

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет
Кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ
ЯКОСТІ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ПОРОШКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм20(4.63)-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ірина БАЙДЮК

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

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії та нутриціології, д.фарм.н., професор
Надія БУРДА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі висвітлено комплексний підхід до вивчення вітамінів групи В, їх фармакологічних властивостей та застосування в медичній практиці. Основну увагу приділено характеристиці трьох ключових представників цієї групи – тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну та нікотинової кислоти. Запропоновано методики контролю якості цих активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу багатокомпонентного порошку. Отримані результати можуть бути корисними для розробки та вдосконалення лікарських засобів, які містять вітаміни групи В, та для забезпечення ефективного контролю їх якості.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який включає 56 джерел. Основний зміст роботи викладений на 42 сторінках, що містить 4 таблиці і 13 схем.

Ключові слова: вітаміни, багатокомпонентний порошок, тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, нікотинова кислота, глюкоза, контроль якості, ідентифікація, кількісне визначення.

ANNOTATION

The work highlights a comprehensive approach to studying B vitamins, their pharmacological properties and, their application in medicine. The main attention is paid to the characteristics of three key representatives of this group – thiamine hydrochloride, riboflavin and, nicotinic acid. Methods for quality control of these active pharmaceutical ingredients that are part of the multicomponent powder are proposed. The results obtained may be useful for the development and improvement of medicines containing B vitamins, and for ensuring effective quality control.

The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, and a list of references, which includes 56 sources. The main content is presented on 42 pages, it consists of 4 tables and 13 schemes.

Keywords: vitamins, multicomponent powder, thiamine hydrochloride, riboflavin, nicotinic acid, glucose, quality control, identification, quantitative determination.

ЗМІСТ	Стор.
Вступ	4
Розділ I. Характеристика вітамінів групи В (Огляд літератури)	6
1.1. Історична довідка	6
1.2. Класифікація вітамінів групи В	8
1.3. Основні джерела вітамінів групи В	11
1.4. Дефіцит вітамінів групи В	11
1.5. Застосування вітамінів групи В у лікуванні захворювань нервової системи	12
Висновки до розділу I	17
Розділ II. Фармакологічні властивості діючих речовин лікарської форми	18
2.1. Фармакологічні властивості тіаміну гідрохлориду	18
2.2. Фармакологічні властивості рибофлавіну	21
2.3. Фармакологічні властивості кислоти нікотинової	23
Висновки до розділу II	26
Розділ III. Теоретичне обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентного порошку	27
3.1. Методи аналізу тіаміну гідрохлориду	28
3.2. Методи аналізу рибофлавіну	31
3.3. Методи аналізу кислоти нікотинової	33
3.4. Методи аналізу глюкози	36
Висновки до розділу III	40
Висновки	42
Список використаних джерел	43

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання нервової системи охоплюють широкий спектр патологій, що вражають центральну та периферичну нервову систему. Вони включають судинні порушення, нейродегенеративні стани, інфекційні ураження, травматичні пошкодження та спадкові захворювання. За даними досліджень, у 2005 році в Європі приблизно 25,8% населення страждало на різні неврологічні патології, що становить близько 127,2 мільйона осіб [1]. В Україні спостерігається зростання поширеності та захворюваності на цереброваскулярні хвороби, розсіяний склероз, захворювання периферичної нервової системи та хворобу Паркінсона [1].

Висока поширеність неврологічних захворювань підкреслює необхідність ефективних та безпечних методів лікування. Багатокомпонентні порошки, що містять комбінації вітамінів групи В, широко застосовуються в терапії таких станів, як неврити, поліневропатії та інші ураження нервової системи. Контроль якості цих препаратів є необхідним для забезпечення їхньої терапевтичної ефективності та мінімізації ризику побічних ефектів. Розробка науково обґрунтованих методик контролю якості дозволяє стандартизувати виробництво, гарантувати відповідність препаратів встановленим нормативам та підвищити загальну ефективність лікування пацієнтів із неврологічними захворюваннями.

Метою роботи є теоретичне обґрунтування і розробка методик контролю якості багатокомпонентного порошку для забезпечення його терапевтичної ефективності та відповідності нормативним вимогам.

Відповідно до теми та мети роботи, були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Провести теоретичний аналіз літературних джерел та інтернет ресурсів для узагальнення інформації щодо класифікації, джерел, біологічної ролі вітамінів групи В та їх застосування для лікування захворювань нервової системи.

2. Систематизувати дані літератури щодо фізико-хімічних та фармакологічних властивостей, напрямків метаболічних перетворень тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну, нікотинової кислоти і глюкози.

3. Обґрунтувати вибір методів фармацевтичного аналізу і розробити методики контролю якості складових компонентів багатокомпонентного порошку – тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну, нікотинової кислоти, глюкози.

Об'єктом дослідження є багатокомпонентний порошок для лікування захворювань нервової системи, що містить вітаміни групи В.

Предметом дослідження є теоретично обґрунтована розробка методик ідентифікації та кількісного визначення компонентів складного порошку (тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну, нікотинової кислоти та глюкози).

Методи дослідження. Узагальнення та критичний огляд літературних даних, хімічні реакції ідентифікації, титриметричні методи кількісного аналізу, фотоколориметрія, рефрактометрія.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження можуть бути використані для вдосконалення методик контролю якості багатокомпонентних лікарських засобів, що містять вітаміни групи В. Отримані теоретичні узагальнення сприятимуть розробці стандартизованих підходів до забезпечення якості та безпечності таких препаратів, що важливо для терапії захворювань нервової системи.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені на секційному засіданні СНТ кафедри фармацевтичної хімії та 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 56 джерел, з них 12 кирилицею і 44 латиницею. Основний зміст роботи викладений на 42 сторінках, що містить 13 схем і 4 таблиці.

РОЗДІЛ I

ХАРАКТЕРИСТИКА ВІТАМІНІВ ГРУПИ В

(Огляд літератури)

Ідея, що певні хімічні речовини є необхідними для здоров'я, але не можуть бути синтезовані організмом, почала набувати популярності на межі XIX і XX століть. Вчені стали помічати, що відсутність в їжі певних продуктів викликає хвороби, такі як рахіт, цинга, бері-бері.

Термін «вітамін» було запропоновано польським біохіміком Казимиром Функом у 1912 році. Він визначив речовини, необхідні для нормального функціонування організму, що не можуть синтезуватися і повинні надходити з їжею. Спочатку він припустив, що ці речовини є амінами, і тому використав суфікс «амін», але пізніше з'ясувалося, що не всі вітаміни є амінами.

Пізніше було сформульоване сучасне визначення вітамінів [2]. Вітаміни (лат. *vita* – життя + *aminus* – тобто азотовмісні речовини, необхідні для життя) – низькомолекулярні органічні речовини різної хімічної структури, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що відбуваються у живих клітинах, необхідні для нормального обміну речовин і життєдіяльності організму.

1.1. Історична довідка

Історія відкриття вітамінів групи В почалася наприкінці XIX століття. У 1897 році нідерландський лікар Христіан Ейкман встановив, що дієта, яка включає виключно очищений рис, спричиняє неврологічні розлади у курей. Це дало підстави припустити, що певні поживні речовини є життєво необхідними для здоров'я [3]. Дослідження Ейкмана стало важливим кроком у розумінні ролі дієти в профілактиці захворювань, що пізніше стало основою концепції вітамінів.

У 1912 році американський біохімік Казимир Функ виділив речовину з рисових висівок, яка запобігала розвитку бері-бері, і назвав її «вітаміном В». Він ввів термін «вітамін» і розробив теорію, що дефіцит цих речовин є причиною багатьох захворювань, які можна запобігти додаванням відповідних поживних елементів у раціон [4]. Сполука, виділена Казимиром Функом, стала першим відомим вітаміном групи В (тіамін B_1).

У 1933 році американський біохімік Роберт Р. Вільямс вперше синтезував вітамін B_1 , і дав йому сучасну назву – тіамін [5].

Наступним був відкритий рибофлавін (вітамін B_2) у 1933 році Річардом Куном та Полем Карером, двома провідними біохіміками, які виявили, що цей вітамін є компонентом багатьох ферментів і має яскраво-жовтий колір [6]. Штучно рибофлавін був вперше синтезований в 1935 році.

Нікотинова кислота (вітамін B_3) була відкритий Хубером у 1867 році в процесі окислення нікотину хромовою кислотою. Вперше була синтезована речовина австрійським хіміком Хуго Вайдель у 1873 році в процесі окислення нікотину нітратною кислотою [7].

Вітамін B_5 , або пантотенова кислота, був відкритий на початку ХХ століття американським біохіміком Роджером Вільямсом. Трохи пізніше, у 1933 році він запатентував цю кислоту як ту, що входить до складу тканин не тільки тварин, але і рослин [8].

У 1934 році угорський лікар Пауль Г'ярді виявив вітамін B_6 (піридоксин) під час досліджень дерматиту у щурів. У 1938 році був виділений піридоксин у кристалічній формі [9].

У 1901 році Вільдерс виявив речовину, яку назвав «біос», під час досліджень дріжджів. Лише в 1936 році Фріц Кьогль виділив біотин у чистій формі з яєчного жовтка і назвав цю сполуку біотином (вітамін B_7).

Фолієву кислоту (вітамін B_9) було виділено у 1941 році Генрі Мітчеллом, і він встановив її важливість для синтезу ДНК та розвитку клітин [10]. Синтез фолієвої кислоти став можливим у 1946 році, що дозволило її використання як добавку в раціон вагітних жінок для запобігання вадам розвитку у плода.

B_{12} (кобаламін) був вперше виділений Джорджем Уіллом та Джорджем Майнот із клітин печінки собаки [11].

1.2. Класифікація вітамінів групи В

Вітаміни групи В – це клас водорозчинних вітамінів різної хімічної структури, переважно гетероциклічної, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі та синтезі еритроцитів [12, 13]. Вітаміни групи В виконують функцію коферментів у численних метаболічних процесах або є попередником, необхідним для їх утворення, беруть активну участь у регуляції клітинних процесів. Їх значення також важливе для належного функціонування нервової системи. Завдяки сприятливому впливу на центральну та периферичну нервову систему, ці вітаміни часто використовують у терапії різноманітних патологічних станів [14-17].

Вітаміни групи В позначаються номерами, наприклад B_1 – тіамін, B_2 – рибофлавін, B_3 – ніацин тощо (табл. 1.1) [12, 13].

Таблиця 1.1

<i>Вітамін</i>	<i>Назва</i>	<i>Фізіологічна роль</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Вітамін B_1	Тіамін, Тіаміну монофосфат, Тіаміну пірофосфат	Тіамін відіграє центральну роль у вивільненні енергії з вуглеводів. Він бере участь у виробництві РНК і ДНК, а також у роботі нервів. Його активною формою є кофермент під назвою тіамінпірофосфат (ТФР), який бере участь у перетворенні пірувату в ацетилкоензим А в метаболізмі.
Вітамін B_2	Рибофлавін, Флавіновий мононуклеотид (FMN), Флавінаденін	Попередник коферментів під назвою FAD і FMN, які необхідні для реакцій флавопротеїнових ферментів, включаючи активацію інших вітамінів. Рибофлавін бере участь у вивільненні енергії в ланцюзі транспортування електронів, циклі лимонної кислоти, а

1	2	3
	динуклеотид (FAD)	також у катаболізмі жирних кислот (бета-окиснення).
Вітамін В ₃	Ніацин (нікотинова кислота), Ніацинамід, Нікотинамід рибозид	Ніацин складається з двох структур: нікотинової кислоти та нікотинамиду . Існує дві коферментні форми ніацину: нікотинамід-аденіндинуклеотид (NAD) і нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат (NADP). Обидва відіграють важливу роль у реакціях передачі енергії в метаболізмі глюкози, жиру та алкоголю. NAD переносить атоми водню та їх електрони під час метаболічних реакцій, включаючи шлях від циклу лимонної кислоти до ланцюга транспортування електронів. НАДФ є коферментом у синтезі ліпідів і нуклеїнових кислот.
Вітамін В ₅	Пантотенова кислота, Пантенол, Пантетин	Пантотенова кислота бере участь в окисненні жирних кислот і вуглеводів. Кoenзим А, який можна синтезувати з пантотенової кислоти, бере участь у синтезі амінокислот, жирних кислот, кетонових тіл, холестерину, фосфоліпідів, стероїдних гормонів, нейромедіаторів (таких як ацетилхолін) і антитіл.
Вітамін В ₆	Піридоксин, Піридоксаль, Піридоксамін	Активна форма піридоксаль-5'-фосфату слугує кофактором у багатьох ферментних реакціях, головним чином у метаболізмі амінокислот, включаючи біосинтез нейромедіаторів.
Вітамін В ₇	Біотин	Біотин відіграє ключову роль у метаболізмі ліпідів, білків і вуглеводів. Він є критичним коферментом чотирьох карбоксилаз: ацетил-КоА-карбоксилази, яка бере участь у синтезі жирних кислот з ацетату; піруват-КоА-

Продовження табл. 1.1

1	2	3
		карбоксилаза, бере участь у глюконеогенезі; β -метилкротоніл-КоА-карбоксилаза, бере участь у метаболізмі лейцину ; і пропіоніл-КоА-карбоксилаза, яка бере участь в обміні енергії, амінокислот і холестерину.
Вітамін В ₉	Фолати, Фолієва кислота	Фолат діє як кофермент у формі тетрагідрофолату (ТНФ), який бере участь у перенесенні одновуглецевих одиниць у метаболізмі нуклеїнових кислот і амінокислот. ТГФ бере участь у синтезі пуринових і піримідинових нуклеотидів, тому необхідний для нормального поділу клітин, особливо під час вагітності та зростання дитини, коли відбувається швидкий ріст. Фолієва кислота також сприяє еритропоезу, виробленню еритроцитів.
Вітамін В ₁₂	Ціанокобаламін, Гідроксокобаламін, Метилкобаламін, Аденозилкобаламін	Вітамін В ₁₂ бере участь у клітинному метаболізмі вуглеводів, білків і ліпідів. Він важливий для виробництва клітин крові в кістковому мозку, а також для оболонки нервів і білків. Вітамін В ₁₂ функціонує як кофермент у проміжному метаболізмі для реакції метіонінсинтази з метилкобаламіном і реакції метилмалоніл-КоА-мутази з аденозилкобаламіном.
Вітамін В ₁₅	Кислота пангамова	Покращує ліпідний обмін, підвищує споживання кисню тканинами, збільшує кількість креатинфосфату в м'язах і глікогену в м'язах і печінці, усуває гіпоксію. З лікувальною метою використовується як один із засобів комбінованої терапії при різних захворюваннях, таких як атеросклероз, порушення кровообігу, гепатит тощо.

1.3. Основні джерела вітамінів групи В

Вітаміни групи В у великій кількості містяться в м'ясі, яйцях і молочних продуктах [13, 18]. Перероблені вуглеводи, такі як цукор і біле борошно, як правило, мають нижчий вміст вітаміну В, ніж їх необроблені аналоги. З цієї причини в багатьох країнах прийнято «збагачувати» продукти харчування вітамінами. Вітаміни групи В у значних кількостях містяться у м'ясі, такому як індичка, тунець і печінка. Джерелами вітамінів групи В також є шпинат, бобові, цільні зерна, спаржа, картопля, банани, перець чилі, сухі сніданки з цільнозернових (табл. 1.2). Поширеним способом збільшення споживання вітаміну В є використання дієтичних добавок.

Таблиця 1.2

<i>Вітамін</i>	<i>Джерела вітамінів</i>
Вітамін В ₁	свинина, крупи грубого помелу, коричневий рис, овочі, картопля, печінка, яйця
Вітамін В ₂	молочні продукти, банани, стручкова квасоля, спаржа
Вітамін В ₃	м'ясо, риба, яйця, багато овочів, гриби, горіхи
Вітамін В ₅	м'ясо, броколі, авокадо
Вітамін В ₆	м'ясо, овочі, горіхи, банани
Вітамін В ₇	сирий яєчний жовток, печінка, арахіс, зелені листові овочі
Вітамін В ₉	листові овочі, макарони, хліб, крупи, печінка
Вітамін В ₁₂	м'ясо, птиця, риба, яйця, молоко
Вітамін В ₁₅	рисові висівки, дріжджі, кров, печінка

1.4. Дефіцит вітамінів групи В

У більшості країн існують науково обґрунтовані норми споживання вітамінів, затверджені органами охорони здоров'я, які варіюються залежно від віку, статі, характеру та інтенсивності праці й фізіологічного стану людини (Таблиця 1.3). Потреба у вітамінах зростає в періоди високих фізичних і

розумових навантажень, таких як фізіологічний ріст організму, вагітність, хвороба, заняття спортом, робота з високим нервово-психологічним навантаженням, тривале перебування на холоді, а також погане засвоєння вітамінів у людей похилого віку [2].

Дефіцит або відсутність вітамінів у продуктах харчування може спричинити серйозні порушення в організмі (наприклад, пелагра, куряча сліпота, поліневрит) (табл. 1.3) [2, 12, 19]. Оскільки деякі продукти харчування дуже багаті на один або кілька вітамінів, тоді як інші є в дефіциті, тому одноманітне харчування, споживання продуктів з дефіцитом вітамінів і порушення всмоктування вітамінів в організмі можуть призвести до дефіциту вітамінів – гіповітамінозу. Надмірне споживання вітамінів в результаті одноразового великого прийому (зазвичай у вигляді вітамінних препаратів), або в результаті тривалого вживання вітамінів у кількостях, що перевищують фізіологічні потреби організму, може призвести до вітамінного перевантаження – гіпервітамінозу.

1.5. Застосування вітамінів групи В у лікуванні захворювань нервової системи

Нервові захворювання – це патологічні стани, що уражають центральну або периферичну нервову систему, порушуючи її структуру або функції. Вони можуть виникати внаслідок генетичних факторів, інфекцій, аутоімунних процесів, метаболічних розладів, травм чи впливу токсичних речовин. До нервових захворювань належать нейродегенеративні стани (хвороба Паркінсона, Альцгеймера), запальні процеси (розсіяний склероз, менінгіт), а також порушення провідності нервів (поліневропатія, радикулопатія) [20, 21].

Патогенез нервових захворювань залежить від їхньої природи, але в більшості випадків у центрі патологічного процесу лежать дегенеративні або

Таблиця 1.3

<i>Вітамін</i>	<i>Норма споживання на день</i>	<i>Дефіцитний стан</i>	<i>Симптоми</i>
1	2	3	4
Вітамін В ₁	1,1-1,2 мг	авітаміноз, синдром Верніке- Корсакова	Втрата ваги, емоційні розлади, порушення сенсорного сприйняття, слабкість і біль у кінцівках, сонливість і розслаблення м'язів, а також періоди нерегулярного серцебиття
Вітамін В ₂	1,1-1,3 мг	арібофлавіноз, гловит, ангулярний стоматит	Тріщини на губах, підвищена чутливість до сонячного світла, свербіж очей, слюзотеча, гловит (запалення язика), себореїтний дерматит або псевдосифіліс (особливо ураження мошонки або великих статевих губ і ротової порожнини), фарингіт (біль у горлі), гіперемія та набряк слизової оболонки глотки та порожнини рота, анемія з нормальними еритроцитами за розміром і вмістом гемоглобіну, але зменшеною кількістю.
Вітамін В ₃	14-16 мг	пелагра	Агресія, дерматит, безсоння, слабкість, сплутаність свідомості та діарея, у запущених випадках деменція та смерть.
Вітамін В ₅	5 мг	парестезії	Дратівливість, втома і апатія
Вітамін В ₆	1,2-1,7 мг	анемія, периферична нейропатія	Мікроцитарна анемія, електроенцефалографічні відхилення, дерматит, висипання, схожі на себореїтний дерматит, атрофічний гловит з виразкою, кон'юнктивіт і попрілості, неврологічні симптоми депресія, сонливість, сплутаність свідомості та нейропатії.

Продовження табл. 1.3

1	2	3	4
Вітамін В ₇	30 мкг	дерматит, ентерит, неврологічні розлади	Висипання, зокрема червоні плями біля рота та тонке ламке волосся і нігті, легка депресія, яка може прогресувати до глибокої втоми та, зрештою, до сонливості, генералізований м'язовий біль (міалгія) та парестезії.
Вітамін В ₉	400 мкг	мегалобластна анемія та дефіцит під час вагітності пов'язаний з вродженими дефектами	Відчуття втоми, прискорене серцебиття, задишка, відчуття непритомності, відкриті виразки на язиці, втрата апетиту, зміни кольору шкіри або волосся, дратівливість і зміни поведінки, у дорослих анемія (макроцитарна, мегалобластна анемія), у вагітних жінок може призвести до вроджених дефектів, зокрема дефектів нервової трубки, таких як розщелина хребта та аненцефалія.
Вітамін В ₁₂	2,4 мкг	вітамін В ₁₂ дефіцитна анемія, периферична нейропатія	Макроцитарна анемія, неврологічні розлади, відчуття втоми, задишки, запаморочення, головного болю, виразок у роті, блідості шкіри, прискореного серцебиття, втрати апетиту, випадання волосся, низького кров'яного тиску, зниження здатності мислити, болю в суглобах, оніміння, поколювання в пальцях рук і ніг і шум у вухах, пошкодження нервів може призвести до депресії, сплутаності свідомості, втрати пам'яті, труднощів при ходьбі, втрати відчуття, манії та психозу, пралічу.

запальні зміни в нервових тканинах. Основою нейродегенеративних процесів є поступове руйнування нейронів через накопичення токсичних метаболітів, оксидативний стрес та недостатність регенеративних механізмів. Запальні процеси, в свою чергу, виникають через активацію імунної системи, яка помилково атакує мієлінові оболонки або нервову тканину, викликаючи демієлінізацію та функціональні порушення провідності імпульсів [22, 23].

При порушеннях обміну речовин, таких як дефіцит вітамінів групи В, відбувається розбалансування енергетичних процесів у нервових клітинах, порушення синтезу нейромедіаторів і слабкість нервової передачі. Зокрема, дефіцит вітаміну В₁ призводить до розвитку енцефалопатії Верніке та поліневропатії. Дефіцит вітаміну В₂ викликає оксидативний стрес, порушення функції мітохондрій і може сприяти нейродегенерації. Дефіцит вітаміну В₃ призводить до пелагри, що супроводжується деменцією, дерматитом і діареєю, а також до порушень функції нейромедіаторів [24, 25].

Однак корекція в організмі рівня вітамінів групи В терапевтичним шляхом дозволяє відновити метаболічні процеси в нейронах, покращити нервову провідність і зменшити вираженість клінічних проявів. У таблиці 1.4 наведений узагальнений вплив деяких вітамінів групи В на нервову систему [26-28].

Таблиця 1.4

<i>Вітамін</i>	<i>Процес</i>	<i>Кофермент</i>	<i>Вплив на нервову систему</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Вітамін В ₁ (тіамін хлорид)	Гліколіз; Пентозофосфатний шлях; Цикл Кребса	Піруват-дегідрогеназа; Транскетолаза; Альфа-кетоглутарат	Забезпечує енергією нервові клітини, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот, нейромедіаторів та мієліну
Вітамін В ₂ (рибофлавін)	Окиснювально-відновні процеси;	Флавінмононуклеотид (ФМН); ФАД	Участь у синтезі енергії, підтримує антиоксидантний захист нейронів,

Продовження табл. 1.4

1	2	3	4
	Дихальний ланцюг		сприяє нормальному функціонуванню мозку.
Вітамін В ₃ (нікотинава кислота)	Метаболізм вуглеводів, жирів та білків	Нікотинамід-аденіндинуклеотид (НАД)	Участь у синтезі енергії, підтримує антиоксидантний захист нейронів, сприяє нормальному функціонуванню мозку.
Вітамін В ₆ (піридоксин)	Метаболізм гомоцистеїну, дофаміну та серотоніну	Серин-Гідроксиметил-трансфераза; Цистатіонін-β-синтаза / ліаза ААД	Метаболізм амінокислот, нейромедіаторів та ДНК/РНК
Вітамін В ₁₂ (ціанокобаламін)	Метаболізм гомоцистеїну та метималонілу	Метіонінсинтаза; Метилмалоніл-КоАмутаза	Метаболізм жирних кислот, амінокислот, нейромедіаторів, мієліну та ДНК/РНК

Вітаміни групи В застосовуються не лише у випадках їхнього дефіциту, але й як терапевтичний засіб при нервових захворюваннях іншої етіології. Їхнє використання обґрунтоване здатністю покращувати метаболічні процеси в нервовій тканині, посилювати регенерацію нейронів та зменшувати запальні реакції. Наприклад, при демієлінізуючих захворюваннях, таких як розсіяний склероз, або при хронічному болю, пов'язаному з ушкодженням периферичних нервів, комбінації вітамінів В₁, В₆ та В₁₂ сприяють зниженню нейропатичного болю і поліпшенню нервової провідності. Крім того, вітаміни групи В мають антиоксидантні властивості, що допомагають зменшувати оксидативний стрес, який бере участь у патогенезі нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера чи Паркінсона [28].

Вітаміни групи В доступні як у вигляді готових лікарських засобів промислового виробництва, так і у формі екстемпоральних препаратів, виготовлених в аптеці за індивідуальним рецептом.

Промислово виготовлені препарати, що містять вітаміни групи В, випускаються у різних лікарських формах, зокрема у вигляді таблеток, капсул та розчинів для ін'єкцій. Тверді лікарські форми (таблетки, капсули, драже) можуть містити як окремі вітаміни, так і їх комбінації [29].

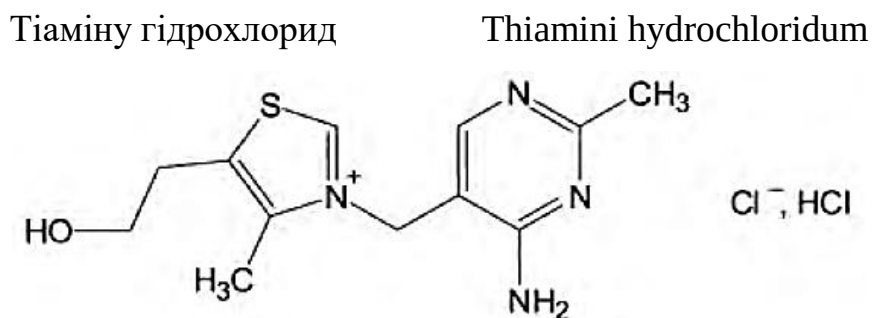
Висновки до розділу I

1. Розглянуто сучасну класифікацію вітамінів групи В та їх фізіологічну роль для організму.
2. Визначено основні джерела вітамінів групи В.
3. Встановлено, що дефіцит вітамінів групи В призводить до серйозних захворювань, таких як пелагра, анемія та нейродегенеративні розлади. Вітаміни групи В сприяють нормальному функціонуванню нервової системи та обміну речовин.

РОЗДІЛ II

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

2.1. Фармакологічні властивості тіаміну гідрохлориду



3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-
метилтіазолію хлорид гідрохлорид

Синоніми [30]: Aneurine Chloride Hydrochloride, Benerva; Beneuran; Betabion; Betamin(e); Beta-Sol; Betaxin; Bevitine; Bevitol; Bewon; Neuramin; Vita-B₁; Antiberiberi factor.

Тіаміну гідрохлорид [30-38] являє собою кристалічний порошок білого або жовтувато-білого кольору або безбарвні кристали з легким і характерним запахом. Субстанція легко розчинна у воді, розчинна у гліцерині та метанолі, мало розчинна в етанолі, практично нерозчинна у безводному спирті, бензолі, гексані, хлороформі, ацетоні та ефірі.

Навіть за відсутності світла тіаміну гідрохлорид поступово розкладається під впливом вологи повітря, розкладання відбувається швидше при підвищених температурах. При контакті з повітрям безводний речовина швидко поглинає близько 4 г води на 100 г. У розчині при рН 4,0 або менше він втрачає свою активність дуже повільно. Нейтральні та лужні розчини швидко розкладаються, особливо при контакті з повітрям.

Коефіцієнт розподілу тіаміну – Log P (октанол/вода) –3,9.

Тіамін у людському організмі піддається процесу фосфорилування, в результаті чого утворюється кокарбоксилаза, яка виконує функцію коферменту в багатьох ферментативних реакціях. Вітамін В₁ бере участь у метаболізмі вуглеводів, білків і жирів, а також у регуляції енергетичних процесів, забезпечує нормальне проведення нервового імпульсу в синапсах.

Тіамін [39-41] проявляє широкий спектр фармакологічної дії, включаючи відновлюючий, метаболічний, імуномодулюючий, антиоксидантний та н-холінолітичний ефекти. Завдяки цим властивостям тіаміну хлорид сприяє нормалізації обмінних процесів, захищає клітини від оксидативного стресу, покращує енергетичний обмін у тканинах, зокрема в нейронах, і підвищує стійкість організму до стресових факторів.

Встановлено [40], що тіамін захищає від індукованого свинцем перекисного окиснення ліпідів у печінці та нирках щурів. Дефіцит тіаміну призводить до селективної загибелі нейронів на тваринних моделях. Загибель нейронів пов'язана зі збільшенням виробництва вільних радикалів, що свідчить про те, що окиснювальний стрес може відігравати важливу ранню роль у пошкодженні мозку, пов'язаному з дефіцитом тіаміну.

Тіамін відіграє ключову роль у внутрішньоклітинному метаболізмі глюкози, і вважається, що тіамін пригнічує дію глюкози та інсуліну на проліферацію артеріальних клітин гладкої мускулатури. Інгібування проліферації ендотеліальних клітин також може сприяти розвитку атеросклерозу. Було виявлено, що ендотеліальні клітини в культурі мають знижену швидкість проліферації та сповільнену міграцію у відповідь на гіперглікемічні умови. Було показано, що тіамін пригнічує цей вплив глюкози на ендотеліальні клітини.

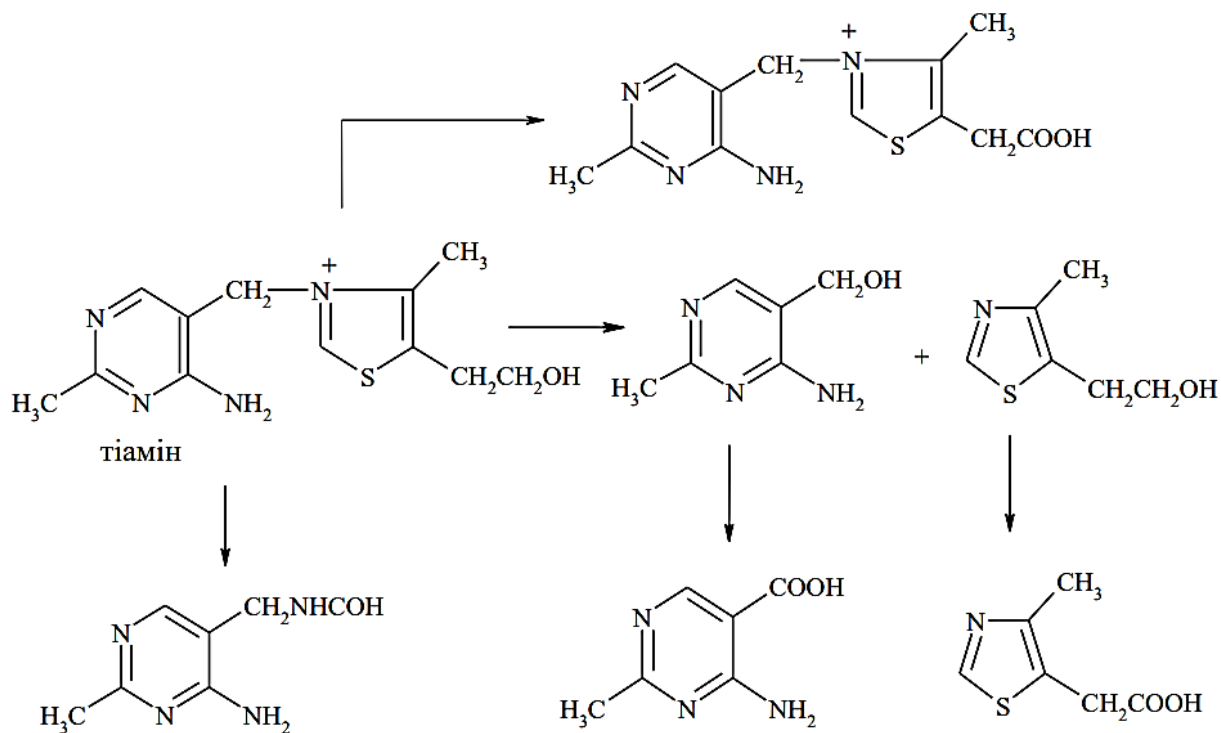
Вважається [39], що механізм дії тіаміну на ендотеліальні клітини пов'язаний зі зниженням внутрішньоклітинного глікування білка шляхом перенаправлення гліколітичного потоку. Тіамін є переважно транспортною формою вітаміну, тоді як активними формами є фосфорильовані похідні тіаміну – тіамінмонофосфат, тіаміндифосфат, тіамінтрифосфат, які діють як коферменти.

Тіаміну гідрохлорид добре абсорбується при пероральному та парентальному введенні. У верхньому відділі тонкої кишки тіамінфосфатні естери, присутні в їжі, гідролізуються ферментами лужної фосфатази. Більшість тіаміну в сироватці зв'язується з білками, головним чином з альбуміном. Приблизно 90% загального вмісту тіаміну в крові знаходиться в еритроцитах. Специфічний зв'язуючий білок, який називається тіамінзв'язуючим білком, був ідентифікований у сироватці крові щурів, і вважається, що цей білок-носій, регульований гормонами, важливий для розподілу тіаміну в тканинах.

Запаси тіаміну в організмі людини становлять від 25 до 30 мг, причому найбільші концентрації містяться в скелетних м'язах, серці, мозку, селезінці, печінці та нирках. У печінці відбувається процес фосфорилування, який перетворює тіамін у біологічно активні форми. Тіаміну монофосфат і вільний (нефосфорильований) тіамін присутні в плазмі, молоці, спинномозковій рідині і, як припускають, у всій позаклітинній рідині і на відміну від сильно фосфорильованих форм тіаміну здатні проникати через клітинні мембрани. Доведено, що кальцій і магній впливають на розподіл тіаміну в організмі, а дефіцит магнію посилює дефіцит тіаміну.

У печінці відбувається біотрансформація тіаміну, який спочатку окиснюється і далі структура руйнується з утворенням різних метаболітів (схема 2.1). Тіамін та його метаболіти – 2-метил-4-аміно-5-піримідинкарбонова кислота, 4-метилтіазол-5-оцтова кислота та 8-10 % незміненого тіаміну виводяться переважно із сечею [38, 42].

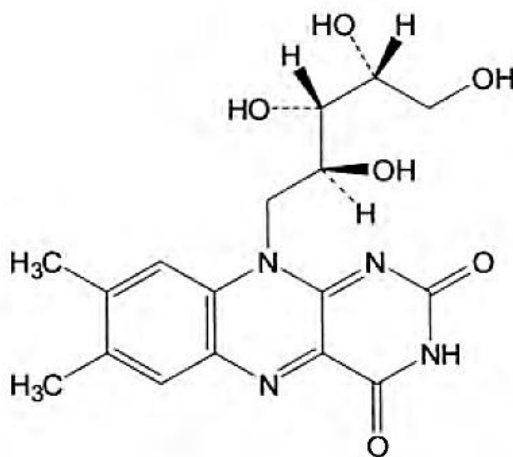
Тіамін в організмі людини впливає на функціонування травної, серцево-судинної та, передусім, нервової системи. Нестача тіаміну може викликати серйозні патології, серед яких хвороба бері-бері, що вражає нервову систему та проявляється слабкістю, втратою апетиту, підвищеною збудливістю, паралічем, а також значним ризиком смерті. Дефіцит тіаміну асоціюється з такими неврологічними захворюваннями, як делірій, алкогольний психоз Корсакова, синдром Верніке-Корсакова, хвороби Паркінсона, Альцгеймера, периферичні неврити [43-46].



2.2. Фармакологічні властивості рибофлавіну

Рибофлавін

Riboflavinum



7,8-Диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксипентил]-
бензо[*g*]птеридин-2,4-(3H,10H)-діон;

7,8-диметил-10-(D-рибо-2,3,4,5-тетрагідроксипентил)ізоалоксазин

Синоніми [30]: Lactoflavin; Riboflavine; Vitamin B₂; Vitamin G; Beflavin(e); Berivine; Boflavin; Flavaxin; Hibon; Ribon.

Рибофлавін [30-38] – кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору, без запаху або майже без запаху, має гіркий смак; дуже мало розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі, ацетоні, хлороформі та ефірі; добре розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лугів. Розчини розкладаються під впливом світла, особливо у присутності гідроксидів лужних металів.

Коефіцієнт розподілу рибофлавіну Log P (октанол/вода) –1,5.

Рибофлавін [47, 48] входить до складу коферментів флавінового мононуклеотиду ФМН та флавінаденіндинуклеотиду ФАД. Ці коферменти беруть участь у багатьох ферментативних реакціях, зокрема в роботі цитохром-редуктази та D-амінокислотної оксидази. Рибофлавін бере участь у метаболізмі вуглеводів, білків і жирів, сприяючи їх перетворенню в енергію, а також у синтезі гемоглобіну. Вітамін В₂ забезпечує підтримку нормальної зорової функції ока, включаючи участь у формуванні зорового пурпуру, необхідного для адаптації до темряви. Він також сприяє антиоксидантному захисту клітин, запобігаючи утворенню вільних радикалів, що пошкоджують тканини. Його коферментні форми беруть участь у дихальних ланцюгах мітохондрій, забезпечуючи ефективний енергетичний обмін [49].

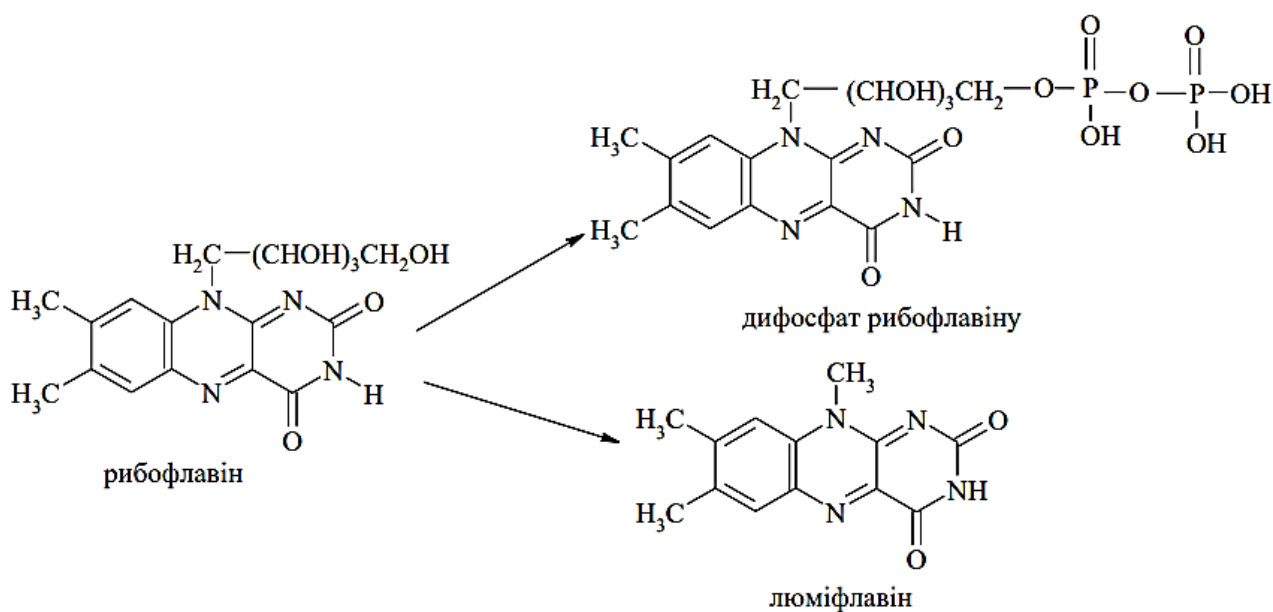
У разі розвитку неврологічних патологій, таких як хвороба Паркінсона, мігрень або розсіяний склероз, рибофлавін демонструє нейропротекторні властивості. Рибофлавін бере участь у процесах антиоксидантного захисту, підтримує формування мієлінової оболонки, забезпечує ефективну роботу мітохондрій і впливає на метаболізм заліза. Крім того, рибофлавін сприяє поліпшенню поведінкових реакцій, зменшенню об'єму ураження, зниженню формування набряку та пригніченню експресії гліального фібрилярного кислого протеїну при черепно-мозкових травмах [50, 51].

Рибофлавін [38, 49] добре абсорбується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, причому його всмоктування залежить від стану слизової оболонки травної системи. Після потрапляння в кров він на 60 % зв'язується з білками плазми, переважно альбумінами, і транспортується до тканин.

Накопичення вітаміну В₂ в організмі є обмеженим; він зберігається в невеликих кількостях у печінці, нирках і серці.

Основним місцем метаболізму є печінка, де в результаті фосфорилювання більшої частини рибофлавіну утворюється дифосфат рибофлавіну. Невелика кількість рибофлавіну міститься в організмі у незмінному вигляді та у вигляді неактивного метаболіту люміфлавіну (схема 2.2). Виведення відбувається переважно через нирки у вигляді метаболітів. У разі надмірного споживання рибофлавін може екскретуватися в незміненому вигляді, що призводить до інтенсивного жовтого забарвлення сечі. Період напіввиведення становить 1,1-1,4 години. Рибофлавін може частково виводитися з крові під час гемодіалізу.

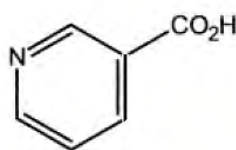
Схема 2.2



2.3. Фармакологічні властивості кислоти нікотинової

Нікотинова кислота

Acidum nicotinicum



Піридин-3-карбонова кислота

Синоніми [30]: Niacin; Hipocol; Natinat; Niacor; Niaspan; Nicangin; Nico-400; Nicobid; Nico-Span; Nicotinex; Pepevit; Slo-Niacin.

Нікотинова кислота [30-38] – кристалічний порошок білого або кремово-білого кольору; без запаху або майже без запаху. Речовина помірно розчинна у воді, розчинна у киплячій воді і киплячому етанолі; дуже малорозчинна у хлороформі; нерозчинна в ефірі; легко розчинна у розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

Коефіцієнт розподілу кислоти нікотинової Log P (октанол/вода) 0,4.

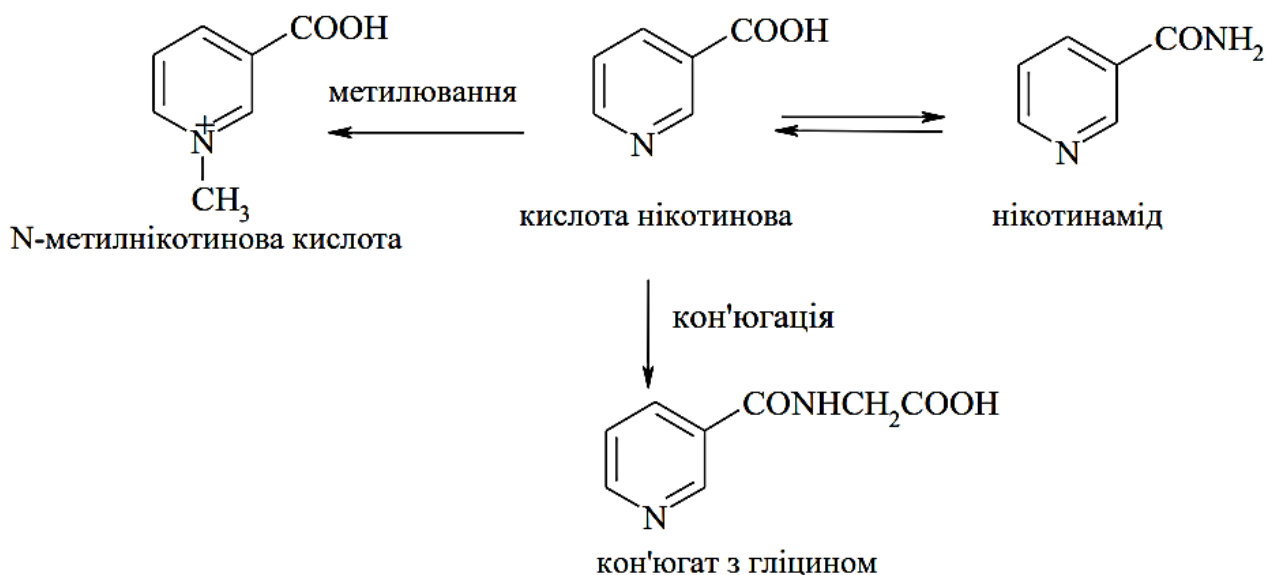
Нікотинова кислота [52-54] є компонентом коферментів НАД – нікотинамідаденіндинуклеотиду і НАДФ⁺ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, які виконують роль простетичних груп у ферментах, що здійснюють окисно-відновні реакції в організмі. Ці коферменти беруть участь у транспортуванні водню та фосфату, забезпечуючи енергетичний обмін на клітинному рівні. Нікотинова кислота бере участь у процесах клітинного дихання, окиснення біомолекул, синтезу жирних кислот і стероїдів, а також у пентозофосфатному циклі, де глюкозо-6-фосфат перетворюється на рибозо-5-фосфат. Ця сполука також бере участь у підтримці реплікації та відновлення ДНК, а також у регуляції процесів клітинної диференціації. Нікотинова кислота проявляє нейропротекторні властивості у тваринних моделях ішемії, демонструючи потенціал у захисті нервової системи.

Нікотинова кислота сприяє нормалізації обміну вуглеводів, білків і жирів, розширює судини, покращує кровообіг і позитивно впливає на метаболізм серця та печінки. Вона демонструє ліпотропну активність, знижуючи рівень холестерину та тригліцеридів у крові, а також нормалізує співвідношення холестерин/фосфоліпіди: знижує рівні ліпопротеїнів дуже низької щільності та ліпопротеїнів низької щільності, одночасно підвищуючи рівні ліпопротеїнів високої щільності. Нікотинова кислота має гіпоглікемічну дію. Її використання також сприяє загоєнню ран і виразок завдяки стимуляції регенеративних процесів.

Нікотинова кислота [38, 52, 54] швидко всмоктується зі шлунку та тонкої кишки. Після всмоктування у ШКТ кислота нікотинова розподіляється

по органах і тканинах. У печінці нікотинова кислота метаболізується шляхом амідування, утворюючи нікотинамід, який є попередником НАД. Подальше фосфорилування призводить до утворення НАДФ. Надлишок кислоти нікотинової метилюється в печінці з утворенням 5-метилнікотинової кислоти та кон'югації з гліцином (схема 2.3). В організмі може також відбуватися взаємне перетворення кислоти нікотинової та нікотинамиду. Розподіл метаболітів в організмі є нерівномірним: найбільша концентрація виявляється у печінці, яка є основним депонуючим органом, а також у головному мозку, серці, нирках, м'язах і крові (зокрема в еритроцитах).

Схема 2.3



Виведення нікотинової кислоти відбувається переважно через нирки, причому основна частина препарату виділяється у незміненому вигляді, а решта – у вигляді метаболітів. Період напіввиведення з плазми коливається від 20 до 45 хвилин. Її абсорбція з травного тракту є ефективною, що забезпечує швидкий початок фармакологічної дії.

Висновки до розділу II

1. Вивчено фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики основних компонентів лікарської форми, зокрема тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну та нікотинової кислоти.

2. Досліджено специфіку всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну та нікотинової кислоти.

РОЗДІЛ III

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ПОРОШКУ

Об'єкт дослідження – екстемпоральна лікарська форма у вигляді багатокомпонентного дозованого порошку для внутрішнього застосування, що використовується для лікування захворювань нервової системи.

Візьми: Тіаміну гідрохлориду 0,005

Рибофлавіну 0,002

Кислоти нікотинової 0,01

Глюкози 0,16

Змішай, щоб утворився порошок

Видай таких доз № 30

Познач. По 1 порошку 3 рази на день.

Перевага екстемпоральних препаратів полягає в можливості створювати лікарські засоби з урахуванням специфічних потреб пацієнта, включаючи точне дозування та необхідні комбінації активних речовин. Екстемпоральні препарати дозволяють уникати використання допоміжних речовин, які спричиняють алергічні реакції або непереносимість у деяких пацієнтів. Індивідуалізована терапія за допомогою екстемпоральних препаратів підвищує ефективність та безпечність лікування [55].

Комбінація вітамінів групи В – тіамін, рибофлавін та нікотинова кислота застосовується для профілактики та лікування гіповітамінозу, а також у комплексній терапії захворювань нервової системи, зокрема невритів, поліневропатій та астенічних станів. Тіамін покращує нервову провідність, рибофлавін сприяє нормалізації обміну речовин, а нікотинова кислота покращує мікроциркуляцію та енергетичний обмін у тканинах. Глюкоза використовується для полегшення дозування та покращення смакових властивостей препарату.

Зазвичай призначається по одному порошку 2-3 рази на день після їжі, курс лікування визначається лікарем залежно від стану пацієнта.

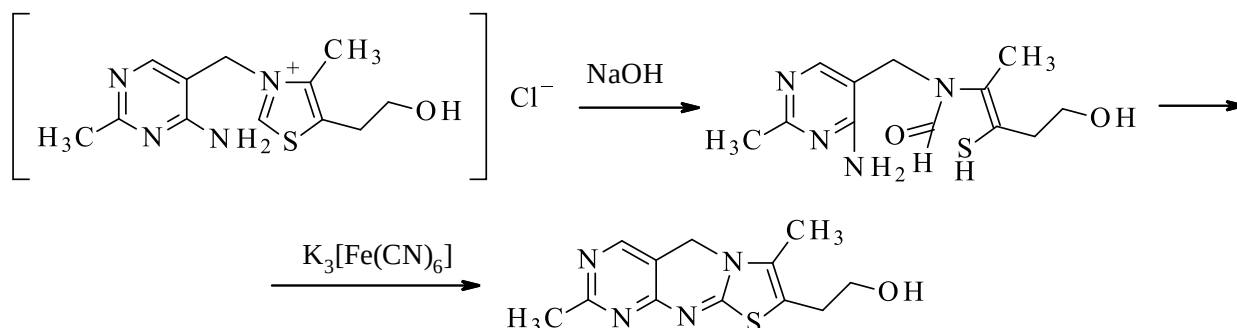
Аналіз монографій діючих фармакопей [31-36] на субстанції тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, кислота нікотинава щодо можливих методів аналізу компонентів лікарської форми свідчить, що аналіз активних фармацевтичних інгредієнтів не потребує спеціальної пробопідготовки, їх можна визначити при сумісній присутності, оскільки вони не заважають один одному.

3.1. Методи аналізу тіаміну гідрохлориду

Ідентифікація.

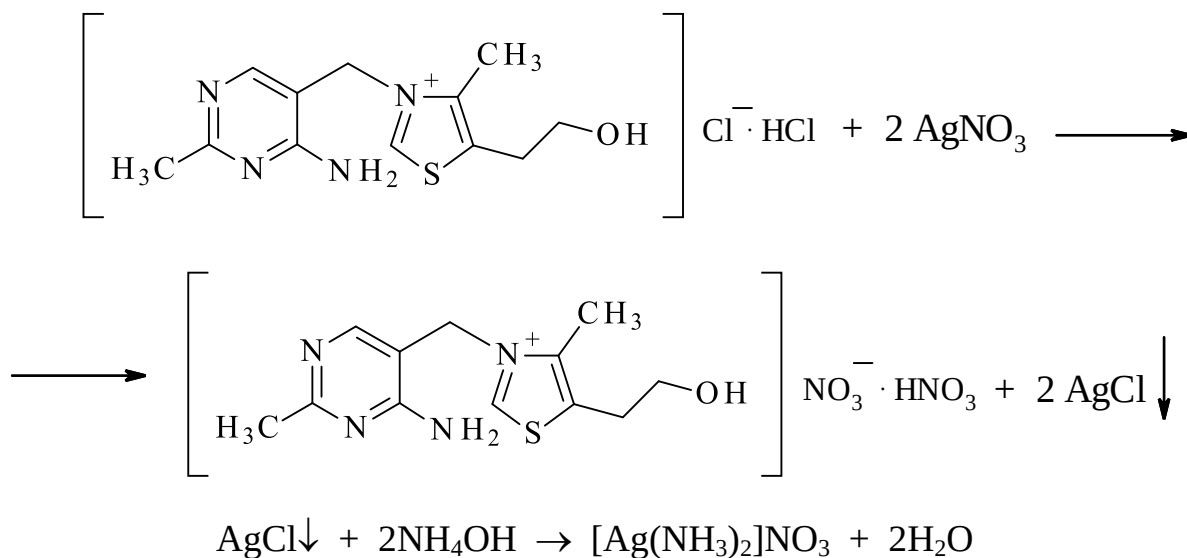
Для визначення тіаміну гідрохлориду у складі лікарської форми пропонуємо специфічну реакцію для групи тамінів – тіохромну пробу (схема 3.1) [31-38].

Схема 3.1



Методика 1: до 0,03 г порошку додають 0,5 мл води, по 2-3 краплі розчинів натрію гідроксиду і калію фериціаніду, 0,5 мл хлороформу та збовтують. Спостерігається блакитна флуоресценція хлороформного шару в ультрафіолетовому світлі.

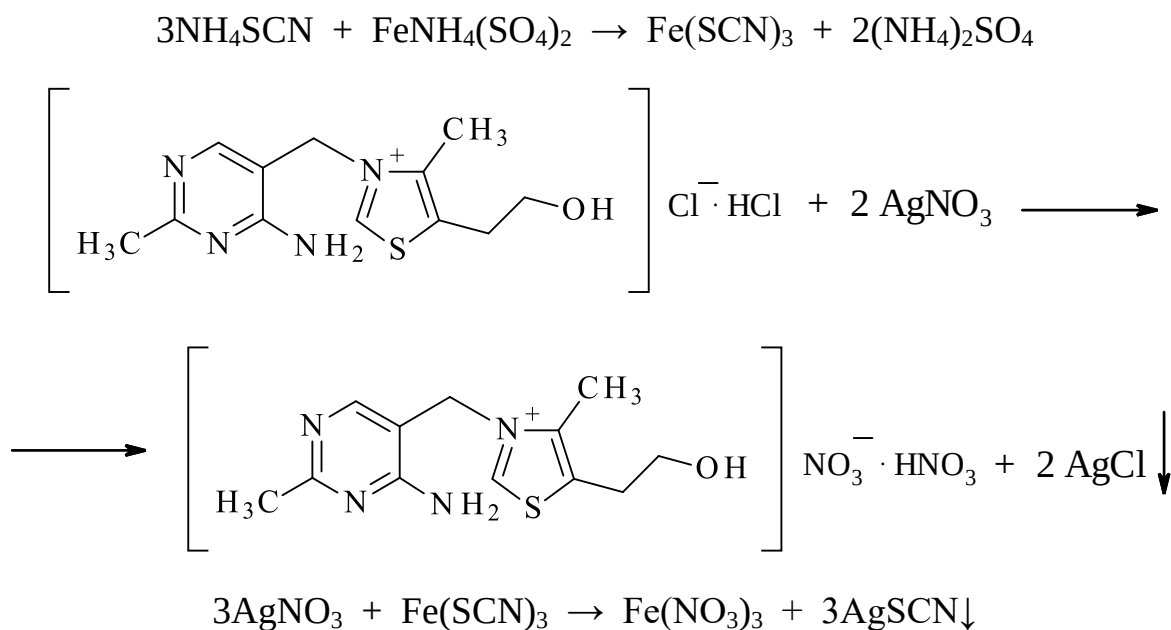
Визначення хлорид-іонів проводимо реакцією зі срібла нітратом в середовищі кислоти нітратної розведеної (схема 3.2) [31-38].



Методика 2: 0,02 г порошку розчиняють в 0,5 мл води, додають по 1 краплі розчинів кислоти хлоридної розведеної і аргентуму нітрату, утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині аміаку.

Кількісне визначення.

Кількісний вміст тіаміну гідрохлориду можна визначити за хлорид-іонами окремо від інших компонентів лікарської суміші методом прямої аргентометрії – модифікованим методом Фольгарда (схема 3.3) [37, 56].



Методика: 0,10 г порошку розчиняють в 2 мл кислоти азотної розведеної, додають 1 мл розчину феруму (III) амонію сульфату, 0,2 мл 0,02 М розчину амонію тіоціанату і титрують 0,02 М розчином аргентуму нітрату до переходу червоно-оранжевого забарвлення в жовте.

1 мл 0,02 М розчину аргентуму нітрату відповідає 0,003373 г тіаміну гідрохлориду.

З об'єму 0,02 М розчину аргентуму нітрату витраченого на титрування віднімають 0,2 мл 0,02 М розчину амонію тіоціанату.

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

$$X(\%) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - V_{NH_4SCN} \cdot K_{NH_4SCN}) \cdot T_{AgNO_3/тіаміну\ хлорид} \cdot m_{за\ проп.}}{m_{\partial/ан.}}, (s = 1/2)$$

де: V_{AgNO_3} – об'єм 0.02 М розчину аргентуму нітрату, витрачений на титрування наважки лікарської форми, мл

V_{NH_4SCN} – 0,2 мл 0.02 М розчину амонію тіоціанату

T – титр 0.02 М розчину аргентуму нітрату за тіаміну гідрохлоридом, г/мл

K_{AgNO_3} – коефіцієнт поправки 0.02 М розчину аргентуму нітрату;

K_{NH_4SCN} – коефіцієнт поправки 0.02 М розчину амонію тіоціанату;

$m_{\partial/ан.}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{за\ проп.}$ – маса порошку за прописом, г.

Для розрахунку теоретичного об'єму титранту для аргентометричного визначення:

- 1) визначаємо вміст тіаміну гідрохлориду (a) у запропонованій наважці

$$a = \frac{0,005 \cdot 0,1}{0,177} = 0,00282 \text{ г}$$

- 2) розраховуємо об'єм 0,02 М розчину аргентуму нітрату ($V_{теор.}$) для титрування тіаміну гідрохлориду у наважці

$$V_{теор.} = \frac{a}{T_{AgNO_3/тіаміну\ хлорид}} = \frac{0,00282}{0,003373} = 0,84 \text{ мл}$$

Для титрування доцільніше взяти піпетку на 2 мл.

3.2. Методи аналізу рибофлавіну

Ідентифікація.

Для ідентифікації рибофлавіну використовуємо властивість водних розчинів мати характерну флуоресценцію [31-38].

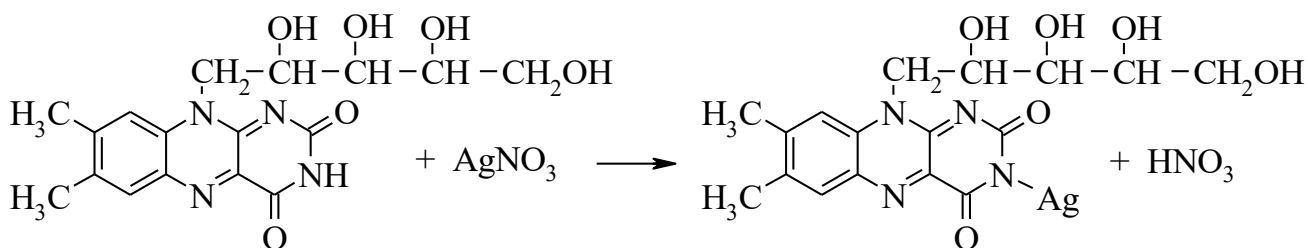
Методика 1: до 0,02 г порошку додають 3-5 мл води, збовтують 1 хвилину. Розчин має зеленкувато-жовте забарвлення і зелену флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі.

Можна також використати наступну кольорову реакцію.

Методика 2: до 1 мл водного розчину, отриманого у попередньому досліді, додають 0,5 мл розчину кислоти хлоридної розведеної, 0,01 г цинкового пилу, спостерігається рожеве забарвлення.

За рахунок іміногрупи рибофлавін має кислотні властивості і здатний утворювати забарвлені солі з іонами аргентуму (схема 3.4) [37].

Схема 3.4



Методика 3: до 0,02 г порошку додають 3-5 крапель розчину аргентуму нітрату, через 1-2 хвилини з'являється оранжево-червоне забарвлення, яке поступово переходить у червоне.

При окисненні препарату концентрованою сірчаною кислотою утворюється продукт червоного кольору [37].

Методика 4: до 0,02 г порошку додають 2-3 краплі кислоти сульфатної концентрованої, з'являється червоне забарвлення, що переходить у жовте при додаванні 1 краплі води.

Кількісне визначення.

Спектрофотометричний метод регламентовано для кількісного визначення рибофлавіну відповідно до вимог ДФУ [31], але для використання в умовах аптеки він є занадто дорогим, тому альтернативою цьому методу є фотокolorиметрія [37, 56].

Методика приготування досліджуваного розчину: 0,02 г порошку (точна наважка) розчиняють в 10,0 мл води при нагріванні на водяній бані. Після охолодження до 1,0 мл одержаного розчину додають 9,0 мл води і вимірюють оптичну густину (A_1) отриманого розчину за довжини хвилі близько 445 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Методика приготування стандартного розчину: 0,010 г робочого стандартного зразка рибофлавіну розчиняють в 150 мл води при нагріванні на водяній бані, охолоджують і доводять тим самим розчинником до 250,0 мл. До 2,50 мл одержаного розчину додають 7,50 мл води і вимірюють оптичну густину (A_2).

У 1 мл стандартного розчину міститься 0,00004 г рибофлавіну.

Розчин порівняння: вода.

Вміст рибофлавіну (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(z) = \frac{A_1 \cdot V_{mk1} \cdot V_{mk2} \cdot m_{PC3} \cdot V_{nin.PC3} \cdot m_{за проп.}}{A_2 \cdot m_{д/ан.} \cdot V_{nin.} \cdot V_{mk1PC3} \cdot V_{mk2PC3}} =$$

$$= \frac{A_1 \cdot 10,0 \cdot 10,0 \cdot 0,010 \cdot 2,5 \cdot m_{за проп.}}{A_2 \cdot m_{д/ан.} \cdot 1,0 \cdot 250,0 \cdot 10,0} = \frac{A_1 \cdot 0,001 \cdot m_{за проп.}}{A_2 \cdot m_{д/ан.}}$$

де: A_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

A_2 – оптична густина стандартного розчину;

V_{mk1} – перше розведення досліджуваного розчину, мл

$V_{nin.}$ – об'єм аліквоти досліджуваного розчину, мл

V_{mk2} – друге розведення досліджуваного розчину, мл

$m_{д/ан.}$ – маса наважки лікарської форми, г

$V_{\text{мк1 PC3}}$ – перше розведення стандартного розчину, мл

$V_{\text{нін. PC3}}$ – об'єм аликвоти стандартного розчину, мл

$V_{\text{мк2 PC3}}$ – друге розведення стандартного розчину, мл

m_{PC3} – маса наважки стандартного зразка, г

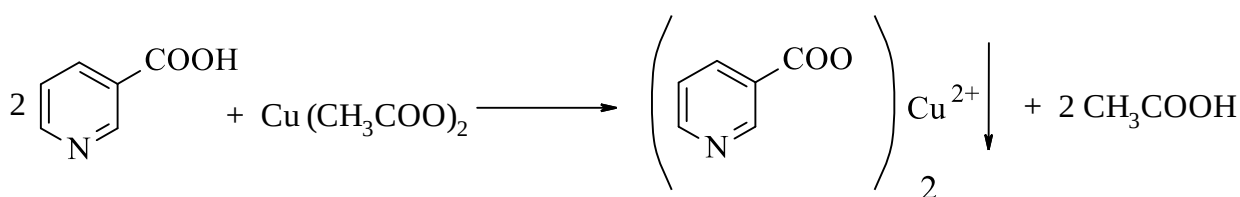
$m_{\text{за проп.}}$ – маса порошку за прописом, г.

3.3. Методи аналізу кислоти нікотинової

Ідентифікація.

Ідентифікацію кислоти нікотинової проводимо використовуючи її кислотні властивості і здатність до утворення забарвленого нікотинату купруму (схема 3.5) [31-38].

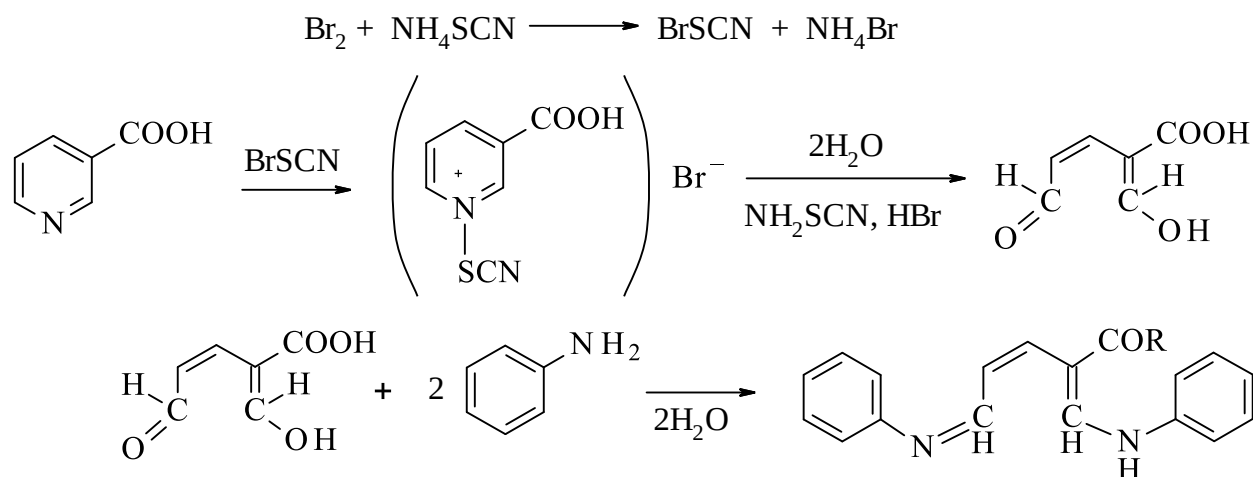
Схема 3.5



Методика 1: 0,05 г порошку розчиняють в 1 мл води при нагріванні, охолоджують і додають 2-3 краплі розчину ацетату купруму, утворюється синьо-блакитний (синьо-зелений) осад.

Визначення нікотинової кислоти можна провести реакцією визначення піридинового циклу – з ціанобромідним реактивом утворюється основа Шифа жовтого кольору (схема 3.6) [31-38].

Методика 2: 0,05 г порошку розчиняють в 1 мл води, додають 1 мл ціанобромідного реактиву і 0,5 мл 2% розчину прокаїну гідрохлориду, 0,2 г натрію гідрокарбонату і 2-3 мл хлороформу. Розчин збовтують 1 хвилину, після відстоювання спостерігається жовте забарвлення органічного шару.



Приготування ціанобромідного реактиву: до 10 мл 0,0167 М розчину калію бромату додають 0,5 г калію броміду, 1 мл кислоти хлоридної розведеної і по краплям 0,1 М розчин амонію тіоціанату до знебарвлення розчину.

У присутності рибофлавіну кислоту нікотинову можна виявити кольоровою реакцією з окисниками – калію дихроматом та розчином гідрогену пероксиду концентрованим у присутності органічних розчинників.

Методика 3: до 0,05 г додають 2 краплі розчину калію дихромату, 5 крапель розчину гідрогену пероксиду концентрованого в ацетоні, 1-2 мл хлороформу і збовтують; хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір.

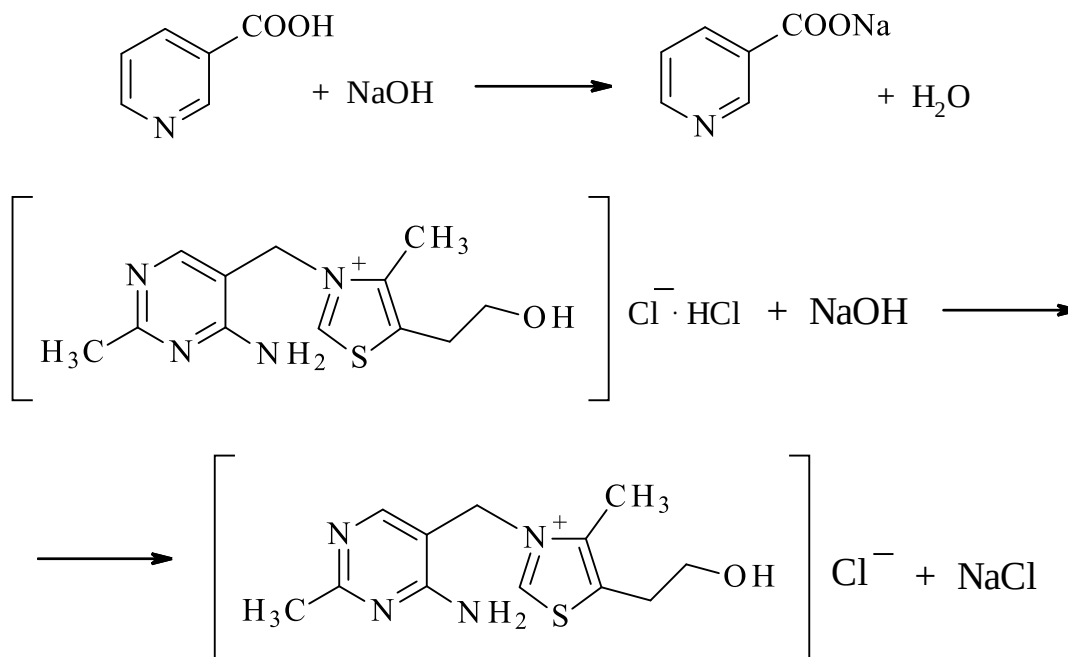
Кількісне визначення.

Для кількісного визначення вмісту використовують кислотний характер нікотинової кислоти, але при титруванні розчином натрію гідроксиду одночасно титрується й тіаміну гідрохлорид (схема 3.7) [31, 37]. При розрахунках вмісту кількість титрованого розчину натрію гідроксиду в мілілітрах, витрачене на титрування кислоти нікотинової, розраховують за різницею об'ємів розчину натрію гідроксиду, витраченого на сумарне титрування обох компонентів, та об'єму розчину аргентуму нітрату, витраченого на титрування тіаміну гідрохлориду, у т.ч. враховуючі різні стехіометричні коефіцієнти (при титруванні методом аргентометрії $s = 1/2$, при алкаліметрії $s = 1$).

Методика сумарного визначення кислоти нікотинової та тіаміну хлориду:

0.10 г порошку розчиняють у 3 мл води, додають 5-7 крапель фенолфталеїну і титрують 0,02 М розчином натрію гідроксиду до оранжевого забарвлення.

Схема 3.7



1 мл 0,02 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,002462 г кислоти нікотинової.

Вміст кислоти нікотинової (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} - \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3}}{2}) \cdot T_{\text{NaOH/нікот.к-та}} \cdot m_{\text{за проп.}}}{m_{\text{д/ан}}}, (s = 1)$$

де: V_{NaOH} – об'єм 0.02 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на сумарне титрування кислоти нікотинової і тіаміну гідрохлориду в наважці лікарської форми, мл

V_{AgNO_3} – об'єм 0.02 М розчину аргентуму нітрату, витрачений на титрування тіаміну гідрохлориду в наважці лікарської форми, мл

T – титр 0.02 М розчину натрію гідроксиду за кислотою нікотиною, г/мл

K_{NaOH} – коефіцієнт поправки 0.02 М розчину натрію гідроксиду;

K_{AgNO_3} – коефіцієнт поправки 0.02 М розчину аргентуму нітрату;

$m_{\partial/an.}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{за проп.}$ – маса порошку за прописом, г.

Для розрахунку сумарного теоретичного об'єму титранту для алкаліметричного визначення кислоти нікотинової і тіаміну гідрохлориду:

- 1) визначаємо вміст кислоти нікотинової (ϵ) у запропонованій наважці

$$\epsilon = \frac{0,01 \cdot 0,1}{0,177} = 0,00565 \text{ г}$$

- 2) визначаємо вміст тіаміну гідрохлориду (a) у запропонованій наважці (див. розділ 3.1)

- 3) розраховуємо об'єм 0,02 М розчину натрію гідроксиду ($V_{теор.}$) для сумарного титрування кислоти нікотинової і тіаміну гідрохлориду у наважці

$$V_{теор.} = \frac{a}{T_{NaOH / тіаміну хлорид}} + \frac{\epsilon}{T_{NaOH / нікот.к-та}} = \frac{0,00282}{0,006746} + \frac{0,00565}{0,002462} = 0,42 + 2,29 = 2,71 \text{ мл}$$

Для титрування доцільніше взяти піпетку на 5 мл.

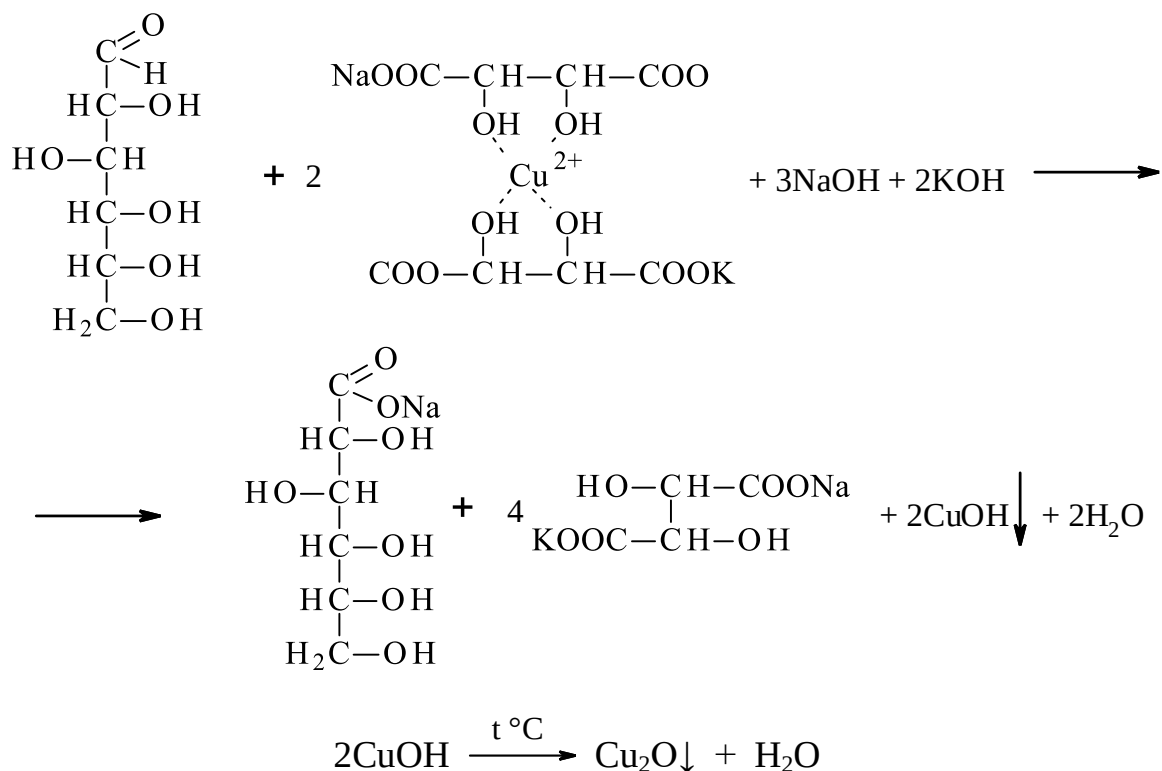
3.4. Методи аналізу глюкози

Ідентифікація.

Для визначення глюкози у складі лікарської форми пропонуємо для визначення глюкози використати її відновні властивості [31-38, 56]. При окисненні мідно-тарtratним реактивом (реактив Фелінга) при нагріванні спостерігається утворення цегляно-червоного осаду (схема 3.8), при нагріванні з аміачним розчином аргентуму нітрату (реактив Толенса) – сірий осад або «срібне дзеркало» (схема 3.9).

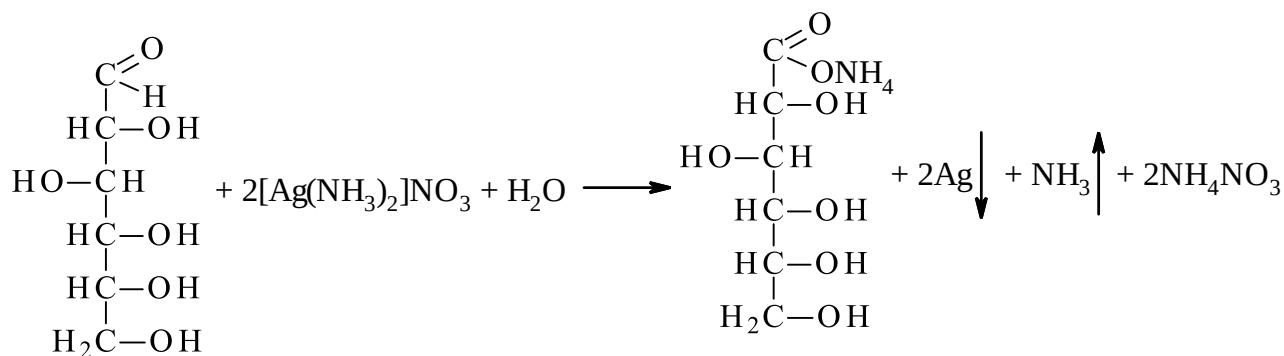
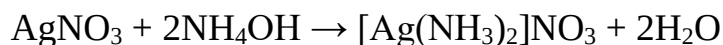
Методика 1: до 0,01 г порошку додають 1 мл води, по 1 мл реактиву Фелінга I і реактиву Фелінга II, нагрівають до кипіння, утворюється цегляно-червоний осад.

Схема 3.8



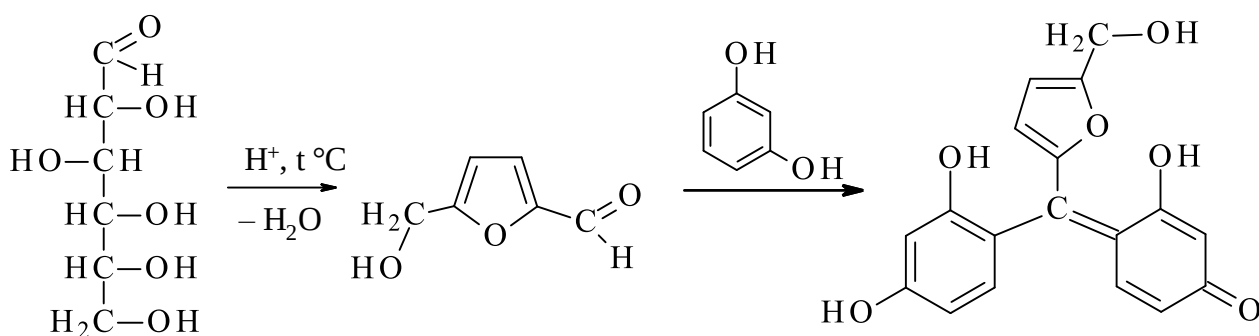
Методика 2: 0,01 г порошку розчиняють в 1 мл води, додають 1-2 краплі розчину аргентуму нітрату, 2-3 краплі розчину аміаку і нагрівають, утворюється сірий осад або срібне дзеркало на стінках пробірки.

Схема 3.9



Для ідентифікації глюкози у складі лікарської форми також можна запропонувати специфічну реакцію, що заснована на перетворенні глюкози у фурфурол під дією сильних кислот і наступній конденсації з фенолами (резорцином, тимолом) утворюючи забарвлені продукти конденсації (схема 3.10) [37, 56].

Схема 3.10



Методика 3: до 0,02 г порошку додають декілька кристалів резорцину, 2 мл кислоти хлоридної розведеної і нагрівають до кипіння, спостерігається рожеве забарвлення.

Методика 4: до 0,01 г порошку додають 0,01 г тимолу, 5-6 крапель кислоти сульфатної концентрованої і 1 мл води, спостерігається темно-червоне забарвлення.

Кількісне визначення.

Кількісне визначення глюкози у складі багатокомпонентних лікарських форм доцільніше проводити методом рефрактометрії [56].

Основна вимога методу – сумарна концентрація речовин у досліджуваному розчині має бути не менше 3%.

Методика: 0,15 г порошку розчиняють при нагріванні в 3 мл води, охолоджують і доводять водою до 5 мл, визначають показник заломлення приготованого розчину (n) і води (n_0) при 20°C .

Перевіряємо концентрацію досліджуваного розчину, приготованого за наведеною вище методикою:

$$C_{\text{сумарна}} = \frac{0,15 \cdot 100}{5} = 3\%$$

Сумарна концентрація розчину достатня для проведення рефрактометричного аналізу.

Вміст глюкози (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(z) = \frac{(n - n_0 - C_{\text{тіаміну/хлориду}} \cdot F_1 - C_{\text{рибофлавіну}} \cdot F_2 - C_{\text{нікотин.к-ти}} \cdot F_3) \cdot V_{p-ну} \cdot m_{\text{за проп.}} \cdot 1,11}{0,00142 \cdot 100 \cdot m_{\text{д/ан.}}}$$

де: n – показник заломлення досліджуваного розчину

n_0 – показник заломлення води

$C_{\text{тіаміну/хлориду}}$ – концентрація тіаміну гідрохлориду в досліджуваному розчині, %

$C_{\text{рибофлавіну}}$ – концентрація рибофлавіну в досліджуваному розчині, %

$C_{\text{кислоти нікотинової}}$ – концентрація кислоти нікотинової в досліджуваному розчині, %

F_1 – фактор показника заломлення тіаміну гідрохлориду для відповідної концентрації

F_2 – фактор показника заломлення рибофлавіну для відповідної концентрації

F_3 – фактор показника заломлення кислоти нікотинової для відповідної концентрації

0,00142 – фактор показник заломлення безводної глюкози

$V_{p-ну}$ – об'єм досліджуваного розчину приготованого відповідно до методики, мл

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{\text{за проп.}}$ – маса порошку за прописом, г.

1,11 – коефіцієнт перерахунку на водну глюкозу при вмісті 10% води у субстанції

Концентрацію тіаміну гідрохлориду / рибофлавіну / кислоти нікотинової (С) у % розраховують за формулою:

$$C(\%) = \frac{m_{\text{д/ан.}} \cdot a \cdot 100}{V_{\text{р-ну}} \cdot m_{\text{за проп.}}}$$

де: a – кількість тіаміну гідрохлориду / рибофлавіну / кислоти нікотинової у порошку визначена хімічним методом, г

$V_{\text{р-ну}}$ – об'єм досліджуваного розчину приготованого відповідно до методики, мл

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{\text{за проп.}}$ – маса порошку за прописом, г.

Висновки до розділу III

1. Аналіз хімічних властивостей та можливих методів дослідження компонентів лікарської суміші свідчить, що ідентифікація та кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів не потребує спеціальної пробопідготовки, їх можна визначити при сумісній присутності, оскільки вони не заважають один одному.

2. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації інгредієнтів лікарської форми:

– для тіаміну гідрохлориду реакцію тіохромної проби та реакцію на хлорид-іони,

– для рибофлавіну за характерним забарвленням досліджуваного розчину порошку і флуоресценцією та реакції з кислотою сульфатною концентрованою або аргентуму нітратом,

– для кислоти нікотинової реакцію з купрум ацетатом і реакцію утворення основи Шифа,

– для глюкози реакцію з мідно-тарtratним реактивом або аміачним розчином нітрату аргентуму, кольорові реакції з резорцином або тимолом.

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

- тіаміну гідрохлориду методом прямої аргентометрії (модифікований метод Фольгарда),
- рибофлавіну методом фотоколориметрії,
- кислоти нікотинової методом алкаліметрії,
- глюкози методом рефрактометрії.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено механізм дії, фармакокінетику, основні шляхи метаболізму тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну і кислоти нікотинової, що входять до складу багатокомпонентного порошку для лікування захворювань нервової системи, а також узагальнено методи їх фармацевтичного аналізу.

2. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентного порошку хімічними методами при сумісній присутності.

3. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентного порошку хімічними та фізико-хімічними методами при сумісній присутності.

4. Запропоновані методики аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентного порошку після апробації та валідації можуть бути використані для аналізу складних лікарських форм, що містять тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, кислоту нікотинову і глюкозу, у т.ч. при сумісній присутності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Волошин П. В., Міщенко Т. С., Лекомцева Є. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2006. № 3. Р. 9–13.
2. Вітаміни. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1775/vitamini> (дата звернення: 09.12.2024).
3. Carpenter K. J. Beriberi, white rice, and vitamin B: a disease, a cause, and a cure. 1st ed. Univ of California Press, 2000. 296 p.
4. Funk C. The etiology of the deficiency diseases. *J. State Med.* 1912. № 20 (6). Р. 341–368.
5. Williams R. R. The chemistry of thiamin (vitamin B1). *JAMA*. 1938. № 110 (10). Р. 727–732.
6. Northrop-Clewes C. A., Thurnham D. I. The discovery and characterization of riboflavin. *Ann. Nutr. Metab.* 2012. № 61 (3). Р. 224–230.
7. Elvehjem C. A., Teply L. J. The Structure and Estimation of Natural Products Functionally Related to Nicotinic Acid. *Chem. Rev.* 1943. № 33 (3). Р. 185–208.
8. Microbial production of vitamin B5: current status and prospects / K. Zhao et al. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2023. № 43 (8). Р. 1172–1192.
9. Induction of virulence factors in *Giardia duodenalis* independent of host attachment / S. J. Emery et al. *Sci. Rep.* 2016. № 6 (1). 20765.
10. Stability of folic acid under several parameters / A. M. Gazzali et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. № 93. Р. 419–430.
11. Castle W. B. The contributions of George Richards Minot to experimental medicine. *N. Engl. J. Med.* 1952. № 247 (16). Р. 585–592.
12. B vitamins. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/B_vitamins (Date of access: 09.12.2024).

13. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine / M. Hanna et al. *Perm. J.* 2022. № 26 (2). P. 89–97.
14. Moss M. Drugs as anti-nutrients. *J. Nutr. Environ. Med.* 2009. № 16 (2). P. 149–166.
15. Luong J. H. T., Vashist S. K. Chemistry of biotin-streptavidin and the growing concern of an emerging biotin interference in clinical immunoassays. *ACS Omega*. 2020. № 5 (1). P. 10–18.
16. Зупанець І., Черних В., Попов С. Фармацевтична опіка : практ. посіб. Київ: Фармацевт Практик, 2018. 224 с.
17. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. М. Біловола. Вінниця : Нова Книга, 2021. 544 с.
18. Stipanuk M. H. Biochemical, physiological, molecular aspects of human nutrition (2nd ed.). St Louis : Saunders Elsevier, 2006. p. 667.
19. Vitamin deficiency. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_deficiency#Water-soluble_vitamins (Date of access: 09.12.2024).
20. Impact of intestinal disorders on central and peripheral nervous system diseases / Y. El-Hakim et al. *Neurobiol. Dis.* 2022. № 165. 105627.
21. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology / C. Stadelmann et al. *Physiol. Rev.* 2019. № 99 (3). P. 1381–1431.
22. Vinters H. V., Kleinschmidt-DeMasters B. K. General pathology of the central nervous system. In Greenfield's Neuropathology – Two Volume Set. London : CRC Press, 2018. P. 25–82.
23. Majno G., Cells J. I. Tissues, and Disease: Principles of General Pathology. Oxford : Oxford University Press, 2004. 1040 p.
24. Cook C. C., Hallwood P. M., Thomson A. D. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol. Alcohol.* 1998. № 33 (4). P. 317–336.
25. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults / G. Sechi et al. *Nutr. Rev.* 2016. № 74 (5). P. 281–300.

26. Bender D. A. B vitamins in the nervous system. *Neurochem. Int.* 1984. № 6 (3). P 297-321.
27. Calderón-Ospina C. A., Nava-Mesa M. O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2020. № 26 (1). P. 5–13.
28. Kennedy D. O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016. № 8 (2). P. 68.
29. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 15. Київ, 2023. 1291 с.
30. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London : Pharmaceutical Press, Electronic version, 2005. 235 p.
31. 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.
32. European Pharmacopoeia. 10th ed. Council of Europe. Strasbourg, 2019. 4370 p.
33. The Japanese Pharmacopoeia. 18 ed. Strasbourg, 2021. 2795 p.
34. United State Pharmacopeia. 44-NF39. Strasbourg, 2021. 587 p.
35. British Pharmacopoeia. The Stationery Office. London, 2020. 2223 p.
36. The International Pharmacopoeia 11 ed. 2022. URL: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.1> (Date of access: 10.12.2024).
37. 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.
38. 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.

39. Thiamine. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00152> (Date of access: 10.12.2024).
40. Thiamine. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Thiamine> (Date of access: 10.12.2024).
41. Тіаміну хлорид. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=606> (дата звернення: 10.12.2024).
42. Bettendorff L. Thiamine. In Marriott B. P., Birt D. F., Stallings V. A., Yates A. A. (eds.). *Present Knowledge in Nutrition*, 11th ed. London : Academic Press (Elsevier), 2020. P. 171–88.
43. Frank L. L. Thiamin in clinical practice. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015. № 39 (5). P. 503–520.
44. Thiamine deficiency: an important consideration in critically ill patients / P. Attaluri et al. *Am. J. Med. Sci.* 2018. № 356 (4). P. 382–390.
45. Thiamine prescribing practices for adult patients admitted to an internal medicine service / U. Alim et al. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2017. № 70 (3). P. 179–187.
46. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy / R. Galvin et al. *Eur. J. Neurol.* 2010. № 17 (12). P. 1408–1418.
47. Riboflavin. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00140> (Date of access: 10.12.2024).
48. Riboflavin. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Riboflavin> (Date of access: 10.12.2024).
49. Вітамін В2. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22790 (дата звернення: 10.12.2024).
50. Hoey L., McNulty H., Strain J. J. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. № 89 (6). P. 1960–1980.
51. Plantone D., Pardini M., Rinaldi G. Riboflavin in neurological diseases: a narrative review. *Clin. Drug Investig.* 2021. № 41 (6). P. 513–527.
52. Niacin. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Niacin> (Date of access: 10.12.2024).

53. Niacin. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00627> (Date of access: 10.12.2024).
54. Нікотинова кислота. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=6410 (дата звернення: 10.12.2024).
55. Advantages of Extemporaneous Dosage Forms in Ukraine / O. Zalis'ka et al. *Value in Health*. 2014. № 17 (7). A417.
56. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / за заг. ред. В. А. Георгіянц. Харків : НФаУ, Золоті сторінки, 2019. 568 с.