаті застосування лікарського препарату (ЛП) покращується регіональний кровообіг, зменшується вираженість больових відчуттів. Крім того, ЛЗ валідолу можуть виявляти заспокійливу дію на центральну нервову систему [10-14, 20-22].

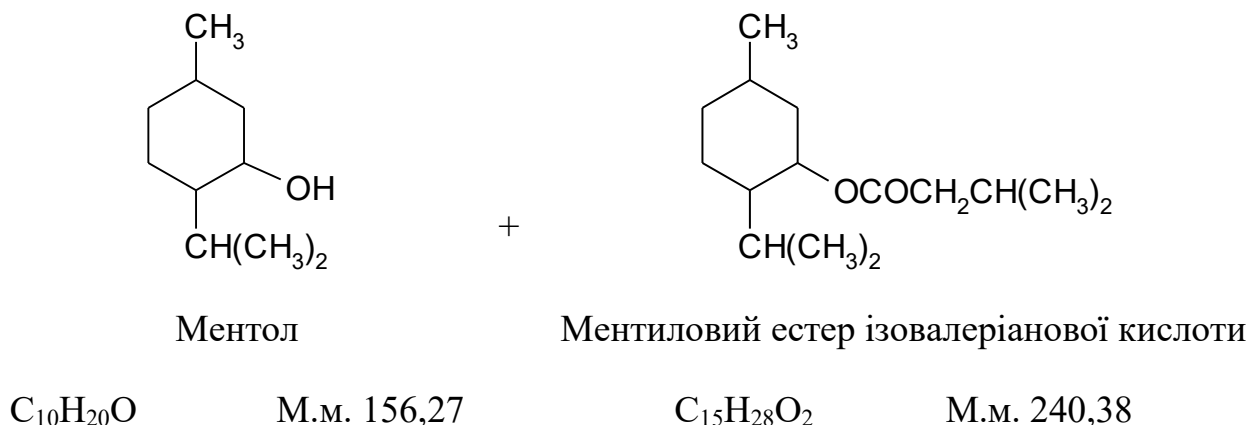
При місцевому нашкірному застосуванні АФІ має протиблювотний та протисвербіжний ефекти [10].

Фармакокінетика. ЛЗ з валідолом швидко всмоктуються у ротовій порожнині і вже через декілька хвилин досягає максимуму концентрації у системному кровотоці. Дія препарату при сублінгвальному застосуванні розвивається через 5 хвилин. Частково трансформується у печінці, продукти трансформації виділяються з організму через кишечник з жовчу. ЛП у вигляді глюкуронідів виділяється із організму з сечею.

Показання до застосування. Валідол застосовують при функціональних кардіалгіях, нападах стенокардії ангіоневротичного характеру, морській та повітряній хворобах, істерії, неврозах, головному болю, пов'язаному із прийомом нітратів. Завдяки охолоджуючому ефекту ментолу може застосовуватися при болю в горлі. Валідол розріджує кров навіть у маленьких дозах та працює як антиагрегант [10-14, 20-22].

1.2 Фізико-хімічні властивості, добування активного фармацевтичного інгредієнта валідолу, існуючі методи контролю якості

Валідол – це 25–30 %-ний розчин ментолу в ментиловому естері ізовалеріанової кислоти. За своєю хімічною структурою він є похідним гідроароматичного вуглеводню – ментану (1-метил-4-(метилетил) циклогексан) та відноситься до класу моноциклічних терпенів [10, 23-28].



Розчин ментолу в ментилізовалераті представляє собою прозору маслянисту рідину із запахом ментолу, яка практично нерозчинна у воді, однак легко розчинна у етанолі (96 %) та хлороформі. Густина активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) коливається в межах від 0,896 до 0,909 г/см³ [10].

Добування. Валідол – це напівсинтетичний препарат, що утворюється при розчиненні ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової. За реакцією естерифікації ментолу ізовалеріановою кислотою одержують ментиловий естер кислоти ізовалеріанової, у якому і розчиняють ментол (рис. 1.1).

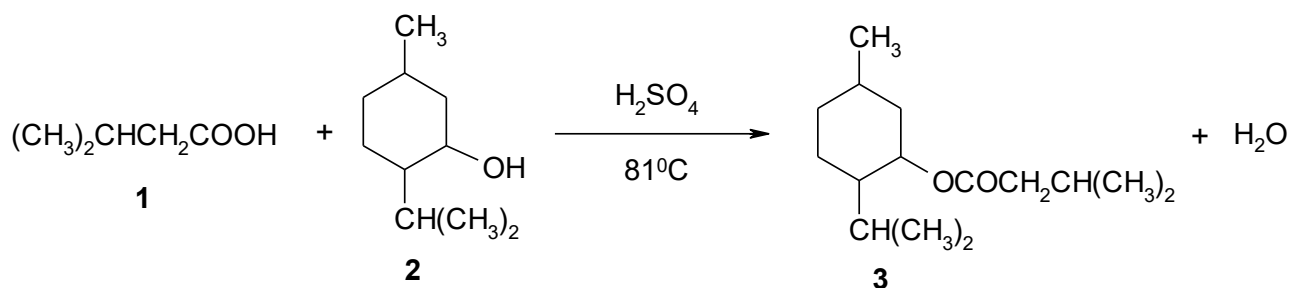


Рис. 1.1 Реакція одержання валідолу: **1** – ізовалеріанова кислота; **2** – ментол; **3** – ментиловий естер ізовалеріанової кислоти

Згідно з літературних даних, для контролю якості АФІ валідолу та його ЛЗ використовують фізико-хімічні (інструментальні) та хімічні методи аналізу.

Фізико-хімічні методи аналізу. Рефрактометрія. Показник заломлення (n) для розчину ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової становить від 1,4490 до 1,4515 [10, 23, 27, 28].

Поляриметрія. За рахунок виявлення молекулою оптичною активності, валідол можна визначити методом поляриметрії. У науковій літературі метод описаний для кількісного визначення валідолу в таблетках. Дослідження проводять з використанням таких розчинників, як петролейний ефір, діетиловий естер тощо [10, 23, 27, 28].

Газова хроматографія (ГХ). Ідентифікацію, кількісне визначення валідолу та його супровідних домішок у таблетках проводять методом ГХ з використанням капілярної колонки. Визначення проводять одночасно з кількісним визначенням ментолу та ментилового естеру кислоти ізовалеріанової: на хроматограмі випробуваного зразка час утримування першого з двох основних піків має відповідати часу утримування піку ментолу, другого піку – часу утримування піку ментилового естеру ізовалеріанової кислоти на хроматограмі стандартного розчину. Методом ГХ встановлено, що валідол являє собою більш складну за складом суміш, яка містить окрім 22,2-25,7 % ментолу і 52,7-55,7 % ментилового естеру ізовалеріанової кислоти також 17,4-18,9 % ментилового естеру 2-метилмасляної кислоти і 2,2-5,9 % вуглеводнів ментенового ряду (ментен-1, ментен-2, ментен-3) [10, 23, 27, 28].

Хімічні методи аналізу. Для якісного визначення ментолу у складі валідолу використовують його реакцію із розчином ваніліну в кислоті сульфатній концентрованій: спостерігається жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне, та відчувається характерний запах кислоти ізовалеріанової (рис. 1.2) [23, 27, 28].

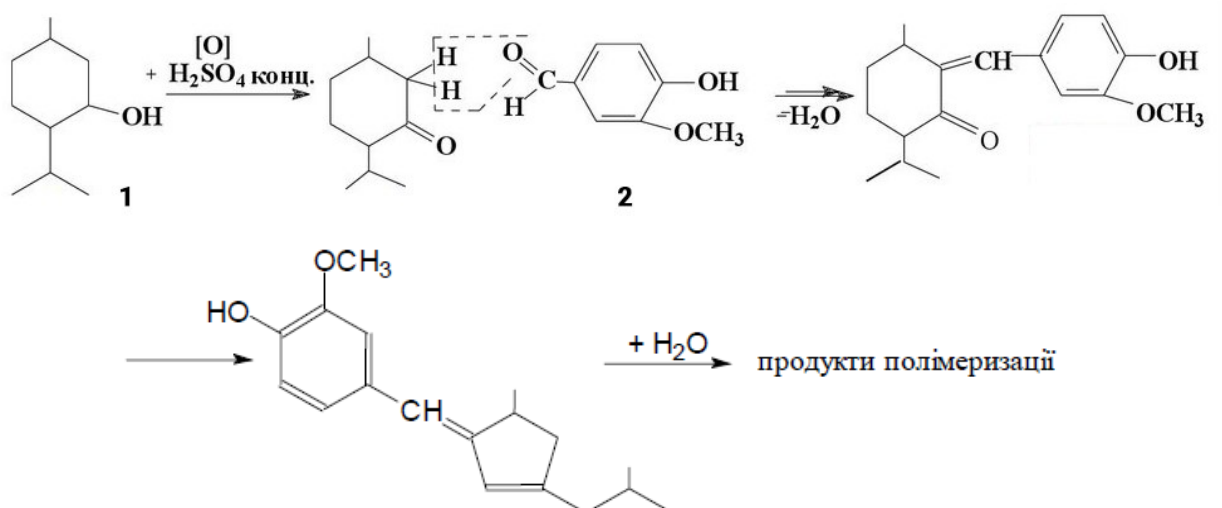


Рис. 1.2 Хімізм реакції ментолу з розчином ваніліну в середовищі кислоти сульфатної концентрованої: **1** – ментол; **2** – ванілін

Кількісне визначення валідолу також проводять методом алкаліметрії (зворотне титрування). Визначають вміст ментилового естеру кислоти ізовалеріанової шляхом гідролізу спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитровують розчином кислоти хлористоводневої, індикатор – фенолфталеїн ($s = 1$). Паралельно проводять контрольний дослід (рис. 1.3) [10, 23, 27, 28].

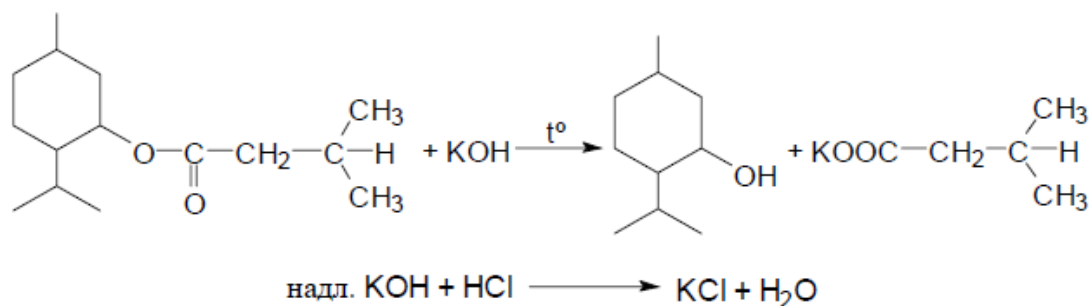


Рис. 1.3 Хімізм реакції алкаліметричного визначення валідолу

Висновки до розділу I

1. Проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури фармакологічної активності та терапевтичного застосування розчину ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (валідолу).

2. Узагальнено дані щодо фізико-хімічних властивостей, способів добування валідолу та існуючих методів контролю його якості.

РОЗДІЛ II

СУЧАСНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ, ЩО МІСТЯТЬ ВАЛІДОЛ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Сучасний фармацевтичний ринок лікарських засобів в Україні, що містять у своєму складі розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової

Вивчення номенклатури, кількості та виробників окремих груп лікарських засобів, а також збір даних про ринкові умови, їх зміни, тенденції розвитку, конкуренцію та поведінку споживачів є важливим етапом для оцінювання поточного стану та потенціалу фармацевтичного ринку. Досліджуючи специфічні сегменти ринку, можна визначити ключові АФІ, які використовуються у виготовленні готових ЛЗ, а також встановити різні форми їх випуску та виробників [8, 24, 25, 30].

Для вивчення номенклатури ЛЗ, що містять у своєму складі АФІ валідолу, були використані такі інформаційні джерела, як Державний реєстр ЛЗ України [17] та «Компендіум онлайн» [18]. Аналіз проводили серед препаратів, термін дії реєстраційного посвідчення яких був дійсним станом на IV квартал 2023 року. Серед інструментів, що застосовувалися для дослідження, були методи маркетингового аналізу, вивчення конкурентів та ринкової частки, а також методи статистичної обробки результатів [8, 24, 25, 29, 30].

Відповідно до результатів аналізу, на сучасному фармацевтичному ринку України зареєстровано 10 найменувань ЛЗ, до складу яких входить розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (табл. Додаток А).

Відповідно до АТС-класифікації (англ. Anatomical Therapeutic Chemical) ці препарати належать до декількох груп (рис. 2.1):

1. «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему», підгрупа «C01E X Різні комбіновані кардіологічні препарати», яка складає 50 % всіх зазначених засобів.

2. «Засоби, що діють на нервову систему», що включає такі підгрупи: «N05C B02 Барбітурати в комбінації з препаратами інших груп» – 20 % препаратів; «N05C M50** Інші засоби, включаючи комбінації» – 20 % ЛЗ; «N05C X50** Інші препарати» – 10 % усіх засобів.

ЛЗ, що належать до цих груп, відрізняються як кількісним вмістом діючої речовини, так і наявністю інших АФІ. Іншими АФІ є етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал, доксиламін гідроген сукцинат, а також олія м'яти (Mentha oil) та олія хмелю (Oleum Humuli).

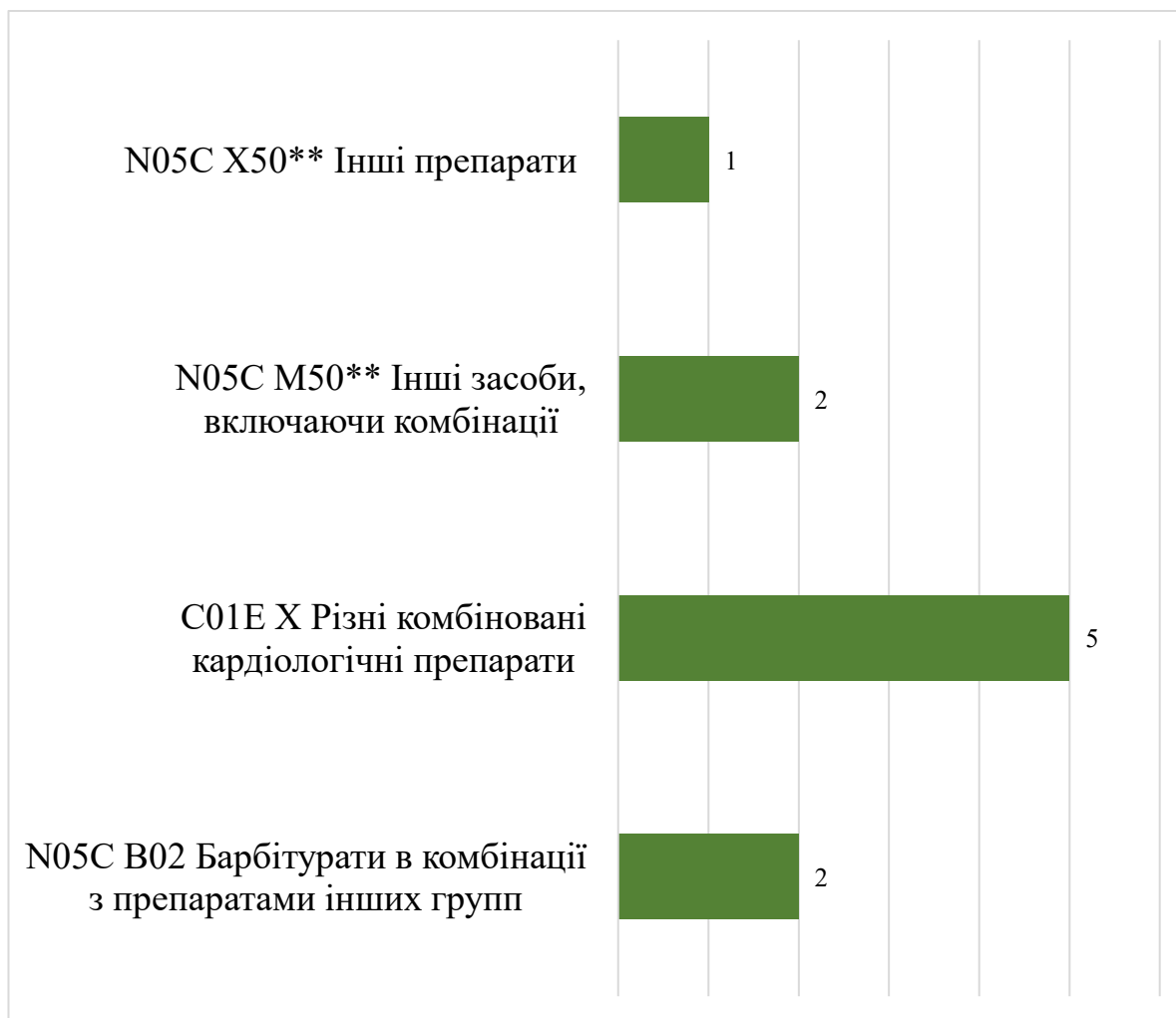


Рис. 2.1 Розподіл ЛЗ, що містять розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти, за АТС-класифікацією

Кількість багатокомпонентних ЛЗ (кількість АФІ – 3 та більше) налічує 5 найменувань (50 %), двокомпонентних – 1 найменування (10 %). Частку монопрепаратів складають 4 найменування (40 %).

Існуючі ЛЗ, що містять валідол, представлені на фармацевтичному ринку України у декількох лікарських формах. Найбільшу частку складають тверді лікарські форми (таблетки, капсули) – 6 найменувань, частка засобів валідолу у вигляді рідких ЛФ – 4 найменування (рис. 2.2).

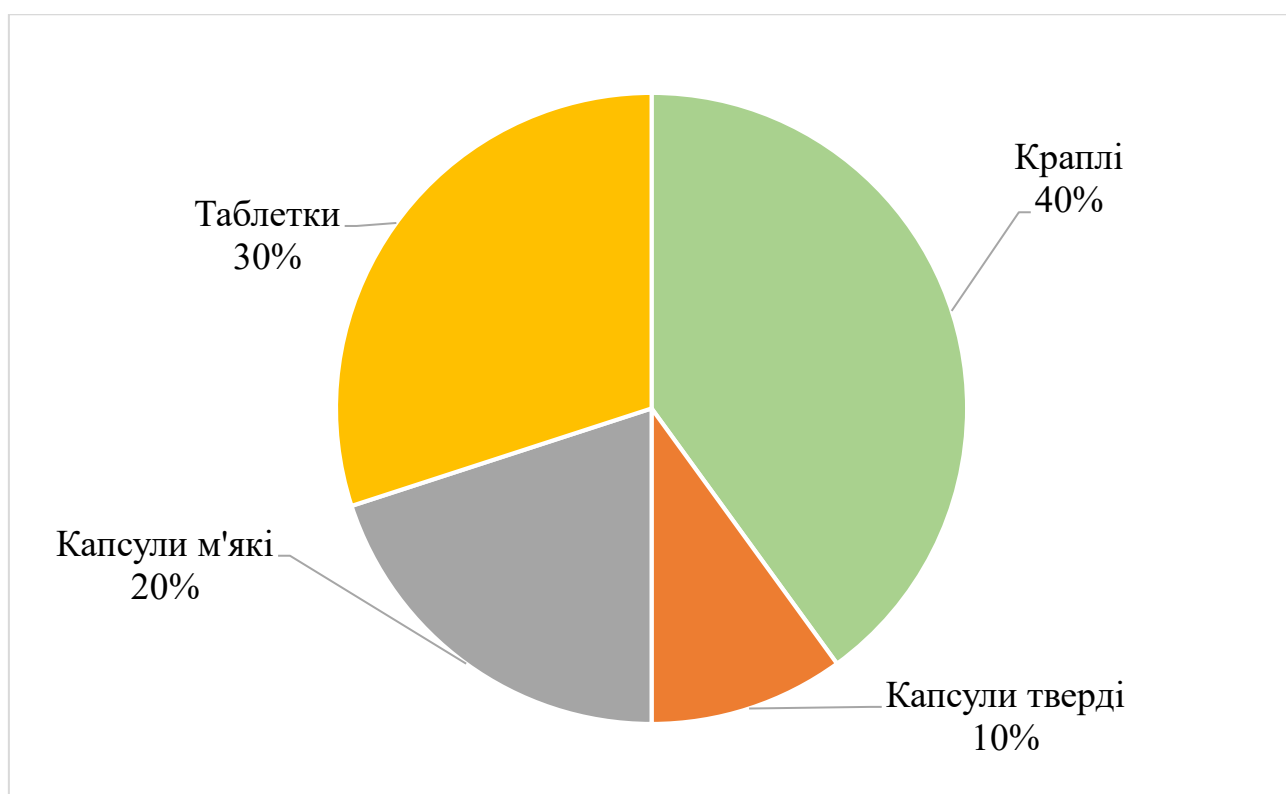


Рис. 2.2 Розподіл ЛЗ за типом ЛФ

Як відомо з літературних даних, на сьогоднішній день ЛЗ «валідол» виробляється лише на території країн колишнього СНГ, тому на фармацевтичному ринку України це препарати виключно вітчизняного виробництва. Лідерами-виробниками препаратів, що містять розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової, є АТ "Фармак", Україна – 7 найменувань, решта виробників – по 1 найменуванню (рис. 2.3).

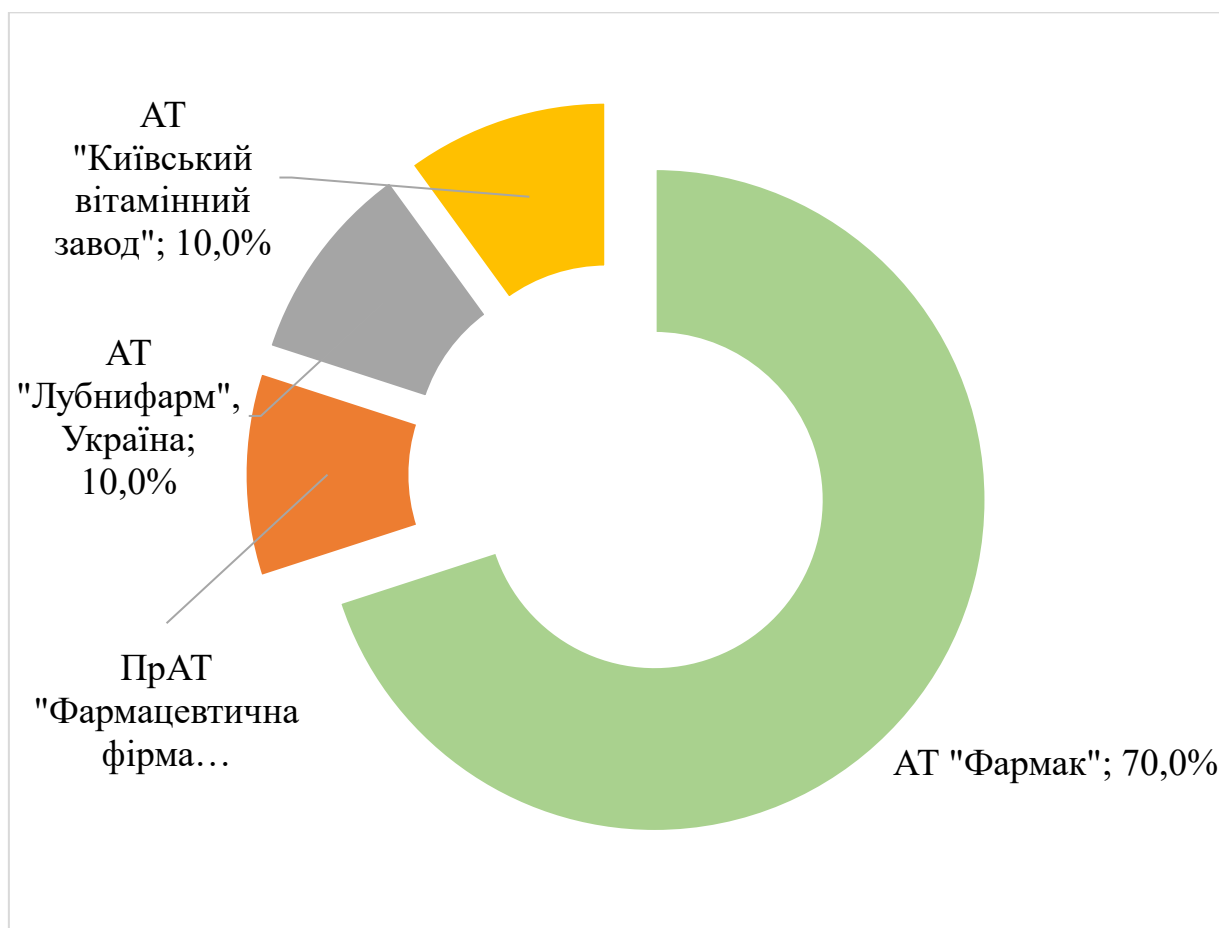


Рис. 2.3 Розподіл ЛЗ серед українських виробників

Отже, в результаті проведеного аналізу фармацевтичного ринку України ЛЗ, що містять у своєму складі розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової, встановлено, що за АТС-класифікацією вони належать до двох різних фармакологічних груп та представлені як моно-, ди-, так і багатокомпонентними ЛП, найчастіше, у твердій лікарській формі (ЛФ). Всі представлені засоби – українського виробництва, що виготовляються 4 фармацевтичними підприємствами, домінуючим з яких є АТ «Фармак».

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження стали капсули валідолу м'які, що відрізняються співвідношенням діючої речовини (валідолу) та олії соняшникової рафінованої:

✓ Зразок № 1 – суміш 100 мг валідолу та 100 мг олії соняшникової рафінованої (01 серія), співвідношення 1:1.

✓ Зразок № 2 – суміш 100 мг валідолу та 100 мг олії соняшникової рафінованої (02 серія), співвідношення 1:1.

✓ Зразок № 3 – суміш 50 мг валідолу та 150 мг олії соняшникової рафінованої (03 серія), співвідношення 1:3.

✓ Зразок № 4 – суміш 50 мг валідолу та 150 мг олії соняшникової рафінованої (04 серія), співвідношення 1:3.

2.3 Методи дослідження та короткі відомості про прилади, обладнання та реактиви

Під час проведення експериментальної частини досліджень були використані сучасні фізичні, фізико-хімічні методи аналізу, статистична обробка результатів хімічного експерименту відповідно до діючого видання Державної фармакопеї України (ДФУ).

Розробку методики кількісного визначення валідолу у ЛФ проводили методом поляриметрії на автоматичному поляриметрі AP-300 фірми «Atago» (Японія), точність вимірювання кута обертання якого складає $\pm 0,01^\circ$, відносна похибка $\pm 0,2\%$. Зважування проводили на вагах аналітичних «Mettler Toledo» моделі «AB-204/A» (Швейцарія).

Для аналізу також використовували мірний посуд класу А (першого класу) фірми «Simax» (Чехія). Розчини для аналізу використовувалися свіжоприготовленими або застосовували протягом терміну придатності, що зазначений у відповідній нормативній документації.

2.3.1 Визначення питомого оптичного обертання

Згідно з ДФУ 2.0, 2.2.27, питома оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$ речовини в розчині являє собою кут обертання α , виражений у градусах ($^\circ$), площини

поляризації за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ($\lambda = 589,3$ нм), виміряний при температурі $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ у розчині випробовуваної речовини і розрахований для шару 1 дм у перерахунку на вміст 1 г речовини в 1 мл розчину [15].

Для розрахунку питомого оптичного обертання валідолу у *етанолі* (96%), вимірювали кут обертання площини поляризації поляризованого світла для 1% розчину за температури $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, довжині хвилі D спектру натрію ($589,3$ нм) та при товщині шару 1 дм [15].

Методика. $0,25$ г субстанції валідолу (точна наважка) поміщали у мірну колбу на 25 мл, додавали 10 мл *етанолу* (96%) і інтенсивно струшували протягом 5 хвилин, доводили об'єм колби до позначки та перемішували. Показання поляриметра знімали 5 разів і визначали середнє значення одержаних вимірювань.

Питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$ обчислювали на формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C_{\%}}, \text{ де}$$

α – кут обертання 1% розчину валідолу у *етанолі* (96%) P , у градусах;

l – довжина трубки поляриметра, у дециметрах;

$C_{\%}$ – концентрація розчину валідолу у *етанолі* (96%) P , у відсотках [15, 23, 27, 28].

2.3.2 Визначення коефіцієнта поправки на об'єм нерозчинних речовин

Коефіцієнт поправки на об'єм, часто позначається як «фактор збільшення об'єму». Він пов'язаний з явищем, коли деякі речовини, які не розчиняються у розчиннику, можуть збільшувати об'єм розчину. Цей коефіцієнт використовується для коригування об'єму розчину під впливом нерозчинених часток.

Коефіцієнт поправки на об'єм нерозчинних речовин розрахувати за формулою:

$$K = \frac{V_k - V}{V_k}, \text{ де}$$

V_k – об'єм мірної колби, в якій розчинена проба, у мілілітрах;

V – об'єм нерозчинної частини проби, у мілілітрах.

Об'єм нерозчинної частини проби обчислювали за рівнянням:

$$V = \frac{m \cdot P}{100 \cdot d}, \text{ де}$$

m – маса проби, що взята для аналізу, у грамах;

P – вміст нерозчинної частини у пробі, у відсотках;

d – середня густина нерозчинної частини, г/мл.

2.3.3 Статистичний аналіз результатів експериментальних досліджень

Статистичну обробку одержаних результатів виконували за вимогами загальної статті ДФУ, 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N» [15] із використання програмного забезпечення Microsoft Office 2019.

Висновки до розділу II

1. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України, що містять у своєму складі розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової. Встановлено, що за АТС-класифікацією вони належать до двох різних фармакологічних груп та представлені як моно-, ди-, так і багатокомпонентними ЛП, найчастіше, у твердій лікарській формі. Всі представлені засоби – українського виробництва, що виготовляються 4 фармацевтичними підприємствами, домінуючим з яких є АТ «Фармак».

2. Обрано об'єкт дослідження – м'які капсули валідолу (серії 01-04), що представляють собою суміш валідолу та олії соняшникової рафінованої у співвідношенні 1:1 (серії 01-02) та 1:3 (серії 03-04).

3. Охарактеризовано методи, обладнання та прилади, що використовувалися при проведенні дослідження.

РОЗДІЛ III

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛІДОЛУ У М'ЯКИХ КАПСУЛАХ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

Як вже згадувалося у попередніх розділах, для кількісного визначення валідолу використовують методи ГХ, зворотної алкаліметрії, рефрактометрії, поляриметрії тощо [10, 23, 27, 28]. Враховуючи наявність оптичної активності у валідолі, в рамках кваліфікаційної роботи для його кількісного визначення у складі ЛФ запропоновано було проводити методом поляриметрії, оскільки це достатньо простий, експресний метод аналізу, який не вимагає дорогого обладнання.

3.1 Обґрунтування вибору розчинника для поляриметричного дослідження

На сьогоднішній день у науковій літературі описана методика кількісного визначення валідолу методом поляриметрії з використанням петролейного ефіру як розчинника. Однак зважаючи на його леткість, вогнебезпечність, складність у роботі, а також токсичність при великих концентраціях або при тривалому впливі, було запропоновано замінити розчинник на такий, який давав би відтворювані результати та завдавав меншого впливу на аналітика та навколишнє середовище. Такий підхід до заміни розчинника пов'язано з тим, що сучасні підходи до фармацевтичної розробки та проведення дослідження передбачають імплементацію концепції «*Quality by design*», що означає використання не тільки коректних методик контролю якості ЛЗ, але й урахування сучасних вимог до цих методик з точки зору «зеленої хімії». Принципи «зеленої хімії» направлені на скорочення ресурсів, енергетичних витрат, мінімізацію часу, дій та операцій під час проведення аналізу, мінімізацію відходів, та, де це можливо, заміну

токсичних хімічних речовин на менш шкідливі та безпечні для людини [1-5, 7].

Відповідно до принципів «зеленої хімії» при розробці «зеленої» методики при виборі розчинників слід уникати утворення великого об'єму відходів та надавати перевагу реагентам, одержаних із відтворюваних джерел. Одними із рекомендованих аналітичних розчинників (після води), що відповідають цим критеріям, є спирти (етанол, ізопропанол, бутанол тощо) [1-5, 7].

За своїми фізичними властивостями АФІ валідолу розчиняється у етанолі (96 %), у той час як олія соняшникова рафінована є майже нерозчинною в етанолі [15, 16]. Враховуючи вище наведене, вміст аналізованої ЛФ поміщали у мірну колбу та додавали невелику кількість розчинника, інтенсивно перемішували протягом 5 хвилин та доводили об'єм розчину до позначки, перемішували. Для виключення впливу олії соняшникової рафінованої на результат поляриметричного визначення одержаний розчин фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка».

Однак, враховуючи той факт, що олія соняшникова рафінована не розчиняється у етанолі (96 %), тому при кількісному визначенні розрахунок необхідно проводити з урахуванням коефіцієнта поправки на об'єм нерозчинних речовин.

3.2 Розрахунок питомого оптичного обертання для розчину валідолу у етанолі (96 %)

Першим завданням кількісного визначення було визначення питомого оптичного обертання $[\alpha]_D^{20}$ для розчину валідолу у етанолі (96 %) для врахування цього значення при кількісному визначенні [23, 27, 28]. Для аналізу використовувалася АФІ валідолу, що був використаний при розробці ЛФ. Результати наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Розрахунок питомого оптичного обертання для 1 % розчину валідолу у
етанолі (96 %) ($C^* = 1,046 \%$, $l^{**} = 0,9995$ дм)**

Кут обертання α , ° / питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$					Середнє значення питомого оптичного обертання $[\alpha]_D^{20}$	Метрологічні характеристики методики
-0,56	-0,73	-0,79	-0,79	-0,73	-68,87	$X_{cp} = -68,87$ $S^2 = 81,4256$ $S_{cp} = 4,0355$ $-68,87 \pm 11,22$ $\varepsilon = -16,29\%$
-53,56	-69,82	-75,56	-75,56	-69,82		

Як бачимо з результатів дослідження, середнє значення питомого оптичного обертання становить $-68,87 \pm 11,22$, але методика характеризується значною похибкою при вимірюванні. Імовірними причинами одержання таких результатів є явище «рацемізації», яка може відбуватися через конвертацію оптично активної сполуки в її оптично інвертовану форму (енантіомер). Процес рацемізації може відбуватися шляхом обміну груп або атомів у молекулі [19].

Для одержання коректних результатів кількісного визначення доцільно дослідити кут обертання через 30 хвилин після його приготування.

Результати наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розрахунок питомого оптичного обертання для 1 % розчину валідолу у етанолі (96 %) ($C^* = 1,046 \%$, $l^{} = 0,9995$ дм)**

Кут обертання α , ° / питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$					Середнє значення питомого оптичного обертання $[\alpha]_D^{20}$	Метрологічні характеристики методики
-0,69	-0,70	-0,69	-0,70	-0,70	-66,57	$X_{cp} = -66,57$ $S^2 = 0,2745$ $S_{cp} = 0,2343$ $-66,57 \pm 0,65$ $\varepsilon = -0,98\%$
-66,00	-66,96	-66,00	-66,96	-66,96		

Примітка: $*C$ – концентрація розчину, %; $**l$ – довжина поляриметричної кювети (трубки), дм

Опираючись на результати експериментальних досліджень, встановлено, що оптимальним для визначення кута обертання розчину валідолу у етанолі (96 %) P є 30 хвилин після приготування розчину. Питоме оптичне обертання складає $-66,57 \pm 0,65$.

3.3 Розрахунок коефіцієнта поправки на об'єм нерозчинних речовин

Аналізований об'єкт містить у своєму складі значну кількість нерозчинної у етанолі (96 %) речовини – олії соняшникової рафінованої, що займає значний об'єм колби. Це призводить до виникнення похибки при кількісному визначенні АФІ. У зв'язку з чим виникає необхідність у введенні коефіцієнту поправки (K) на об'єм нерозчинних у етанолі (96 %) речовин.

Величина коефіцієнта K залежить від місткості мірної колби, що взята для аналізу, а також вмісту і густини у ній нерозчинних речовин. Результат поляриметричного визначення аналізованого препарату помножують на коефіцієнт K . Розраховували коефіцієнт K для зразків серій № 01-04. Результати наведено у табл. 3.3.

Згідно з результатами дослідження, коефіцієнт поправки на об'єм нерозчинних речовин для зразків серій 01-02 складає 0,99; для зразків серій 03-04 – 0,98.

Таблиця 3.3

Розрахунок коефіцієнту поправки на об'єм нерозчинних речовин для аналізованого об'єкту

№ зразка	Маса проби, що взята для аналізу m , г	Вміст нерозчинної частини у пробі P , %	Об'єм нерозчинної частини проби V , мл	Коефіцієнт поправки K
Співвідношення валідол : соняшникова олія = 1:1				
01	0,9931	$m_{\text{олії}} = 0,5377 \text{ г}$ $m_{\text{проби}} = 0,9931 \text{ г}$ $P = \frac{0,5377 \cdot 100\%}{0,9931} =$ $= 51,14\%$	$V = \frac{0,9931 \cdot 54,14}{100 \cdot 0,926} =$ $= 0,58_{\text{мл}}$	$K = \frac{50,0 - 0,58}{50} =$ $= 0,9884 \approx 0,99$
02	1,0688	$m_{\text{олії}} = 0,5122 \text{ г}$ $m_{\text{проби}} = 1,0688 \text{ г}$ $P = \frac{0,5122 \cdot 100\%}{1,0688} =$ $= 47,92\%$	$V = \frac{1,0688 \cdot 47,92}{100 \cdot 0,926} =$ $= 0,55_{\text{мл}}$	$K = \frac{50,0 - 0,55}{50} =$ $= 0,989 \approx 0,99$

№ зразка	Маса проби, що взята для аналізу m , г	Вміст нерозчинної частини у пробі P , %	Об'єм нерозчинної частини проби V , мл	Коефіцієнт поправки K
Співвідношення валідол : соняшникова олія = 1:3				
03	1,0087	$m_{\text{олії}} = 0,7787 \text{ г}$ $m_{\text{проби}} = 1,0087 \text{ г}$ $P = \frac{0,7787 \cdot 100\%}{1,0087} =$ $= 77,20\%$	$V = \frac{1,0087 \cdot 77,20}{100 \cdot 0,926} =$ $= 0,84_{\text{мл}}$	$K = \frac{50,0 - 0,84}{50} =$ $= 0,9832 \approx 0,98$
04	1,0899	$m_{\text{олії}} = 0,8190 \text{ г}$ $m_{\text{проби}} = 1,0899 \text{ г}$ $P = \frac{0,8190 \cdot 100\%}{1,0899} =$ $= 75,14\%$	$V = \frac{1,0899 \cdot 77,14}{100 \cdot 0,926} =$ $= 0,91_{\text{мл}}$	$K = \frac{50,0 - 0,91}{50} =$ $= 0,9818 \approx 0,98$

Примітки: середня густина нерозчинної частини (d) = 0,926 г/мл; об'єм мірної колби, в якій розчинена проба V_k , = 50,0

мл

3.4 Розробка методики кількісного визначення валідолу у м'яких капсулах

Для кількісного визначення валідолу у аналізованій ЛФ 1,0 г вмісту капсули (точна наважка) поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 20 мл *етанолу* (96 %) і струшували протягом 5 хвилин, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка».

Визначали кут обертання одержаного розчину через 30 хвилин після приготування розчину.

Вміст валідолу в 1 капсулі (X), у міліграмах, у перерахунку на середню масу вмісту однієї капсули, розраховували за формулою:

$$X = \frac{\alpha \cdot V_{\text{м.к.}} \cdot K \cdot b \cdot 1000}{[\alpha]_D^{20} \cdot a \cdot l}, \text{ де}$$

α – кут обертання розчину, у градусах;

$V_{\text{м.к.}}$ – об'єм мірної колби, у мілілітрах;

K – коефіцієнт поправки (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:1 складає 0,99; при співвідношенні 1:3 – 0,98);

l – довжина трубки поляриметра, у дециметрах;

$[\alpha]_D^{20}$ – питоме оптичне обертання 1 % розчину валідолу;

a – наважка препарату, в грамах;

b – середня маса вмісту капсули, в грамах.

Результати дослідження наведено в табл. 3.4:

Таблиця 3.4

Розрахунок кількісного вмісту валідолу в м'яких капсулах

Серія	Наважка препарату, г	Коефіцієнт поправки	Кут обертання α , ° / питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$					Середнє значення	Метрологічні характеристики
Серія 01	1,0059	0,99	-0,68	-0,69	-0,68	-0,70	-0,69	-0,69	$X_{cp} = 101,11$ $S^2 = 1,5120$ $S_{cp} = 0,5499$ $101,11 \pm 1,53$ $\varepsilon = 1,51$
			99,94	101,41	99,94	102,88	101,41	101,11	
Серія 02	1,0069		-0,68	-0,70	-0,69	-0,70	-0,71	-0,70	$X_{cp} = 102,29$ $S^2 = 2,8079$ $S_{cp} = 0,7494$ $102,29 \pm 2,08$ $\varepsilon = 2,04$
			99,94	102,88	101,41	102,88	104,35	102,29	

Серія	Наважка препарату, г	Коефіцієнт поправки	Кут обертання α , ° / питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$					Середнє значення	Метрологічні характеристики
Серія 03	1,0098	0,98	-0,33	-0,33	-0,34	-0,33	-0,34	-0,33	$X_{cp} = 48,80$ $S^2 = 0,6301$ $S_{cp} = 0,3550$ $48,80 \pm 0,99$ $\varepsilon = 2,04$
			47,82	47,82	49,27	47,82	49,27	48,40	
Серія 04	1,0104		-0,36	-0,37	-0,36	-0,36	-0,36	-0,36	$X_{cp} = 52,98$ $S^2 = 0,4283$ $S_{cp} = 0,2927$ $52,98 \pm 0,81$ $\varepsilon = 1,54$
			52,68	54,15	52,68	52,68	52,68	52,98	

Примітка: $l = 0,9995$ дм, $b = 0,200$ г, $V_{м.к.} = 50,0$ мл, $[\alpha]_D^{20} = -66,57 \pm 0,65$

Вміст валідолу, у міліграмах, у перерахунку на середню масу вмісту однієї капсули відповідно до вимог нормативної документації має бути $\pm 7,5 \%$:

- від 92,5 мг до 107,5 мг (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:1);
- від 46,25 мг до 53,75 мг (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:3).

Як бачимо з результатів дослідження (табл. 3.3), всі аналізовані серії капсул м'яких з валідолом відповідають вимогам нормативної документації.

Висновки до розділу III

1. Обґрунтовано важливість заміни розчинника для кількісного визначення валідолу методом поляриметрії. З урахуванням леткості, вогнебезпечності та токсичності петролейного ефіру, запропоновано замінити його менш шкідливим розчинником етанолом (96 %).

2. Експериментально визначено та розраховано питомий показник обертання для 1 % розчину валідолу у *етанолі* (96 %) *P*, що складає - $66,57 \pm 0,65$, та коефіцієнт поправки на об'єм нерозчинних речовин – 0,99.

3. Встановлено оптимальний час для вимірювання кута обертання, який складає 30 хвилин після його приготування.

4. Розроблена поляриметрична методика кількісного визначення валідолу у м'яких капсулах, що полягає у розчиненні вмісту капсули у *етанолі* (96 %), фільтруванні крізь паперовий фільтр «синя стрічка» та визначенні кута обертання одержаного розчину.

5. Кількісний вміст для аналізованих серій капсул складає: $101,11 \pm 1,53$ мг (серія 01), $102,29 \pm 2,08$ мг (серія 02), $48,80 \pm 0,99$ мг (серія 03), $52,98 \pm 0,81$ мг (серія 04), що відповідає вимогам нормативної документації (нормування: від 92,5 мг до 107,5 мг (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:1); від 46,25 мг до 53,75 мг (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:3)).

РОЗДІЛ IV

ОБГРУНТУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ М'ЯКИХ КАПСУЛ ВАЛІДОЛУ

Запорукою ефективного застосування ЛЗ є належна його якість, яка закладається від моменту одержання АФІ до кінцевого етапу використання ліків споживачем. Налагодження та забезпечення високих стандартів якості на всіх етапах виробництва є ключовим елементом одержання якісних та дієвих ЛП.

М'які капсули – це дозована ЛФ з м'якою оболонкою різної форми і місткості, яка складається з діючих і допоміжних речовин, поміщених в оболонку, та містить одну дозу діючої речовини [15, 16, 29].

Контроль якості капсул м'яких відповідно до діючого видання ДФУ здійснюють за такими показниками, як:

- ✓ *опис;*
- ✓ *ідентифікація;*
- ✓ *однорідність дозованих одиниць (однорідність маси; однорідність вмісту);*
- ✓ *супровідні домішки;*
- ✓ *розчинення;*
- ✓ *розпадання;*
- ✓ *втрата в масі при висушуванні або вода;*
- ✓ *мікробіологічна чистота;*
- ✓ *кількісне визначення.*

Для м'яких капсул, вміст яких – масла або масляні розчини, додатково контролюють *кислотне і перекисне числа* [15, 16, 29].

4.1 Опис, ідентифікація

Опис

Опис лікарського засобу – це детальний огляд його характеристик, властивостей та застосування. Відповідно до вимог ДФУ капсули повинні мати гладку поверхню без ушкоджень і видимих повітряних і механічних включень [15].

Надані до аналізу капсули валідолу представляють собою м'які желатинові капсули кулястої форми, зі швом, від слабко-жовтого кольору до світлого коричнювато-жовтого кольору, заповнені прозорою з жовтуватим відтінком маслянистою рідиною з запахом ментолу.

Ідентифікація

Ідентифікація ЛЗ – це процес встановлення та підтвердження ідентичності конкретного АФІ або ЛП. Цей процес має велике значення в фармацевтичній та медичній галузях з погляду безпеки та ефективності ЛЗ.

Для ідентифікації валідолу використовують метод ГХ із застосуванням капілярної колонки та детектуванням речовин на пламенево-іонізаційному детекторі: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування першого з двох основних піків має відповідати часу утримування піку ментолу, другого піку – часу утримування піку ментилового естеру кислоти ізовалеріанової на хроматограмі стандартного розчину.

Якісне визначення ментолу у складі валідолу можна проводити методом тонкошарової хроматографії у рухомій фазі етилацетат – толуол (5:95) та обробкою пластини розчином анісового альдегіду з подальшим нагріванням: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна зона на рівні основної зони на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням [6, 16].

Ідентифікувати валідол у ЛЗ можна за хімічною реакцією на ментол з розчином ваніліну в кислоті сірчаній в середовищі кислоти сірчаної концентрованої. Після додавання до реакційного середовища води очищеної має з'явитися малиново-червоне забарвлення та характерний запах ізовалеріанової кислоти [10, 23, 27, 28].

Олія соняшникова рафінована виконує роль допоміжної речовини у м'яких капсулах. За необхідності її присутність можна підтвердити методом тонкошарової хроматографії за методикою, що наведена у розділі ДФУ, 2.3.2 «Ідентифікація жирних олій методом тонкошарової хроматографії»: одержана хроматограма має бути ідентична типовій хроматограмі [15].

Окрім діючих речовин при контролі якості м'яких капсул необхідно також проводити дослідження антимікробних консервантів, що входять до складу препарату. Желатинова маса, з якої виготовляють капсули, є добрим середовищем для розмноження мікроорганізмів. Для забезпечення антимікробної стійкості оболонок у масу вводять консерванти: суміш кислоти саліцилової (до 0,12 %) і калію (натрію) метабісульфіту (до 0,2 %), кислоту бензойну і натрію бензоат (0,05–0,1 %), ніпагін (0,1–0,5 %) тощо. У зв'язку з чим, в залежності від типу консерванту необхідно підібрати відповідні методи для їх ідентифікації та кількісного визначення [26].

4.2 Однорідність дозованих одиниць

Для забезпечення однорідності дозованих одиниць вміст діючої речовини в кожній дозованій одиниці в серії має знаходитися у вузьких межах від номінального вмісту. Капсули мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (ДФУ, 2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу [15].

Однорідність маси

Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.5. Допустиме відхилення не повинно перевищувати 10 % при середній масі менше 300 мг [15]. Тобто, середня маса вмісту м'яких капсул валідолу має становити від 180 до 220 мг ($200 \text{ мг} \pm 10,0 \%$).

Однорідність вмісту

Дослідження проводяться згідно з методикою ДФУ, 2.9.6. Препарат відповідає вимогам, якщо вміст не більше як в одній однодозовій одиниці виходить за межі 85-115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75-125 % від середнього вмісту в препараті [15].

4.3 Розпадання, розчинення

Розпадання

М'які капсули мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул відповідно до вимог ДФУ, 2.9.1. Як рідке середовище використовують *воду очищену*. У кожну трубку поміщають диск. Рідкі лікарські речовини, розподілені у м'якій капсулі, можуть обволікати диск; у такому разі або де дозволено, виключають використання дисків. Прилад вмикають на 30 хв, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів, і досліджують стан капсул. Якщо капсули не витримали випробування внаслідок прилипання до дисків, випробування повторюють на наступних шести капсулах без дисків [15].

Розчинення

Випробування на розчинність може бути проведено для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин одним із методів, описаних у ФС «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3. Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпадання» не вимагається [15].

4.4 Кислотне та перекисне число, питоме оптичне обертання, втрата в масі при висушуванні або вода

Кислотне та перекисне число

Оскільки до складу аналізованих капсул входить АФІ валідолу та допоміжна речовина (розчинник) – олія соняшникова рафінована, у ЛЗ додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

Кислотне число – кількість міліграмів гідроксиду калію КОН, що необхідно для нейтралізації вільних жирних кислот, які містяться в 1 г олії або жиру. Це важливий показник якості жиру, оскільки може легко збільшуватися при зберіганні як жиру, так і багатих на жир харчових продуктів. Значення кислотного числа характеризує товарний ґатунок і доброякісність олій та жирів. Дослідження проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.5.1.

Перекисне число – відношення кількості речовин у пробі, у перерахунку на активний кисень, які за стандартних умов окислюють йодид калію, до маси дослідної проби. Характеризує кількість первинних продуктів окислення жирів – перекисних сполук (гідроперекисів, перекисів, діалкілперекисів), які здатні виділяти йод з водного розчину йодистого калію. Перекисне число є показником ступеня свіжості олій та жирів. Аналіз проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.5.5, метод А.

Враховуючи вимоги загальної монографії «Олія соняшникова рафінована», кислотне число має бути не більше 0,5, у той час як перекисне число (метод А) – не більше 10,0 [15, 16].

Питоме оптичне обертання

АФІ валідолу володіє оптичною активністю, а отже, субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання. Враховуючи результати дослідження, що наведені у розділі III, вимірювання кута обертання валідолу при аналізі доцільно проводити через 30 хвилин після приготування розчину. Питоме оптичне обертання має становити $-66,57 \pm 0,65$.

4.5 Супровідні домішки

Відповідно до наукових джерел літератури на якість АФІ валідолу та відповідно на вміст у його складі супровідних домішок істотний вплив має вихідна сировина. Дослідження вчених доводять, що валідол, виготовлений з природнього ментолу має меншу кількість домішок (ментенових вуглеводнів) на відміну від рацемічного ментолу, що одержують синтетичним шляхом [9].

Для контролю якості домішок найбільш інформативним і достовірним є метод ГХ. Цей метод також можна використати для ідентифікації ментолу та ментилового естеру кислоти ізовалеріанової та кількісного визначення валідолу.

Виходячи з літературних даних, сумарний вміст домішок не має перевищувати 2,9 % [9, 10].

4.6 Мікробіологічна чистота

Мікробіологічна чистота - це термін, що вказує на відсутність або на дуже низький рівень мікробіологічного забруднення в певному середовищі, речовині

або виробі. У фармації це важливий аспект для забезпечення безпеки та ефективності ЛЗ.

Для м'яких капсул валідолу загальне число аеробних мікроорганізмів має бути не більше 10^3 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів – не більше 10^2 КУО/г. *Escherichia coli* мають бути відсутні в 1 г [15, 16].

4.6 Кількісне визначення

Кількісне визначення ЛЗ – це процес визначення концентрації або кількості діючої речовини (АФІ) у конкретному препараті чи ЛП. Це важливий аспект контролю якості в фармацевтичній та промисловості.

Кількісне визначення валідолу у складі м'яких капсул можна проводити методом поляриметрії за методикою, що наведена у розділі III.

Іншими методами можуть бути метод ГХ (описаний у розділах 4.1 та 4.4.), методом алкаліметрії (зворотне титрування) з контрольним дослідом.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті вміст діючої речовини у капсулі при дозуванні від 10 мг до 100 мг має становити $\pm 7,5$ %. Тобто, для аналізованих капсул валідолу серій 01-02 (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:1) вміст АФІ має бути в межах від 92,5 мг до 107,5 мг, а для серій 03-04 (при співвідношенні валідолу та олії соняшникової рафінованої 1:3) – від 46,25 мг до 53,75 мг [15, 26, 29].

4.5 Упаковка, маркування, зберігання

Упаковка і маркування

Капсули повинні випускатися в щільно закритій упаковці, яка захищає від дії вологи. Поверхня капсули може бути маркована. На упаковці зазначають назву всіх антимікробних консервантів, що входять до складу [15].

Зберігання

Капсули слід зберігати в щільно закупорених контейнерах при температурі не вище 30 °С або відповідно до вказівки нормативно-технічної документації на препарат [15].

Висновки до розділу IV

Запропоновано та обґрунтовано показники контролю якості для м'яких капсул валідолу за такими показниками, як опис; ідентифікація; однорідність дозованих одиниць (однорідність маси; однорідність вмісту); супровідні домішки; розчинення; розпадання; питомий оптичне обертання; мікробіологічна чистота; кількісне визначення.

ВИСНОВКИ

Кваліфікаційна робота присвячена вирішенню питань щодо розробки методик контролю якості АФІ валідолу у м'яких капсулах кардіологічної дії:

1. Проведено аналіз літературних даних щодо фармакологічної активності, терапевтичного застосування, фізико-хімічних властивостей, добування та існуючих методів контролю якості розчину ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (валідолу).

2. Досліджено сучасний фармацевтичний ринок ЛЗ України, що містять АФІ валідолу (розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової). Встановлено, що за АТС-класифікацією вони належать до двох різних фармакологічних груп та представлені як моно-, ди-, так і багатокомпонентними ЛП, найчастіше, у твердій ЛФ. Всі представлені засоби – українського виробництва, що виготовляються 4 фармацевтичними підприємствами, домінуючим з яких є АТ «Фармак».

3. Обрано об'єкт дослідження – м'які капсули валідолу у співвідношенні АФІ:олія соняшникова рафінована 1:1 (серії 01-02) та 1:3 (серії 03-04).

4. Розроблено методику кількісного визначення розчину ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової у складі м'яких капсул методом поляриметрії: теоретично обґрунтовано вибір розчинника етанолу (96 %); експериментально визначено та розраховано питомий показник обертання для 1 % розчину валідолу у етанолі (96 %), що складає $-66,57 \pm 0,65$, та коефіцієнт поправки на об'єм нерозчинних речовин – 0,99. Встановлено оптимальний час для вимірювання кута обертання, який складає 30 хвилин після його приготування.

5. Кількісний вміст для аналізованих серій капсул складає: $101,11 \pm 1,53$ мг (серія 01), $102,29 \pm 2,08$ мг (серія 02), $48,80 \pm 0,99$ мг (серія 03), $52,98 \pm 0,81$ мг (серія 04), що відповідає вимогам нормативної документації

6. Запропоновано та обґрунтовано показники контролю якості валідолу у лікарській формі «М'які капсули» кардіологічної дії: опис; ідентифікація; однорідність дозованих одиниць (однорідність маси; однорідність вмісту); супровідні домішки; розчинення; розпадання; питомий оптичне обертання; мікробіологічна чистота; кількісне визначення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*. 2016, 4.1, 1-24. DOI: 10.1186/s40508-016-0051-z
2. Clarke, C. J.; Tu, W.-C., Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. Green and sustainable solvents in chemical processes. *Chemical Reviews*. 2018, 118.2, 747-800. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00571
3. Mohammad, A.; Inamuddin; Siddiq, A.; Naushad, M.; El-Desoky, G. E. Green solvents in thin-layer chromatography. In *Green Solvents I*; Mohammad, A., Inamuddin, Eds.; Springer: Dordrecht; 2012, 331-361.
4. Pena-Pereira, F.; Kloskowski, A.; Namieśnik, J. Perspectives on the replacement of harmful organic solvents in analytical methodologies: a framework toward the implementation of a generation of eco-friendly alternatives. *Green Chem.* 2015, 17 (7), 3687-3705. 10.1039/C5GC00611B.
5. Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A. A survey of solvent selection guides. *Green Chemistry*. 2014, 16.10, 4546-4551. DOI: 10.1039/c4gc01149j
6. Reich, E.; Schibli, A. *High-performance thin-layer chromatography for the analysis of medicinal plants*; Thieme: Stuttgart, 2007.
7. Selection of “Green” Conditions for Identifying Components in a Combined Medicine by TLC/HPTLC Methods / O. V. Rudakova, S. M. Gubar, N. M. Smielova, A. I. Kriukova, N. Yu. Bevz, V. A. Georgiyants // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2022. - № 2. - С. 52-63. doi : 10.24959/ophcj.22.259691
8. Бездітко, Н. В. Інтегрований частотний /ABC/VEN-аналіз продажу лікарських препаратів в аптеці як віддзеркалення доцільності амбулаторної фармакотерапії хворих з серцево-судинними захворюваннями / Н. В. Бездітко, І. В. Чинуш // Управління, економіка та

- забезпечення якості в фармації. - 2012. - № 4. - Бібліогр. : С. 54-59. - Бібліогр. : с. 58.
9. Валідол від ОАО «Фармак». URL: <https://www.apteka.ua/article/33354> (Date of access: 29.10.2023 p.)
10. Валідол. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BB%D1%96%D0%B4%D0%BE%D0%BB> (Date of access: 29.10.2023 p.)
11. Валідол® таблетки сублінгвальні 0,06 г блістер, №10. URL: <https://compendium.com.ua/dec/336442/7280/> (Date of access: 29.10.2023 p.)
12. Валідол-Дарниця таблетки 60 мг контурна чарункова упаковка, №10 Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267650/4900/> (Date of access: 29.10.2023 p.)
13. Валідол-Лубнифарм таблетки 60 мг блістер у пачці тм Solution Pharm, №10. URL: <https://compendium.com.ua/dec/269474/924193/> (Date of access: 29.10.2023 p.)
14. Валідол-Лубнифарм таблетки 60 мг блістер, №10. URL: <https://compendium.com.ua/dec/269474/111829/> (Date of access: 29.10.2023 p.)
15. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
16. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — 724 с.
17. Державний реєстр лікарських засобів України : інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (Date of access: 29.10.2023 p.)
18. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/b03a/> (Date of access: 29.10.2023 p.)

- 19.Контроль якості активних фармацевтичних інгредієнтів інуліну рослинного походження за питомим оптичним обертанням. Н. М. Смєлова, О. А. Євтіфєєва, Л. В. Вєпрецька, С. М. Губарь. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2018. № 4. С. 17-21. doi : 10.24959/uekj.18.28
- 20.Корвалмент® капсули м'які 0,1 г блістер, №10. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268630/33728/> (Date of access: 29.10.2023 р.)
- 21.Корвалмент® капсули м'які 0,1 г блістер, №30. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268630/81319/> (Date of access: 29.10.2023 р.)
- 22.Корвалмент® капсули м'які 0,1 г блістер, №80. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268630/498887/> (Date of access: 29.10.2023 р.)
- 23.Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода, та ін. ; за заг. ред. І.С. Гриценка. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. — 552 с.
- 24.Савич А. О., Павлюк Б. В. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних лікарських засобів в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2022. № 15(1). С. 80–85.
- 25.Стадницька Н. Є., Парашин Ж. Д., Лобур І. П., Фітьо І. В. Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів, які застосовуються при захворюваннях порожнини носа. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 36–43.
- 26.Технологія ліків: навчальний посібник (ВНЗ І—ІІІ р. а.) / О.С. Марчук, Н.Б. Андрощук. — 2-е вид., переробл. і допов. 576 с.
- 27.Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія. Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003 – 464 с.

28. Фармацевтична хімія : Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / За заг. ред. П. О. Безуглого. – Віннаця : Нова книга, 2008. – 560 с.
29. Чубка, М. Б., Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. *Фармацевтичний часопис*. № 2. 2010. С. 91-96.
30. Шандрівська О. Є., Цветковська А. В. Дослідження фармацевтичного ринку України: у фокусі концентрація ринку. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»: серія «Проблеми економіки та управління*. 2022. № 1 С. 9.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

**Лікарські засоби, до складу яких входить розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової
(валідолу)**

№ з/п	Назва/форма випуску	Лікарська форма, упаковка	Склад діючих речовин	Виробник
<i>Активні фармацевтичні інгредієнти</i>				
1	Розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової	масляниста рідина (субстанція) в нержавсталевих флягах або в каністрах поліетиленових для фармацевтичного застосування	<i>ментол в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової</i> містить не менше 71,0 % і не більше 75,0 % ментилового ефіру кислоти ізовалеріанової і не менше 24,0 % і не більше 28,0 % ментола	Товариство з обмеженою відповідальністю "ФАРМХІМ", Україна

№ з/п	Назва/форма випуску	Лікарська форма, упаковка	Склад діючих речовин	Виробник
2	Розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової	розчин (субстанція) у флягах металевих, або бочках із нержавіючої сталі, або у поліетиленових контейнерах, для фармацевтичного застосування	<i>розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової</i> містить не менше 71,0 % та не більше 75,0 % ментилового ефіру кислоти ізовалеріанової і не менше 24,0 % та не більше 28,0 % ментолу	Державне підприємство "Завод хімічних реактивів" Науково-технологічного комплексу "Інститут монокристалів" Національної академії наук України", Україна
Лікарські засоби				
1	Печаєвський валікардол-натур	таблетки сублінгвальні, по 10 таблеток у блістерах; по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у пачці з картону; по 10 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру у пачці з картону	1 таблетка містить розчину <i>ментолу у ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової</i> 60 мг, сухого екстракту квітів та листя глоду (<i>Crataegi folii cum flore</i>) (4–6:1) (екстрагент – етанол 75 %) 50 мг, сухого екстракту шишок хмелю (<i>Lupuli flos</i>) (4–6:1) (екстрагент – метанол 30 %)	ПрАТ "Технолог", Україна

№ з/п	Назва/форма випуску	Лікарська форма, упаковка	Склад діючих речовин	Виробник
			50 мг, сухого екстракту кропиви собачої (<i>Leonurus cardiaca</i>) (4:1) (екстрагент – етанол 50 %/ вода 50 %) 25 мг	
2	Валідол-Дарниця	таблетки по 60 мг по 6 або по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці; по 6 або по 10 таблеток у контурних чарункових упаковках	1 таблетка містить розчину ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової 60 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
3	Печаєвський валікардол без цукру	таблетки по 60 мг in bulk: по 800 таблеток у контейнерах	1 таблетка містить розчину ментолу у ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової 60 мг	ПрАТ "Технолог", Україна
4	Валідол®	рідина (субстанція) у флаконах з оранжевого скла або алюмінієвих флягах для фармацевтичного застосування	ментилового ефіру кислоти ізовалеріанової від 71,0 % до 75,0 % та ментолу від 24,0 % до 28,0 %	АТ "Фармак", Україна
5	Валідол-Лубнифарм	таблетки по 60 мг, по 6 або 10 таблеток у блістерах; по 10 таблеток у блістері; по 1 або 10 блістерів у пачці з картону	1 таблетка містить розчин ментолу у ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової – 60 мг	АТ "Лубнифарм", Україна
6	Валідол®	таблетки сублінгвальні по 0,06 г по 10 таблеток у блістері; по 1 або 5 блістерів у пачці з картону; по 10 таблеток у блістерах	1 таблетка містить розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової	АТ "Фармак", Україна

№ з/п	Назва/форма випуску	Лікарська форма, упаковка	Склад діючих речовин	Виробник
			(натуральний ментол – екстракт м'яти – 4,9 %) – 0,06 г (60 мг)	
7	Корвалмент®	капсули м'які по 100 мг по 10 капсул у блістерах; по 10 капсул у блістері, по 3 блістери у пачці; по 20 капсул у блістері; по 1 або по 3, або по 4 блістери у пачці	1 капсула містить розчину <i>ментолу в ментиловому</i> <i>ефірі</i> <i>кислоти</i> <i>ізовалеріанової</i> 100 мг	АТ "Київський вітамінний завод", Україна
8	Печаєвський валікардол без цукру	таблетки по 60 мг, по 10 таблеток у блістері; по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону; по 10 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру у пачці із картону	1 таблетка містить розчину <i>ментолу у ментиловому</i> <i>ефірі</i> <i>кислоти</i> <i>ізовалеріанової</i> 60 мг	ПрАТ "Технолог", Україна



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА

нагороджується

**АРТЕМЧУК
Ольга**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
фармацевтичної хімії

IV Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра фармацевтичної хімії

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«24» серпня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Ольги АРТЕМЧУК

1. Тема кваліфікаційної роботи: **«Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії»**

керівник кваліфікаційної роботи: **Наталія СМЕЛОВА, к.фарм.н.**

затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року № 229.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): огляд літератури за темою кваліфікаційної роботи; вибір об'єкту та методів дослідження; розробка методики кількісного визначення діючих компонентів лікарського засобу; обґрунтування методів контролю якості лікарської форми.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 4, рисунків – 6.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I	Наталія СМЕЛОВА, асистент кафедри фармацевтичної хімії	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
II	Наталія СМЕЛОВА, асистент кафедри фармацевтичної хімії	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
III	Наталія СМЕЛОВА, асистент кафедри фармацевтичної хімії	листопад 2023 р.	листопад 2023 р.
IV	Наталія СМЕЛОВА, асистент кафедри фармацевтичної хімії	грудень 2023 р.	грудень 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «24» серпня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури за темою кваліфікаційної роботи.	вересень 2023 р.	виконано
2	Вибір об'єкту та методів дослідження.	вересень 2023 р.	виконано
3	Розробка методики кількісного визначення діючих компонентів лікарського засобу.	жовтень 2023 р.	виконано
4	Обґрунтування методів контролю якості лікарської форми.	жовтень 2023 р.	виконано
5	Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії.	грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти _____

Ольга АРТЕМЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Наталія СМЕЛОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **2 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація**, ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **1 р. 6 міс.**, **заочна** форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Артемчук Ольга Вікторівна	Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії	Development of methods of control of active pharmaceutical ingredients in soft capsules with cardiological effect	к.фарм.н., асистент кафедри фармацевтичної хімії Сметлова Н.М.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії Сич І.А.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 125181 від « 29 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Артемчук Ольги Вікторівни, 2 курсу, Фм22(1,5з)-01а, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії / Development of methods of control of active pharmaceutical ingredients in soft capsules with cardiological effect», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

14%

ВІДГУК

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

Ольги АРТЕМЧУК

**на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних
інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії».**

Актуальність теми. На сьогоднішній день, не зважаючи на значний асортимент лікарських форм з валідолом на фармацевтичному ринку України, спостерігається тенденція до збільшення номенклатури засобів кардіологічної дії. Обов'язковим етапом для успішного використання нового лікарського засобу є його якість, яка закладається ще на етапі розробки препарату. Тому розробка методик контролю якості при розробці нового лікарського засобу є актуальною задачею.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Здобувачем вищої освіти розроблено та обґрунтовано методики, що можуть бути використані для контролю якості валідолу у м'яких капсулах кардіологічної дії.

Оцінка роботи. Здобувачем вищої освіти здійснено значний об'єм експериментальних досліджень: розроблено методику кількісного визначення валідолу методом поляриметрії та обґрунтовано вибір показників контролю якості лікарського засобу у формі м'яких капсул.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота здобувача вищої освіти Ольги АРТЕМЧУК на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії» є закінченою науковою працею, повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт другого (магістерського) рівня та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____

Наталія СМЕЛОВА

«08» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Ольги АРТЕМЧУК

**на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних
інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії».**

Актуальність теми. На сьогоднішній день лікарські засоби, що містять розчин ментолу в ментиловому естері кислоти ізовалеріанової (валідол), широко застосовуються широко при функціональних кардіалгіях, нападах стенокардії ангіоневротичного характеру, морській та повітряній хворобах, істерії, неврозах, головному болю, пов'язаному з прийомом нітратів тощо. Не зважаючи на існуючий асортимент лікарських засобів із валідолом на фармацевтичному ринку, створюються його нові лікарські форми та комбінації, а тому розробка та обґрунтування методик контролю якості на такі засоби є актуальною задачею.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні: проведено аналіз джерел наукової літератури щодо фармакологічної активності, застосування, фізико-хімічних властивостей, добування валідолу та існуючих методів контролю його якості.

Пропозиції автора з теми дослідження. В результаті виконання експериментальних досліджень здобувачем вищої освіти запропоновано методики, які можуть бути використані для кількісного визначення валідолу у складі м'яких капсул кардіологічної дії методом поляриметрії; обґрунтовано показники та критерії контролю якості лікарської форми.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Одержані під час виконання експериментальних досліджень результати можливо використати при розробці національної нормативної документації.

Недоліки роботи. У тексті роботи зустрічаються орфографічні та пунктуаційні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота, що представлена на рецензування, має наукову і практичну цінність оформлена відповідно до вимог, які висуваються до кваліфікаційних робіт, що дає змогу рекомендувати її до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету до захисту.

Рецензент

доц. Ірина СИЧ

«11» грудня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри фармацевтичної хімії

№ 6 від 21 грудня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Георгіянц В. А., проф. Власов С. В., проф. Сидоренко Л. В., проф. Северіна Г. І., доц. Абу Шарк А. І., доц. Бевз Н. Ю., доц. Гарна Н. В., доц. Головченко О. С., доц. Горохова О. В., доц. Гриненко В. В., доц. Колісник О. В., ас. Бевз О. В., ас. Смєлова Н. М., ас. Григорів Г. В., асп. Гуріна В.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту, Фм22(1,5з)-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Ольги АРТЕМЧУК на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту, Фм22(1,5з)-01 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Ольги АРТЕМЧУК на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії», керівник – асистент кафедри медичної хімії, к. фарм. н., Наталія СМЄЛОВА.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Ольги АРТЕМЧУК до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Голова

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____

Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Ольга АРТЕМЧУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Ольга АРТЕМЧУК «Розробка методик контролю активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких капсулах кардіологічної дії».

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія СМЄЛОВА

«08» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Ольга АРТЕМЧУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«12» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

кандидат фармацевтичних наук, доцент

_____ / Олександр СУРІКОВ /