

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ

О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

(назва кафедри)

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Дослідження методом ВЕРХ діючої речовини
декстрометорфану гідроброміду на присутність домішки
гідрокортизону»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи ФЗА
напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»

«Фармація»

(назва освітньої програми)

Белей Валерія Андріївна

(прізвище та ініціали)

Керівник: к.б.н., ас. Мелешко Р.А.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: проф., д.м.н. Ніженковська І.В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2023-2024 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	9
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЛЕВОРФАНОЛУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ.....	9
1.1. Особливості хімічної будови леворфанолу.....	9
1.2. Біологічна активність леворфанолу.....	12
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ЛЕВОРФАНОЛІВ.....	14
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості леворфанолів.....	14
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	26
ВИСНОВКИ.....	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	35
SUMMARY.....	40
ДОДАТОК 1.....	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

г – грам

ГМДС – гексаметилдисилоксан

ГРХ – газо-рідинна хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамід

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

мкл – мікролітр

мкм – мікрометр

мл – мілілітр

ММ – молекулярна маса

НРФ – нерухома рідка фаза

нм – нанометр

РХ – рідинна хроматографія

см⁻¹ – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

T. кип. – температура кипіння

T. пл. – температура плавлення

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ЦДІ – цукровий діабет

ЯМР ^1H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

°C – градуси Цельсія

DM – Декстрометорфан

Hal – галоген

J, Гц – значення константи спіно-спінової взаємодії, герци

MOR – μ -opioid receptor

ВСТУП

Актуальність теми. Декстрометорфан (DM) – це синтетичний лікарський засіб, який за хімічною структурою відноситься до леворфанолів. За хімічною номенклатурою ІЮПАК має назву (+)-3-метокси-17-метил(9a,13a,14a)-морфінан або (4bS,8aR,9S)-3-метокси-11-метил-6,7,8,8a,9,10-гексагідро-5H-9,4b-(епіміноетано)фенантрен. Є правообертаючим ізомером морфінану. Декстрометорфан є агоністом σ 1- та σ 2-опіатних рецепторів та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, антагоністом глутаматних NMDA-рецепторів та α , β ,4-нікотинових рецепторів.

В основі молекул леворфанолів лежить конденсована тетрациклічна ароматична система фенантренизохіноліну. Така структура притаманна багатьом природним алкалоїдам, які є хімічними похідними фенантренизохіноліну. При передозуванні декстрометорфану спостерігаються небажані ефекти: запаморочення, алергічні реакції, шкірний висип, набряк Квінке, гіперемія шкіри, біль у животі, артеріальна гіпотензія. Можливе виникнення ейфорії, галюцинацій.

Передозування або немедичне застосування призводить до втрати сприйняття власної особи та часу, для отримання наркотичного сп'яніння. При немедичному застосуванні спостерігаються параноїдальний синдром, виражена загальна слабкість, панкреатит, токсичний гепатит, розвиток депресії, загострення виразкової хвороби. Налоксон – є антидотом при передозуванні препарату[1-10].

DM використовують для знеболення у онкохворих, для лікування нейротоксичності. Декстрометорфан (DM) проявляє протизапальні властивості. Виявлено вплив DM при лікуванні цукрового діабету (ЦД). При використанні у лікуванні ЦД у інфікованих мишей отримано наступні

результати: підвищено рівень виживання інфікованих тварин, кількість бактерій стала нижчою для тих тварин, яких лікували DM. Лікування ЦБ запобігало поширенню бактерій у крові. При цьому знижувалися сироваткові рівні прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (IL-6). За допомогою DM ураження печінки було зменшено. У цілому, DM зменшує запальні реакції. DM рекомендується як допоміжний засіб у комбінації з антибіотиками, проти бактеріальної інфекції [11-14].

Введення мелатоніну запобігало загостренню механічної аллодінії з паралельним покращенням стану депресії. Вивчався вплив лікування мелатоніном з DM у щурів WKY на розвиток болю. DM був ефективним у дозах 15, 30 або 60 мг/кг, при цьому зменшувалася термічна гіпералгезія, а при дозах 30, 60 мг/кг зменшувалася аллодінія. Комбіноване застосування мелатоніну та DM ефективно при термічній гіпералгезії та при механічному аллодінію. Результати підтверджують той факт, що комбінація антагоністу рецептору NMDA з мелатоніном є ефективною для лікування нейропатичного болю [15-17].

Леворфаноли є поліфункціональні органічні сполуки. Молекули містять фармакофорні угруповання, функціональні групи – алкокси, епіміно-, алкіл радикали.

Можна передбачати у субстанції формування нових зв'язків, внутрішньомолекулярну взаємодію, реакційну здатність функціональних груп у реакціях заміщення.

Під час синтезу леворфанолу або (4bS,8aR,9S)-3-метокси-11-метил-6,7,8,8a,9,10-гексагідро-5H-9,4b-(епіміноетано)фенантрону утворюються побічні продукти реакцій, неприпустимі домішки – супровідні речовини або споріднені речовини. Все це впливає на якість субстанції. Тому, розширення кола інструментальних методів для аналізу цієї субстанції, окрім тих методів,

які рекомендовано Фармакопеями, дуже важливе для підвищення якості аналізу.

Як показано вище, ДМ досить часто застосовують у комбінації з іншими лікарськими речовинами. У якості додаткових компонентів у фармацевтичних композиціях декстрометорфану можуть бути деякі БАР, наприклад, гідрокортизон.

Гідрокортизон відноситься негалогенізованим кортикостероїдом, має протизапальну, протинабрякову та протисвербіжну дію. Якщо застосовувати гідрокортизон у рекомендованих дозах, то не відбувається пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.

У разі не коректно розроблених умов хроматографування під час проведення хроматографічних досліджень комбінованих фармацевтичних композицій можуть призводити до деградації гідрокортизону, як додаткового компоненту компонентів.

Тому, актуальним завданням є розробка та адаптація хроматографічних умов методом ВЕРХ, які дозволять зберігати структуру компонентів хімічної суміші фармацевтичних композицій декстрометорфану та гідрокортизону їх подальшою ідентифікації.

Мета і завдання дослідження. Метою експериментального дослідження є розробка та адаптація хроматографічних умов при аналізі методом ВЕРХ фармацевтичної композиції декстрометорфану з додатковим компонентом – гідрокортизоном, які дозволять зберегти структуру компонентів хімічної суміші фармацевтичних композицій захистити його хімічну структуру від деградації.

Завдання експериментального дослідження:

- розробити та адаптувати коректні умови хроматографування методом

ВЕРХ композиції декстрометорфану субстанції з компонентом – гідрокортизоном з метою визначення супровідних речовин та домішок та захисту структури гідрокортизону від деградації;

- розробити методику хроматографування методом ВЕРХ композиції декстрометорфану субстанції з компонентом – гідрокортизоном;
- провести хроматографічне дослідження методом ВЕРХ випробувальних зразків у порівнянні зі стандартними за розробленою методикою та інтерпретувати отримані результати.

Методи дослідження. Високоєфективна рідинна хроматографія на хроматографі Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором, колонка – INERTSIL ODS-3V, 250x4,6x5; комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна експериментального дослідження полягає розробці спеціальних умов хроматографування методом ВЕРХ композиції декстрометорфану з додатковим компонентом – гідрокортизоном, які дозволять зберегти його хімічну структуру від деградації.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції «Освіта і наука в період глобальних криз та конфліктів у XXI столітті» (Секція «Природничі науки»), НАН ВО України, м. Київ, 08-09 грудня 2023 року.

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації 1 тези доповіді.

Структура роботи: загальну кількість сторінок – 41, кількість розділів – 3, кількість додатків – 1, кількість використаних джерел – 30.

SUMMARY

Beley Valeriya
STUDY BY HPLC OF THE ACTIVE INGREDIENT DEXTROMETHORPHAN
HYDROBROMIDE FOR THE PRESENCE OF HYDROCORTISONE ADMIXTURE

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: PhD (Biol), as. Meleshko R.A.

Keywords: hydrocortisone, dextromethorphan, HPLC, admixture.

Introduction. Compared to morphine, levorphanol does not have complete cross-tolerance, it has intrinsic activity on the μ -opioid receptor (MOR). The duration of action is long compared to other similar analgesics and varies in the range of 4-15 hours. For this reason, levorphanol is useful for the relief of chronic pain and similar conditions. The ratio of oral to parenteral efficacy of levorphanol is 2:1, which is the most favorable among potent drugs. The novelty of the experimental research is the development of special conditions for HPLC chromatography of the composition of dextromethorphan with an additional component - hydrocortisone, which will allow preserving its chemical structure from degradation.

Materials and methods. Research object are hydrocortisone, dextromethorphan substances, standard samples. Research subject: implementation of HPLC method to pharmaceutical analysis of hydrocortisone, dextromethorphan. Methods: HPLC (Agilent 1260 Infinity II chromatograph with UV detector), column INERTSIL ODS-3V, 250x4,6x5; computer analysis using the OpenLab CDS program.

Results. Adapted developed conditions of chromatographic study by HPLC method of pharmaceutical composition of dextromethorphan substance with hydrocortisone in order to protect hydrocortisone structure from degradation. Techniques for performing HPLC chromatography, methods for preparing test solutions of the pharmaceutical composition of dextromethorphan substance with hydrocortisone, placebo solution were developed: mixture of solvents - acetonitrile for HPLC: water for HPLC (80:20 v/v).

Conclusions. A chromatographic study by the HPLC method of the pharmaceutical composition of the dextromethorphan substance with hydrocortisone was carried out, as a result of which it was found that the chromatographic conditions and research methods were developed correctly: the hydrocortisone peak is located with R_t in the interval 24.398-24.570 min, compared to the standard value (R_t 24.401-24.566 min), as well as 2 unspecified unidentified impurity 1 (R_t =10.101 min), impurity 2 (R_t =13.266 min) were detected.

ДОДАТОК 1

Публікації, участь у роботі конференцій, симпозіумів.

1. Вельчинська О., Белей В., Кузко А. Переваги методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) в аналізі фармацевтичних композицій. Міжнародна науково-практична конференція «Освіта і наука в період глобальних криз та конфліктів у XXI столітті» (Секція «Природничі науки»), НАН ВО України, м. Київ, 08-09 грудня 2023 року.
2. FIP Symposium, Digital Event «Designing pharmacies towards an accessible, patient-centred and service-oriented model of practice» 12.09.2023, The Netherland (Online educational activity). Certificate.

