

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **«ВИКОРИСТАННЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДЛЯ  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ  
ВИПРОБУВАНЬ ТАБЛЕТОК З ВАРФАРИНОМ»**

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

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Аліса ГОНЧАР

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія БЕВЗ

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри  
медичної хімії, д.фарм.н., професор  
Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

У роботі наведено фармако-технологічні випробування таблеток з варфарину натрію. Визначено однорідність дозованих одиниць і однорідність вмісту діючої речовини в таблетках спектрофотометричним методом в 0,01 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 308 нм методом питомого показника поглинання. Проведено випробування тесту «Розчинення» за фармакопейною методикою. Встановлено, що через 25 хв кількість вивільнення варфарину натрію з таблеток «Варфарин-ФС» у середовище розчинення становить більше 80% від номінального.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Зміст роботи викладений на 40 сторінках машинописного тексту, що містить 3 таблиці, 13 рисунків та 1 схему.

*Ключові слова:* варфарину натрій, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці, таблетки, фармако-технологічні випробування

## ANNOTATION

Pharmaco-technological tests of warfarin sodium tablets have been given in the work. The homogeneity of the dosage units and the homogeneity of the content of the active substance in the tablets were determined by the spectrophotometric method in 0.01 M sodium hydroxide solution at the wavelength of 308 nm by the method of the specific absorbance. The test of the "Dissolution" test was conducted according to the pharmacopoeial method. It was established that after 25 minutes, the amount of warfarin sodium released from "Warfarin-FS" tablets into the dissolution medium is more than 80% of the nominal amount.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references. The content of the work is presented on 40 pages of typewritten text containing 3 tables, 13 figures and 1 schema.

*Key words:* warfarin sodium, absorption spectrophotometry in the ultraviolet region, tablets, pharmaco-technological tests

## **ЗМІСТ**

<b>ВСТУП</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ І. ВАРФАРИН НАТРІЮ: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, МЕХАНІЗМ ДІЇ, ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (Огляд літератури)</b>	<b>8 10</b>
<b>1.1 Фармакологічні властивості варфарину</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Механізм дії варфарину натрію</b>	
<b>1.3 Показання до застосування варфарину в медичній         практиці</b>	<b>14 16</b>
<b>Висновки</b>	
<b>РОЗДІЛ ІІ. МЕТОДИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ВАРФАРИНУ В СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ</b>	<b>17 18</b>
<b>2.1 Методи ідентифікації варфарину натрію</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Методи кількісного аналізу варфарину</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Методи контролю якості варфарину натрію в таблетках</b>	<b>25</b>
<b>Висновки</b>	
<b>РОЗДІЛ ІІІ. ВИКОРИСТАННЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТАБЛЕТОК</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Спектрофотометричне визначення однорідності         дозованих одиниць таблеток «Варфарин-ФС»</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Спектрофотометричне визначення однорідності вмісту         діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу в         таблетках</b>	<b>32</b>

<b>3.3 Спектрофотометричне визначення тесту «Розчинення»</b>	
<b>таблеток з варфарину натрію</b>	<b>33</b>
<b>Висновки</b>	<b>38</b>
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b>	<b>40</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>41</b>
<b>ДОДАТКИ</b>	<b>46</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Тромбоз є основною причиною смерті в усьому світі, а за поширеністю – першим серед неінфекційних захворювань, щодо яких ВООЗ прагне знизити захворюваність. Захворювання є наслідком закупорки судин і на практиці проявляється переважно інфарктом міокарда, інсультом або венозною тромбоемболією. Антитромбоцитарні препарати в основному використовуються для лікування артеріальних тромботичних ускладнень, таких як інфаркт міокарда та інсульт, тоді як для запобігання і лікування венозної тромбоемболії призначають і приймають антикоагулянти, які антагонізують коагуляцію, тобто вторинний гемостаз.

Таким чином, антикоагулянти – лікарські засоби, які запобігають утворенню тромбів та призначаються людям із високим ризиком утворення тромбів. Залежно від медичних показань сьогодні лікарі можуть призначати різні антикоагулянти, які найкраще підходять для потреб пацієнтів.

Останніми роками спостерігається різке збільшення кількості пацієнтів, які отримують тривалу антикоагулянтну терапію варфарином. Антикоагулянтний ефект варфарину є наслідком інгібування етапу  $\gamma$ -карбоксилювання в синтезі залежних від вітаміну К факторів згортання II, VII, IX і X.

Згідно з інструкцією, таблетки варфарину призначають для профілактики та лікування тромбозів глибоких вен та емболії легеневої артерії; вторинної профілактики інфаркту міокарда і профілактики тромбоемболічних ускладнень (інсульт або системна емболія) після інфаркту міокарда; профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердя, ураженнями серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця; профілактики ішемічних атак, що швидко минають, та інсульту.

Згідно з настановою з якості СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» до

специфікацій на лікарські засоби обов'язково включають фармако-технологічні випробування (наприклад, розчинення).

За рахунок економічності, простоти у здійсненні, зручності нами обраний метод спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином.

**Мета дослідження.** Метою роботи є аналітичний супровід проведення фармако-технологічних випробувань таблеток з діючою речовиною варфарин натрій.

**Завдання дослідження.** Вибір методик контролю якості варфарину натрію для їх використання для проведення фармако-технологічних випробувань досягалось в наступній послідовності:

1. Розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо фармакологічної активності, застосування в медичній практиці і метаболізму варфарину натрію.

2. Вивчити фізико-хімічні властивості та сучасні методи аналізу варфарину натрію в субстанції і в готових лікарських засобах.

3. Визначитися з фармако-технологічними параметрами для твердих дозованих лікарських засобів.

4. Вивчити можливість застосування спектрофотометричної методики кількісного визначення варфарину натрію для проведення фармако-технологічних випробувань.

**Об'єкт дослідження.** Як об'єкт дослідження обраний лікарський засіб – таблетки «Варфарин-ФС» по 3 мг, виробник: ТОВ "Фарма Старт", м. Київ, Україна. Номер реєстраційного посвідчення: UA/5747/01/01; серія 570122.

**Предмет дослідження.** Розробка спектрофотометричної методики для кількісного визначення варфарину натрію при проведенні фармако-технологічних випробувань таблеток.

**Методи дослідження.** Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій ділянках, статистичний аналіз результатів хімічного експерименту, фармако-технологічні випробування.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновані спектрофотометричні методики кількісного визначення варфарину натрію для фармако-технологічних випробувань таблеток можуть бути застосовані в контролі якості досліджуваної лікарської форми.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати роботи були представлені у вигляді тез у збірці IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science» та усної доповіді на секційному засіданні СНТ кафедри фармацевтичної хімії.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних літературних джерел. Зміст роботи викладений на 40 сторінках машинописного тексту, що містить 3 таблиці, 13 рисунків та 1 схему.

## РОЗДІЛ I

### **ВАРФАРИН НАТРІЮ: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, МЕХАНІЗМ ДІЇ, ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (Огляд літератури)**

Антитромботичні засоби – це комбіновані лікарські речовини, які протидіють згортанню крові, залучаючи при цьому різноманітні механізми, наприклад, запобігання утворенню кров'яного згустку і його розсмоктування.

Антитромботичні препарати підрозділяють на декілька груп:

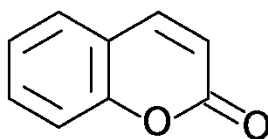
- антикоагулянти (прямої і непрямой дії),
- антиагреганти,
- фібринолітики.

До антикоагулянтів непрямой дії (антагоністів вітаміну К) відносяться варфарин натрію (натрій (R,S)-2-оксо-3-(3'-оксо-1'-фенілбутил)-2Н-хромен-4-олат) і варфарину натрію клатрат (натрій (RS)-2-оксо-3-(3'-оксо-1'-фенілбутил)-2Н-хромен-4-олат та пропанол-2), які застосовуються при хірургічних утручаннях з високим ризиком тромбоутворення, для профілактики та лікування тромбозів при ураженні клапанів серця, мозкових судин, тромбоемболії легеневої артерії, вторинної профілактиці інфаркту міокарда, уродженої тромбофілії. Ці активні фармацевтичні інгредієнти відносять до сполук синтетичного походження, що містять залишок 2Н-хромен-2-ону, і є антагоністами вітаміну К [1].

2Н-хромен-2-он, у свою чергу, є складовою кумаринів – біологічно активних речовин, що входять до складу багатьох лікарських рослин і є діючими сполуками багатьох з них. Кумарини знайшли широке використання у якості домішок та ароматизаторів у харчовій та косметичній промисловості, лазерних барвників в агрохімічній промисловості та як лікарські засоби у

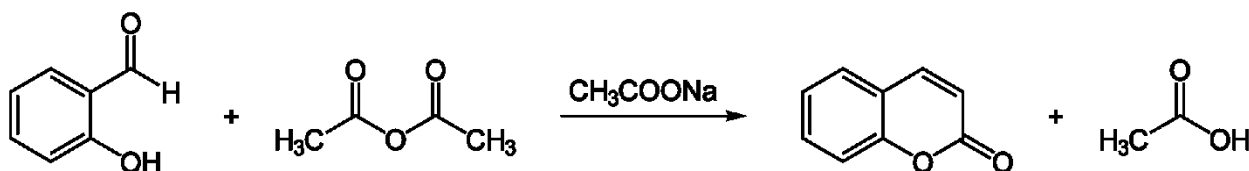
медицині. Кумарини використовуються як бактерицидні, фунгіцидні, протизапальні, антимікробні та протипухлинні засоби.

Кумарин



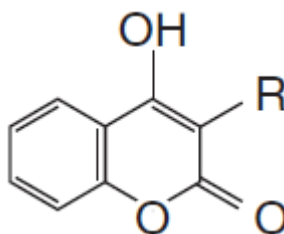
2H-хромен-2-он

В промислових масштабах кумарин може бути отриманий за допомогою реакції Перкіна між саліциловим альдегідом і оцтовим ангідридом [2]:



Кумарин і його похідні є антагоністами вітаміну К, які блокують у печінці синтез вітамін-К-залежних факторів згортання крові. За рахунок цього в медичній практиці кумарин використовується в якості антикоагулянту непрямої дії [3].

Найбільш виражений антикоагулянтний ефект має 4-гідроксикумарин, який характеризується наявністю у похідного кумарину гідроксильної групи в 4-му положенні. Загальна хімічна структура гідроксикумаринів з антикоагулянтними властивостями:



На основі 4-гідроксикумарину синтезовано ряд речовин з антикоагулянтними властивостями— бродифакум, дикумарол, варфарин, що знаходять своє застосування як лікарські засоби для профілактики тромбозів та емболії при низці захворювань [4,5].

## 1.1 Фармакологічні властивості варфарину

Антикоагулянт варфарин був синтезований за наведеною схемою та запатентований у 1948 році (Схема 1.1).

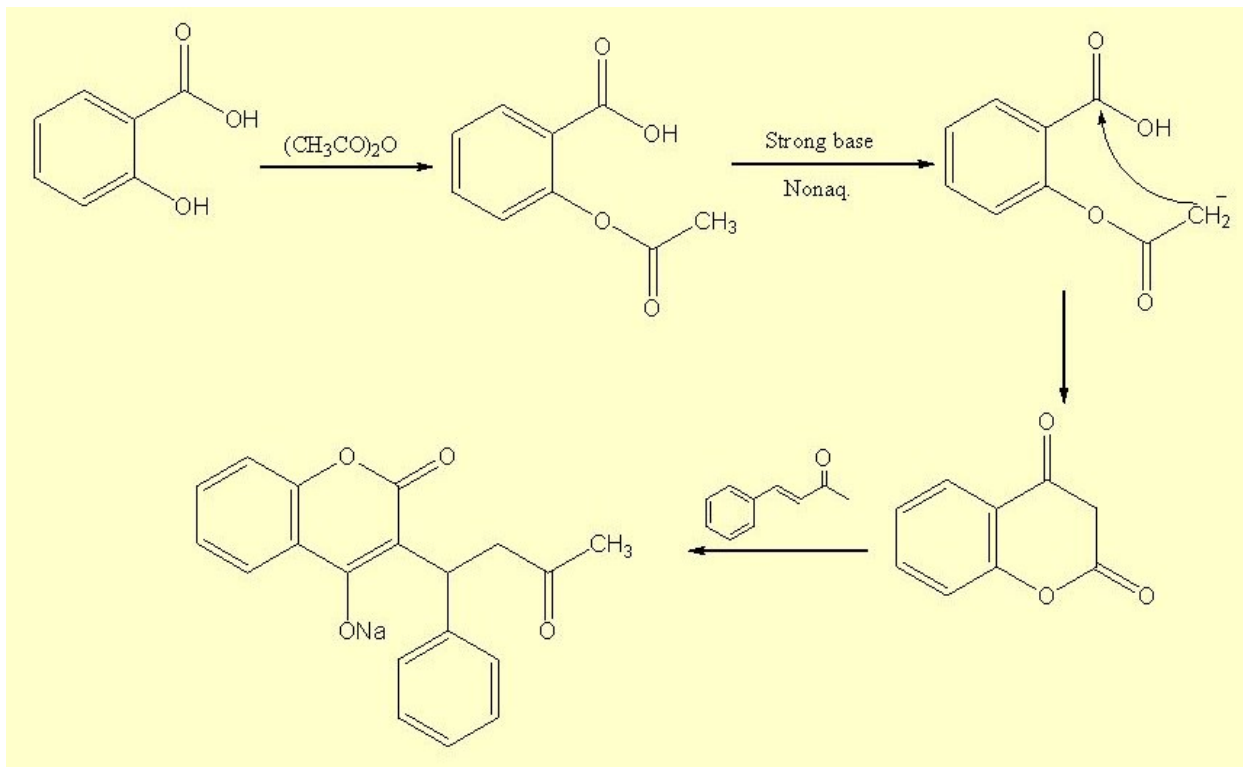


Схема 1.1 Синтез варфарину натрію

Назва препарату походить від аббревіатури WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) та має закінчення -arin, яке вказує на зв'язок з кумарином [6]. Спочатку варфарин був запатентований як отрута для гризунів. І лише у 1955 році були опубліковані результати успішного застосування варфарину у кардіології (пацієнту було призначено варфарин натрію після перенесеного інфаркту міокарду). З моменту схвалення варфарин широко призначають для профілактики та лікування венозної тромбоемболії та ускладнень, пов'язаних із фібриляцією передсердь і заміною серцевого клапана. Навіть з появою нових препаратів, які не поступаються варфарину, варфарин залишається найпоширенішим пероральним антикоагулянтом, а у США займає одинадцяте місце серед препаратів, які найбільш часто використовуються [7].

Варфарин відноситься до фармакотерапевтичної групи - Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К. Код АТХ В01А А03.

Тромб або згусток крові - це ущільнення, створене кров'ю для зупинки кровотечі з ран. Хоча вони корисні для зупинки кровотечі, вони можуть блокувати кровоносні судини та перешкоджати надходженню крові до таких органів, як мозок, серце чи легені, якщо утворюються в неправильному місці. Наприклад, якщо тромб блокує потік крові через кровоносну судину, уражена частина тіла відчуватиме кисневий голод і перестане працювати належним чином.

Залежно від місця утворення тромбу це може призвести до таких серйозних проблем, як:

- інсульти або транзиторні ішемічні атаки ("міні-інсульти"),
- серцеві напади,
- тромбоз глибоких вен (ТГВ),
- легенева емболія

Антикоагулянти переривають процес утворення тромбів. Їх іноді називають ліками, що розріджують кров, хоча насправді вони такою дією не володіють.

Варфарин або 4-гідроксикумарин — антикоагулянт, який блокує вітамін К-залежний синтез факторів згортання крові. З його ізомерів S-варфарин приблизно у 5 разів сильніший за R-варфарин. Його ефективність заснована на здатності варфарину блокувати дію вітаміну К на синтез факторів згортання крові II, VII, IX і X. У терапевтичних дозах варфарин зменшує швидкість синтезу факторів згортання на 30–50% і знижує також їх біологічну активність. Повний ефект настає на 2–7-й день (протягом цього часу фактори згортання, що вже циркулюють у крові, виводяться з організму) [8].

## 1.2 Механізм дії варфарину натрію

Точний механізм дії варфарину був невідомим до 1978 року, коли було встановлено, що він інгібує фермент епоксид редуктазу, та цим порушує метаболізм вітаміну К [9].

Варфарин є антагоністом вітаміну К, який перешкоджає синтезу в печінці прокоагулянтів, залежних від вітаміну К факторів згортання II, VII, IX і X, а також синтезу антикоагулянтних білків C, S і Z [10] (рис. 1.1).

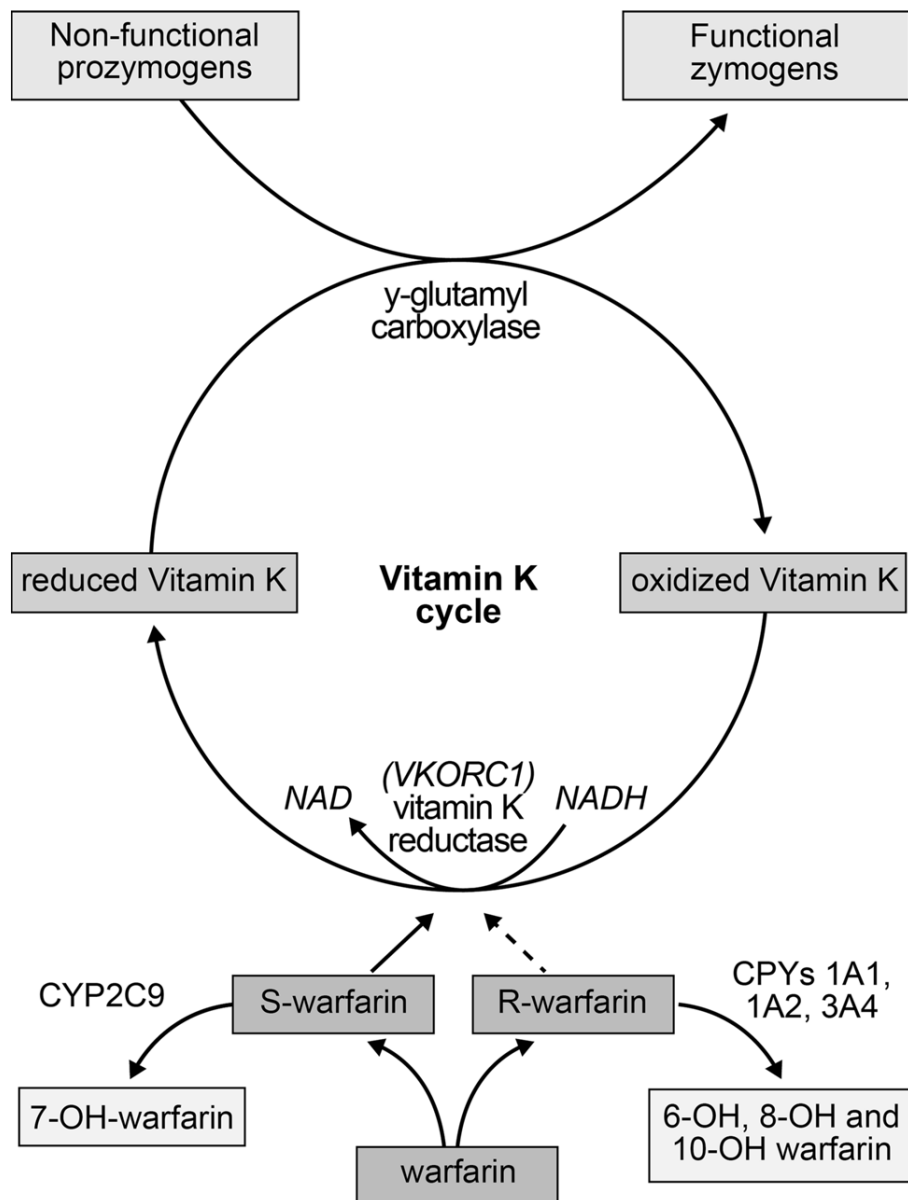


Рис.1.1 Фармакологія та механізм дії варфарину

Ці фактори згортання крові походять із сполук-попередників і стають біологічно активними через гамма-карбоксилування залишків глутамінової

кислоти в  $\text{NH}_2$ -кінцевій молекулярній області. Для гамма-карбоксилування необхідна присутність вітаміну  $\text{KH}_2$ , відновленої форми вітаміну К, яка окислюється до вітаміну КО, неактивної форми вітаміну К. Дія епоксидредуктази вітаміну К (VKOR) перетворює вітамін КО у вітамін К з наступним перетворенням до вітаміну  $\text{KH}_2$  редуктазою вітаміну К1. Завдяки процесу переробки вітаміну К у печінці забезпечується постійне надходження вітаміну  $\text{KH}_2$  для синтезу фактора згортання крові. Інгібуючи як VKOR, так і редуктазу вітаміну К1, варфарин викликає накопичення біологічно неактивного вітаміну КО. Цей механізм ефективно знижує печінковий синтез залежних від вітаміну К факторів згортання, а також білків C, S і Z.

Варфарин не впливає на циркулюючі фактори згортання крові, які утворилися раніше. Таким чином, його антикоагулянтний ефект не проявляється, доки активовані фактори згортання крові, залежні від вітаміну К, не вичерпаються. Час цього виснаження залежить від біологічного періоду напіврозпаду кожного фактора згортання. Як наслідок, повний антикоагулянтний ефект варфарину не виникає протягом принаймні 3–7 днів після початку перорального прийому або зміни дози варфарину. Природні антикоагулянтні білки C, S і Z пригнічуються швидше, і зниження їх концентрації до того, як фактори згортання вичерпуються, може призвести до парадоксального стану гіперкоагуляції протягом перших кількох днів терапії варфарином. Саме з цієї причини пацієнти з гострим тромбозом повинні отримувати антикоагулянт швидкої дії (гепарин, НМГ або фондапаринукс) при переході на терапію варфарином. Коли терапію варфарином припиняють, вітамін К-залежні фактори згортання крові та білки-антикоагулянти поступово повертаються до концентрацій, які були до лікування [11].

Варфарин містить стереоцентр і складається з двох енантіомерів (Рис.1.2), тобто є рацемічною сумішшю R- і S-енантіомерів, оптичні ізомери,

які мають значні відмінності фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості.

S-енантіомер варфарину має у 2–5 разів більшу антикоагулянтну активність, ніж R-енантіомер. Хоча біодоступність, об'єм розподілу та зв'язування з білками R- та S-варфарину подібні, їхній стереоселективний метаболізм та періоди напіввиведення істотно відрізняються. S-варфарин приблизно на 90 % окислюється до неактивних метаболітів, переважно за допомогою CYP2C9, меншою мірою за допомогою CYP3A4. Відновлення до діастеріомерних спиртів відповідає за решту метаболізму S-варфарину.

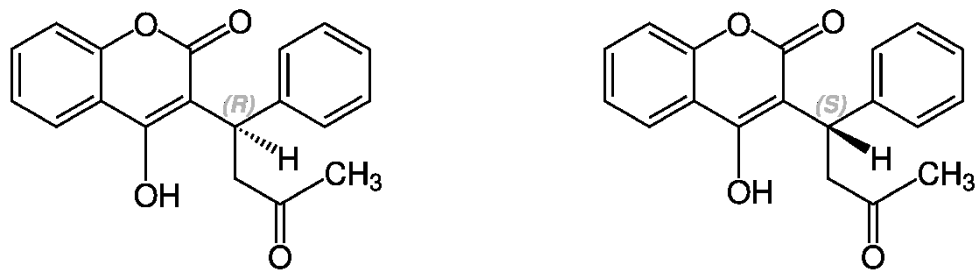


Рис.1.2 Енантіомери варфарину

Для порівняння R-варфарин приблизно на 60 % окислюється CYP1A2, CYP3A4 і CYP2C19 до неактивних метаболітів і на 40 % відновлюється до похідних алкоголю. Неактивні окислювальні метаболіти та відновлені алкобольні похідні варфарину виводяться із сечею [11].

### 1.3 Показання до застосування варфарину в медичній практиці

Варфарин має численні клінічні застосування, схвалені FDA та не за призначенням:

- Профілактика та лікування венозних тромбозів і тромбоемболій легеневої артерії, що виникають;
- Профілактика та лікування тромбоемболічних ускладнень від фібриляції передсердь або заміни серцевого клапана;

- Зниження ризику смерті, повторного інфаркту міокарда та тромбоемболічних подій (наприклад, інсульту, системної емболізації) після інфаркту міокарда.

Клінічне застосування варфарину не за призначенням включає вторинну профілактику повторного інсульту та транзиторних ішемічних атак [9,12-15].

Аналіз фармацевтичного ринку (табл.1.1) показав, що варфарин випускається у твердій лікарській формі – таблетки, що містять 2,5 мг, 3 мг або 5 мг варфарину натрію та 2,5 мг або 3 мг варфарину натрію клатрату у перерахуванні на варфарину натрію [16].

Таблиця 1.1

## Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів з варфарином

Назва/ лікарська форма, дозування	Склад діючих речовин	Виробник
1	2	3
Варфарин Нікомед таблетки по 2,5 мг	1 таблетка містить варфарину натрію 2,5 мг	Оріфарм Мануфекчурінг Польща. Заявник: Такеда Австрія ГмбХ, Австрія
Варфарин Оріон таблетки по 3 мг	1 таблетка містить варфарину натрію 3 мг	Оріон Корпорейшн, Фінляндія
Варфарин Оріон таблетки по 5 мг	1 таблетка містить варфарину натрію 5 мг	Оріон Корпорейшн, Фінляндія
Варфарин-ФС таблетки по 2,5 мг	1 таблетка містить варфарину натрію клатрату у перерахуванні на 2,5 мг варфарину натрію	ТОВ "Фарма Старт", Україна. Заявник: ТОВ "Асіно Україна", Україна
Варфарин-ФС таблетки по 3 мг	1 таблетка містить варфарину натрію клатрату	ТОВ "Фарма Старт", Україна. Заявник: ТОВ

	у перерахуванні на 3 мг варфарину натрію	"Асіно Україна", Україна
Варфарекс® таблетки по 5 мг	1 таблетка містить 5 мг натрію варфаринату (у вигляді натрію варфаринату клатрату)	АТ "Гріндекс", Латвія

1	2	3
Варфарекс® таблетки по 3 мг	1 таблетка містить 3 мг натрію варфаринату (у вигляді натрію варфаринату клатрату)	АТ "Гріндекс", Латвія

### Висновки до розділу I

Варфарин — препарат, який використовується для профілактики та лікування венозних тромбозів і тромбоемболічних явищ. За рахунок відносно невеликої кількості побічних ефектів, варфарин вважається одним з найпоширеніших пероральних антикоагулянтів, що застосовуються у медичній практиці.

Варфарин проявляє антикоагуляційну дію внаслідок блокування в печінці синтезу К-вітамінозалежних плазмових факторів гемостазу — II, VII, IX, X. Аналіз фармацевтичного ринку показав, що варфарин випускається у вигляді таблеток і призначається для профілактики тромбозу та тромбоемболій при гострому тромбозі вен, післяопераційному тромбозі, гострому інфаркті міокарда, ішемічній хворобі серця, профілактика тромбоемболій вінцевих судин, тромбоз непериферійних артерій.

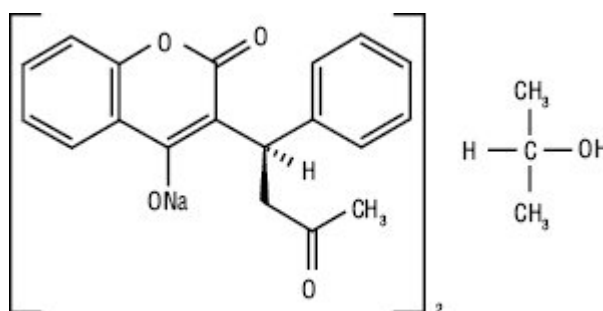
## РОЗДІЛ II

## МЕТОДИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ВАРФАРИНУ В СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Варфарин є одним із найпоширеніших пероральних антикоагулянтів, який використовується для лікування венозного тромбозу та емболії легеневої артерії, запобігання тромбоемболії штучних клапанів серця та зниження ризику смерті внаслідок повторного інфаркту міокарда та тромбоемболічних подій, таких як інсульт та системна емболізація після інфаркту міокарда.

Варфарин добре розчиняється в лужних розчинах і утворює солі, найвідомішою з яких є варфарин натрію. Останній існує у двох твердих формах: аморфній формі та кристалічній формі сольовату ізопропілового спирту. Аморфна форма стабільна в умовах навколишнього середовища. Кристалічна форма являє собою комплекс варфарину натрію з ізопропіловим спиртом, відомий як варфарину натрію клатрат [17].

**Варфарину натрію клатрат**  
(*Warfarinum natricum clathratum*)



Натрій (RS)-2-оксо-3-(3'-оксо-1'-фенілбутил)-2Н-хромен-4-олат та пропанол-2

Його синтезують або з варфарину, або з аморфного варфарину натрію, щоб усунути домішки в варфарині натрію [18]. Молекули ізопропілового спирту та води відіграють вирішальну роль у формуванні та стабільності сольовату, оскільки співвідношення варфарину натрію/ізопропілового

спирту/води може змінюватися від 8:4:0 до 8:2:2 і все ще мати моноклінну просторову решітку.

Молекулярна та кристалічна структура та фізичні властивості варфарину натрію кристалічного клатрату були широко досліджені. Менше інформації доступно щодо аморфного стану, наприклад, даних щодо розчинності мало. Коли аморфна форма натрію варфарину і кристалічна форма варфарину натрію клатрату містяться в таблетках, вони перетворюються на кристалічну протоновану форму (рис. 2.1) у кислому рН шлунку. Показано, що хімічні властивості нової протонованої форми не залежать від вихідної форми АФІ варфарину натрію [19,20].

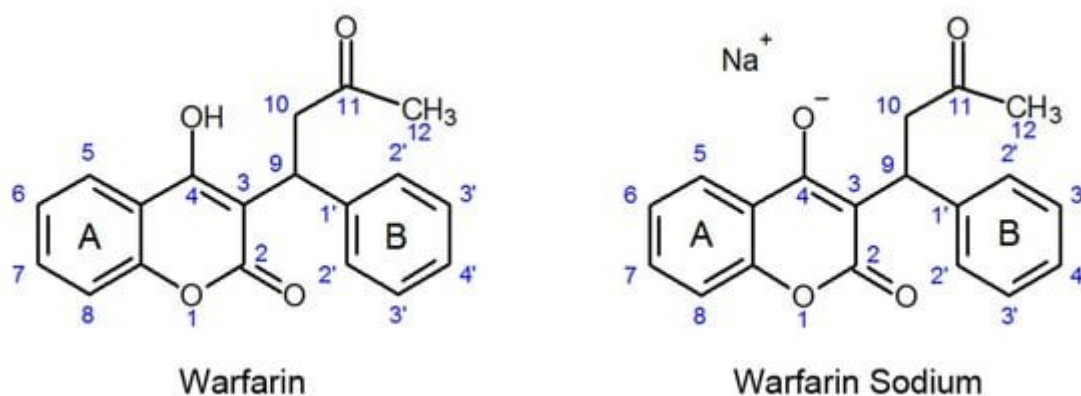
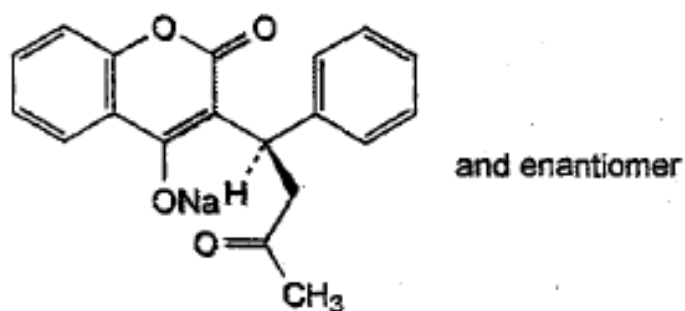


Рис. 2.1 Молекули варфарину і варфарину натрію. Група ОН при атомі С4 варфарину депротонується з утворенням варфарину натрію

## 2.1 Методи ідентифікації варфарину натрію

### Варфарин натрій

(*Warfarin Sodium*)



$C_{19}H_{15}NaO_4$

М.м 330.3

Натрій (*R,S*)-2-оксо-3-(3'-оксо-1'-фенілбутил)-2*H*-хромен-4-олат

Субстанція варфарину натрію представляє собою АФІ синтетичного походження – білий або майже білий аморфний або кристалічний порошок, гігроскопічний, легко розчинний у воді та етанолі (96%), розчинний в ацетоні, мало розчинний в метиленхлориді. рН 1% розчину 7,6–8,6 [21].

Ідентифікують за температурою плавлення висушеного осаду (162 °С) після розчинення зразка у воді і підкислення; надосадова рідина з розчином калій дихромату після додавання до нітратної кислоти утворює зеленувато-синє забарвлення.

Згідно Європейської, Британської, Американської фармакопей [18,22,23] для ідентифікації використовують метод інфрачервоної спектрофотометрії, для чого отриманий спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка варфарину натрію (Рис.2.2).

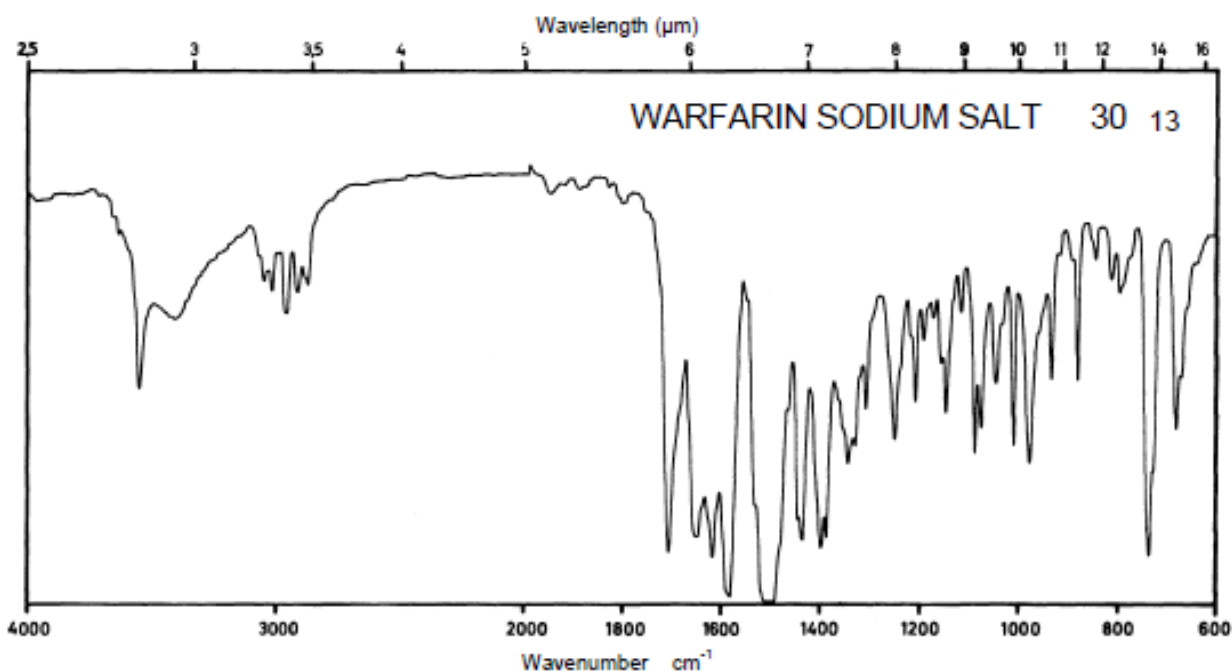
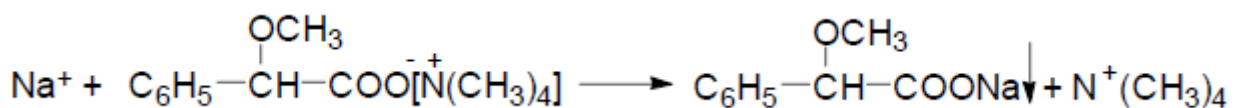


Рис. 2.2 ІЧ-спектр стандартного зразка варфарину натрію

Характерною також є реакцією на іони натрію (б) з розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об’ємний білий кристалічний осад:

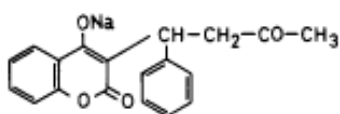


Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного і не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату [23].

## 2.2 Методи кількісного аналізу варфарину

Кількісно субстанцію варфарину натрію визначають спектрофотометрично в 0,01 М розчині натрію гідроксиду при  $\lambda_{\text{max}}=308$  нм, питомий показник поглинання дорівнює 431 (Рис.2.3) [22,23,25].

Name **WARFARIN SODIUM SALT**



$M_r$  330.3

Concentration 1 mg / 100 ml

Solvent Symbol	Methanol	Water	0.1 M HCl	0.1 M NaOH
Maximum of absorption	310 nm			310 nm
$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	385			410
$\epsilon$	12060			13540

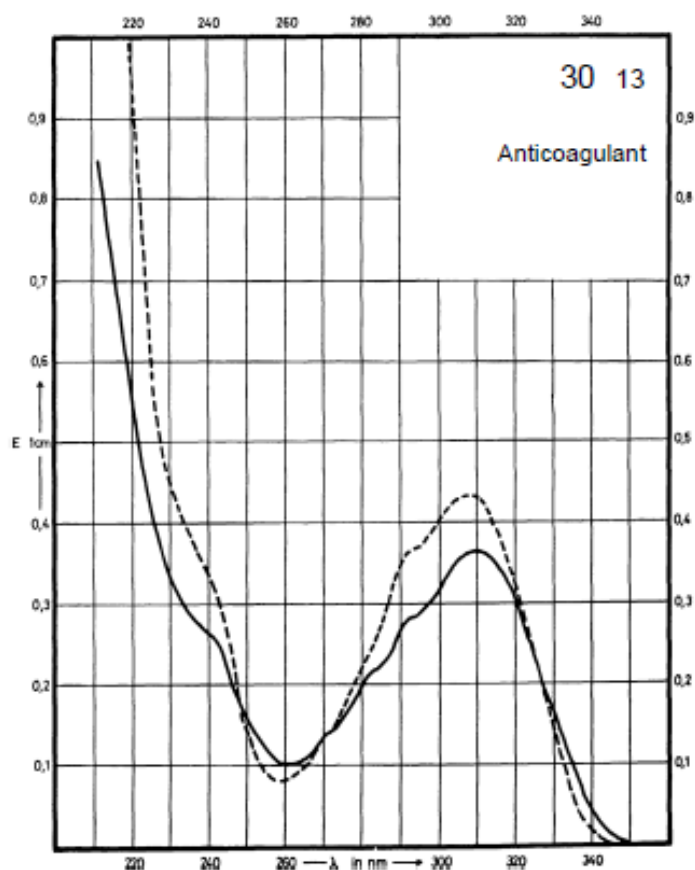


Рис. 2.3 Абсорбційні спектри поглинання 0,001% розчину варфарину натрію в різних розчинниках

Американська фармакопея для кількісного визначення субстанції варфарину пропонує використовувати метод рідинної хроматографії [18].

### 2.3 Методи контролю якості варфарину натрію в таблетках

Варфарин доступний у вигляді варфарину натрію у лікарських формах через його фізико-хімічні властивості, особливо розчинність, які значно кращі, ніж у його кислотної форми. Терапевтично застосовуваний варфарин натрію (доза 5 мг) є високорозчинним і проникним препаратом, який належить до класу 1 у системі біофармацевтичної класифікації (BCS), тоді як форма варфарину є малорозчинним. Крім того, варфарин натрію існує в аморфній і кристалічній формах. Кристалічна форма – молекула клатрату, в якій ізопропанол захоплений кристалічною решіткою варфарину.

Кристалічний стан варфарину натрію в лікарській формі не має суттєвого впливу, оскільки в умовах кислого середовища шлунку відбувається перехід в ідентичну кислотну форму варфарину. Критичним фактором безпеки лікування варфарином може бути спостережуваний перехід варфарину натрію в його кислотну форму в таблетках під час зберігання, оскільки генеричні таблетки варфарину натрію від різних виробників можуть мати різні розміри частинок [26].

Британська фармакопея, Американська фармакопея, Державна фармакопея України містять монографію на Варфарину таблетки, згідно якої таблетки містять варфарин натрію або варфарин натрію клатрат [18,23,27].

Варфарину таблетки, що вироблені з варфарину натрію, не обов'язково взаємозамінні з варфарином таблетками, що вироблені з варфарину натрію клатрату.

Для ідентифікації таблеток використовують фармакопейний метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області. Вилучують варфарин з таблеткової маси підкисленим розчином води, осад сушать при температурі 105 °C і записують ІЧ-спектр, який має відповідати спектру ФСЗ варфарину натрію (Рис.2.4) [25].

Метод рідинної хроматографії використовують для ідентифікації та кількісного визначення таблеток варфарину [23,27]. Умови хроматографічного визначення:

Рухома фаза: оцтова кислота льодяна – вода – ацетонітрил (1:45:55); або метанол-вода-оцтова льодяна кислота (68:32:1).

Швидкість рухомої фази: 2.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 283 нм.

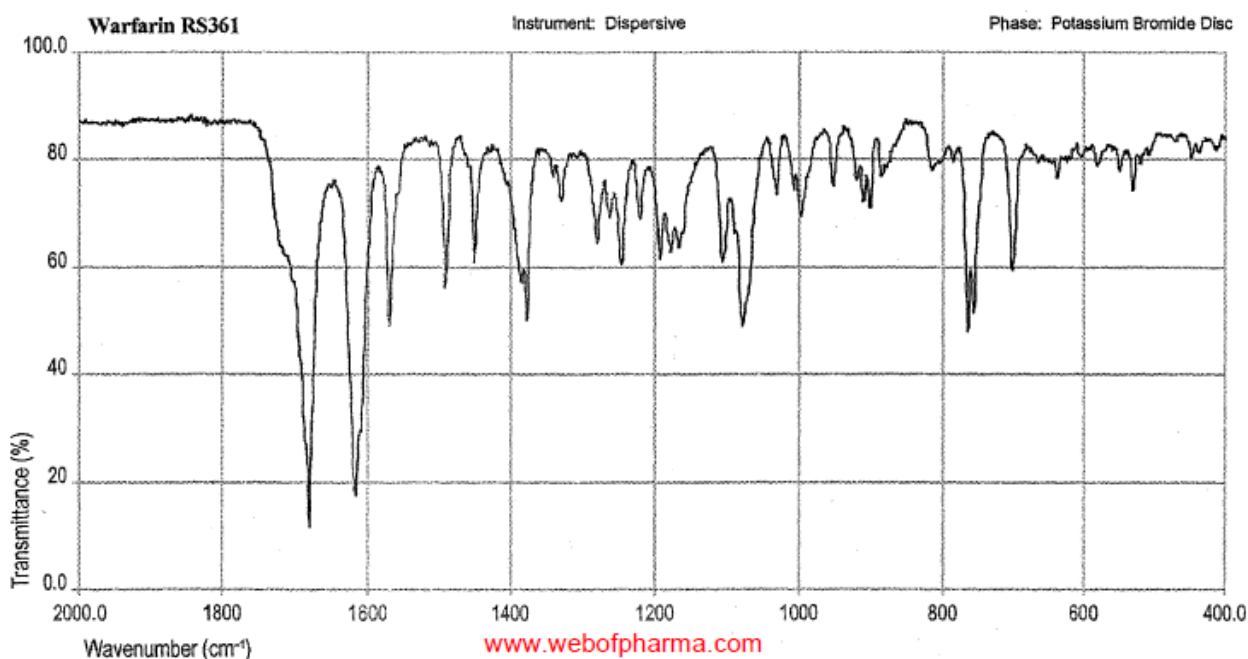


Рис.2.4 ІЧ-спектр ФСЗ варфарину

Авторами [29] запропонований селективний метод рідинної хроматографії для аналізу варфарину та домішок, пов'язаних з процесом. Хроматографічне розділення було досягнуто на колонці Phenomenex Gemini C18 за допомогою рухомої фази, що включає воду:ацетонітрил:оцтову кислоту — 41:59:0,1 при швидкості потоку 1,1 мл/хв.

Раманівська спектроскопія — спектроскопія комбінаційного розсіювання — розроблений для кількісного визначення та оцінки однорідності вмісту одиниць дозування в таблетках варфарину, зокрема в окремих фракціях чотирьох доз при поділу таблетки [29].

Раманівське розсіювання, зокрема нова методика комбінаційного розсіювання з поверхневим посиленням (SERS), розроблено авторами [30] для кількісного визначення варфарину в таблетках. Колоїдні вимірювання SERS були ретельно оптимізовані з урахуванням довжини хвилі лазера, типу металевих наночастинок, їх поверхневої функціональності та концентрації, а також часу, необхідного варфарину для зв'язування з металевою поверхнею. Наночастинки срібла (PDDA-AgNP), вкриті полі(діалілдиметиламоній хлоридом), були створені як субстрат, який значно посилив слабкий сигнал комбінаційного розсіювання варфарину з високою відтворюваністю (Рис.2.5).



Рис. 2.5 Схематичне представлення методу Раманівського розсіювання

Розроблено то запропоновано УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції у різних розчинниках (вода за 306 нм, 95%-й етанол – 312 нм, ацетонітрил – 319 нм ) та в таблетках (95%-й етанол за 312 нм, ацетонітрил – 319 нм) [31].

Розроблено ізократичний обернено-фазовий метод аналізу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) для визначення варфарину

в твердих лікарських формах. Ізократична обернено-фазова ВЕРХ поділу була досягнута на колонці SGE SS wakoSil (150 мм × 4,6 мм внутрішній діаметр, розмір частинок C8RS 5 мкм) з використанням рухомої фази ацетонітрилу та 50 мМ двоосновного дигідратного буфера натрію гідрофосфату рН 3,0 (50:50) при швидкості потоку 1,0 мл хв<sup>-1</sup>, об'єм ін'єкції становив 20,0 мкл, а детектування проводили при 280 нм за допомогою фотодіодного матричного детектора [32].

Серед сучасних методів для аналізу таблеток варфарину розроблений метод вольтамперометрії. Для цього був виготовлений хімічно модифікований електрод шляхом включення  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  в пастоподібну матрицю багат шарових вуглецевих нанотрубок ( $\text{MWCNTs/MnFe}_2\text{O}_4/\text{CPE}$ ). Для дослідження електрохімічної поведінки варфарину на хімічно модифікованому електроді використовували циклічну вольтамперометрію, диференціальну імпульсну вольтамперометрію, хроноамперометрію та спектроскопію електрохімічного імпедансу [33].

Для одночасного визначення варфарину та трамадолу у таблетках синтезований нанокомпозит полі( $\text{MImEO8BS}$ )- $\text{Ni}$ , що застосовувався для модифікації скловугільного електрода разом із провідними полімерними іонними рідинами. Проведено електрохімічне дослідження модифікованого електрода, а також його ефективність для вольтамперометричного окиснення варфарину. Електрод використовувався для дослідження вольтамперометричного окиснення варфарину за допомогою циклічної вольтамперометрії, лінійної вольтамперометрії, хроноамперометрії та квадратної вольтамперометрії як діагностичних методів. Окиснення варфарину на поверхні модифікованого електрода відбувається при потенціалі приблизно 230 мВ, який є менш позитивним, ніж у немодифікованого скловугільного електрода [34].

Для визначення варфарину у таблетках пропонується використання алмазного електрода, легованого бором (BDDE), у системах аналізу потоку та пакетного введення (FIA та BIA) з багатоімпульсним амперометричним

(МРА) детектуванням Електрохімічна поведінка варфарину, отримана циклічною вольтамперометрією (CV) у  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  фосфатному буфері, демонструє необоротний процес окислення при  $+1,0 \text{ V}$  (проти  $\text{Ag/AgCl}$ ) [35].

Метод прямої хіральної ВЕРХ розроблений для одночасного визначення енантіомерів варфарину (R)-(+)-варфарину та (S)-(-)-варфарину та його домішок 4-гідроксикумарин та бензалацетон у сировині та таблетках. Центральний композитний дизайн використовувався для оцінки впливу двох незалежних змінних (концентрації органічного модифікатора та швидкості потоку) на вихідні реакції: коефіцієнт ємності ( $k_1$ ), роздільна здатність піку ( $R_s$  3,4) і час утримування останнього піку ( $t_R$  5), а також для моделювання цих відповідей [36].

Запропоновано єдину процедуру відбиття ближнього інфрачервоного діапазону для визначення варфарину в чотирьох різних дозах комерційного препарату з використанням PLS як інструменту багатофакторного калібрування та з часткою активного фармацевтичного інгредієнта в діапазоні від одного до п'яти відсотків маси таблетки. Було підготовлено змішаний набір зразків для калібрування, що складається з комерційних зразків і лабораторно пресованих таблеток. Також була застосована спектральна попередня обробка, яка складалася з другої похідної з наступною нормалізацією спектрів похідних за стандартною нормальною змінною [37].

## Висновки до розділу II

Другий розділ кваліфікаційної роботи присвячений ознайомленню із сучасними методами ідентифікації та кількісного визначення, які використовуються для аналізу варфарину в субстанції та таблетках.

Згідно провідних фармакопей світу субстанцію варфарину натрію ідентифікують за температурою плавлення висушеного осаду кислотної форми, методом інфрачервоної спектrophотометрії та хімічною реакцією на

іон натрій. Для кількісного визначення субстанції використовують метод спектрофотометрії або метод рідинної хроматографії.

Для аналізу таблеток фармакопейним є метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області та метод рідинної хроматографії. Серед сучасних методів для аналізу АФІ таблеток використовують методи: Раманівської спектроскопії, УФ-спектрофотометрії, вольтамперометрії, високоефективної рідинної хроматографії.

## РОЗДІЛ III

**ВИКОРИСТАННЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ  
ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТАБЛЕТОК**

Об'єктом дослідження були обрані таблетки «Варфарин-ФС» (Warfarin-PS), виробник: ТОВ "Фарма Старт", м. Київ, Україна.

Номер реєстраційного посвідчення: UA/5747/01/01



Склад:

діюча речовина: варфарину натрію клатрат;

1 таблетка містить варфарину натрію клатрату у перерахуванні на 3 мг варфарину натрію;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, желатин, індигокармін (E 132), магнію стеарат.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки блакитного кольору, з вкрапленнями, круглої форми, з двоопуклою поверхнею та рисою – 3 мг (Рис.3.1).



Рис. 3.1 Зовнішній вигляд таблеток «Варфарин-ФС»

Показання до застосування:

Профілактика та лікування тромбозів глибоких вен та емболії легеневої артерії. Вторинна профілактика інфаркту міокарда і профілактика тромбоемболічних ускладнень (інсульт або системна емболія) після інфаркту міокарда. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердя, ураженнями серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця. Профілактика швидкоминучих ішемічних атак та інсульту [8,38].

Загальні фармакопейні монографії на дозовані форми поширюються на всі лікарські засоби. Зокрема, ДФУ [39] містить загальну монографію на дозовані форми – таблетки. До фармако-технологічних випробувань таблеток – твердої дозованої лікарської форми відносяться визначення:

- однорідності дозованих одиниць (2.9.20),
- однорідності вмісту (2.9.6),
- однорідності маси (2.9.5),
- розчинення (2.9.3).

### **3.1 Спектрофотометричне визначення однорідності дозованих одиниць таблеток «Варфарин-ФС»**

Згідно загальної статті ДФУ 2.0 2.9.40 «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) табл. 2.9.40-1, для визначення ОДО таблеток не вкритих оболонкою використовують метод прямого визначення однорідності вмісту (МПВ), який ґрунтується на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із 10 одиниць дозованого лікарського засобу (або при необхідності ще 20 одиницях) та перевірку їх відповідності встановленим межам [39].

Для визначення ОДО кількісний вміст варфарину натрію у таблетках варфарину натрію клатрату визначали згідно монографії Британської фармакопеї [23] методом абсорбційної спектрофотометрії.

Для проведення тесту «Однорідність дозованих одиниць» досліджуваних таблеток, нами були вивчені спектральні характеристики

0,001 % розчину варфарину натрію у 0,01 М розчині натрію гідроксиду в ультрафіолетовій області поглинання від 220 нм до 400 нм (рис. 3.2).

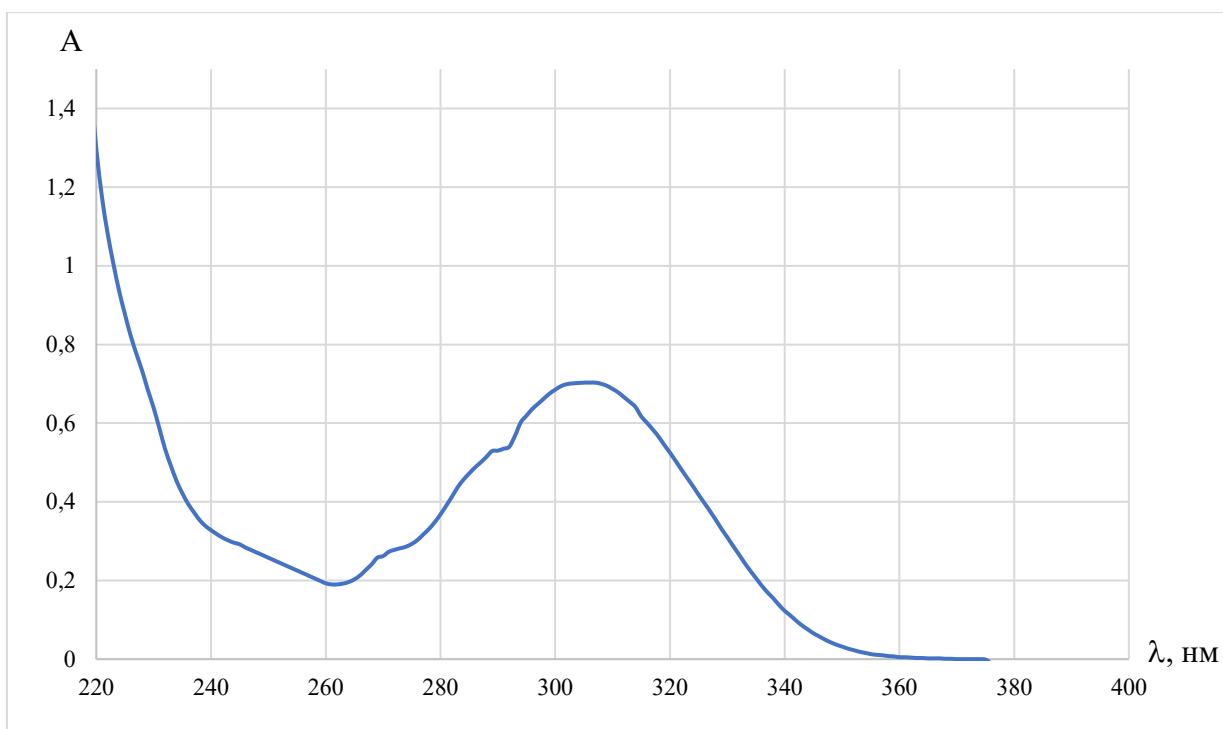


Рис. 3.2. Абсорбційний спектр 0,001% розчину варфарину натрію у 0,01 М розчині натрію гідроксиду

Випробування проводили з використанням в якості розчинника 0,01 М розчину натрію гідроксиду, абсорбцію розчину визначали за довжині хвилі 308 нм, вміст діючої речовини розраховували методом питомого показника поглинання за **методикою**:

Збовтують 1 таблетку у 0,01 М розчині натрію гідроксиду, доводять тим самим розчинником до позначки 100,0 мл, перемішують і фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату. 10,0 мл розчину доводять 0,01 М розчином натрію гідроксиду до 25,0 мл.

Вимірюють абсорбцію (2.2.25) в максимумі при 308 нм. Обчислюють вміст варфарину натрію ( $C_{19}H_{15}NaO_4$ ), враховуючі питомий показник поглинання, що дорівнює 431.

Вміст варфарину натрію у таблетках, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{A \cdot 100,0 \cdot 25,0 \cdot m_{\text{сер}} \cdot 1000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m_{\text{н}} \cdot 10,0 \cdot 100}$$

де  $A$  – абсорбція досліджуваного розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$  – питомий показник поглинання розчину, що дорівнює 431;

$m_{\text{н}}$  – маса наважки таблетки, що взята для приготування досліджуваного розчину, г;

$m_{\text{сер}}$  – середня маса таблетки, г.

Для розрахунку кількісного вмісту варфарину натрію в таблетках необхідно визначити середню масу таблеток, яка залежить від таких складових:

- сипкості матеріалу;
- фракційного складу;
- форми завантажувального бункера і кута скочування;
- швидкості обертання матричного столу, тобто від швидкості пресування [40].

Середню масу таблетки визначали згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Визначення середньої маси досліджуваних таблеток

$m_1 = 0,1381$	$m_8 = 0,1405$	$m_{15} = 0,1379$
$m_2 = 0,1413$	$m_9 = 0,1406$	$m_{16} = 0,1416$
$m_3 = 0,1392$	$m_{10} = 0,1358$	$m_{17} = 0,1394$
$m_4 = 0,1398$	$m_{11} = 0,1371$	$m_{18} = 0,1365$
$m_5 = 0,1373$	$m_{12} = 0,1369$	$m_{19} = 0,1406$
$m_6 = 0,1387$	$m_{13} = 0,1397$	$m_{20} = 0,1386$
$m_7 = 0,1382$	$m_{14} = 0,1375$	

Встановили, що маса 20 таблеток складає 2,7754 г, отже середня маса таблетки ( $m_{\text{сер}}$ ) становить 0,1388 г.

Розрахунок відхилення для найменшої кількості:

$$0,1388 - 0,1358 = 0,0030$$

$$0,1388 - 100\%$$

$$0,0030 - 2,16\%$$

Розрахунок відхилення для найбільшої кількості:

$$0,1388 - 0,1416 = -0,0028$$

$$0,1388 - 100\%$$

$$-0,0028 - -2,02\%$$

Отримані результати (табл. 3.1) свідчать, що відхилення в масі кожної одиниці таблетки відповідають вимогам ДФУ ( $\pm 7,5\%$ ).

Після проведення кількісного визначення і розрахунку вмісту варфарину натрію в таблетках у міліграмах, визначали вміст діючої речовини у відсотках від номінального.

Результати спектрофотометричного кількісного визначення варфарину натрію в таблетках при проведенні тесту «Однорідність дозованих одиниць», наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати спектрофотометричного кількісного визначення варфарину натрію в таблетках

№	Маса наважки таблетки, г	Оптична густина	Вміст, мг	Вміст, %
1	0,1394	0,489	2,82	94,00
2	0,1373	0,508	2,98	99,33
3	0,1416	0,523	2,97	99,00
4	0,1406	0,541	3,10	103,33
5	0,1398	0,509	2,93	97,67
6	0,1369	0,517	3,04	101,33
7	0,1371	0,507	2,98	99,33
8	0,1387	0,497	2,88	96,00
9	0,1375	0,514	3,01	100,33
10	0,1392	0,515	2,98	99,33

Для подальшого розрахування приймального числа, необхідно було узагальнити отримані результати.

Знаходимо середній результат одиничного визначення:

$$\begin{aligned}\bar{X} &= \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \\ &= \frac{94,00 + 99,33 + 99,00 + 103,33 + 97,67 + 101,33 + 99,33 + 96,00 + 100,33 + 99,33}{10} \\ &= 98,97\%\end{aligned}$$

Об'єм вибірки:  $n = 10$

Константа прийнятності:  $k = 2,4$

Вибіркове стандартне відхилення:

$$s = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2} = 2,6253$$

Розраховуємо відносне стандартне відхилення:

$$RSD = \frac{100s}{\bar{X}} = \frac{100 * 2,6253}{98,97} = 2,65\%$$

Опорне значення:  $M = 98,5\%$

Приймальне число:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks = |98,5 - 99,97| + 2,4 * 2,6253 = 7,77\%$$

Згідно з вимогами ДФУ 2.0 загальної статті 2.9.40 вимоги ОДО вважаються виконаними, якщо приймальне число для перших 10 одиниць менше або дорівнює  $L1$ , у відсотках ( $L1 = 15,0$ ).

Розраховане приймальне число  $AV$  ( $7,77\%$ )  $< L1$  ( $15,00\%$ ), отже вимоги до однорідності дозованих одиниць варфарину натрію в таблетках є виконаними.

### **3.2 Спектрофотометричне визначення однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу в таблетках**

Отримані результати кількісного визначення варфарину натрію в кожній таблетці при проведенні тесту «Однорідність дозованих одиниць» використовували для визначення 2.9.6 «Однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу». Лікарський засіб витримує

випробування, якщо вміст діючої речовини у кожній таблетці знаходиться в межах від 85 % до 115 % від середнього вмісту (таблиця 3.1). У нашому випадку вміст становить від 94,00% до 103,33%, що відповідає вимогам ДФУ [39].

### **3.3 Спектрофотометричне визначення тесту «Розчинення» таблеток з варфарину натрію**

До одних з чинників, які впливають на якість таблеток відноситься розчинність. У свою чергу розчинність таблеток залежить від:

- кількості і природи зв'язувальних речовин;
- кількості і природи розпушувальних речовин, що сприяють розпаданню таблеток;
- тиску пресування;
- фізико-хімічних властивостей речовин, що входять у таблетку, насамперед, від здатності їх до зрошуваності, набухання і розчинності [40].

Крім того, від розчинності лікарських препаратів залежить їх адсорбція (всмоктування) в організмі людини.

На етапі розробки твердої лікарської форми у вигляді таблеток підбирають допоміжні речовини таким чином, щоб препарат відповідав таким параметрам якості, як розпадання, стійкість до роздавлювання, стиранність розчинення тощо.

Зазвичай, у методиках контролю якості використовують тест розчинення, який об'єднує два таких випробування, як розпадання і розчинення. Тест розчинення дозволяє досліджувати не тільки технологію виготовлення лікарської форми, але й в подальшому вивчати її біодоступність.

На кінетику розчинення можуть впливати властивості фармацевтичної субстанції та допоміжних речовин, а також особливості технологічного

процесу, тому одним з найважливіших критичних аспектів методики тесту «розчинення» є вибір середовища розчинення [41].

Як середовища розчинення згідно загальної фармакопейної статті «Розчинення» застосовуються вода очищена, а також буферні розчини з різними значеннями рН, відповідними фізіологічним середовищам організму: шлунковий сік (0,1 М розчин кислоти хлористоводневої), сік дванадцятипалої кишки і тонкого кишечника (буферні розчини з діапазоном рН 4,0 - 8,0) [39].

Слабкі основи краще розчиняються в середовищах з кислим значенням рН. Навпаки, слабкі кислоти розчиняються в нижніх відділах ШКТ. Для малоіонізуючих і ліпофільних сполук рекомендується буферний розчин з додаванням поверхнево активних речовин [42].

Монографії «Варфарину таблетки» ДФУ і Британської фармакопеї рекомендують тест розчинення таблеток проводити у середовищі розчину 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду. Кількість активного фармацевтичного інгредієнту, що переходить в середовище розчинення, визначати спектрофотометричним методом [23,27] методом питомого показника поглинання.

Для проведення тесту «Розчинення» досліджуваних таблеток, нами були вивчені спектральні характеристики 0,001% розчину варфарину натрію у розчину 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду в ультрафіолетовій області поглинання від 220 нм до 400 нм (рис. 3.3).

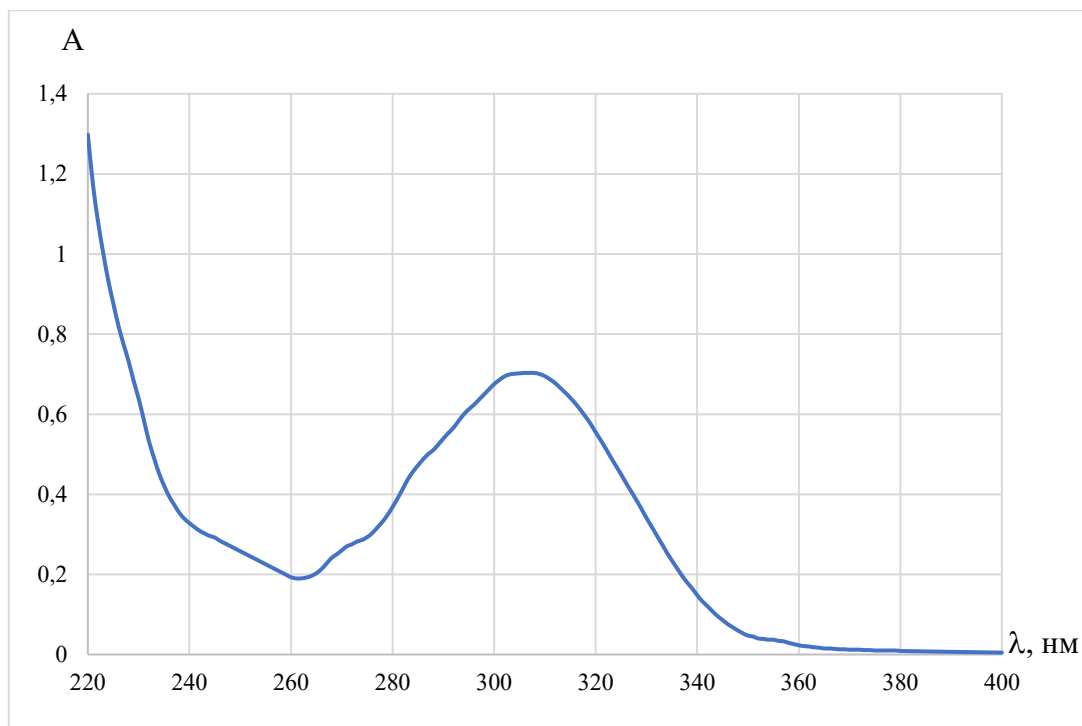


Рис. 3.3. Абсорбційний спектр 0,001% розчину варфарину натрію у розчині 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1 М розчином натрію гідроксиду

**Випробування проводили за наступною методикою:**

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці, метод стандарту (2.2.25).

*Середовище розчинення:* 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду, 900 мл

*Обладнання:* прилад PHARMA TEST DT70, швидкість обертання 100 об/хв.

*Дозована одиниця:* 1 таблетка.

*Час розчинення:* 45 хвилин.

*Випробуваний розчин:* Готують розведенням аліквоти фільтрату середовищем розчинення до одержання розчину з очікуваною концентрацією варфарину натрію.

*Компенсаційний розчин:* середовище розчинення.

Оптичну густину випробуваного розчину вимірюють за довжин хвиль 307 нм та 360 нм відносно компенсаційного розчину. Обчислюють різницю значень оптичної густини випробуваного розчину за довжин хвиль 307 нм та 360 нм ( $\Delta A$ ).

Розрахунок проводять враховуючи, що різниця значень питомих показників поглинання варфарину натрію ( $A_{1\text{см}}^{1\%}$ ) за довжин хвиль 307 нм та 360 нм дорівнює 428.

*Нормування:* Не менше 80% (Q) від номінального вмісту  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NaO}_4$ .

Наведену методику використовували для визначення кінетики вивільнення варфарину натрію з таблеток. З цієї мети через кожні 5 хвилин впродовж 45 хвилин відбирали пробу з середини середовища розчинення об'ємом 20,0 мл.

Експериментальні дані (рис. 3.4-3.6) свідчать про те, що розчинність варфарину натрію є доволі «високою», оскільки через 20 хвилин спостерігається значне збільшення оптичної густини, тобто відсотку вивільнення діючої речовини, а потім стабілізація.

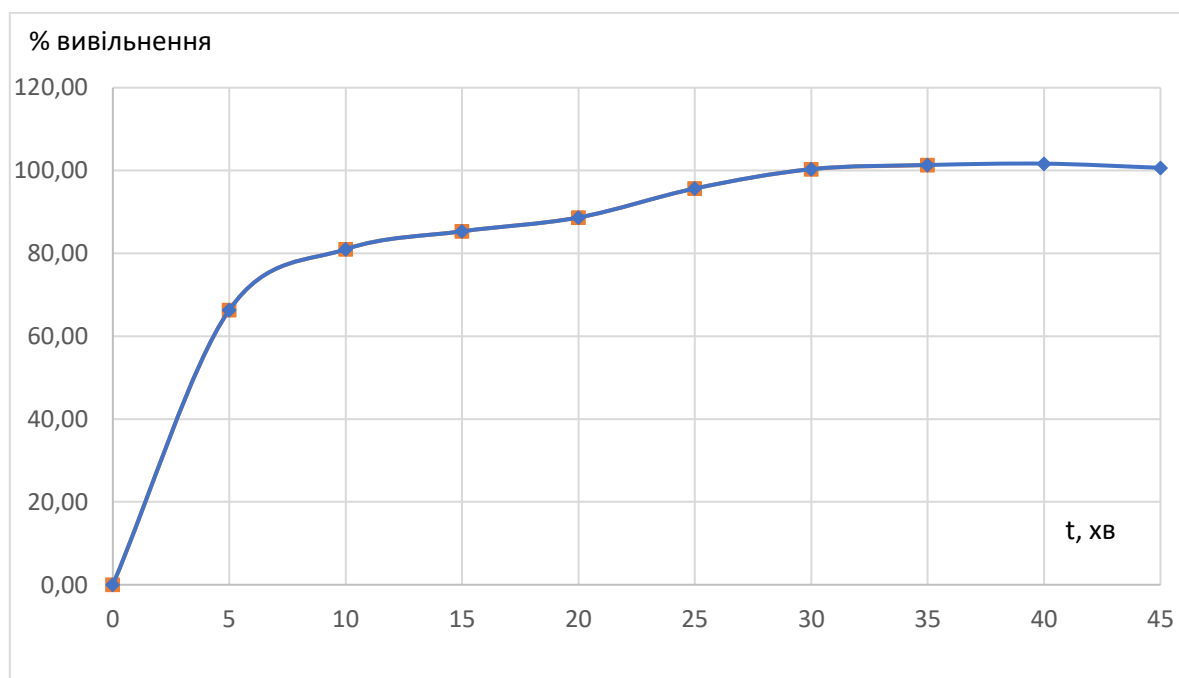


Рис. 3.4 Вивільнення варфарину натрію з досліджуваного лікарського препарату в середовище розчинення (серія А)

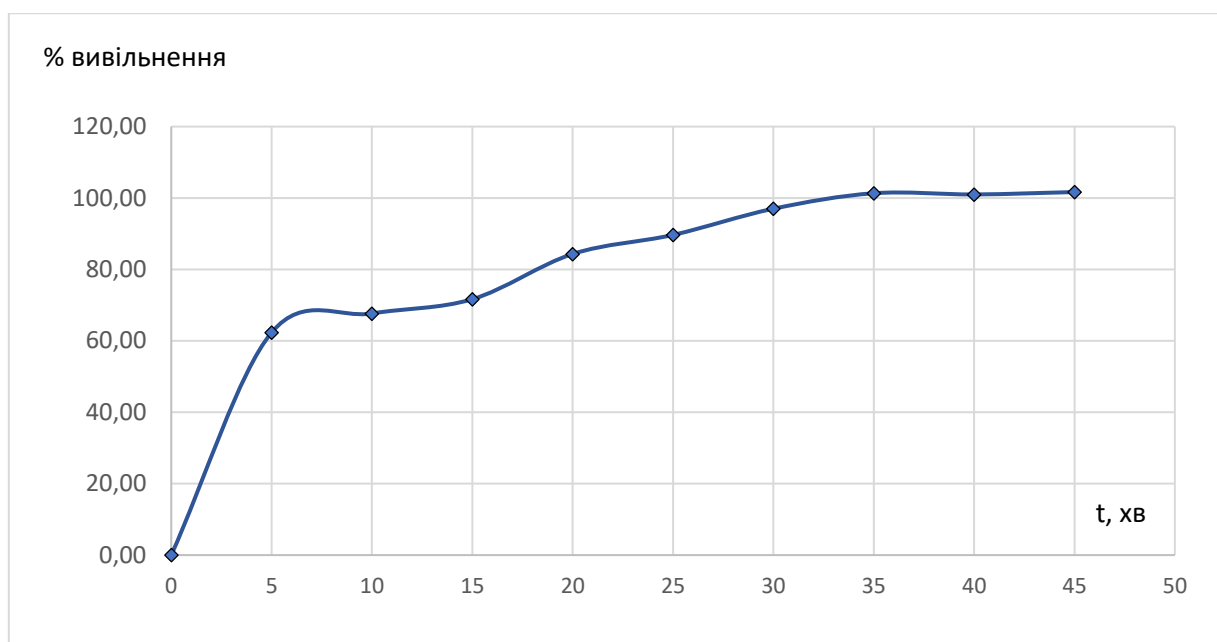


Рис. 3.5 Вивільнення варфарину натрію з досліджуваного лікарського препарату в середовище розчинення (серія В)

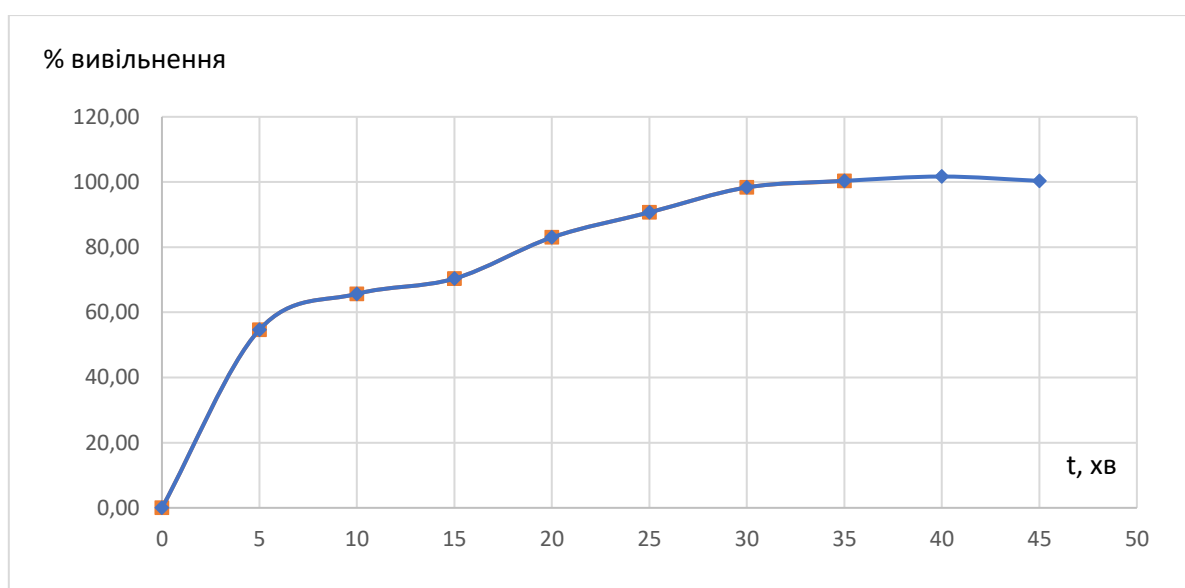


Рис. 3.6 Вивільнення варфарину натрію з досліджуваного лікарського препарату в середовище розчинення (серія С)

Таким чином, оптимальний час розчинення для досліджуваних таблеток «Варфарин-ФС» складає 25 хвилин, що відповідає монографії ДФУ «Варфарин, таблетки» [28].

### Висновки до розділу III

1. Для використання спектрофотометричної методики кількісного визначення варфарину натрію для проведення тесту «Однорідність дозованих одиниць» вивчений абсорбційний спектр 0,001% розчину варфарину натрію в 0,01М розчині натрію гідроксиду і встановлений максимум поглинання за довжині хвилі 308 нм.
2. Методом прямого спектрофотометричного визначення проведено тест «Однорідність дозованих одиниць» для таблеток з варфарину натрієм. Розрахунок вмісту варфарину натрію проведений методом питомого показника поглинання. Експериментально визначене приймальне число для перших 10 одиниць, що становить  $7,77\% \leq 15,0$  і відповідає вимогам ДФУ.
3. Визначення «Однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» проводили спектрофотометричним методом в 0,01 М розчині натрію гідроксиду за довжині хвилі 308 нм, методом питомого показника поглинання. Встановили, що вміст варфарину натрію в таблетці становить від 94,00% до 103,33%, що відповідає вимогам ДФУ від 85 % до 115 % від середнього.
4. Для визначення кількості варфарину натрію, що переходить в середовище розчинення використаний фармакопейний спектрофотометричний метод. Для підтвердження наявності максимумів поглинання, вивчений абсорбційний спектр 0,001% розчину варфарину натрію в розчині 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду. Встановлено, що максимум поглинання знаходиться за довжини хвилі 307 нм, а при 360 нм абсорбція розчину впливає на визначення.
5. Кількісний вміст варфарину натрію, що переходить у середовище розчинення, встановлювали спектрофотометричним методом способом питомого показника поглинання.

6. При проведенні випробування тест «Розчинення» встановлено, що через 25 хв кількість вивільнення варфарину натрію з таблеток «Варфарин-ФС» у середовище розчинення 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду становить більше 80% від номінального.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд літературних джерел щодо фармакологічних властивостей, механізму дії, показань до застосування в медичній практиці варфарину.
2. Вивчені дані літератури щодо фізико-хімічних, фармакологічних властивостей, метаболізму та синтезу варфарину; визначені методи аналізу речовини, що включають ІЧ-спектроскопію, Раманівську спектроскопію, УФ-спектрофотометрію, вольтамперометрію, високоефективну рідинну хроматографію та інші методи.
3. Тест «Однорідність дозованих одиниць» для таблеток з варфарину натрієм проводили спектрофотометричним методом в 0,01 М розчині натрію гідроксиду за довжині хвилі 308 нм. Розрахунок вмісту варфарину натрію проведений методом питомого показника поглинання. Експериментально визначене приймальне число для перших 10 одиниць, що становить  $7,77\% \leq 15,0$  і відповідає вимогам ДФУ.
4. Результати кількісного визначення варфарину натрію в кожній таблетці при проведенні тесту «Однорідність дозованих одиниць» використовували для визначення «Однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу». Встановили, що вміст варфарину натрію в таблетці становить від 94,00% до 103,33%, що відповідає вимогам ДФУ від 85 % до 115 % від середнього.
5. При проведенні випробування тест «Розчинення» кількісний вміст варфарину натрію, що переходить у середовище розчинення, встановлювали спектрофотометричним методом способом питомого показника поглинання. Встановлено, що через 25 хв кількість вивільнення варфарину натрію з таблеток «Варфарин-ФС» у середовище розчинення 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду, становить більше 80% від номінального.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — Київ: МОРІОН, 2010. — 1632 с.
2. Coumarin. <https://en.wikipedia.org/wiki/Coumarin>
3. Масюра Ю.С., Старчикова І.Л. Кумарин, як біологічно активна сполука // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science». 2022. С. 14-15.
4. Verhoef T.I., Redekop W.K., Daly A.K. et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. British journal of clinical pharmacology. 2014. V. 77. № 4. P. 626-641. DOI: 10.1111/bcp.12220.
5. Маркова С.О., Курділь Н.В., Зінов'єва М.Л. та ін. Токсикологія кумаринів: огляд літератури й аналіз випадку отруєння похідними 4-гідроксикумарину // Науковий огляд. Scientific review, «Медицина невідкладних станів». 2020. № 16 (5). С. 7-16.
6. Elango K., Javaid A., Khetarpal B.K. et al. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review // Cells. 2021. Vol. 10(4). P. 773.
7. Варфарин.  
<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D1%80%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD>
8. Компендіум лікарських засобів. Варфарин. Посилання: (<https://compendium.com.ua/dec/270052/13060-38261/>)
9. Patel S., Singh R., Preuss C. V., Patel N. (2022). Warfarin. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
10. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A. et al. Oral anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis // American college of

- chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. 9th Edition. 2012. Chest 141(suppl 2). P. e44s–e88s.
11. Nutescu E.A., Burnett A., Fanikos J., Spinler S., Wittkowsky A. Erratum to: pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism // Journal of thrombosis and thrombolysis. 2016. Vol. 42. P. 296-311.
  12. Doliner B., Jaller J.A., Lopez A.J., Lev-Tov H. Treatments to prevent primary venous ulceration after deep venous thrombosis // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019. Vol. 7 (2). P. 260-271.
  13. Alexander P., Visagan S., Issa R., Gorantla V.R., Thomas S.E. Current Trends in the Duration of Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: A Systematic Review // Cureus. 2021. Vol. 13 (10). P. e18992.
  14. Sharp C.R., deLaforcade A.M., Koenigshof A.M., Lynch A.M., Thomason J.M. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 4-Refining and monitoring antithrombotic therapies // J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2019. Vol. 29 (1). P. 75-87.
  15. Badjatiya A., Rao S.V. Advances in Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for NSTEMI-ACS // Curr Cardiol Rep. 2019. Vol. 12;21(1). P. 3.
  16. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlz.com.ua>
  17. European Pharmacopoeia 10.5. 04/2014:0699. Warfarin Sodium Clathrate. Available online: <https://pheur.edqm.eu/internal/a4057e4bf5d940ea9a33865406166d09/10-5/10-5/page/0699E.pdf>
  18. The United States Pharmacopeia 36. Rockville, 2013. NF31. Vol. 3. P. 5587-5589.
  19. Franc A., Muselík J., Zeman J. et al. The effect of amorphous and crystal sodium warfarin and its content uniformity on bioequivalence of tablets // Eur. J. Pharm. Sci. 2018. Vol. 125. P. 120-29.

20. Dimitrokalli E., Fertaki S., Lykouras M. et al. Warfarin Sodium Stability in Oral Formulations // *Molecules*. 2021. Vol. 26(21). P. 6631.
21. Фармацевтична енциклопедія.  
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1679/vartist>
22. European Pharmacopoeia. 10<sup>th</sup> ed. Vol. III. Council of Europe, 67075 Starbourg Cedex, France. 2019. P. 4201-4202.
23. British Pharmacopoeia 2020. Vol. II. P.1284-1285.
24. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. проф. Безуглого П. О. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.
25. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzki E. UV and IR Spectra. Editio Cantor Verlag. 2002. 1764 p.
26. Muselík J., Urbanova M., Bartoníčková E. et al. Structural Changes of Sodium Warfarin in Tablets Affecting the Dissolution Profiles and Potential Safety of Generic Substitution // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13 (9). P. 1364.
27. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
28. Mannemala S.S., Kannappan V. Statistical design in optimization and robustness testing of a RP-HPLC method for determination of warfarin and its process-related impurities // *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2015. Vol. 12. P. 1325-1332.
29. Arruabarrena J., Coello J., Maspoch S. Raman spectroscopy as a complementary tool to assess the content uniformity of dosage units in break-scored warfarin tablets // *International journal of pharmaceutics*. 2014. Vol. 465 (1-2). P. 299-305.

30. Sultan M.A., Abou El-Alamin M.M., Wark A.W., Azab M.M. Detection and quantification of warfarin in pharmaceutical dosage form and in spiked human plasma using surface enhanced Raman scattering // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2020. Vol. 228. P. 117533.
31. Гречана О.В. Спектрофотометричний метод кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції та таблетках // *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 5. С. 84-92.
32. Ram V.R., Dubal K.L., Dave P., Joshi H.S. Development and validation of a stability indicating HPLC assay method for determination of warfarin sodium in tablet formulation // *Chemical Methodologies*. 2019. Vol. 3. P. 322-339.
33. Taei M., Hasanpour F., Basiri F., Tavakkoli N., Rasouli N. Highly selective differential pulse voltammetric determination of warfarin in pharmaceutical and biological samples using MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/MWCNT modified carbon paste electrode // *Microchemical Journal*. 2016. Vol. 129. P. 166-172.
34. Molaakbari E., Mostafavi A., Beitollahi H., Tohidiyan Z. Synthesis of conductive polymeric ionic liquid/Ni nanocomposite and its application to construct a nanostructure based electrochemical sensor for determination of warfarin in the presence of tramadol // *Talanta*. 2017. Vol. 171. P. 25-31.
35. de Jesus Guedes T., Antônio Reis Andrade G., Barbosa Lima A., Amorim Bezerra da Silva R., Torres Pio dos Santos W. Simple and fast determination of warfarin in pharmaceutical samples using boron-doped diamond electrode in bia and fia systems with multiple pulse amperometric detection // *Electroanalysis*. 2017. Vol. 29 (10). P. 2340-2347.
36. Valliappan K., Vaithiyanathan S. J., Palanivel V. Direct chiral HPLC method for the simultaneous determination of warfarin enantiomers and its impurities in raw material and pharmaceutical formulation: application of chemometric protocol // *Chromatographia*. 2013. Vol. 76. P. 287-292.

37. Arruabarrena J., Coello J., Maspoch S. NIR reflectance determination of warfarin in a solid preparation commercialized at different API mass proportions // *Analytical Methods*. 2013. Vol. 5 (16). P. 3858-3863.
38. Варфарин-ФС. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41625>
39. 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.
40. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред.. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. Вид. 2-ге, випр. та допов. Х. : НФаУ : Повий Світ-2000, 2019. 526 с. (Серія «Національний підручник»).
41. AAPS Workshop on the Role of Dissolution in QbD and Drug Product Life Cycle: A Commentary / S. S. D'Souza et al. *Dissolution Technologies*. 2010. Vol. 17, no. 4. P. 41–45.
42. Brickl R. Dissolution testing of solid products // *Am. Pharm. Rev.* 2010. N 1. P. 98-102.

## **ДОДАТКИ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **YOUTH PHARMACY SCIENCE**

МАТЕРІАЛИ  
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2023

УДК 615.1

**Редакційна колегія:** проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М.  
**Укладачі:** Сурікова І. О., Боднар Л. А.

Youth Pharmacy Science: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (6-7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – 652 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоєкономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних та освітніх технологій у фармації та медицині; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФаУ, 2023

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВАРФАРИНУ НАТРІЮ В ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

Гончар А.В., Бевз Н.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
alisa88farm@gmail.com

**Вступ.** До фармако-технологічних випробувань таблеток – твердої дозованої лікарської форми відносяться визначення однорідності дозованих одиниць (ОДО), однорідності вмісту, однорідності маси і розчинення.

Згідно загальної статті ДФУ 2.0 2.9.40 «Однорідність дозованих одиниць», для визначення ОДО таблеток не вкритих оболонкою використовують метод прямого визначення однорідності вмісту, який ґрунтується на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із 10 одиниць дозованого лікарського засобу (або при необхідності ще 20 одиниць) та перевірку їх відповідності встановленим межам.

**Мета дослідження.** Метою дослідження є добір методик кількісного визначення варфарину натрію для проведення фармако-технологічних тестів «Однорідність дозованих одиниць» та «Розчинення».

**Матеріали та методи.** Для визначення ОДО кількісний вміст варфарину натрію у таблетках варфарину натрію клатрату визначали згідно монографії Британської фармакопеї методом абсорбційної спектрофотометрії. Випробування проводили з використанням в якості розчинника 0,01 М розчину натрію гідроксиду, абсорбцію розчину визначали за довжини хвилі 308 нм, вміст діючої речовини розраховували методом питомого показника поглинання, що дорівнює 431.

Тест «Розчинення» проведено з використанням приладу PHARMA TEST DT70 зі швидкістю обертання лопастей – 100 об/хв в середовищі 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду, 900 мл. Час аналізу – 45 хв.

Оптичну густину випробуваного розчину вимірювали за довжин хвиль 307 нм та 360 нм відносно компенсаційного розчину з обчисленням різниці значень оптичної густини за наведеними довжинами хвиль з використанням питомого показника поглинання, який в цих умовах дорівнює 428.

**Результати дослідження.** В умовах запропонованої методики для проведення випробування «Однорідність дозованих одиниць» спостерігається максимум світлопоглинання випробуваного розчину при довжині хвилі 308 нм. Обчислення кількісного визначення проводили в перерахунку на середню масу таблеток з використанням питомого показника поглинання, який дорівнює 431. Середнє значення кількісного вмісту варфарину натрію в таблетках становить 98,97 %. Статистична обробка результатів свідчить про відповідність вмісту активного інгредієнту в одиниці лікарської форми вимогам, що висуваються до лікарських засобів (прийнятне число для перших 10 одиниць  $7.77\% \leq L1 = 15.0$ ).

Визначення оптичних густин за довжин хвиль 307 нм та 360 нм відносно компенсаційного розчину при проведенні тесту «Розчинення» та розрахунок кількісного вмісту варфарину натрію з використанням показника поглинання демонструє, що вже на 25 хв спостерігається вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту з таблеток на рівні більше 80%.

**Висновки.** Отримані результати демонструють належну якість лікарського засобу варфарину натрію у формі таблеток, а статистична обробка результатів доводять про правильність методик і можливість введення їх до методик контролю якості лікарського засобу варфарину натрію.

### ВПЛИВ ЧИННИКІВ НА ШВИДКІСТЬ ХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Калинович Н. О.

Науковий керівник: Карпова С. П.

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

**Вступ.** Хімічні процеси є основою для розуміння та управління багатьма аспектами нашого повсякденного життя. Вони забезпечують виробництво різноманітних матеріалів, фармацевтичних препаратів, палива та багатьох інших. Однак швидкість цих процесів залежить від різних чинників, що створює необхідність у вивченні та розумінні впливу цих факторів на кінетику реакцій.

Розуміння та контроль над швидкістю хімічних процесів має величезне значення у виробництві, де ефективність реакцій безпосередньо впливає на якість продукції та її кінцеву



Міністерство  
охорони здоров'я  
України

Національний  
фармацевтичний  
університет

# ГРАМОТА

нагороджується

**ГОНЧАР Аліса**

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**

**Аліси ГОНЧАР**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином»  
керівник кваліфікаційної роботи: Наталія БЕВЗ, к.фарм.н., доцент  
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: у медичній практиці застосовується антикоагулянт непрямої дії варфарин натрію, що використовується у вигляді таблетованої лікарської форми з різним вмістом активного фармацевтичного інгредієнту і потребує вдосконалення методик контролю якості для подальшого створення монографій.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): узагальнення літературних даних стосовно методів синтезу, аналізу, фармакологічної дії та застосування в медичній практиці варфарину натрію. Застосування спектрофотометричної методики для кількісного визначення варфарину натрію в таблетках при проведенні тестів «Розчинення», «Однорідність дозованих одиниць», «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» та «Кількісне визначення».

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 3 таблиці, 13 рисунків та 1 схема.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I	Наталія БЕВЗ, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	15.09.23 р.	15.09.23 р.
II	Наталія БЕВЗ, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	24.10.23 р.	24.10.23 р.
III	Наталія БЕВЗ, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	20.11.23 р.	20.11.23 р.

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

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Збір літературних джерел за темою роботи – щодо способів синтезу, методик аналізу і застосування варфарину та його солей.	вересень 2023 р.	<b>виконано</b>
2	Узагальнення літературних даних стосовно варфарину натрію. Написання 1 розділу.	жовтень 2023 р.	<b>виконано</b>
3	Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення варфарину натрію при проведенні фармако-технологічних випробувань.	жовтень 2023 р.	<b>виконано</b>
4	Визначення кількісного вмісту варфарину натрію спектрофотометричним методом. Оформлення III-го розділу роботи з обґрунтуванням раціональності висунутих пропозицій.	листопад 2023 р.	<b>виконано</b>
5	Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії.	грудень 2023 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Аліса ГОНЧАР

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Наталія БЕВЗ

**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
Гончар Аліса Володимирів на	Використання спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином	Use of spectrophotometry for quantification and pharmaceutical and technological testing of warfarin tablets	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії Бевз Н.Ю.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії Подольський І.М.

**Ректор**

**Алла КОТВИЦЬКА**

**Вірно:**

**Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту**



**Наталія ЖИВОРА**

## ВІДГУК

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

**Аліси ГОНЧАР**

**на тему: «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення  
та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином».**

**Актуальність теми.** Стрімкий ріст наукових досліджень призводить до появи нових методів аналізу лікарських засобів. Актуальною темою сьогодення є розробка і вдосконалення методик ідентифікації і кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів. Як об'єкт дослідження обраний варфарин натрію – антикоагулянт непрямої дії, який випускається у вигляді таблеток з різною кількістю діючої речовини.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків і списку використаної літератури; крім того, у роботі представлені схеми, рисунки та таблиці.

Отримані результати в експериментальній частині можуть бути використані на практиці при розробці методик контролю якості варфарину натрію у твердому готовому лікарському засобі (таблетках).

**Оцінка роботи.** Здобувач вищої освіти апробувала результати досліджень на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science», що відбулась в м. Харкові 7-8 грудня 2023 р. Результати не викликають сумнівів, вони достовірні.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.**

Кваліфікаційна робота Аліси ГОНЧАР рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої оцінки.

Науковий керівник

\_\_\_\_\_

Наталія БЕВЗ

«07» грудня 2023 р.

## **РЕЦЕНЗІЯ**

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

**Аліси ГОНЧАР**

**на тему: «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення  
та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином».**

**Актуальність теми.** Варфарин натрію застосовується для профілактики тромбозу та тромбоемболій при гострому тромбозі вен, післяопераційному тромбозі, гострому інфаркті міокарда, ішемічній хворобі серця, профілактики тромбоемболій вінцевих судин, тромбозі непериферійних артерій тощо. Актуальним є розробка методик контролю якості для рутинного засосування заводами-виробниками і лабораторіями різного рівня оснащення для забезпечення населення якісними засобами.

**Теоретичний рівень роботи.** Запропоновано спектрофотометричний метод використовувати для вивчення фармако-технологічних параметрів твердої лікарської форми та кількісного визначення варфарину натрію в таблетках. Результати даного дослідження не викликають сумнівів, методика метрологічно атестована і вивчені валідаційні характеристики.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Аліса ГОНЧАР запропонувала спектрофотометричний метод кількісного визначення варфарину натрію для використання для аналізу АФІ в таблетках.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Для кількісного визначення варфарину натрію в таблетках запропонована спектрофотометрична методика в 0,01 М розчині натрію гідроксиду за довжині хвилі 308 нм.. Кількість діючої речовини, що переходить в середовище розчинення, проводили фармакопейним спектрофотометричним методом. Випробування проводили в розчині 6,8 г/л калію дигідрофосфату, рН якого доведено до 6,8 додаванням 0,1М розчином натрію гідроксиду за

довжині хвилі 307 нм. Розрахунок вмісту варфарину натрію проводили в обох методиках методом питомого показника поглинання. Методики апробовано на таблетках варфарину натрію.

**Недоліки роботи.** У кваліфікаційній роботі Аліси ГОНЧАР істотних недоліків не виявлено. Зустрічаються неточності, орфографічні помилки, русизми, що не впливають на загальний зміст роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Робота Аліси ГОНЧАР «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином» може бути рекомендована до захисту у Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

«13» 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. Смелова 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)-01 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аліси ГОНЧАР на тему: «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином».

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувачки вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту, Фм22(1,5з)-01 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аліси ГОНЧАР на тему: «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином», керівник – доцент кафедри фармацевтичної хімії, кандидат фармацевтичних наук, доцент Наталія БЕВЗ.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Аліси ГОНЧАР до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Голова**

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

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

**Секретар**

канд. фарм. наук, доц.

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Олена КОЛІСНИК

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Направляється здобувачка вищої освіти Аліса ГОНЧАР до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Використання спектрофотометрії для кількісного визначення та фармако-технологічних випробувань таблеток з варфарином».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Наталія ЖИВОРА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувачка вищої освіти Аліса ГОНЧАР при виконанні кваліфікаційної роботи виявила достатній рівень підготовки і володіння матеріалом, що дозволило здобувачці вищої освіти обґрунтувати викладений матеріал та узагальнити отримані результати. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам НФаУ до оформлення і може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Наталія БЕВЗ

«07» грудня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Аліса ГОНЧАР 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 /