

**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 «Особливості хроматографічних досліджень ступеню чистоти субстанції натрію метамізолу»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи Б 2А  
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)

Кузко Алла Вікторівна

(прізвище та ініціали)

Керівник д.х.н., асистент Левін М.Г.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: к.фарм.н., доцент Глущенко О.М.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

**Київ – 2023-2024 р.р.**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	7
РОЗДІЛ 1. ВИСОКОЕФЕКТИВНА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ ЯК СУЧАСНИЙ МЕТОД КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН.....	7
1.1. Характеристика методу ВЕРХ.....	7
1.2. Приклади використання методу ВЕРХ в фармацевтичному аналізі.....	14
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ НАТРІЮ МЕТАМІЗОЛУ.....	21
2.1. Хроматографічні та спектральні методи дослідження натрію Метамізолу субстанції .....	21
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	27
ВИСНОВКИ.....	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	37
SUMMARY.....	40
ДОДАТОК 1.....	41

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО – антиоксидант

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

г – грам

ГМДС – гексаметилдисилоксан

ГРХ – газо-рідинна хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформаїд

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

мкл – мікролітр

мкм – мікрометр

мл – мілілітр

ММ – молекулярна маса

НРФ – нерухома рідка фаза

нм – нанометр

РХ – рідинна хроматографія

см<sup>-1</sup> – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

Т. кип. – температура кипіння

Т. пл. – температура плавлення

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ФАР – фізіологічно активні речовини

ЯМР  $^1\text{H}$  – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

$^{\circ}\text{C}$  – градуси Цельсія

Hal – галоген

Heterocycl– гетероциклічний фрагмент

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

Ph – феніл

i-Pr – ізопропіл

Pr – пропіл

Pu – піридин

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) є сучасним інструментальним методом, який відіграє в сучасному фармацевтичному аналізі провідну роль. Перевагами методу ВЕРХ є висока селективність, низькі межі виявлення компонентів та відтворюваність результатів аналізу. Актуальним залишається імплементація методу ВЕРХ у контроль якості лікарських речовин, біологічно активних речовин, лікарських форм готових лікарських засобів. Метамізол натрію моногідрат (Анальгін або [(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-N-метиламіно] метансульфонат натрію) – відомий лікарський засіб з аналгетичною, жарознижувальною та протизапальною дією, однак може призводити за певних умов до небажаних ефектів, таких, як набряк Квінке, анафілактичний шок, синдром Стівенса-Джонсона [1-4]. Контроль якості субстанції метамізолу натрію повинен проводитися ретельно, щоб вчасно виявити неприпустимі супровідні домішки, які будуть небезпечними для здоров'я та життя пацієнта.

*Мета і завдання дослідження.* Метою експериментального дослідження є пошук нових хроматографічних умов та розробка методики дослідження методом ВЕРХ хімічного складу метамізолу натрію субстанції на присутність неприпустимих супровідних домішок та інтерпретація результатів інструментальних досліджень з метою подальшого поглибленого вивчення можливості імплементації методу ВЕРХ як найбільш перспективного у фармацевтичний аналіз лікарських засобів.

Проаналізувавши результати хроматографічних досліджень (РХ) метамізолу натрію субстанції щодо ступеню чистоти та присутності специфікованих і неспецифікованих домішок, планується виконати наступні завдання дослідження:

- підібрати умови хроматографічного дослідження методом ВЕРХ натрію метамізолу субстанції на присутність специфікованих та

- неспецифікованих домішок;
- розробити методику хроматографічного дослідження методом ВЕРХ натрію метамізолу субстанції на присутність специфікованих та неспецифікованих домішок;
  - провести хроматографічне дослідження методом ВЕРХ натрію метамізолу субстанції за розробленою методикою та інтерпретувати отримані результати.

*Методи дослідження.* Абсорбційна спектрофотометрія в ІЧ-області, РХ, ВЕРХ (хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором), комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

*Новизна та значення одержаних результатів.* Новизна експериментального дослідження полягає в імплементації методу ВЕРХ для хроматографічного дослідження метамізолу натрію субстанції на присутність неприпустимих супровідних домішок та інтерпретація результатів інструментальних досліджень з метою подальшого поглибленого вивчення можливостей методу ВЕРХ як найбільш перспективного у фармацевтичний аналіз лікарських засобів.

*Апробація результатів дослідження.* Результат досліджень апробовано на Міжнародній науково-практичній конференції «Освіта і наука в період глобальних криз та конфліктів у ХХІ столітті», 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 – 22.

## SUMMARY

**Kuzko Alla**

PECULIARITIES OF CHROMATOGRAPHIC STUDIES OF THE DEGREE OF PURITY OF THE SODIUM METAMIZOLE SUBSTANCE

**The department of medicinal chemistry and toxicology**

**Scientific supervisor: doctor of chemical sciences Levin M.G.**

**Keywords:** analgin, HPLC, pharmaceutical analysis.

**Introduction.** Metamizole sodium monohydrate (Analgin or [(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-N-methylamino] sodium methanesulfonate) is a well-known drug with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effect, but under certain conditions can lead to undesirable effects, such as Quince's edema, anaphylactic shock, Stevens-Johnson syndrome. Quality control of the substance metamizole sodium must be carried out carefully in order to timely detect unacceptable accompanying impurities that will be dangerous to the health and life of the patient.

**Materials and methods.** Research objects are metamizole sodium monohydrate substance, standard samples. Research subject: implementation of HPLC method to pharmaceutical analysis of metamizole sodium monohydrate. Methods: absorption spectrophotometry in the IR region, LC, HPLC (Agilent 1260 Infinity II chromatograph with UV detector), computer analysis using the OpenLab CDS program.

**Results.** Using the HPLC method, the presence of sodium formaldehyde sulfoxylate dihydrate (rongalite) was detected - an unacceptable impurity that can enter the sodium metamizole substance during its synthesis:  $R_t$  in the interval 1.997-2.009 min. (at 215 nm) with an excess compared to standard samples ( $R_t$  1,990-1,994 min, at 215 nm), namely:

- the value of  $R_t$  is in the interval of 1.983 min.;
- RSD does not exceed 2%: 0.04-0.10%;
- the plane of the peak on the chromatogram is equal to 258.950;
- the average value of the peak plane on the

chromatogram of standard samples ranges from 258.950 to 259.483.

When conducting a study on the presence of unacceptable accompanying impurities in the composition of metamizole sodium substance by the HPLC method, we modified the method of their detection and quantitative determination, namely: mobile phase A (dissolve 3.2 g of triethylamine in 1000 ml of water and adjust the pH of the solution to  $\pm 3.0$  0.05 using phosphoric acid), mobile phase B is methanol.

**Conclusions.** According to the results of HPLC chromatography of sodium metamizol of the substance compared to standard samples, ronalgit (sodium formaldehyde sulfoxylate dihydrate) was detected - an unacceptable accompanying impurity that can be formed during synthesis, in the composition of the substance with an  $R_t$  in the interval of 1.997-2.009 min. (at 215 nm) with an excess compared to standard samples ( $R_t$  1,990-1,994 min, at 215 nm).

## 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.