

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 флуконазолу у твердих лікарських
формах спектрофотометричним методом»**

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

Руденко Юлія Сергіївна

Керівник:

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

Рева Тетяна Дмитрівна

Рецензент: завідувачка хімії ліків та лікарської
токсикології, д.мед.н., професор

Ніженковська Ірина Володимирівна

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Флуконазол, методи визначення.	7
1.1. Застосування флуконазолу.	7
1.2. Фізико-хімічні властивості флуконазолу.	7
1.3. Механізм дії та метаболізм флуконазолу.	8
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування.	8
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення флуконазолу.	10
1.6. Спектрофотометрія.	10
Розділ 2. Експериментальна частина.	12
2.1. Матеріали та методи.	12
2.1.1. Мета дослідження.	12
2.1.2. Об'єкти дослідження.	12
2.1.3. Посуд та обладнання.	13
2.1.4. Реактиви.	14
2.1.5. Приготування розчинів.	14
2.1.5.1. Приготування розчину досліджуваного зразка.	14
2.1.5.2. Приготування 4% розчину барвника бромтимолового синього (ББТС).	14
2.1.5.3. Приготування стандартного розчину флуконазолу та серії стандартних розчинів.	15
2.1.6. Методика та умови спектрофотометричного визначення.	16
Розділ 3. Результати та їх обговорення.	17
3.1. Вплив температури.	17
3.2. Визначення оптимальної довжини хвилі спектрофотометричного поглинання (побудова спектру	17

поглинання).	
3.3. Побудова калібрувальної залежності оптичної густини А від концентрації флуконазолу та визначення лінійності.	19
3.4. Визначення флуконазолу у твердих лікарських формах та оцінювання валідаційних характеристик.	21
3.4.1. Специфічність методики.	21
3.4.2. Прецизійність методики.	23
3.4.3.Робасність методики.	23
3.4.4. Правильність методики.	25
3.5. Порівняльний аналіз методик кількісного визначення флуконазолу.	26
Висновки.	27
Список використаних джерел.	28
Додатки.	30
Анотація (Summary).	

ВСТУП

Тверді та м'які лікарські форми (ТЛФ, МЛФ), які мають у своєму хімічному складі тріазольний цикл, активно розповсюджені у медичній та фармацевтичній практиці завдяки проявам противірусного, ранозагоючого та протигрибкового ефектам [1].

Флуконазол відноситься до групи протимікозних (протигрибкових) препаратів, який призначається лікарем при системних мікозах та кандидомікозах. На жаль, мікоз є широко розповсюдженим захворюванням і за даними світових експертів [1] страждають на це захворювання майже 40 відсотків населення планети.

Причиною виникнення мікозу є контакт шкіри здорової людини зі збудником. Активність впливу збудника мікозу на шкіру є індивідуальним процесом, залежить від певних умов та чинників, наприклад, ступеня пошкодження поверхневого шару шкіри (епідермісу), імунітету людини, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту тощо. Після потрапляння спорів грибів у сприятливе середовище починається процес розмноження. На інкубаційний період впливає природа збудника, температура, ступінь вологості, локалізація тощо.

За міжнародною класифікацією розрізняють мікози двох груп: системні та поверхневі. Флуконазол призначають для лікування мікозів як першої так і другої групи.

Актуальність: Пошук нових методик кількісного визначення флуконазолу у твердих лікарських формах.

Мета: Розробити методику кількісного визначення флуконазолу у твердих лікарських формах спектрофотометричним методом.

Завдання:

1. Проаналізувати літературні джерела щодо застосування флуконазолу, фізико-хімічні та фармакологічні властивості, механізм дії та метаболізм флуконазолу.

2. Проаналізувати методики кількісного визначення флуконазолу.

3. На основі проведених досліджень розробити методику кількісного визначення флуконазолу у твердих лікарських формах спектрофотометричним методом.

4. Провести часткову валідацію методики кількісного визначення флуконазолу спектрофотометричним методом.

Методи дослідження: спектрофотометрія як метод для кількісного визначення діючої речовини у ТЛФ.

Новизна та значення одержаних результатів: полягає у розробці нової сучасної альтернативної методики кількісного визначення флуконазолу у твердих лікарських формах.

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 42 сторінках, додатків -4, рисунків- 3, таблиць- 8.

Анотація (Summary).

Fluconazole is a synthetic drug, a derivative of triazole, which is used in the treatment and prevention of various candidiasis.

According to the DFU and the European Pharmacopoeia, fluconazole is quantitatively determined by titration with perchloric acid in a non-aqueous medium. In addition to the titrimetric method of determination, other methods can be found in the literature, but they are not multiquantitative. We share the point of view of our colleagues that spectrophotometry is one of the most optimal methods for the determination of fluconazole in terms of cost, accuracy and speed.

The aim of the study. Develop and test quantitative spectrophotometric determination of fluconazole on solid dosage forms (capsules).

The results. To develop and test the technique, we used medicinal products in the form of capsules, the active substance of which is 100 mg of fluconazole (sample 1 and sample 2). Analyzed solutions were prepared as indicated below:

The capsule was opened and the contents were transferred to a 10 ml test tube. First, it was dissolved in 5 ml of chloroform, then it was brought up to 10 ml with a solvent. The concentration of the active substance was 10 mg/ml. Solutions of more diluted concentrations were prepared according to standard well-known dilution techniques.

Diluted standard solutions prepared from the standard pharmacopoeia were used to construct a calibration schedule (checking the linearity of the technique, determining the stability of solutions over time, etc.):

100 mg of DFU Fluconazole was weighed on an analytical balance and dissolved in 10 ml of chloroform.

Methodology of spectrophotometric determination. Optical density was measured on a Jenway 6305 spectrophotometer at a wavelength of 420 nm, bromothymol blue was chosen as a photometric reagent, and chloroform was used as a solvent.

The results of quantitative determination of fluconazole in medicinal products (sample 1 and sample 2) correlate with its content indicated in the instructions for medical use of these drugs.

Conclusions. As a result of the experimental studies, a method for the quantitative determination of fluconazole in solid dosage forms was developed and a partial validation of the method was carried out.