

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Фармацевтичний факультет

Спеціальність – 226 «Фармація, промислова фармація»

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Допущено до захисту
Протокол засідання кафедри
№ _____ від “ _____ ” 2023р.

Завідувачка кафедри
Аналітичної, фізичної та колоїдної
хімії
Кандидат хімічних наук, доцент
Зайцева Г.М.

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**Кількісне визначення ізоніазиду у твердих лікарських формах методом
високоєфективної рідинної хроматографії**

Виконала: студентка 5-го курсу, групи
Ф1А фармацевтичного факультету

Бровко Наталія Вадимівна

Науковий керівник:

Професор кафедри аналітичної,
фізичної та колоїдної хімії, доктор
педагогічних наук,

Рева Тетяна Дмитрівна

Рецензент:

Доцент кафедри ліків та лікарської
токсикології

Головченко Оксана Іванівна

Київ – 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
Розділ 1. Ізоніазид, методи визначення.	8
1.1. Застосування ізоніазиду.	8
1.2. Фізико-хімічні властивості ізоніазиду.	8
1.3. Механізм дії та метаболізм ізоніазиду.	9
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування.	10
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення.	13
1.6. Метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).	14
Розділ 2. Експериментальна частина.	16
2.1. Матеріали та методи.	16
2.1.1. Мета дослідження.	16
2.1.2. Об'єкти дослідження.	16
2.1.3. Посуд та обладнання.	17
2.1.4. Реактиви.	17
2.1.5. Методика та умови хроматографування.	18
2.1.6. Приготування стандартного розчину.	18
2.1.7. Приготування розчину досліджуваного зразка.	18
2.1.8. Розрахунок результатів.	19
2.2. Переваги хроматографа, за допомогою якого було здійснено дослідження.	20

2.3. Пробопідготовка.	21
2.4. Регенерація колонки.	21
2.5. Захист хроматографічної колонки.	22
Розділ 3. Результати та їх обговорення.	23
3.1. Вибір оптимального температурного режиму хроматографічної колонки.	23
3.2. Вибір довжини хвилі детектування.	24
3.3 Градувальна залежність площі піку від концентрації стандартного розчину для подальшого кількісного визначення ізоніазиду у лікарській формі.	24
3.4. Визначення ізоніазиду у твердих лікарських формах.	26
3.5. Проведення часткової валідації методики.	28
3.5.1. Перевірка специфічності методики.	28
3.5.2. Перевірка лінійності методики.	29
3.5.3. Перевірка внутрішньолабораторної прецизійності.	30
3.5.4. Перевірка правильності методики.	31
3.6. Аналіз методик кількісного визначення ізоніазиду.	32
Висновки.	33
Список використаних джерел.	34
Додатки.	37
Анотація (Summary).	42

ВСТУП

Туберкульоз – важка хвороба, яка переслідує людство багато віків, інфекція, яка передається повітряно-пиловими шляхами. За даними ВОЗ у 20 роках нашого століття на цю хворобу страждало майже 11 мільйонів людей і майже 2 мільйони хворих померли[1]. З цією хворобою людство веде сувору боротьбу і 75 мільйонів життів було врятовано[1]. Але, нажаль, за даними МОЗ України, наша держава віднесена до групи країн з одним із найвищих рівнів захворюваності (посідає сьоме місце) в Європейському регіоні.

Поширення туберкульозу виникає завдяки низки соціально-економічних, суспільних та побутових проблем. Серед них занепад сільськогосподарського та промислового виробництва, відсутність нових прогресивних технологій, збіднілість та десоціалізація населення, неконтрольована міграція, алкоголізм, наркоманія, неякісне харчування, криміналізація суспільства, відсутність досконалого соціального захисту тощо. Зрозуміло, що гуманітарна катастрофа, яка стала слідством війни з російською федерацією, тільки загострила проблему[2-3].

Але, однією з причин такого жахливого стану є і неналежне або неправильне використання ліків протитуберкульозного ряду.

Станом на сьогодні епідемію туберкульозу називають триединою, тобто розрізняють три різновиди цієї хвороби. Перший різновид є звичайним, який був до відкриття туберкульозних препаратів і майже 90 відсотків хворих на цю хворобу очікує позитивний прогноз. Другим видом (або другою складовою епідемії) називають епідемію хіміорезистентного туберкульозу, і, нажаль, позитивний прогноз чекає лише на 60 відсотків хворих. Третя складова- туберкульоз ВІЛ -інфікованих та хворих на СНІД. Нажаль, позитивний прогноз невтішний і вилікувати можна лише 40 відсотків людей[2-3].

Лікують туберкульоз базисними препаратами, такими як рифампіцин, піразинамід, етамбутол, стрептоміцин та ізоніазид. Хворі проходять курс, який, як правило, призначається протягом півроку, але слід пам'ятати, що деякі форми цієї хвороби стійкі до певних протитуберкульозних лікарських засобів.

Актуальність: Пошук нових методик кількісного визначення ізоніазиду, який входить до складу протитуберкульозних препаратів.

Мета: розробити методику кількісного визначення ізоніазиду у твердих лікарських формах високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ).

Завдання:

1. Проаналізувати літературні джерела щодо застосування ізоніазиду, фізико-хімічні та фармакологічні властивості, механізм дії та метаболізм ізоніазиду.
2. Проаналізувати методики кількісного визначення ізоніазиду.
3. На основі проведеного бібліосемантичного дослідження розробити методику кількісного визначення ізоніазиду у твердих лікарських формах високоефективною рідинною хроматографією.
4. Провести часткову часткову валідацію методики кількісного визначення ізоніазиду.

Методи дослідження: Бібліосемантичний, високоефективна рідинна хроматографія.

Новизна та значення отриманих результатів: розробити чутливу, альтернативну, сучасну методику кількісного визначення ізоніазиду у таблетках.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету, 19-20.12.2023.

Структура роботи. Робота представлена на 43 сторінках, додатків -4, рисунків- 4, таблиць- 2.

Анотація (Summary)

According to the Ministry of Health of Ukraine, our state belongs to the group of countries with the highest incidence of tuberculosis in Europe. The spread of this infectious disease is due to a number of social, economic, household problems and problems in society. One of the basic drugs in the treatment of tuberculosis is isoniazid, but the concentration of this active substance in the medicinal form must be controlled.

The aim of the study. The purpose of our work was to develop and test the determination of the concentration of isoniazid in tablets by a modern express method of high-performance liquid chromatography (HPLC). The objects of the study were solid dosage forms, which include isoniazid (sample 1 – 200 mg, sample 300 mg). Sample preparation for HPLC was standard, extraction of the active substance was carried out with ethyl acetate.

The results. As a result of the work, chromatographic conditions for the quantitative determination of isoniazid in the analyzed samples (1 and 2) were developed, namely: mobile phase acetonitrile-water (60:40), thermostat temperature 350C, injector loop volume 20 μ l, detector wavelength 210 nm, pressure 140 Bar, retention time 8 min. Quantitative determination of the analyzed substance was carried out using the method of the calibration graph.

Conclusions. On the basis of experimental data, an alternative technique for the quantitative determination of isoniazid in solid dosage forms by the HPLC method was modeled, and a partial validation of the technique was carried out.