

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О.
БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Кількісне визначення ципрофлоксацину у твердих лікарських формах методом високоефективної рідинної хроматографії»

Виконала: здобувач вищої освіти 5-го курсу, групи Ф1А напрямку підготовка 226 Фармація, промислова фармація

Годун Ольга Василівна

Керівник: Професорка кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, доктор педагогічних наук, Рева Тетяна Дмитрівна

Рецензент: завідувачка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, д.м.н., професорка

Ніженковська Ірина Володимирівна

Київ – 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Ципрофлоксацин, методи визначення.	7
1.1. Застосування ципрофлоксацину.	7
1.2. Фізико-хімічні властивості ципрофлоксацину.	7
1.3. Механізм та метаболізм ципрофлоксацину.	8
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування.	8
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення.	11
1.6. Метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).	12
Розділ 2. Експериментальна частина.	14
2.1. Матеріали та методи.	14
2.1.1. Мета дослідження.	14
2.1.2. Об'єкти дослідження.	14
2.1.3. Посуд та обладнання.	16
2.1.4. Реактиви.	16
2.1.5. Методика та умови хроматографічного визначення.	17
2.1.6. Приготування стандартного розчину.	17
2.1.7. Приготування досліджуваного розчину.	17

2.1.8.	Кількісне визначення.	17
2.2.	Пробопідготовка.	18
	Розділ 3. Результати та обговорення.	19
3.1.	Вибір оптимального температурного режиму хроматографічної колонки.	19
3.2.	Вибір умов детектування.	20
3.3.	Калібрувальна залежність кількісних характеристик хроматографічного піку від концентрації стандартних розчинів.	20
3.4.	Визначення ципрофлоксацину у ТЛФ.	25
3.5.	Часткова валідація методики.	27
3.5.1.	Специфічність методики.	27
3.5.2.	Перевірка лінійності методики.	27
3.5.3.	Перевірка робастності методики.	27
3.5.4.	Перевірка правильності методики.	29
4.1.	Порівняльний аналіз методик кількісного визначення ципрофлоксацину (ципрофлоксацину гідрохлориду).	29
	Висновки.	30
	Список використаних джерел.	31
	Додатки.	34
	Анотація (Summary).	

ВСТУП

Лікарські засоби з групи фторхінолонів широко використовуються у медицині та фармації. Це група синтетичних хіміотерапевтичних засобів, які є похідними 4-хінолону і являють собою у положенні 7 хінолінового ядра піперазиновий цикл, а у положенні 6 – атом фтору[1]. Станом на сьогодні синтезовано майже 40 препаратів і класифікація цих сполук розподілена на 4 групи (покоління). До I групи відносяться норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин та ципрофлоксацин[2-6].

Фторхінолони порушують біосинтез ДНК і РНК у топоізомераз і знижують агресивні властивості бактерій (аеробних та анаеробних мікроорганізмів, хламідій, мікоплазм, мікобактерій тощо), гальмують індукцію екзотоксинів і екзоферментів, підвищують чутливість бактерій до фагоцитозу. Фторхінолони проявляють антибактеріальний, імуномодулюючий ефект, є препаратами широкого спектру дії, активні відносно грамнегативних паличок (цитро-, ентеро-, камбілобактерій, сальмонели), усіх видів стафілококів[7-9].

При лікуванні інфекційних захворювань, збудниками яких є грамнегативні або грампозитивні бактерії, часто призначають лікарські засоби, до складу яких входить сполука класу фторхінолонів, наприклад ципрофлоксацин.

Актуальність: Пошук альтернативних методик кількісного визначення сполук класу фторхінолонів.

Мета: розробити методику кількісного визначення ципрофлоксацину у таблетованих формах методом ВЕРХ.

Завдання:

1. Проаналізувати літературні джерела щодо застосування ципрофлоксацину, фізико-хімічні та фармакологічні властивості, механізм дії та метаболізм ципрофлоксацину.
2. Проаналізувати ідентифікацію та методики кількісного визначення ципрофлоксацину.
3. На основі виконаного бібліосемантичного аналізу розробити альтернативну методику кількісного визначення ципрофлоксацину з твердих лікарських форм методом високоефективної рідинної хроматографії.
4. Провести апробацію та часткову валідацію методики кількісного визначення ципрофлоксацину методом високоефективної рідинної хроматографії.

Методи дослідження: Метод високоефективної рідинної хроматографії, бібліосемантичний.

Новизна та значення отриманих результатів: збільшити чутливість кількісного визначення вмісту ципрофлоксацину у таблетках методом високоефективної рідинної хроматографії.

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 41 сторинці, додатків -3, рисунків- 7.

Анотація (Summary)

Introduction. In the treatment of various infectious diseases, doctors often prescribe fluoroquinolone derivatives, such as ciprofloxacin, to patients. According to DFU, ciprofloxacin is quantitatively determined by the method of non-aqueous neutralization with determination of the equivalence point by the potentiometric method. In our opinion, the potentiometric determination method has certain disadvantages, namely: laboriousness of the process, titrant standardization, inert atmosphere, toxicity of the standard. The aim of the study. To develop a methodology for the quantitative determination of ciprofloxacin in tablet forms by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

Research methods. High performance liquid chromatography.

The results. The HPLC method is modern, sensitive, fully automated, easy to use, but always chromatographic analysis is preceded by a certain sample preparation. In our case, the sample preparation was as follows: 1 tablet was ground in a porcelain mortar, the powder was transferred to a 0.5-liter flask, and the suspension was prepared. The prepared mixture was transferred to an extraction flask and the active substance was extracted with ethyl acetate. After that, the extract was dried with anhydrous sodium sulfate for 120 minutes and concentrated on a rotary evaporator.

After the sample preparation procedure, the mobile phase was prepared with methyl alcohol - distilled water (70:30), the flow rate of the mobile phase was 1.5 ml/min. Column temperature 400C, injection 20 µl, pressure 140 Bar. Chromatography procedure was carried out. The concentration of ciprofloxacin in the analyzed samples (according to the instructions for medical use, the content of the active substance ciprofloxacin is 250 mg) was established using a calibration

graph. Standard solutions for building a calibration graph were prepared by diluting a standard pharmacopoeial sample.

The obtained results of the determined content of ciprofloxacin in solid dosage forms (sample 1 and sample 2) were, respectively, 248.86 mg and 249.64 mg.

Conclusions. The proposed alternative method of quantitative determination of ciprofloxacin by HPLC is highly sensitive, modern, fully automated, environmentally friendly and can be used to determine the mass of the active substance ciprofloxacin in solid dosage forms.