

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**  
**О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

**ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

на тему одночасне кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової та парацетамолу похідною спектрофотометрією першого порядку

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9802  
напряму підготовки (спеціальності)

226 “фармація, промислова фармація”

(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, денна форма навчання

Освітньо-кваліфікаційний рівень “магістр”

Фармація

(назва освітньої програми)

Рудик С. М.

(прізвище та ініціали)

Керівник д.хім.н., професор Левін М. Г.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: д.хім.н., ст. наук. спів. Брицун В.М.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2024 рік

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b> .....	<b>4</b>
<b>ВСТУП</b> .....	<b>5</b>
<b>ОСНОВНА ЧАСТИНА</b> .....	<b>7</b>
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	7
1.1 Характеристика кислоти ацетилсаліцилової та парацетамолу.....	7
1.1.1 Ацетилсаліцилова кислота.....	7
1.1.2 Парацетамол .....	8
1.1.3 Комбіновані лікарські засоби.....	10
1.2 Методи одночасного кількісного аналізу суміші парацетамолу та кислоти ацетилсаліцилової .....	10
1.3 Похідна спектрофотометрія .....	11
1.3.1 Визначення похідної спектрофотометрії .....	11
1.3.2 Властивості похідної спектрофотометрії .....	13
1.3.3 Методи отримання похідної.....	15
1.4 Міжнародна рада з питань гармонізації.....	16
1.4.1 Діяльність ІСН.....	16
1.4.2 Настанова ІСН Q2 (R2).....	18
1.5 Висновки до розділу 1 .....	19
Розділ 2. Планування експерименту.....	21
2.1 Реактиви та матеріали.....	21
2.2 Аналітичне обладнання .....	21
2.3 Пробопідготовка.....	21
2.3.1 Приготування вихідного розчину ASA.....	21
2.3.2 Приготування вихідного розчину РСМ .....	22
2.3.3 Приготування робочих розчинів.....	22
2.3.4 Приготування суміші .....	22
2.4 Обробка даних .....	22
2.4.1 Отримання спектрів нульового порядку.....	22
2.4.2 Отримання похідних .....	23

2.4.3 Встановлення ТНП.....	24
2.5 Висновки до розділу 2 .....	26
Розділ 3. Результати.....	27
3.1 Специфічність.....	27
3.2 Лінійність .....	27
3.3 Правильність.....	29
3.4 Прецизійність.....	30
3.4.1 Збіжність .....	30
3.4.2 Внутрішньо лабораторна прецизійність .....	30
3.5 Межа виявлення та межа кількісного визначення .....	31
3.6 Аналіз суміші.....	31
3.7 Висновки до розділу 3 .....	32
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>33</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>35</b>
<b>ДОДАТКИ .....</b>	<b>40</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>41</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
АСА	ацетилсаліцилова кислота
РСМ	парацетамол
IUPAC	Міжнародний союз інструментальної та прикладної хімії
ICH	Міжнародна рада з питань гармонізації
ЦОГ	циклооксигеназа
ЛЗ	лікарський засіб
ТНП	точка нульового перетину
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ДФУ	Державна Фармакопея України
UV	ультрафіолетовий
SD	стандартне відхилення
RSD	середнє відносне відхилення
DL	межа виявлення
QL	межа кількісного визначення
нм	нанометри
мкг	мікрограми

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у комбінованих лікарських засобах є важливою проблемою у сучасній фармації. Комбіновані лікарські засоби що містять у своєму складі кислоту ацетилсаліцилову (ASA) та парацетамол (PCM) широко представлені на ринку безрецептурних лікарських засобів. Вони є одними з найбільш уживаніших лікарських засобів (ЛЗ) серед населення. Вищевказані засоби мають відповідати вимогам якості, серед яких є кількісний склад цих засобів.

Пошук літератури виявив методи одночасного кількісного аналізу ASA та PCM лише із застосуванням вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Хроматографічні методи аналізу є складними в опануванні, вимагають наявності дороговартісного обладнання, має вищі експлуатаційні витрати, часо-затратні.

У зв'язку з вищенаведеними фактами необхідна наявність економічно вигідної методики одночасного визначення цих речовин у суміші. Адже вартість методики стає важливим критерієм для засобів, які аналізуються частіше. Одним із методів інструментального аналізу, який задовольняє цьому критерію є спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (UV-спектрофотометрія). Економічна перевага спектрофотометричних методів зумовлена нижчими цінами на прилади, простотою експлуатації, меншими витратами часу та роботи на виконання аналізу.

Пряма UV-спектрофотометрія не здатна визначити кількість окремого компонента, а лише сумму усіх аналітів матриці. Проте похідна спектрофотометрія дає змогу аналізувати багатоконпонентні суміші. За рахунок того що точка нульового перетину залишається сталою незалежно від кількості однієї з речовин, можна виміряти величину похідної для першої речовини та визначити її кількісний склад.

**Мета дослідження** — розробка і валідація економічно вигідної та простої в опануванні методики одночасного кількісного визначення ASA та PCM у

суміші із використанням спектрофотометрії в ультрафіолетовій області відповідно до вимог настанови ІСН Q2 (R2).

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати наукову літературу;
2. Розробити метод пробопідготовки;
3. Створити алгоритм обробки даних;
4. Експериментально встановити значення таких валідаційних характеристик: лінійність, діапазон застосування, прецизійність (збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність), правильність.

**Предмет дослідження** — експериментальне підтвердження точності та ефективності методики одночасного визначення ASA та PCM за допомогою похідної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області першого порядку.

**Об'єкт дослідження** — модельна суміш стандартів субстанції ASA та PCM. Розчини стандартів ASA та PCM у визначеному діапазоні концентрацій.

**Методи дослідження.** При виконанні роботи були використані такі методи дослідження: теоретичні — бібліографічний пошук, узагальнення, системний підхід; статистичні методи — регресійний аналіз, інструментальні методи аналізу — UV-спектрофотометрія.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження були оприлюднені під час конференції «Весняна наукова сесія 2024» (м. Київ, 22–26 квітня 2024 р.).

**Публікації.** Наукові результати опубліковані у спеціальному випуску Том 145 № 1 2024 науково-практичному виданні «Український науково-медичний молодіжний журнал» (додаток)

**Структура роботи.** Загальна кількість сторінок – 41, кількість розділів – 3, кількість додатків – 1, кількість використаних джерел – 39.

## ДОДАТКИ

Додаток 1. Сертифікат участі в науково-практичній конференції секції хімії ліків та лікарської токсикології.



## SUMMARY

**Rudyk Stanislav**

SIMULTANEOUS DETERMINATION OF ACETYLSALICYLIC ACID AND PARACETAMOL BY FIRST ORDER DERIVATIVE SPECTROSCOPY

**Department of Medicinal Chemistry and Toxicology**

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

**Keywords:** acetylsalicylic acid, paracetamol, first order derivative spectrophotometry

**Introduction.** Acetylsalicylic acid (ASA) and paracetamol (PCM) are widely represented on the market of over-the-counter drugs and are among the most widely used drugs among the population. The literature search revealed primarily HPLC methods of simultaneous quantitative analysis of ASA and PCM mixtures. Due to high cost of operation of chromatographic equipment, it is necessary to develop accurate, simple and economically profitable assay method of ASA and PCM.

**Materials and methods.** Solvent – water R. ASA and PCM CRS. Spectrophotometer – Specord 200 “AnalytikJena”, scanning speed 50 nm/s, step 1 nm, slit width 1 nm, wavelength range was 200–350 nm. Linear response was determined for ASA in concentration range of 5–30 mcg/ml, and 3–15 mcg/ml for PCM, with step 5 mcg/ml for each. Accuracy was determined by recovery method from spiked solutions with known amount of analyte at 80%, 100%, 120% levels.

**Results.** Linearity: correlation coefficient R for ASA — 0,9989 (n=6), PCM — 0,9999 (n=5). Accuracy (n=3): ASA — 97,47%, PCM — 103,54%. Repeatability (n=6): relative standard deviation (RSD) of ASA — 0,46%, PCM — 0,19%. Intra-laboratory precision (RSD) of ASA — 1,54%, PCM — 1,95%. Detection limit of ASA — 1,54 mcg/ml and PCM — 0,22 mcg/ml. Quantification limit of ASA — 4,66 mcg/ml, PCM — 0,66 mcg/ml.

**Conclusions.** Simple, accurate and cheap derivative UV-spectrophotometric method was developed for the simultaneous quantitative determination of PCM and ASA in a mixture. It was validated according to the ICH Q2(R2) validation guideline.