

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ  
ЯКОСТІ МІКСТУРИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

Фм20(4.6з)мед-02а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Тетяна ШАБАЛЬ

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор

Людмила СИДОРЕНКО

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
фармакогнозії та нутриціології, к.фарм.н., доцент

Катерина СКРЕБЦОВА

**Харків – 2025 рік**

## АНОТАЦІЯ

У роботі теоретично обґрунтовано та розроблено методики контролю якості при сумісній присутності активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентної екстемпоральної лікарської форми, що містить ефедрину гідрохлорид, еуфілін і калію йодид.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який включає 43 джерела. Основний зміст роботи викладений на 42 сторінках, що містить 1 таблицю і 7 схем.

*Ключові слова:* бронхіальна астма, екстемпоральна лікарська форма, ефедрину гідрохлорид, еуфілін, калію йодид, контроль якості, ідентифікація, кількісне визначення.

## ANNOTATION

The work theoretically substantiated and developed methods of quality control with the simultaneous presence of active pharmaceutical ingredients in a multicomponent extemporaneous dosage form containing ephedrine hydrochloride, euphylline and potassium iodide.

The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, and a list of references, which includes 43 sources. The main content is presented on 42 pages, it consists of 1 table and 7 schemes.

*Key words:* bronchial asthma, extemporaneous dosage form, ephedrine hydrochloride, euphylline, potassium iodide, quality control, identification, quantification.

| <b>ЗМІСТ</b>                                                                                                                      | <b>Стор.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Вступ</b>                                                                                                                      | 4            |
| <b>Розділ I. Бронхіальна астма (Огляд літератури)</b>                                                                             | 6            |
| 1.1. Поширення захворювання                                                                                                       | 7            |
| 1.2. Симптоми та причини виникнення бронхіальної астми                                                                            | 8            |
| 1.3. Механізм розвитку бронхіальної астми                                                                                         | 9            |
| 1.4. Діагностика бронхіальної астми                                                                                               | 10           |
| 1.5. Класифікація бронхіальної астми                                                                                              | 11           |
| 1.6. Лікування бронхіальної астми                                                                                                 | 13           |
| Висновки до розділу I                                                                                                             | 20           |
| <b>Розділ II. Фармакологічний профіль активних фармацевтичних інгредієнтів лікарської форми</b>                                   | 21           |
| 2.1. Фармакологічні властивості ефедрину гідрохлориду                                                                             | 21           |
| 2.2. Фармакологічні властивості еуфіліну                                                                                          | 24           |
| 2.3. Фармакологічні властивості калію йодиду                                                                                      | 27           |
| Висновки до розділу II                                                                                                            | 28           |
| <b>Розділ III. Теоретичне обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів трикомпонентної мікстури</b> | 29           |
| 3.1. Методи аналізу ефедрину гідрохлориду                                                                                         | 30           |
| 3.2. Методи аналізу еуфіліну                                                                                                      | 33           |
| 3.3. Методи аналізу калію йодиду                                                                                                  | 36           |
| Висновки до розділу III                                                                                                           | 40           |
| <b>Висновки</b>                                                                                                                   | 42           |
| <b>Список використаних джерел</b>                                                                                                 | 43           |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, що уражає органи дихання, і характеризується рецидивуючими нападами бронхообструкції, кашлю та утрудненого дихання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на бронхіальну астму страждають мільйони людей по всьому світу, а її поширеність і рівень смертності залишаються високими. Лікування бронхіальної астми передбачає комплексний підхід, де важливу роль відіграє фармакотерапія.

Екстемпоральні лікарські форми є важливим елементом індивідуалізованої терапії бронхіальної астми, особливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями або алергічними реакціями на стандартні препарати. Вони дозволяють адаптувати склад і дозування до потреб конкретного пацієнта, забезпечуючи персоналізований підхід у лікуванні.

Однак, через відсутність стандартизованих методик контролю якості екстемпоральних форм, виникають складнощі в забезпеченні їх належної безпеки та ефективності. Недостатній контроль якості таких лікарських засобів може призвести до зниження терапевтичного ефекту, збільшення ризику побічних реакцій і навіть до загрози для життя пацієнта.

Таким чином, удосконалення методик контролю якості лікарських форм екстемпорального виготовлення у т.ч. багатокомпонентних є важливим напрямом у забезпеченні безпеки пацієнтів, підвищенні ефективності лікування та вдосконаленні фармацевтичної допомоги.

**Мета дослідження.** Теоретичне обґрунтування та розробка сучасних методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів мікстури екстемпорального виготовлення для забезпечення безпеки та відповідності сучасним фармацевтичним стандартам.

**Завдання дослідження.** Для досягнення мети необхідно було:

1. Провести аналітичний огляд наукової літератури для узагальнення інформації про поширеність, симптоми, патогенез, діагностику та лікування бронхіальної астми.

2. Систематизувати дані літератури щодо фізико-хімічних та фармакологічних властивостей, можливих шляхів метаболізму ефедрину гідрохлориду, еуфіліну і калію йодиду.

3. Теоретично обґрунтувати та запропонувати методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів трикомпонентної мікстури при спільній присутності.

**Об'єкт дослідження.** Багатокомпонентна мікстура для лікування бронхіальної астми, що містить ефедрину гідрохлорид, еуфілін і калію йодид.

**Предмет дослідження.** Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення інгредієнтів екстемпоральної лікарської форми (ефедрину гідрохлориду, еуфіліну і калію йодиду).

**Методи дослідження.** Систематизація літературних даних, хімічні реакції ідентифікації, титриметричні методи кількісного аналізу, рефрактометрія.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені методики аналізу мікстури екстемпорального виготовлення, що містить ефедрину гідрохлорид, еуфілін та калію йодид, можуть бути впроваджені у практику аптек для забезпечення належного контролю якості та сприятимуть підвищенню рівня фармацевтичної допомоги пацієнтам із бронхіальною астмою.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати роботи представлені на секційному засіданні СНТ кафедри фармацевтичної хімії та опубліковані у вигляді тез на V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (10-11 грудня 2024 року, м. Харків).

**Структура і обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури, який включає 43 джерела, з них 14 кирилицею і 29 латиницею. Основний зміст роботи викладений на 42 сторінках, що містить 7 схем і 1 таблицю.

## РОЗДІЛ I

### БРОНХІАЛЬНА АСТМА

#### (Огляд літератури)

Астма [1-6] – це хронічне захворювання дихальних шляхів, яке вражає людей різного віку, обумовлене запаленням і напруженням м'язів навколо дихальних шляхів, що ускладнює дихання. Симптоми можуть включати кашель, хрипи, задишку та стискання в грудях. Ці симптоми можуть бути легкими або важкими і можуть з'являтися і зникати з часом.

Астма була відома ще в Стародавньому Єгипті і лікувалася вживанням суміші пахощів, відомої як кіфі. Офіційно це захворювання було названо Гіппократом приблизно в 450 р. до н. е. як специфічну респіраторну проблему, а грецьке слово, що означає «задихатись», лягло в основу сучасної назви. У 12 столітті єврейський лікар-філософ Маймонід написав трактат про астму арабською мовою, в якому він обговорював симптоми, пропонував різні дієтичні та інші способи лікування, а також наголошував на важливості клімату та чистого повітря. Традиційна китайська медицина також пропонувала ліки від астми, як вказує збережений рукопис 14-го століття.

У 1873 році одна з перших статей сучасної медицини на цю тему намагалася пояснити патофізіологію захворювання, а в 1872 році було зроблено висновок, що астму можнавилікувати, розтираючи грудну клітку хлороформним лініментом. Медичне лікування в 1880 році включало використання внутрішньовенних доз препарату під назвою пілокарпін. На початку 20-го століття встановлено алергічне походження захворювання, а для лікування почали використовувати агоністи  $\beta$ 2-адренорецепторів. Вперше епінефрин був застосований у лікуванні астми в 1905 році. Пероральні кортикостероїди почали використовувати для цього стану в 1950 році. Інгаляційні кортикостероїди та селективні  $\beta$ -агоністи короткої дії набули широкого застосування в 1960-х роках.

## 1.1. Поширення захворювання

Від цієї патології страждають до 300 мільйонів мешканців планети. Показники захворюваності на бронхіальну астму досягають 18%. У 2019 році приблизно 262 мільйони людей у всьому світі були вражені астмою, а приблизно 461 000 людей померли від цієї хвороби [1, 7, 8]. Хвороба найчастіше зустрічається в розвинених країнах, ніж у країнах, що розвиваються, отже нижчі показники можна побачити в Азії, Східній Європі та Африці. На країни з низьким і середнім рівнем доходу припадає понад 80% смертності. У мешканців міста частіше реєструється бронхіальна астма, ніж у мешканців сільської місцевості (7,1% та 5,7% відповідно).

У дітей цей показник коливається в межах 5-10% [9]. Встановлено, що у віковому аспекті найбільша поширеність бронхіальної астми реєструється в шкільному віці. У той час як астма вдвічі частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчат, тяжка астма виникає з однаковою частотою. Висока захворюваність бронхіальною астмою у дітей характерна для промислових регіонів з несприятливою екологією.

Навпаки, дорослі жінки мають вищий рівень астми, ніж чоловіки, і вона частіше зустрічається у молодих, ніж у літніх. Між 1960-ми та 2008 роками [10] у світі значно зросли показники астми, а з 1970-х років вона була визнана основною проблемою охорони здоров'я [11]. Астма вражає приблизно 7% населення Сполучених Штатів і 5% людей у Великобританії. Канада, Австралія та Нова Зеландія мають показники приблизно 14-15%.

Астма включена до Глобального плану дій ВООЗ щодо профілактики неінфекційних захворювань і боротьби з ними та Порядку денного ООН щодо сталого розвитку до 2030 року [2]. ВООЗ вживає заходів для розширення діагностики та лікування астми різними способами: запровадження протоколів для оцінки, діагностики та лікування хронічних респіраторних захворювань (астма та хронічне обструктивне захворювання легень), а також модулі консультування щодо здорового способу життя, включаючи припинення

куріння, проведення навчань для медичних працівників щодо забруднення повітря, яке є важливим фактором ризику астми, спричиняючи нові випадки захворювання та загострюючи наявне, практичні поради щодо зменшення та пом'якшення впливу.

## **1.2. Симптоми та причини виникнення бронхіальної астми**

Астма вважається невиліковною. Однак можна контролювати перебіг хвороби та появу симптомів. Астма характеризується періодичними епізодами свистячого дихання, задишки, задухи, відчуттям стискання і болю в грудях, сухим і надричним кашлем [1, 3-5, 8, 12-15]. Мокрота може виділятися з легень під час кашлю, але її часто важко вивести. Під час одужання після нападу астми (загострення) мокрота може мати гнійний вигляд через високий рівень білих кров'яних тілець, які називаються еозинофілами. Симптоми зазвичай посилюються вночі та рано вранці або у відповідь на фізичне навантаження чи холодне повітря. Деякі люди з астмою рідко відчують симптоми, як правило, у відповідь на тригери, тоді як інші можуть реагувати часто та легко та відчувати стійкі симптоми. Симптоми часто посилюються вночі або під час фізичних вправ.

Вчені ще не визначили основні причини виникнення астми. Багато факторів пов'язують із підвищеним ризиком розвитку астми, хоча часто важко знайти одну пряму причину. Більшість експертів сходяться на думці, що генетична схильність і зовнішні подразники є найпоширенішими факторами ризику розвитку астми [3-5, 13, 15, 16].

Спадкова схильність – астма більш ймовірна, якщо інші члени сім'ї також хворіють на астму – особливо близькі родичі.

Астма більш ймовірна у людей, які мають інші алергічні захворювання. Ризик розвитку бронхіальної астми в три-п'ять разів вищий у пацієнтів з алергічним ринітом або атопічним дерматитом, і навпаки. Бронхіальна астма також може бути спровокована алергією на певні подразники.

Вважається, що вплив цілого ряду алергенів і подразників навколишнього середовища, включаючи забруднення повітря в приміщенні і на вулиці. Фактори, які сприяють розвитку бронхіальної астми, – це домашні алергени (пил і пилові кліщі, пліснява), домашні тварини (шерсть, пір'я, слина тощо), таргани, засоби побутової хімії, шкідливі умови праці – вплив хімічних подразників, особливо на робочому місці.

Діти та дорослі з надмірною вагою або ожирінням мають більший ризик розвитку астми.

Несприятливі погодні умови (холодне повітря), сильне емоційне (страх, гнів, стрес) та фізичне навантаження можуть викликати посилення симптомів або розвиток ускладнень астми.

Низька вага при народженні та/або куріння матері під час вагітності.

Часті респіраторні захворювання (застуда, грип, пневмонія).

Застосування деяких лікарських засобів таких, як протизапальні та знеболюючі, бета-блокатори та харчових добавок.

Урбанізація асоціюється зі збільшенням поширеності астми, що, можливо, пов'язано з низкою факторів способу життя.

### **1.3. Механізм розвитку бронхіальної астми**

Астма є результатом хронічного запалення провідної зони дихальних шляхів (особливо бронхів і бронхіол), що згодом призводить до збільшення скоротливості навколишньої гладкої мускулатури [1]. Серед інших факторів це призводить до нападів звуження дихальних шляхів і класичних симптомів хрипів. Звуження, як правило, оборотне з лікуванням або без нього.

Іноді самі дихальні шляхи змінюються. Типові зміни в дихальних шляхах включають збільшення еозинофілів і потовщення сітчастої пластинки. Хронічно гладка мускулатура дихальних шляхів може збільшуватися в розмірі разом із збільшенням кількості слизових залоз.

Астма пов'язана з тучними клітинами, еозинофілами та Т-лімфоцитами [14, 15]. Тучні клітини – це клітини, що викликають алергію, які виділяють такі хімічні речовини, як гістамін. Гістамін – це речовина, яка викликає закладеність носа та стікання при застуді чи сінній лихоманці, звуження дихальних шляхів при астмі та свербіж у місцях шкірної алергії. Еозинофіли – це тип лейкоцитів, пов'язаних з алергічними захворюваннями. Т-лімфоцити також є білими кров'яними клітинами, пов'язаними з алергією та запаленням.

Ці клітини разом з іншими запальними клітинами беруть участь у розвитку запалення дихальних шляхів при астмі, що сприяє гіперчутливості дихальних шляхів, обмеженню повітряного потоку, респіраторним симптомам і хронічним захворюванням. У деяких людей запалення призводить до відчуття стиснення в грудях і задишки, яке часто відчувається вночі (нічна астма) або рано вранці. Інші відчувають симптоми лише під час фізичних вправ (так звана астма, спричинена фізичним навантаженням). Через запалення гіперреактивність дихальних шляхів виникає в результаті певних тригерів.

#### **1.4. Діагностика бронхіальної астми**

Оскільки симптоми астми не завжди з'являються під час прийому у лікаря, важливо правильно описати ознаки та симптоми астми. Важливо знати, коли симптоми виникають, наприклад, під час фізичних вправ, при застуді або після запаху диму тощо.

Наразі немає точного тесту для діагностики, який зазвичай базується на характері симптомів і відповіді на терапію протягом тривалого часу.

Діагностичні тести на астму можуть включати [1, 3, 4, 14, 17]:

- ✓ спірометрію – тест функції легень для вимірювання дихальної здатності за допомогою спірометра, він вимірює кількість (об'єм) і/або швидкість (потік) повітря, яке можна вдихнути та видихнути.

- ✓ визначення пікової швидкості видиху за допомогою пікфлоуметру, потрібно посилено видихати в трубку, щоб виміряти силу повітря, яке можна

видихнути з легень. Вимірювання використовують для підтвердження діагнозу, моніторингу хвороби та ідентифікації тригерних чинників, зокрема професійних.

- ✓ рентген грудної клітки для виключення будь-яких інших захворювань, які можуть викликати подібні симптоми.
- ✓ пульсоксиметрія і газометрія артеріальної крові з метою оцінки важкості і моніторингу перебігу загострень.
- ✓ провокація метахоліном передбачає вдихання зростаючої концентрації речовини, яка викликає звуження дихальних шляхів у схильних до нього людей. Якщо тест негативний, це означає, що людина не хвора на астму; якщо він позитивний, однак це не є специфічним для захворювання.
- ✓ тести на IgE-залежну алергію можуть діагностувати етіологічний алерген у хворого на алергічну астму.
- ✓ дослідження індукованого харкотиння на наявність еозинофілії.
- ✓ визначення концентрації оксиду нітрогену у повітрі, що видихається.

### **1.5. Класифікація бронхіальної астми**

Астма клінічно класифікується відповідно до частоти симптомів, об'єму форсованого видиху за одну секунду і максимальної швидкості видиху [1, 6, 18]. Астму також можна класифікувати як атопічну (зовнішню) або неатопічну (внутрішню) залежно від того, викликані симптоми алергенами (атопічна) чи ні (неатопічна).

Хоча астма класифікується на основі тяжкості, на даний момент не існує чіткого методу класифікації різних підгруп астми за межами цієї системи.

Нещодавно астму було класифіковано залежно від того, чи пов'язана вона із запаленням 2-го чи не 2-го типу. Цей підхід до імунологічної класифікації обумовлений розвитком розуміння основних імунних процесів і розробкою терапевтичних підходів, спрямованих на запалення 2 типу [19].

Незважаючи на те, що астма є хронічним обструктивним станом, вона не розглядається як частина хронічної обструктивної хвороби легень, оскільки цей термін стосується конкретно поєднань хвороб, які є необоротними, наприклад бронхоектазів та емфіземи. На відміну від цих захворювань, обструкція дихальних шляхів при астмі зазвичай оборотна; однак, якщо не лікувати, хронічне запалення, викликане астмою, може призвести до необоротної закупорки легень через реконструкцію дихальних шляхів. На відміну від емфіземи, астма вражає бронхи, а не альвеоли.

Гостре загострення астми зазвичай називають нападом астми [1]. Класичними симптомами є задишка, хрипи та стиснення в грудях. Хрипи найчастіше виникають при видиху. Хоча це основні симптоми астми, у деяких людей головним чином є кашель, а у важких випадках рух повітря може бути суттєво утруднений, тому не чути хрипів. У дітей часто присутній біль у грудях.

Ознаки, що виникають під час нападу астми, включають використання допоміжних дихальних м'язів (грудинно-ключично-соскоподібного та сходового м'язів шиї), може спостерігатися парадоксальний пульс (слабший пульс під час вдиху та сильніший під час видиху) та надмірне роздування серця, грудей. Синій колір шкіри та нігтів може виникнути через нестачу кисню.

Гостра важка астма, раніше відома як астматичний статус, є гострим загостренням астми, яке не реагує на стандартне лікування бронходилататорами та кортикостероїдами [20]. Половина випадків пов'язана з інфікуванням інших людей, спричиненим алергеном, забрудненням повітря або недостатнім чи неналежним використанням ліків.

Крихка астма – це різновид астми, що відрізняється повторюваними сильними нападами [1]. Крихка астма типу 1 є хворобою з широкою варіабельністю пікового потоку, незважаючи на інтенсивне лікування. Крихка астма 2 типу – це фонове добре контрольована астма з раптовими важкими загостреннями.

## 1.6. Лікування бронхіальної астми

Хоча ліків від астми не існує, симптоми зазвичай можна полегшити. Найефективнішим лікуванням астми є виявлення тригерів і усунення впливу на них. Якщо уникнення тригера недостатньо, рекомендується використання ліків. Фармацевтичні препарати підбираються, в тому числі, залежно від тяжкості захворювання та частоти симптомів. Конкретні ліки від астми в цілому класифікуються на категорії швидкої та тривалої дії.

Основою фармакотерапії астми є регулярне застосування проти-запальних препаратів для контролю запального процесу в бронхах [1, 3, 4, 12, 13, 21, 25].

Засоби, що використовуються для лікування астми, поділяються на два загальні класи: лікарські засоби швидкого полегшення, які використовуються для лікування гострих симптомів; і довгострокові контрольні препарати, що використовуються для запобігання подальшому загостренню.

Для короткочасного полегшення симптомів рекомендуються бронходилататори, які відкривають дихальні шляхи та полегшують симптоми. Для пацієнтів з випадковими нападами інші ліки не потрібні. Якщо спостерігається легке захворювання (більше двох нападів на тиждень), рекомендується низька доза інгаляційних кортикостероїдів або, як альтернатива, антагоніст лейкотрієну або стабілізатор тучних клітин перорально. Для тих, хто має щоденні напади, використовується більш висока доза інгаляційних кортикостероїдів, які зменшують запалення дихальних шляхів, що покращує симптоми астми та знижує ризик важких нападів астми та смерті. При помірному або тяжкому загостренні до цих методів лікування додають кортикостероїди всередину.

Основні класи лікарських засобів, які зазвичай використовуються для лікування астми та загострень астми, включають (табл. 1.1) [1, 3, 15, 22, 25]:

**Групи лікарських засобів для лікування бронхіальної астми**

| <b>Групи</b>                                                                                                     | <b>Лікарські засоби</b>                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кортикостероїди                                                                                                  | Інгаляційні кортикостероїди – Беклометазону дипропіонат, Флутиказону пропіонат, Будесонід, Циклесонід, Мометазону фууроат, Флутиказону фууроат                                                                                  |
|                                                                                                                  | Пероральні кортикостероїди                                                                                                                                                                                                      |
| β2-агоністи тривалої дії                                                                                         | Інгалятор: сальметерол ксинафоат                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                  | Пластир: Тулобутерол                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                  | Пероральні препарати: Прокатерол та ін.                                                                                                                                                                                         |
| Антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії                                                                  | Тіотропію броміду гідрат                                                                                                                                                                                                        |
| Комбіновані інгаляційні кортикостероїди / β2-агоністи тривалої дії                                               | 1) Флутиказону пропіонат/салметеролу ксинафоат<br>2) Будесоніду/формотеролу фумарат<br>3) Флутиказону пропіонат/формотеролу фумарат<br>4) Флутиказону фууроат/вілантеролу трифенат<br>5) Мометазону фууроат/індакатеролу ацетат |
| Комбінований інгалятор кортикостероїду/антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії/β2-агоніста тривалої дії | 1) Мометазону фууроат/глікопіронію бромід/індакатеролу ацетат<br>2) Флутиказону фууроат/умеклідінію бромід/вілантеролу трифенат                                                                                                 |
| Антагоністи лейкотрієнових рецепторів                                                                            | 1) Пранлукаст гідрат<br>2) Монтелукаст натрію                                                                                                                                                                                   |
| Препарати уповільненого вивільнення теофіліну                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Антитіла до IgE Омалізумаб                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антитіло до IL-5 Меполізумаб, Антитіло до $\alpha$ -ланцюга рецептора IL-5 Бенралізумаб |                                                                                                                                                                 |
| Антитіло Dupilumab до $\alpha$ -ланцюга рецептора IL-4                                  |                                                                                                                                                                 |
| Протиалергічні засоби, крім антагоністів лейкотрієнових рецепторів                      | 1) Інгібітори вивільнення медіатора: натрію кромоглікат<br>2) Антагоністи гістамінових рецепторів H1<br>3) Інгібітори тромбоксану<br>4) Інгібітор цитокінів Th2 |
| Імунотерапія алергенами                                                                 |                                                                                                                                                                 |
| Інші засоби та методи лікування                                                         |                                                                                                                                                                 |

1.  $\beta$ -Агоністи. Агоністи  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів і  $\beta$ -агоністи розслаблюють гладку мускулатуру бронхів, зменшують дегрануляцію тучних клітин і вивільнення гістаміну, пригнічують проникнення мікросудин у дихальні шляхи та підвищують мукоциліарний кліренс. Бета-2-агоністи можуть бути короткої, тривалої або надтривалої дії.

$\beta_2$ -Агоністи короткої дії (наприклад, альбутерол ) 2 вдихання кожні 4 години за потреби є препаратом вибору для полегшення гострої бронхоконстрикції та профілактики астми, спричиненої фізичним навантаженням. Їх не слід використовувати окремо для тривалого підтримання хронічної астми. Вони починають діяти протягом декількох хвилин і діють від 6 до 8 годин, залежно від препарату.

$\beta_2$ -Агоністи тривалої дії (наприклад, сальметерол ) діють до 12 годин. Вони використовуються для помірної та тяжкої астми, але ніколи не повинні використовуватися як монотерапія. Вони взаємодіють синергічно з інгаляційними кортикостероїдами та дозволяють зменшити дозування останніх.

$\beta_2$ -Агоністи надтривалої дії (наприклад, індакатерол) діють протягом 24 годин і, як і  $\beta$ -агоністи тривалої дії, використовуються при помірній та тяжкій

астмі, і ніколи не повинні використовуватися як монотерапія. Вони взаємодіють синергічно з інгаляційними кортикостероїдами та дозволяють зменшити дозування останніх.

2. Антихолінергічні (антимускаринові) засоби розслаблюють гладку мускулатуру бронхів шляхом конкурентного пригнічення мускаринових холінергічних рецепторів. Іпратропіум може мати додатковий ефект при поєднанні з  $\beta$ 2-агоністами короткої дії. Інгалятор з м'яким туманом тіотропіуму є 24-годинним інгаляційним антихолінергічним засобом, який можна використовувати пацієнтам з астмою. У пацієнтів з астмою клінічні випробування тіотропію, доданого або до інгаляційних кортикостероїдів, або до комбінації інгаляційних  $\beta$ 2-агоністів тривалої дії та кортикостероїдів, показали покращення легеневої функції та зменшення частоти загострень астми.

3. Кортикостероїди [23] пригнічують запалення дихальних шляхів, усувають пригнічення  $\beta$ -рецепторів, пригнічують продукцію цитокінів і активацію адгезивного білка. Вони блокують пізню відповідь (але не ранню) на інгаляційні алергени. Шляхи введення включають пероральний, внутрішньовенний та інгаляційний. При гострих загостреннях астми раннє застосування системних кортикостероїдів часто зупиняє загострення, зменшує потребу в госпіталізації, запобігає рецидиву та прискорює одужання. Пероральний і внутрішньовенний шляхи однаково ефективні. Інгаляційні кортикостероїди не відіграють ролі при гострих загостреннях, але показані для тривалого придушення, контролю та усунення запалення та симптомів. Вони суттєво зменшують потребу в підтримуючій терапії пероральними кортикостероїдами.

4. Стабілізатори тучних клітин пригнічують вивільнення гістаміну з тучних клітин, зменшують гіперчутливість дихальних шляхів і блокують ранні та пізні реакції на алергени. Вони вводяться інгаляційно з профілактичною метою пацієнтам з астмою, спричиненою фізичним навантаженням або алергеном. Вони неефективні після появи симптомів. Вони найбезпечніші з усіх протиастматичних засобів, але найменш ефективні.

5. Модифікатори лейкотрієну приймаються перорально і можуть бути використані для тривалого контролю та профілактики симптомів у пацієнтів із персистуючою астмою від легкого до важкого.

6. Метилксантини розслаблюють гладку мускулатуру бронхів (ймовірно, шляхом пригнічення фосфодієстерази) і можуть покращувати скоротливість міокарда та діафрагми через невідомі механізми. Метилксантини – теофілін, амінофілін – використовуються для тривалого контролю як доповнення до  $\beta$ -2-агоністів. Теофілін має бронхолітичну та протизапальну дію та сприяє мукоциліарному транспорту. Теофілін пролонгованого вивільнення допомагає впоратися з нічною астмою. В даний час теофілін в основному призначається як препарат з уповільненим вивільненням, і його використання рекомендується, коли ефективність інших методів лікування недостатня. Теофілін використовується обмежено через його численні побічні ефекти та взаємодії порівняно з іншими препаратами.

7. Імуномодулятори включають омалізумаб, антитіло проти IgE, 3 антитіла до IL-5 (бенралізумаб, меполізумаб, реслізумаб) і моноклональне антитіло, яке блокує рецептор альфа IL-4, щоб пригнічувати передачу сигналів IL-4 та IL-13 (дупілумаб). Імуномодулятори використовуються для лікування важкої астми, резистентної до комбінації ступінчастої терапії астми, як правило, високі дози інгаляційних кортикостероїдів з агоністом  $\beta$ 2-адренергічних рецепторів тривалої дії, і в першу чергу характеризуються підвищеними біомаркерами алергічного запалення (сироватковий IgE, кров кількість еозинофілів). Вибір препарату має бути індивідуальним для кожного пацієнта на основі шляху, частоти, вартості та побічного atopічного захворювання.

8. Інші препарати використовуються для лікування астми рідко та за певних обставин. Магній сульфат змішаний з киснем часто використовується у відділенні невідкладної допомоги, але не рекомендується для лікування хронічної астми.

Імуноterapia може бути показана, якщо симптоми викликані алергією, підтверджуються алергологічними тестами. Імуноterapia, як правило, більш

ефективна у дітей, ніж у дорослих. Якщо через 24 місяці симптоми не зменшуються, терапію припиняють. Якщо симптоми полегшуються, терапію слід продовжувати протягом  $\geq 3$  років, хоча оптимальна тривалість невідома.

Інші препарати, які пригнічують імунну систему, іноді дають, щоб зменшити залежність від пероральних кортикостероїдів у високих дозах, але ці препарати мають значний ризик токсичності. Низькі дози метотрексату можуть призвести до помірного зниження щоденного перорального прийому кортикостероїдів. Золото і циклоспорин також помірно ефективні, але токсичність і необхідність моніторингу обмежують їх використання.

Інші методи лікування хронічної астми включають небулайзерний лідокаїн, небулайзерний гепарин, колхіцин та високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну. Обмежені докази підтверджують використання будь-якої з цих терапій, а їх користь не доведена, тому наразі жоден із них не рекомендований для звичайного клінічного використання.

9. Штучна вентиляція легень є крайнім засобом у разі тяжкої гіпоксемії.

Найпоширенішою лікарською формою є дозовані інгалятори, які доставляють ліки безпосередньо в легені. В залежності від частоти симптомів може знадобитися щоденне використання інгаляторів. Інгалятори можуть допомогти контролювати хворобу та дозволити людям з астмою насолоджуватися нормальним активним життям.

Користуватися інгалятором може бути складно, особливо дітям і в екстрених ситуаціях. Використання спейсерного пристрою полегшує використання аерозольного інгалятора. Це допомагає лікам легше потрапити в легені. Спейсер – це пластиковий контейнер з мундштуком або маскою на одному кінці та отвором для інгалятора на іншому, який змішує ліки з повітрям, полегшуючи прийом повної дози препарату. Також можна використовувати небулайзер.

Доступ до інгаляторів є проблемою в багатьох країнах. У 2021 році бронходилататори були доступні в державних закладах первинної медичної

допомоги в половині країн з низьким і низько-середнім рівнем доходу, а стероїдні інгалятори – у третині країн.

Уникнення тригерів є ключовим компонентом покращення контролю та запобігання атакам.

Немедикаментозне лікування бронхіальної астми включає [24]:

- Видалення алергенів (особливо домашніх тварин з пір'ям або шерстю);
- Структуроване навчання пацієнтів: покращений самоконтроль, що веде до кращого симптоматичного контролю, зменшення кількості нападів астми та невідкладних ситуацій, покращення якості життя та покращення різних інших параметрів перебігу захворювання;

- Фізична підготовка (зменшення симптомів астми, покращення переносимості фізичних навантажень, покращення якості життя, зниження захворюваності).

- Респіраторна терапія та фізіотерапія (наприклад, дихальні техніки, дихання зі стиснутими губами);

- Відмова від куріння (з медичними та немедичними засобами, якщо необхідно);

- Підходи до психосоціального лікування (сімейна терапія);

- Для пацієнтів із ожирінням втрата та контроль ваги.

Багато людей з астмою, як і з іншими хронічними захворюваннями, використовують альтернативні методи лікування. Опитування показують, що приблизно 50% використовують ті чи інші форми нетрадиційної терапії. Існує мало даних, які б підтверджували ефективність більшості цих методів лікування.

Різні заходи лікування при бронхіальній астмі, ефективність яких доведена недостатньо або взагалі не доведена [24]:

- ✓ акупунктура,
- ✓ тренування дихання «Олександрівська техніка»,
- ✓ контроль вологості повітря,
- ✓ дихальні вправи,
- ✓ техніка дихання Бутейко,

- ✓ мануальні маніпуляції,
- ✓ дієтичні добавки: риб'ячий жир, жирні кислоти, мінеральні добавки, вітамін С,
- ✓ гомеопатія,
- ✓ гіпнотерапія,
- ✓ іонізатори (очищувачі повітря в кімнатах).
- ✓ рослинні екстракти (фітотерапевтичні засоби).
- ✓ релаксаційна терапія, аутогенне тренування, медитація,
- ✓ спелеотерапія (проживання в підземних печерах і шахтах),
- ✓ традиційна китайська медицина.

### **Висновки до розділу I**

1. Визначено основні симптоми і фактори, що спричиняють бронхіальну астму.
2. Досліджено патофізіологічні основи виникнення бронхіальної астми.
3. Розглянуто сучасні методи діагностики бронхіальної астми.
4. Досліджено фармакотерапевтичні підходи до лікування бронхіальної астми.

## РОЗДІЛ II

### ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ

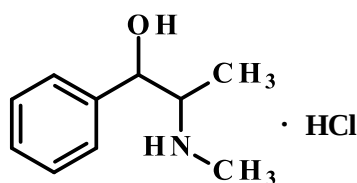
#### АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

#### ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

##### 2.1. Фармакологічні властивості ефедрину гідрохлориду

Ефедрину гідрохлорид

Ephedrine Hydrochloridum



(–)1-Феніл-2-метиламінопропанолу-1 гідрохлорид,

(1R,2S)-2-(метиламіно)-1-фенілпропан-1-ол гідрохлорид

Синоніми [26, 34]: Ephedrine Chloride; Ephedrinium Chloratum; l-Ephedrinum Hydrochloricum, Akovaz, Bronkaid, Corphedra, Emerphed, Primatene, Rezipres.

Ефедрину гідрохлорид [26-33] являє собою білий або майже білий кристалічний порошок або безбарвні кристали гіркі на смак; добре розчинний у воді, розчинний в етанолі, дуже малорозчинний у хлороформі; практично нерозчинний в ефірі.

Коефіцієнт розподілу – Log P (октанол/вода) 1,1.

Ефедрин є стимулятором центральної нервової системи і некатехол-аміновим симпатоміметиком (агоністом  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів) із серцево-судинними ефектами, подібними до ефектів епінефрину а також бронхолітиком [34-37]. Використовується для запобігання зниженню артеріального тиску під час анестезії, для лікування астми, алергічних станів, нарколепсії, депресивних станів, ожиріння і як назальний деконгестант.

Фармакодинаміка. Ефедрин підвищує артеріальний тиск, стимулюючи частоту серцевих скорочень і серцевий викид, а також змінно підвищуючи периферичний опір. Він викликає бронходилатацію через активацію бета-адренергічних рецепторів у легенях. Стимулюючи  $\alpha$ -адренергічні рецептори в клітинах гладкої мускулатури сечового міхура, ефедрин також підвищує опір відтоку сечі. Терапевтичне вікно ефедрину широке, оскільки пацієнтам можна призначати дози від 5 мг до 50 мг. Пацієнтів слід проконсультувати щодо пресорних ефектів симпатоміметичних амінів і ризику тахіфілаксії.

Ефедрин є прямим і непрямим симпатоміметичним аміном. Як прямий ефект, ефедрин активує  $\alpha$ -адренергічні та  $\beta$ -адренорецептори. Як непрямий ефект, він пригнічує зворотне захоплення норепінефрину та збільшує вивільнення норепінефрину з везикул у нервових клітинах. Ці дії разом призводять до більшої кількості норепінефрину, присутнього в синапсі протягом більш тривалого періоду часу, посилюючи стимуляцію симпатичної нервової системи.

Ефедрин діє як агоніст  $\alpha$ -1,  $\beta$ -1 і  $\beta$ -2-адренергічних рецепторів. Стимуляція  $\alpha$ -1-адренорецепторів викликає звуження вен і підвищення артеріального тиску, стимуляція  $\beta$ -1-адренорецепторів збільшує серцеву хронотропію та інотропію, а стимуляція  $\beta$ -2-адренорецепторів викликає вазодилатацію та бронходилатацію.

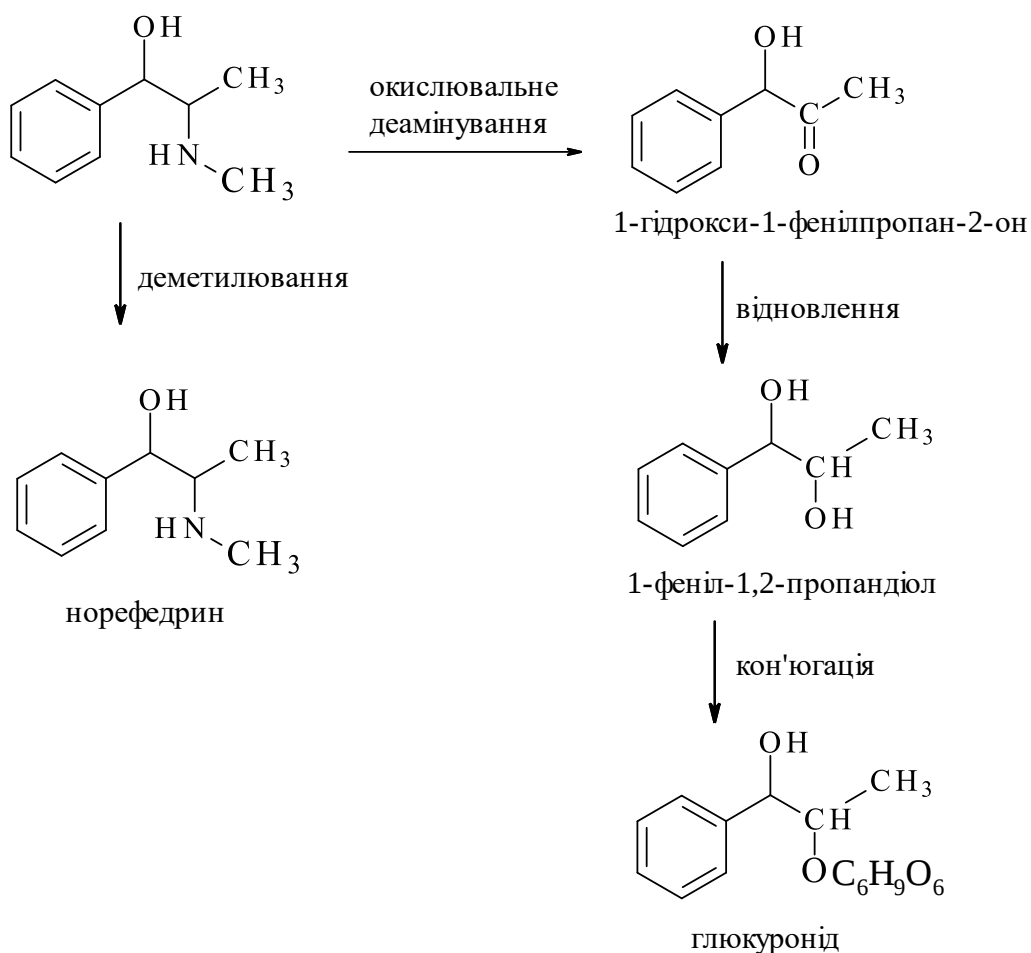
Фармакокінетика [34-36]. Ефедрин, на відміну від катехоламінів, добре всмоктується після перорального введення. Біодоступність ефедрину при пероральному прийомі становить 88 %. Початок дії ефедрину при пероральному прийомі становить 15-60 хвилин, при внутрішньом'язовій ін'єкції – від 10 до 20 хвилин, а при внутрішньовенній інфузії – протягом декількох секунд.

Розподіл – його зв'язування з білками плазми становить приблизно 24-29 %, а 5-10 % зв'язується з альбуміном. Пікові концентрації в сироватці крові досягаються через 2,6-3 години після перорального прийому.

Ефедрин в основному не метаболізується. Норефедрин (фенілпропанол-амін) є активним метаболітом ефедрину, що утворюється шляхом N-деметилю-

вання (схема 2.1) [34-36]. Близько 8-20% пероральної дози ефедрину деметилюється в норепедрин, приблизно 4-13% окислювально дезамінується, а невелика частина перетворюється в 1,2-дигідрокси-1-фенілпропан.

Схема 2.1



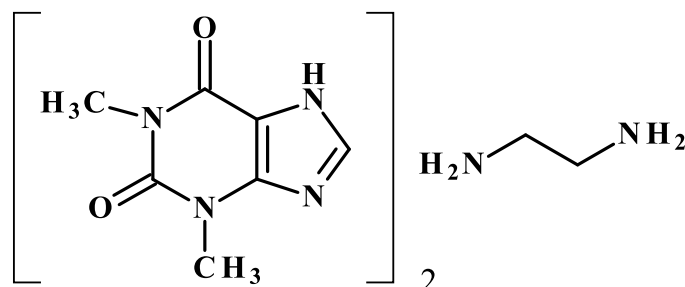
Ефедрин виводиться головним чином із сечею, при цьому 60 % (діапазон 53-79 %) виводиться в незміненому вигляді, частково у вигляді кон'югатів з глюкуроною кислотою.

Період напіввиведення ефедрину становить 6 годин. Тривалість його дії при пероральному прийомі становить від 2 до 4 годин, а при внутрішньовенній або внутрішньом'язовій ін'єкції – 60 хвилин.

Виведення ефедрину залежить від рН сечі – близько 3 годин при рН 5 і близько 6 годин при рН 6,3.

## 2.2. Фармакологічні властивості еуфіліну

|                       |                                   |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Еуфілін               | Euphyllinum                       |
| Теофілін-етилендіамін | Theophyllinum et ethylenediaminum |



Теофілін з 1,2-етилендіаміном

1,3-диметил-7Н-пурин-2,6-діон; етан-1,2-діамін

Синоніми [26]: Aminophyllin, Cardophyllin, Linampheta.

Еуфілін (амінофілін) [27-32, 38, 39] представляє собою білий або злегка жовтуватий порошок, іноді зернистий з аміачним запахом, гігроскопічний, добре розчинний у воді (розчин мутніє шляхом поглинання вуглекислого газу), практично нерозчинний в безводному етанолі та ефірі. Водні розчини є лужними. При контакті з повітрям поступово втрачає етилендіамін і поглинає вуглекислий газ з виділенням вільного теофіліну.

Амінофілін [37, 39, 40] – комбінований препарат, який містить теофілін і етилендіамін у співвідношенні 2:1 (етилендіамін покращує розчинність). Потрапляючи в організм, вивільняється теофілін і діє як неконкурентний селективний інгібітор фосфодіестерази, блокатор рецепторів аденозину та активатор гістондеацетилази. Теофілін стимулює ЦНС, розслаблює гладку мускулатуру бронхів, викликає діурез і збільшення шлункової секреції. Як й інші ксантини, амінофілін показаний для лікування бронхоспазму внаслідок астми, емфіземи та хронічного бронхіту тощо.

Після прийому всередину з амінофіліну вивільняється теофілін, який розслаблює гладку мускулатуру бронхіальних дихальних шляхів і легеневих

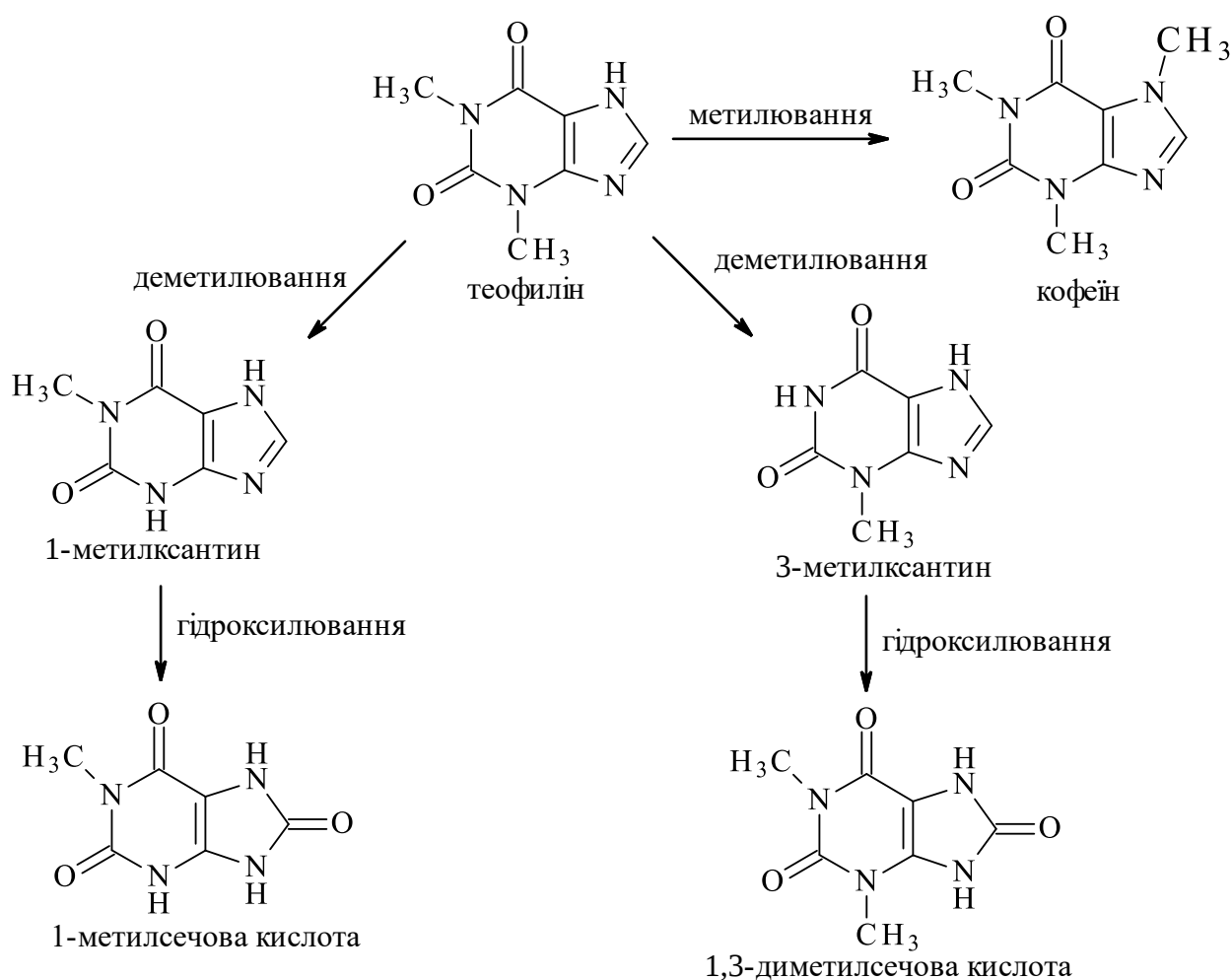
кровоносних судин і знижує чутливість дихальних шляхів до гістаміну, метакхоліну, аденозину та алергену. Теофілін конкурентно інгібує фосфодіестеразу типу III і IV типу, фермент, відповідальний за розщеплення циклічного АМФ у гладком'язових клітинах, що, можливо, призводить до бронходилатації. Теофілін також зв'язується з рецептором аденозину A<sub>2B</sub> і блокує опосередковане аденозином бронхоконстрикцію. При запальних станах теофілін активує гістондеацетилазу для запобігання транскрипції запальних генів, які вимагають ацетилювання гістонів для початку транскрипції.

Бронхолітичний ефект еуфіліну зумовлений його прямою дією на м'язи бронхів. Він стабілізує мембрани тучних клітин, пригнічує вивільнення медіаторів алергічних реакцій, збільшує мукоциліарний кліренс, стимулює скорочення діафрагми і покращує функцію дихальних і міжреберних м'язів. Нормалізує дихальну функцію, підвищує насичення крові киснем, знижує рівень вуглекислого газу та стимулює дихальний центр. Підтримує вентиляцію легенів при гіпокаліємії. Впливає на роботу серця, збільшує частоту серцевих скорочень і м'язову силу, підвищує коронарний кровотік і потребу міокарда в кисні. Розслаблює тонус судин (головного мозку, шкіри, нирок), зменшує опір легеневих судин, знижує внутрішньоциркулярний тиск у крові, збільшує нирковий кровотік, викликає помірний діурез і розширює позапечінкові жовчні протоки. Пригнічує агрегацію тромбоцитів (інгібує фактор активації тромбоцитів і простагландин E<sub>2α</sub>), підвищує стійкість до деформації еритроцитів (покращує реологічні властивості крові), зменшує тромбоутворення і нормалізує мікроциркуляцію.

Біодоступність препарату становить 80-100 %. Коефіцієнт розподілу – Log P (октанол/вода) – 3,03. Зв'язок з білками плазми близько 60 %. Після одноразової внутрішньовенної дози амінофіліну приблизно 5 мг/кг протягом 30 хвилин досягаються пікові концентрації в сироватці. При внутрішньом'язовому введенні теофілін зазвичай всмоктується повільно і неповністю. Проникає крізь плацентарний бар'єр та виявляється в грудному молоці.

Теофілін в основному на 90 % метаболізується в печінці за участю ферментів цитохрому Р 450. Біотрансформація відбувається шляхом деметилювання до 1-метилксантину та 3-метилксантину та гідроксилювання до 1,3-диметилсечової кислоти. 1-метилксантин далі гідроксилюється ксантиноксидазою до 1-метилсечової кислоти. Близько 6% дози теофіліну N-метилується до кофеїну. Деметилювання теофіліну до 3-метилксантину каталізується цитохромом Р-450 1А2, тоді як цитохроми Р-450 2Е1 і Р-450 3А3 каталізують гідроксилювання до 1,3-диметилсечової кислоти. Схоже, що деметилювання до 1-метилксантину каталізується або цитохромом Р-450 1А2, або близьким до нього цитохромом (схема 2.2) [28, 37, 40]. Теофілін (менше 10%) та його метаболіти виводяться переважно нирками. Період напіввиведення 7-9 годин.

Схема 2.2



### 2.3. Фармакологічні властивості калію йодиду

Калію йодид

Kalii iodidum

Синоніми [42]: Potassium Iodide, Iosat, Pregvit, Thyrosafe, Thyroshield, Thyro-Block, Knollide, Kisol, Pima.

Калію йодид [27-32, 38] – білий або майже білий порошок або безбарвні кристали, солоно-гіркого смаку, добре розчинний у воді та гліцерині, розчинний в етанолі.

Йодистий калій це хімічна сполука, лікарський засіб та дієтична добавка [37, 41, 42]. Йодид калію є пероральним антитиреоїдним засобом, який використовується для запобігання поглинанню радіоактивного йоду щитовидною залозою під час аварійної ситуації з ядерним випромінюванням. Калію йодид можна використовувати як доповнення до інших антитиреоїдних препаратів при лікуванні гіпертиреозу та тиреотоксикозу та перед операцією для індукції інволюції щитовидної залози. Використовується як відхаркувальний засіб, для лікування споротрихозу шкіри та фікомікозу, як харчова добавка, яку використовують в регіонах з низьким споживанням йоду.

Завдяки пригніченню синтезу та вивільнення гормонів щитовидної залози васкуляризація щитовидної залози зменшується, тканина щитовидної залози стає міцнішою, розмір клітин щитовидної залози зменшується, фолікулярний колоїд повторно накопичується та підвищується рівень зв'язаного йоду. Як захисний засіб після радіаційного опромінення, калію йодид блокує поглинання радіоактивних ізотопів йоду щитовидною залозою, таким чином мінімізуючи ризик індукованих радіацією новоутворень щитовидної залози.

Калію йодид є харчовою добавкою в кормах для тварин, а також у раціоні людини. Це найпоширеніша добавка, яка використовується для йодування кухонної солі (захід охорони здоров'я для запобігання дефіциту йоду в популяціях, які споживають мало морепродуктів).

Насичений розчини калію йодиду як відхаркувальний засіб збільшує секрецію дихальних шляхів і тим самим зменшує в'язкість мокротиння і стимулює ефективне відкашлювання.

Калію йодид виводиться головним чином нирками, його також можна знайти в слині, слюзах, поті, частково виводиться бронхами, проникає у грудне молоко. Частина зв'язаного йоду зберігається в щитовидній залозі та використовується для біосинтезу тироксину.

## **Висновки до розділу II**

1. Вивчено фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики діючих речовин лікарської форми, а саме ефедрину гідрохлориду, еуфіліну (теофілін-етилендіаміну) і калію йодиду.

2. Досліджено специфіку всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ефедрину гідрохлориду, еуфіліну, калію йодиду.

### РОЗДІЛ III

## ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ МІКСТУРИ

Об'єкт дослідження – екстемпоральна лікарська форма у вигляді багатокомпонентного розчину для внутрішнього застосування, що використовується для лікування бронхіальної астми.

Візьми: Ефедрину гідрохлориду 0,3

|          |     |
|----------|-----|
| Еуфіліну | 3,0 |
|----------|-----|

|              |      |
|--------------|------|
| Калію йодиду | 15,0 |
|--------------|------|

|               |           |
|---------------|-----------|
| Води очищеної | до 200 мл |
|---------------|-----------|

Змішай. Видай.

Познач. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Екстемпоральні препарати – це ліки, які виготовляються в аптеках за індивідуальними рецептами лікарів для конкретного пацієнта в момент потреби. На відміну від готових лікарських засобів, які виробляються масово, екстемпоральні засоби індивідуалізовані, що враховують вікові особливості, вагу, алергічні реакції, специфічні стани та хронічні захворювання.

Комбінація ефедрину гідрохлориду, еуфіліну і калію йодиду в одній лікарській формі допомагає одночасно досягти кількох ефектів: розширення бронхів, що полегшує дихання (ефедрин, еуфілін), зменшення запалення та поліпшення відкашлювання (калію йодид), покращення кровообігу та стимуляція дихальної функції.

Ця комбінація зазвичай застосовується для лікування хвороб дихальних шляхів, таких як бронхіальна астма, хронічний бронхіт, а також для полегшення симптомів, що супроводжують ці захворювання (бронхоспазм, задишка).

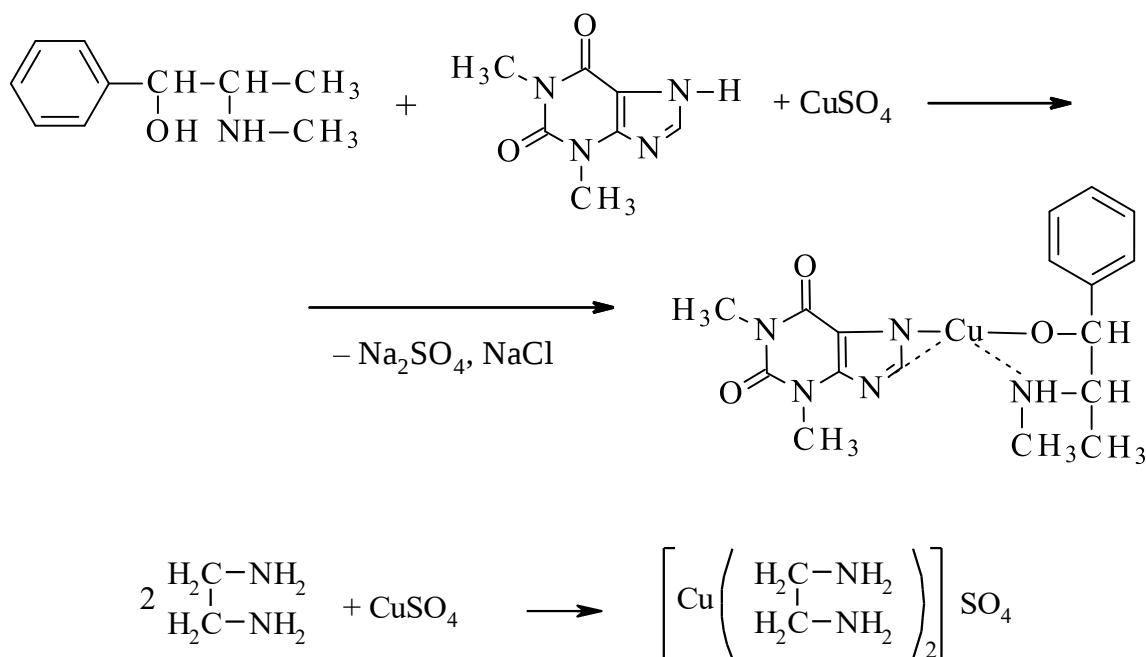
Вивчення монографій діючих фармакопей [29-33, 38] щодо можливих методів аналізу інгредієнтів досліджуваної лікарської форми свідчить, що аналіз діючих речовин лікарського засобу передбачає підбір особливих умов та методів їх визначення при сумісній присутності.

### 3.1. Методи аналізу ефедрину гідрохлориду

#### Ідентифікація.

Два інгредієнта лікарської суміші – ефедрину гідрохлорид та еуфілін (теофілін-етилендіамін) можна ідентифікувати одночасно в одній пробі розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду [27-33, 38, 43]. Реакція заснована на утворенні забарвленої потрійної комплексної сполуки купруму з теофіліном і ефедрином у співвідношенні (1:1:1), яка розчиняється у хлороформі, а у водному шарі визначається етилендіамін у вигляді водорозчинної комплексної солі, що забарвлена у фіолетовий колір (схема 3.1).

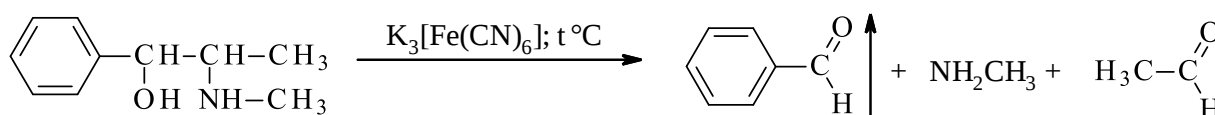
Схема 3.1



*Методика 1 одночасного визначення ефедрину гідрохлориду і еуфіліну:* до 1 мл мікстури додають 0,5 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 2 мл 0,25% (0,01 М) розчину купруму (II) сульфату, 2 мл хлороформу і струшують. Після розділення шарів спостерігається зеленкувате забарвлення хлороформного шару (ефедрин та теофілін) і фіолетове забарвлення водного шару (етилендіамін).

Ефедрин також ідентифікують шляхом окиснення розчином ферриціаніду калію або калію перманганату у лужному середовищі за утворенням бензальдегіду (схема 3.2) [27-33, 38, 43].

Схема 3.2

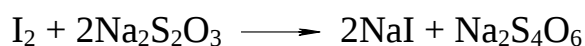
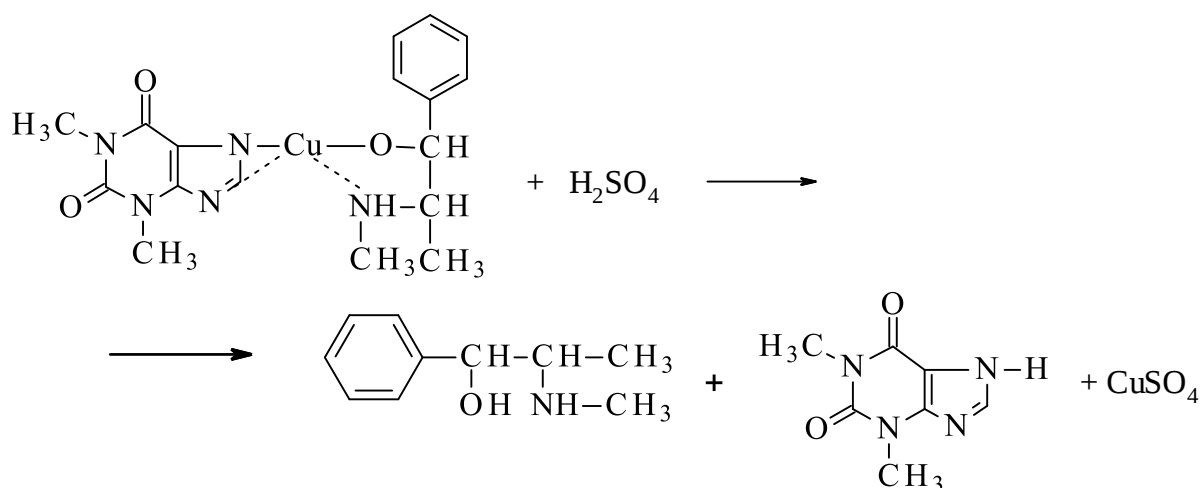
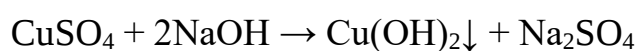
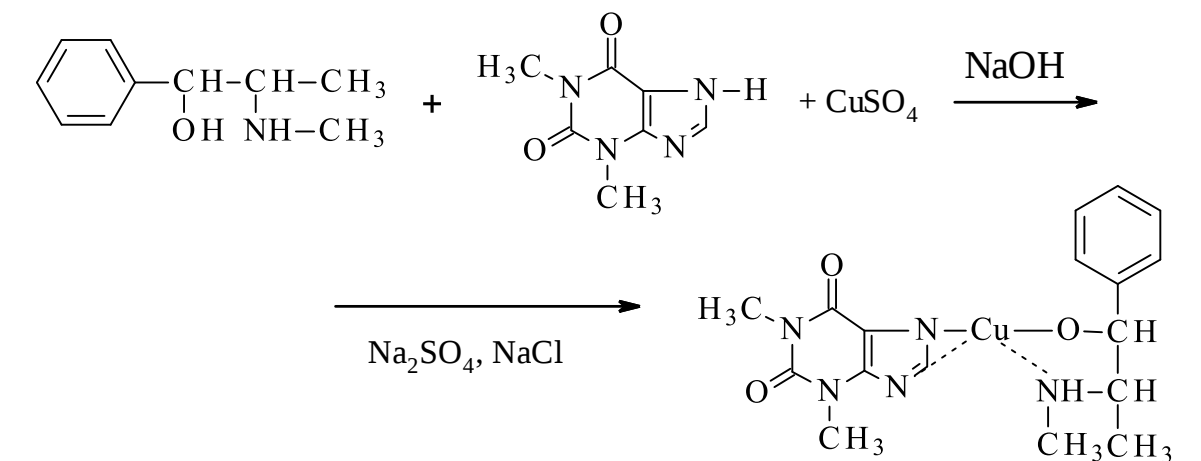


*Методика 2:* до 1 мл мікстури додають по 2-3 краплі розчину натрію гідроксиду розведеного і розчину калію ферриціаніду та нагрівають, утворюється бензальдегід з характерним запахом гіркого мигдалю.

#### Кількісне визначення.

Для аналізу лікарської суміші ефедрину гідрохлориду з еуфіліном використовують метод купрійодометрії (схема 3.3) [43]. Принцип методу полягає у вилученні комплексної сполуки купруму з теофіліном і ефедрином (співвідношення 1:1:1) хлороформом, розкладанні його кислотою сульфатною і визначенні купруму сульфату, що утворився йодометрично.

*Методика:* до 2,0 мл мікстури додають 2 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, 5 мл 0,01 М розчину купруму (II) сульфату і точно відміряні 15 мл хлороформу. При струшуванні ділительної воронки екстрагують комплексну сполуку, що утворилася. Розчин відстоюють близько 5 хвилин і хлороформний витяг фільтрують крізь щільний ватний тампон, на який поміщають прокалений сульфат натрію. Точно відмірюють 5,0 мл хлороформного витягу (можна за допомогою вузького циліндру з ціною поділки 0,1 мл). Кількісно за допо-



могою етанолу переносять у колбу для титрування, додають розчин 0,5 г калію йодиду в 2 мл води, 0,5 мл кислоти сульфатної розведеної і йод, що виділився, титрують 0,01 М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення водного і хлороформного шару (індикатор – крохмаль).

1 мл 0,01 М розчину натрію тіосульфату відповідає 0,002017 г ефедрину гідрохлориду.

Вміст ефедрину гідрохлориду (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(z) = \frac{V_{Na_2S_2O_3} \cdot K_{Na_2S_2O_3} \cdot T_{Na_2S_2O_3/ефедрин} \cdot V_{м.к.} \cdot V_{за проп.}}{V_{\partial/ан.} \cdot V_{nin.}}, (s = 1)$$

де:  $V_{Na_2S_2O_3}$  – об'єм 0.01 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на ефедрину гідрохлориду в об'ємі для аналізу лікарської форми, мл

$T$  – титр 0.01 М розчину натрію тіосульфату за ефедрину гідрохлоридом, г/мл

$K_{Na_2S_2O_3}$  – коефіцієнт поправки 0.01 М розчину натрію тіосульфату;

$V_{м.к.}$  – об'єм хлороформного витягу (точний об'єм), мл

$V_{nin.}$  – об'єм хлороформного витягу, взятий на титрування, мл

$V_{\partial/ан.}$  – об'єм для аналізу лікарської форми, мл

$V_{за проп.}$  – об'єм лікарської форми за прописом, мл.

Для розрахунку теоретичного об'єму титранту для куприйодометричного визначення:

- 1) визначаємо вміст ефедрину гідрохлориду ( $a$ ) в 1 мл мікстури

$$a = \frac{0,3}{200} = 0,0015 \text{ г}$$

- 2) розраховуємо об'єм 0,01 М розчину натрію тіосульфату ( $V_{теор.}$ ) для титрування 1 мл розчину лікарської форми з урахуванням розведення

$$V_{теор.} = \frac{a}{T_{Na_2S_2O_3/ефедрин}} = \frac{0,0015 \cdot 5}{0,002017 \cdot 15} = 0,25 \text{ мл}$$

На титрування 2,0 мл мікстури має бути витрачено 0,5 мл 0,01 М розчину натрію тіосульфату, для титрування доцільніше взяти піпетку на 1 мл.

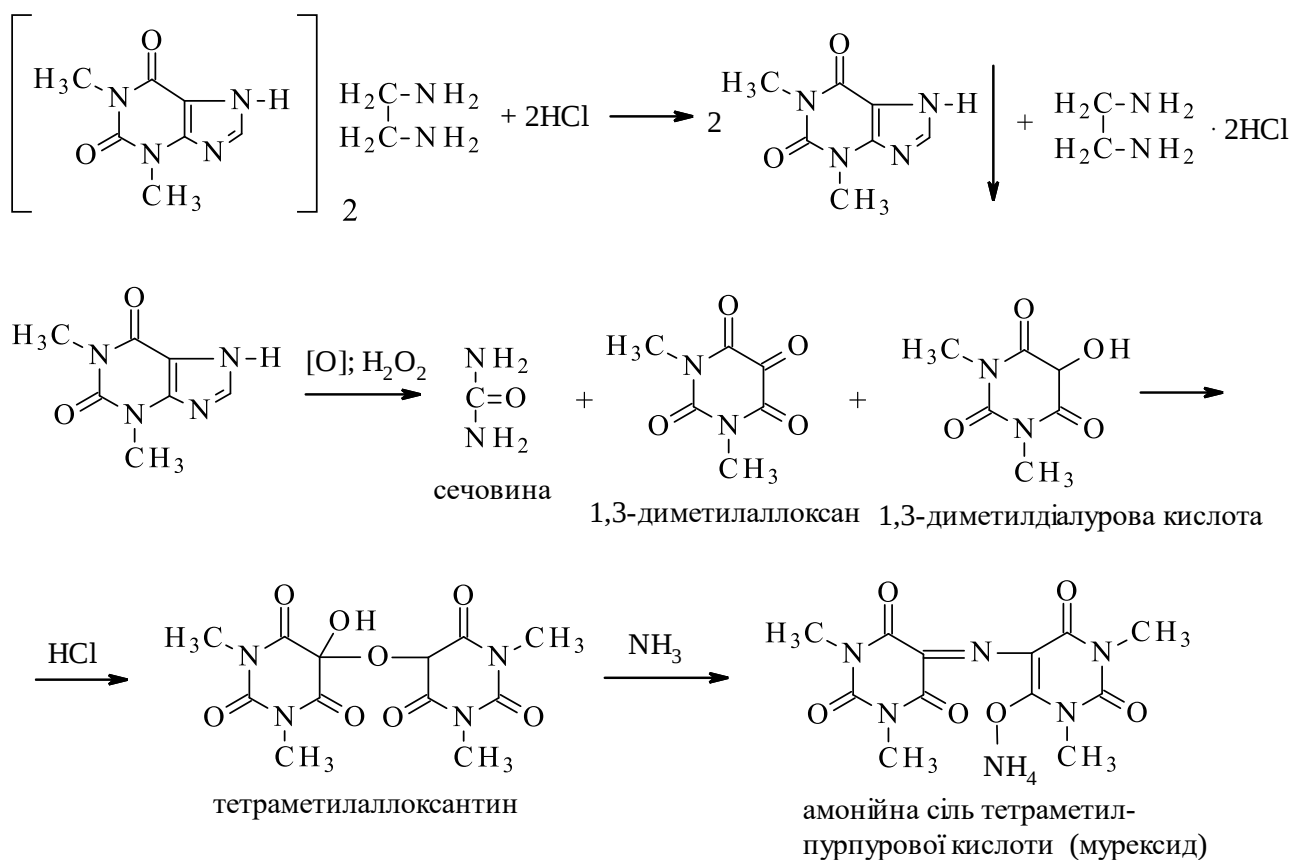
### 3.2. Методи аналізу еуфіліну

#### Ідентифікація.

Теофілін у складі еуфіліну ідентифікуємо реакції мурексидної проби на ксантинові алакноїди (схема 3.4) [27-33, 38, 43]. При проведенні мурексидної проби на похідні пурину (кофеїн, теобромін, теофілін, еуфілін) у присутності відновників (йодиди, кислота аскорбінова, похідні піразолону, тощо) пуринові алкалоїди потрібно попередньо вилучити – додаємо кислоту хлоридну до

утворення осаду теофіліну і відфільтровуємо. У подальшому проводимо реакцію мурексидної проби з осадом.

Схема 3.4



**Методика 1:** до 2 мл мікстури додають по краплям кислоти хлоридну розведену до утворення осаду, фільтрують. Осад поміщають у фарфорову чашку, додають по 10 крапель кислоти хлоридної розведеної і розчину гідрогену пероксиду концентрованого і упарюють на водяній бані до сухого залишку жовтого кольору. Після охолодження до сухого залишку додають 1-2 краплі розчину аміаку, з'являється пурпурово-червоне забарвлення.

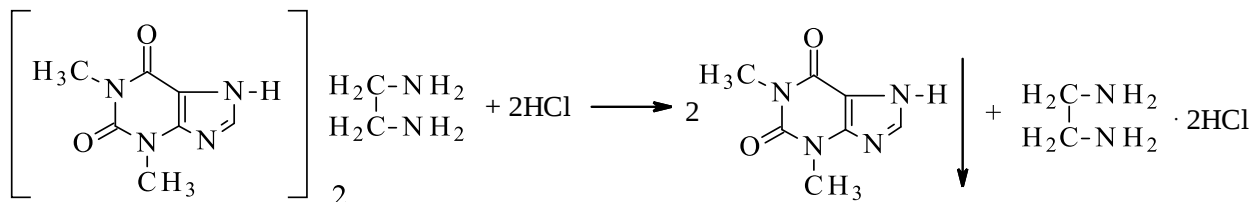
Еуфілін з розчином натрію нітропрусиду у середовищі ацетону утворює забарвлений продукт реакції.

**Методика 2:** 1 мл мікстури випарюють на водяній бані досуха, охолоджений залишок розчиняють у 2-3 краплях ацетону і додають 1-2 краплі 5% розчину натрію нітропрусиду, поступово з'являється фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення.

Кількісний вміст еуфіліну (теофілін-етилендіаміну) простіше визначити за залишком етилендіаміну методом ацидиметрії (схема 3.5) [27-33, 38, 43].

Схема 3.5



**Методика:** до 2,0 мл мікстури додають 2-3 краплі метилового оранжевого і титрують 0,1 М розчином кислоти хлоридної до рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної відповідає 0,003005 г етилендіаміну.

При аналізі комплексних сполук, що складаються з двох речовин, при розрахунках вмісту користуються коефіцієнтом перерахунку на речовину, що визначається. Так при кількісному визначенні еуфіліну за етилендіаміном в лікарській суміші коефіцієнт перерахунку на еуфілін складає 6,25 (за умови усередненого вмісту етилендіаміну 14-18 %) [43].

При розрахунках також можна використовувати виправлений титр:

$$T_{\text{HCl/етилендіамін}} = \frac{C_{\text{HCl}} \cdot s \cdot M_{\text{етилендіамін}} \cdot 100}{1000 \cdot \%_{\text{етилендіамін}}} = \frac{0,1 \cdot 0,5 \cdot 60,1 \cdot 100}{1000 \cdot 16} = 0,01878 \text{ г / мл}$$

Вміст еуфіліну (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\text{г}) = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot K_{\text{HCl}} \cdot T_{\text{HCl/етилендіамін}} \cdot K_{\text{перерах.}} \cdot V_{\text{за проп.}}}{V_{\text{д/ан}}}, (s = 1/2)$$

де:  $V_{\text{HCl}}$  – об'єм 0.1 М розчину кислоти хлоридної, витрачений на титрування етилендіаміну в еуфіліні в об'ємі для аналізу лікарської форми, мл

$T$  – титр 0.1 М розчину кислоти хлоридної за етилендіаміном, г/мл

$K_{\text{HCl}}$  – коефіцієнт поправки 0.1 М розчину кислоти хлоридної;

$K_{\text{перерах.}}$  – коефіцієнт перерахунку етилендіаміну на еуфілін (6,25)

$V_{\text{д/ан.}}$  – об'єм для аналізу лікарської форми, мл

$V_{\text{за проп.}}$  – об'єм лікарської форми за прописом, мл.

Для розрахунку теоретичного об'єму титранту для ацидиметричного визначення:

- 1) визначаємо вміст еуфіліну ( $a$ ) в 1 мл мікстури

$$a = \frac{3,0}{200} = 0,015 \text{ г}$$

- 2) розраховуємо об'єм 0,1 М розчину кислоти хлоридної ( $V_{\text{теор.}}$ ) для титрування 1 мл розчину лікарської форми

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a}{T_{\text{HCl/етиленадіамін}}} = \frac{0,015}{0,003005 \cdot 6,25} = 0,80 \text{ мл}$$

$$\text{або } V_{\text{теор.}} = \frac{a}{T_{\text{HCl/еуфіліну}}} = \frac{0,015}{0,01878} = 0,80 \text{ мл}$$

На титрування 2,0 мл мікстури має бути витрачено 1,6 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, для титрування доцільніше взяти піпетку на 2 мл.

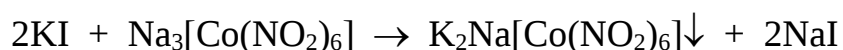
### 3.3. Методи аналізу калію йодиду

#### Ідентифікація.

Визначення калію йодиду у складі лікарської суміші проводимо відповідними реакціями на іони калію та йодидів [27-33, 38, 43], але потрібно врахувати наявність ще одного галогеніду у складі ефедрину гідрохлориду.

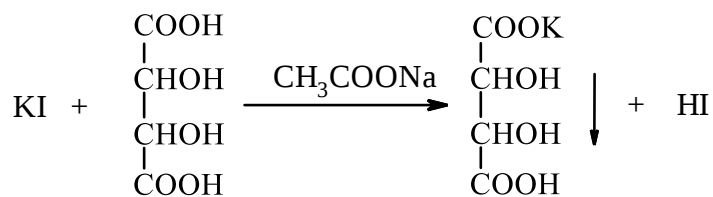
Для визначення іону калію використовуємо розчини кобальтинітриту або кислоти винної.

*Методика 1:* до 5 крапель мікстури додають по 1 краплі кислоти ацетатної розведеної і розчину кобальтинітриту натрію, утворюється жовтий кристалічний осад.

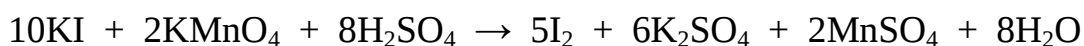


*Методика 2:* до 0,5 мл мікстури додають по 0,5 мл розчину кислоти

винної і розчину ацетату натрію, 0,5 мл етанолу, охолоджують і струшують, поступово утворюється білий кристалічний осад.



При сумісному визначенні йодидів та хлоридів у лікарській суміші в одній пробі спочатку визначаємо йодиди, використовуючи в якості окисника розчин калію перманганату, який в кислому середовищі кислоти сульфатної розведеної, окиснює їх до вільного йоду, що забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір.



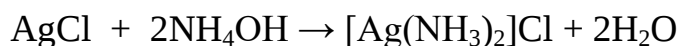
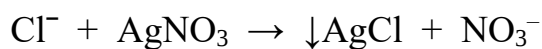
При подальшому додаванні калію перманганату відбувається глибоке окиснення йоду до безбарвного йодат-іону.



Після повного окиснення йодидів надлишок калію перманганату руйнують розчином гідрогену пероксиду.



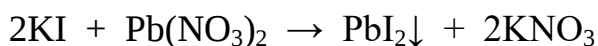
Хлорид-іон, як самий слабкий відновник в ряду галогенідів, у даних умовах не взаємодіє з калію перманганатом і може бути виявлений у водному шарі реакцією з аргентуму нітратом.



*Методика 3:* до 5 крапель мікстури додають по 10 крапель води і кислоти сульфатної розведеної, 1 краплю 1% розчину, 1 мл хлороформу і струшують. Хлороформний шар забарвлюється в червоно-фіолетовий колір (йодиди). Продовжують додавати по краплям розчин калію перманганату і

струшують до знебарвлення хлороформного шару. Водний розчин зливають в іншу пробірку і по краплям додають розчин гідрогену пероксиду до знебарвлення, після чого додають 5 крапель аргентуму нітрату, утворюється білий сирнистий осад (хлориди), розчинний у розчині аміаку.

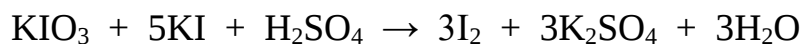
Для виявлення йодидів можна використати специфічну реакцію утворення жовтого осаду плюмбуму йодиду [43].



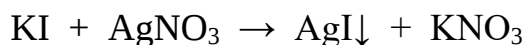
*Методика 4:* до 5 крапель мікстури додають 1-2 краплі розчину плюмбуму ацетату, утворюється жовтий осад.

#### Кількісне визначення.

Метод 1. Визначення йодидів у присутності хлоридів пропонуємо визначати йодкрохмальним методом Кольтгофа, останні не будуть заважати. Йодиди окиснюють калію йодатом у кислому середовищі, а потім у присутності крохмалю титрують розчином аргентуму нітрату до зникнення синього забарвлення [43].

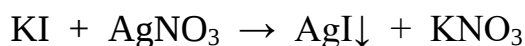


Як відомо, синє забарвлення властиве комплексу  $\text{I}_2 + \text{I}^- + \text{крохмаль}$ . У точці еквівалентності з розчину зникають йодид-іони, що супроводжується зникненням синього забарвлення:



*Методика:* до 0,5 мл мікстури додають 3 мл води, 1 краплю 0,1 М розчину калію йодату, 3-4 краплі кислоти сульфатної розведеної, 5-6 крапель розчину крохмалю і повільно титрують 0,1 М розчином аргентуму нітрату при енергійному збовтуванні до переходу спочатку синього, потім сірого забарвлення у чисто жовте.

Метод 2. Вміст калію йодиду у присутності хлоридів, які також не заважають, можна визначити методом прямої аргентометрії за Фаянсом з індикатором еозинат натрію [27, 43].



*Методика:* до 0,5 мл мікстури додають 5 мл води, 1 мл кислоти ацетатної розведеної, 3-5 крапель розчину натрію еозинату і титрують 0,1 М розчином аргентуму нітрату до ярко-рожевого забарвлення осаду.

1 мл 0,1 М розчину аргентуму нітрату відповідає 0,0166 г калію йодиду.

Вміст калію йодиду (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\text{г}) = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}} \cdot V_{\text{за проп.}}}{V_{\text{д/ан}}}, (s = 1)$$

де:  $V_{\text{AgNO}_3}$  – об'єм 0.1 М розчину аргентуму нітрату, витрачений на титрування калію йодиду в об'ємі для аналізу лікарської форми, мл

$T$  – титр 0.1 М розчину аргентуму нітрату за калію йодидом, г/мл

$K_{\text{AgNO}_3}$  – коефіцієнт поправки 0.1 М розчину аргентуму нітрату;

$V_{\text{д/ан.}}$  – об'єм для аналізу лікарської форми, мл

$V_{\text{за проп.}}$  – об'єм лікарської форми за прописом, мл.

Для розрахунку теоретичного об'єму титранту для аргентометричного титрування:

1) визначаємо вміст калію йодиду ( $a$ ) в 1 мл мікстури

$$a = \frac{15,0}{200} = 0,075 \text{ г}$$

2) розраховуємо об'єм 0,1 М розчину аргентуму нітрату ( $V_{\text{теор.}}$ ) для титрування 1 мл розчину лікарської форми

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a}{T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}}} = \frac{0,075}{0,0166} = 4,52 \text{ мл}$$

На титрування 0,5 мл мікстури має бути витрачено 2,26 мл 0,0 М розчину аргентуму нітрату, для титрування доцільніше взяти піпетку на 5 мл.

Метод 3. Для багатокомпонентних сумішей лікарських речовин з сумарною концентрацією більше 3% можна застосовувати метод рефрактометрії для визначення одного з інгредієнтів, а саме калію йодиду [43].

Сумарна концентрація досліджуваного розчину більше 9%.

**Методика:** Визначають показник заломлення лікарської форми ( $n$ ) і розчинника – води ( $n_0$ ) при 20 °С.

Вміст калію йодиду ( $X$ ) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{(n - n_0 - C_{\text{ефедрину г/кл}} \cdot F_1 - C_{\text{еуфіліну}} \cdot F_2) \cdot V_{\text{за проп.}}}{0,00130 \cdot 100}$$

де:  $n$  – показник заломлення лікарської форми

$n_0$  – показник заломлення води

$C_{\text{ефедрину г/кл}}$  – концентрація ефедрину гідрохлориду в лікарській формі у % визначена методом купрійодометрії

$C_{\text{еуфіліну}}$  – концентрація еуфіліну в лікарській формі у % визначена методом ацидиметрії

$F_1$  – фактор показника заломлення ефедрину гідрохлориду для відповідної концентрації

$F_2$  – фактор показника заломлення еуфіліну для відповідної концентрації

0,00130 – фактор показник заломлення калію йодиду

### Висновки до розділу III

1. Аналіз хімічних властивостей та можливих методів дослідження інгредієнтів лікарської форми свідчить, що ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин лікарського засобу при сумісній присутності передбачає підбір особливих умов проведення реакцій та методів їх визначення.

2. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації інгредієнтів лікарської форми, в окремих випадках одночасно в одній пробі:

– для ефедрину гідрохлориду і еуфіліну одночасно реакцію з купруму сульфатом в лужному середовищі і в присутності хлороформу для розчинення комплексної солі, що утворюється,

– для ефедрину гідрохлориду реакцію утворення бензальдегіду,

- для еуфіліну реакцію мурексидної проби,
- для йодидів калію йодиду у присутності ефедрину гідрохлориду шляхом окиснення калію перманганатом в кислому середовищі та подальше визначення хлоридів з аргентуму нітратом в одній пробі, для йодидів з розчином плюмбуму нітрату, для іонів калію з кислотою винною або натрію кобальтинітритом.

3. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики роздільного кількісного визначення інгредієнтів лікарської форми:

- ефедрину гідрохлориду методом купрійодометрії,
- еуфіліну методом ацидиметрії за етилендіаміном,
- калію йодиду йодкрохмальним методом Кольтгофа, методом аргентометрії за Фаянсом та методом рефрактометрії.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено механізм дії, фармакокінетику, основні шляхи метаболізму ефедрину гідрохлориду, еуфіліну (теофілін-етилендіаміну) і калію йодиду, що входять до складу трикомпонентної мікстури для лікування бронхіальної астми, а також узагальнено методи їх фармацевтичного аналізу.

2. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації діючих лікарських речовин багатоконпонентної мікстури хімічними методами при сумісній присутності.

3. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики роздільного кількісного визначення діючих лікарських речовин багатоконпонентної мікстури хімічними та фізико-хімічними методами при сумісній присутності.

4. Запропоновані методики аналізу діючих інгредієнтів багатоконпонентної мікстури після апробації та валідації можуть бути використані для аналізу складних лікарських форм, що містять ефедрину гідрохлорид, еуфілін (теофілін-етилендіамін) і калію йодид, у т.ч. при сумісній присутності.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Asthma. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Asthma> (Date of access: 16.12.2024).
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. № 396 (10258). P. 1204–1222.
3. Бронхіальна астма / М. С. Регада та ін. Львів, 2012. 147 с.
4. Беш Л. В., Ласиця Т. С., Беш О. М. Бронхіальна астма в практиці сімейного лікаря. Львів : Простір-М, 2018. 116 с.
5. Бронхіальна астма. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1988/bronxialna-astma> (дата звернення: 16.12.2024).
6. Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (проект національної угоди) / Ю. І. Фещенко та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 3. С. 13–19.
7. Global Health Metrics Asthma-Level 3 cause. *Lancet*. 2020. № 396. P. 108–109.
8. Бронхіальна астма: що треба знати про захворювання / Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/news/bronkhialna-astma-scho-treba-znati-pro-zakhvoryuvannya> (дата звернення: 16.12.2024).
9. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності / О. П. Волосовець та ін. *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 3. С. 184–191.
10. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies / C. Anandan et al. *Allergy*. 2010. Vol. 165 (2). P. 152–167.
11. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book: 2-Volume Set / by eds. R. J. Mason, J. F. Murray, V. C. Broaddus, J. A. Nadel, T. R. Martin, T. E. King, D. E. Schraufnagel. 5th ed. Elsevier Health Sciences, 2010. 2440 p.

12. Бронхіальна астма. Клінічна настанова, заснована на доказах/ Л. Бешта ін. Київ, 2021. 146 с. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021\\_09\\_14\\_kn\\_ba.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_09_14_kn_ba.pdf) (дата звернення: 16.12.2024).
13. Asthma / WHO. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Date of access: 16.12.2024).
14. Bronchial Asthma / WebMD. URL: <https://www.webmd.com/asthma/bronchial-asthma> (Date of access: 16.12.2024).
15. Ortega V. E., Izquierdo M. Drug Treatment of Asthma. 2020. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/asthma-and-related-disorders/drug-treatment-of-asthma> (Date of access: 16.12.2024).
16. Update in Adult Asthma 2020 / A. J. Halayko et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 204(4). P. 395–402.
17. Бронхіальна астма. URL: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.3.7> (Date of access: 16.12.2024).
18. Yawn B. P. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. *Prim Care Respir J*. 2008. Vol. 17(3). P. 138–147.
19. Harrison's principles of internal medicine. 21st ed. New York : McGraw Hill, 2022. 2150 p.
20. Shah R., Saltoun C. A. Chapter 14: Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc*. 2012. Vol. 33(3). P. 47–50.
21. Prospects of modern research and success in the treatment of bronchial asthma / Sh. Kh. Ziyadullaev et al. *J. Cardioresp. Res*. 2020. Vol. 1(2). P. 20–27.
22. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021 / Akio Niimi et al. *Allergol. Int*. 2023. Vol. 72(2). P. 207–226.
23. Systemic Corticosteroids in Patients With Bronchial Asthma: A Real-Life Study / J. L. Izquierdo et al. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2023. Vol. 33(1). P. 30–36.
24. Ukena D., Fishman L., Niebling W.-B. Bronchial Asthma: Diagnosis and Long-Term Treatment in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2008. Vol. 105(21). P. 385–394.
25. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 15. Київ, 2023. 1291 с.

26. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London : Pharmaceutical Press, Electronic version, 2005. 325 p.

27. Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.

28. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І. С. Гриценко та ін. ; за . ред. І. С. Гриценка. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 552 с.

29. European Pharmacopoeia. 10th ed. Council of Europe. Strasbourg, 2019. 4370 p.

30. United State Pharmacopeia. 44-NF39. Strasbourg, 2021. 587 p.

31. British Pharmacopoeia. The Stationery Office. London, 2020. 2223 p.

32. The Japanese Pharmacopoeia. 18 ed. Strasbourg, 2021. 2795 p.

33. The International Pharmacopoeia. 11 ed. 2022. URL: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.1> (Date of access: 16.12.2024).

34. Ephedrine. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ephedrine> (Date of access: 16.12.2024).

35. Ephedrine. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01364> (Date of access: 16.12.2024).

36. Ephedrine. URL: <https://www.drugs.com/monograph/ephedrine.html> (Date of access: 16.12.2024).

37. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua> (дата звернення: 16.12.2024).

38. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

39. Aminophylline. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Aminophylline> (Date of access: 16.12.2024).

40. Aminophylline. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01223> (Date of access: 16.12.2024).

41. Potassium iodide. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Potassium\\_iodide](https://en.wikipedia.org/wiki/Potassium_iodide) (Date of access: 16.12.2024).

42. Potassium iodide. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06715> (Date of access: 16.12.2024).

43. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / за заг. ред. В. А. Георгіянци. Харків : НФаУ, Золоті сторінки, 2019. 568 с.