

Міністерство освіти і науки України
Херсонський державний університет

**ЙОДХЛОРОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЯК ЕКСПРЕС-МЕТОД
ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ СТАБІЛЬНОСТІ АКТИВНИХ
ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА УМОВ
ПОРУШЕННЯ ЛОГІСТИКИ ТА ЗБЕРІГАННЯ ВІДПОВІДНО ДО
ВИМОГ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ**

Кваліфікаційна робота (проект)
на здобуття ступеня вищої освіти бакалавр

Виконала: студентка денної форми навчання
Спеціальності: 102 Хімія
Логвинова Анастасія Юріївна

Керівник: к.б.н., доцентка Пилипчук Л.Л.

Рецензент: Безпальченко В.М.,
кандидатка хімічних наук, доцентка кафедри
хімічних технологій, експертизи та безпеки
харчових продуктів Херсонського національного
технічного університету

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ	
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	7
1.1. Сучасні вимоги до якості лікарських препаратів	7
1.2. Вплив умов логістики та зберігання на стабільність активних фармакологічних інгредієнтів.....	11
1.3. Методи фармацевтичного аналізу активних речовин	14
РОЗДІЛ 2. ЙОДХЛОРОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЯК ЕКСПРЕС- МЕТОД КОНТРОЛЮ	24
2.1. Обґрунтування вибору методу експрес-аналізу	24
2.2. обґрунтування вибору методу дослідження: йодхлорометричні та йодометричні методи	26
2.3. Йодхлорометричний аналіз як експрес-метод контролю	29
2.4. Ефективність йодхлорометрії як експрес-методу.....	32
2.5. Фармацевтичні препарати, що визначаються йодхлорометричним методом	34
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41

ВСТУП

Актуальність теми. В умовах порушення логістичних ланцюгів постачання лікарських засобів, зумовлених воєнними, економічними та кризовими факторами, особливої значущості набуває проблема збереження якості та стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів. Недотримання умов транспортування і зберігання (температурного режиму, вологості, впливу світла) може призводити до деградації діючих речовин, зміни їх фармакологічної активності та безпечності.

Аналіз, ідентифікація та кількісне визначення лікарських речовин мають ключове значення для безпечності лікарських засобів. Основною метою аналізу є встановлення вмісту діючих компонентів у препаратах, виявлення їх складу та визначення кількісних співвідношень між окремими інгредієнтами.

Під час проведення досліджень необхідно суворо дотримуватися вимог Державної фармакопеї України, оскільки на чутливість аналітичних реакцій істотно впливають такі чинники, як концентрація та рН розчину, температура, тривалість перебігу реакцій, наявність супутніх речовин і послідовність введення реагентів [1].

Згідно з вимогами European Pharmacopoeia, контроль якості лікарських засобів повинен забезпечувати їх ідентичність, чистоту та стабільність протягом усього терміну придатності [2, 3]. Однак класичні аналітичні методи (ВЕРХ, спектроскопія) часто потребують дорогого обладнання, тривалого часу аналізу та лабораторних умов, що обмежує їх використання в польових або кризових ситуаціях.

У зв'язку з цим актуальним є впровадження швидких, доступних та надійних методів контролю якості лікарських препаратів. Йодхлорометричний аналіз як різновид окисно-відновного титрування вирізняється високою чутливістю, селективністю та можливістю застосування в умовах обмежених лабораторних ресурсів. Його використання як експрес-методу дозволяє оперативно здійснювати ідентифікацію та оцінку стабільності активних

речовин відповідно до вимог Державної фармакопеї України та European Pharmacopoeia, що визначає сучасні стандарти якості лікарських засобів [1, 2].

Загальні реакції на справжність, описані у фармакопеї, класифікують за природою функціональних груп, що визначаються, на три основні категорії: реакції виявлення катіонів, аніонів і органічних функціональних груп. При цьому переважну частину становлять саме реакції ідентифікації неорганічних йонів – катіонів та аніонів [4].

Фармацевтичний аналіз характеризується специфічною структурою і передбачає три обов'язкові етапи: підтвердження тотожності лікарського засобу, оцінку його доброякісності та кількісне визначення активних речовин. Водночас Державна фармакопея України встановлює жорсткі вимоги до точності, специфічності та чутливості аналітичних методик. Об'єднуючи підходи та закономірності різних наук, фармацевтична хімія забезпечує контроль якості лікарських засобів і, відповідно, сприяє збереженню здоров'я населення.

До лікарських засобів висуваються підвищені вимоги, адже вони мають забезпечувати як ефективність терапії, так і безпеку застосування. У зв'язку з цим одним із провідних завдань сучасної науки є розроблення та вдосконалення методів контролю якості препаратів.

У цьому контексті йодхлорометричний аналіз виступає як перспективний експрес-метод, що дозволяє швидко оцінити наявність та стабільність речовин, здатних до окисно-відновних перетворень (зокрема фенольних, ароматичних амінів, вітамінів, деяких антиоксидантів). Метод характеризується простотою виконання, доступністю реактивів і достатньою чутливістю.

Мета роботи: дослідити можливості йодхлорометричного аналізу як експрес-методу ідентифікації та контролю стабільності активних діючих речовин лікарських препаратів за умов порушення логістики та зберігання відповідно до вимог Європейської фармакопеї.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні *завдання*:

1. Проаналізувати наукову та нормативну літературу щодо методів контролю якості лікарських засобів.
2. Охарактеризувати теоретичні основи йодхлорометричного аналізу як методу окисно-відновного титрування.
3. Визначити можливості застосування методу для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів.
4. Проаналізувати вплив порушення умов зберігання (температура, світло, вологість) на стабільність діючих речовин.
5. Оцінити ефективність йодхлорометрії як експрес-методу контролю стабільності лікарських препаратів по вимогам Європейської Фармакопеї щодо якості лікарських засобів.

Об'єкт дослідження: Лікарські препарати, що містять окиснювані активні фармацевтичні інгредієнти (зокрема сполуки з відновними властивостями).

Предмет дослідження: Йодхлорометричний аналіз як метод ідентифікації та контролю стабільності активних діючих речовин у лікарських препаратах за умов порушення логістики і зберігання.

Серед *методів дослідження* теоретичного та практичного рівня, які використано з метою вирішення поставлених завдань та досягнення мети було обрано: аналіз, узагальнення та систематизація наукової і нормативної літератури (зокрема вимоги Європейської Фармакопеї); методи аналізу та узагальнення представлені у вигляді висновків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Кваліфікаційна робота написана у відповідності до науково-дослідної роботи кафедри хімії та фармації Херсонського державного університету за темою: «Аналіз лікарських препаратів та дослідження біологічної активності речовин».

Апробація результатів дослідження. За результатами нашого дослідження сформовано та опубліковано наукову тезу “Йодхлорометричний аналіз як доступний експрес-метод фармацевтичного контролю”. Результати

дослідження представлені на Всеукраїнської науково-практичної конференції «Стан і перспективи розвитку хімічної, харчової та парфумернокосметичної галузей промисловості», (29 травня 2026 року, Херсонський національний технічний університет).

Структура роботи: Кваліфікаційна робота складається з вступної частини, двох розділів, висновків та списку використаних джерел. Перший розділ висвітлює сучасні вимоги до якості лікарських препаратів та вплив порушення зберігання на їхню якість. Другий розділ розкриває можливості застосовувати йодхлорметричний аналіз як експрес-метод контролю. Загальний обсяг роботи становить 44 сторінок, з них 40 сторінок основного тексту. Робота містить 6 таблиць.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1. Сучасні вимоги до якості лікарських препаратів

Фармацевтична якість має вирішальне значення для забезпечення безпеки лікарських засобів, що продаються. Якість повинна визначатися не лише шляхом тестування продукту; вона також має бути включена у виробничий процес і має бути розроблена таким чином, щоб це було як технологічно, так і економічно доцільно. Визначаючи специфікації для фармацевтичних речовин, готової продукції та допоміжних речовин, фармакопеї відіграють вирішальну роль у забезпеченні якості лікарських засобів. Щоб забезпечити кінцевого споживача безпечними та якісними лікарськими засобами, вкрай важливо прийняти та впровадити на практиці фармакопейні стандарти та пов'язані з ними еталонні стандарти. Еталонні стандарти мають вирішальне значення для встановлення якості лікарських засобів. Еталонні стандарти в основному класифікуються як первинні та вторинні стандарти. Обрана фармацевтична речовина повинна мати чистоту щонайменше 99,5% і повинна бути охарактеризована за допомогою різноманітних аналітичних методів, щоб служити еталонним стандартом [5].

Світовий ринок переповнений різноманітними біологічними препаратами, терапевтичними засобами та вакцинами. Виробниче підприємство, яке займається виробництвом цих медичних виробів, повинно відповідати національним або міжнародним специфікаціям на продукт. Продукт, який не відповідає своїм специфікаціям, вважається «таким, що не відповідає специфікаціям» або «таким, що не є стандартною якістю». Використовуючи методи контролю якості, виробник може визначити, чи є продукт «стандартної якості» чи «такого, що не є стандартною якістю». Регулюючий орган країни походження також відповідає за забезпечення дотримання встановлених процедур контролю якості на виробничому

майданчику. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 10% медичних виробів у світі можуть бути неякісними або фальсифікованими. Такі неякісні, підроблені, фальсифіковані або неправильно марковані медичні вироби щорічно спричиняють до 100 000 смертей у всьому світі. Лабораторії з перевірки якості прагнуть виключити з ринку такі неякісні або фальсифіковані медичні вироби для захисту здоров'я населення. Такі регуляторні лабораторії гарантують, що предмети, що містяться у флаконах або упаковках, є безпечними та справжніми, як описано на їхніх етикетках. Більше таких лабораторій слід залучати до перехресної перевірки ефективності комерційно доступних біологічних або біофармацевтичних препаратів, які схвалюються лише після ретельних перевірок на місці та розгляду досьє. [5, 6].

Біологічні препарати включають медичні продукти, виготовлені з живих джерел, таких як люди, тварини, рослини та мікроорганізми. Контроль якості лікарських препаратів підтверджує, що низькоякісні продукти не поширюються серед громадян країни. Покращення якості є однією з центральних проблем у більшості країн. Це допомагає розвивати систему охорони здоров'я та надання послуг. У всіх країнах існують проблеми щодо залучення, справедливості, захисту та участі пацієнтів, а також щодо вдосконалення експертизи, технологій та торгових марок ліків у межах доступних ресурсів. [5, 6].

Регуляторні органи, що займаються контролем якості, захищають клієнтів від дефектних лікарських препаратів в результаті низькоякісних виробничих процесів та запобігають втраті репутації промислових організацій. Ці агентства існують на міжнародному та національному рівнях для забезпечення якості фармацевтичних продуктів. Основні завдання регуляторних органів та організацій у світі включають забезпечення безпеки, якості та ефективності лікарських препаратів, гармонізацію уповноважених процедур, пов'язаних з розробкою лікарських препаратів, інспектування та підтвердження дотримання правових зобов'язань. Регуляторні органи відіграють важливу роль у підтвердженні та вдосконаленні застосування

регуляторних актів у нерегуляторних частинах світу для добробуту людей, які там проживають. [5].

«Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій», а саме ISO/IEC 17025, був розроблений ISO (Міжнародною організацією зі стандартизації) спеціально для випробувальних та калібрувальних лабораторій, допомагаючи їм отримати акредитацію. Це можна просто визначити як офіційне визнання, авторизацію та реєстрацію лабораторії, що демонструє здатність, компетентність та довіру до виконання завдань, які вона має намір виконувати. Надійна система управління якістю, постійне вдосконалення, кращий контроль лабораторних операцій, гарантія точних та надійних результатів і більша довіра клієнтів – це деякі з переваг акредитації фармацевтичних лабораторій. [2, 3, 5].

Надійна система управління якістю лікарських препаратів включає методи швидкої та точної оцінки хімічної стабільності фармацевтичних лікарських форм з урахуванням основних механізмів деградації, які зазвичай спостерігаються у фармацевтичній розробці. [7]

Контроль якості лікарських препаратів є надзвичайно важливим, оскільки він забезпечує безпеку людей. Розробка альтернативних тестів для тестування на тваринах набирає обертів у сфері контролю якості та випуску препаратів. Крім того, аналітичні методи вдосконалюються, і їх застосування досліджується в польових умовах. Підхід, заснований на узгодженості, може бути застосований як стратегія оцінки якості біологічних препаратів шляхом впровадження заміни, вдосконалення та скорочення (3R) у конкретних тестах на тваринах. Регуляторним органам необхідно проводити спеціальні тести, щоб гарантувати безпеку, чистоту, ефективність та ідентифікацію біологічних препаратів. Для вирішення поширених парадигм на тваринах у цьому секторі необхідно міцно вкорінити та встановити окрему перспективу. Найсучасніші та нові методи повинні бути доступні якомога більшій кількості регіонів та країн, щоб вони не залишалися винятковими для кількох. Лише завдяки відкриттям

співпраці всіх зацікавлених сторін можна реалізувати ці зусилля, що є важливішим. [5].

Належна виробнича практика (GMP) є невід'ємною частиною забезпечення якості, що включає набір правил, інструкцій та норм, що гарантують, що будь-який продукт, включаючи лікарські засоби, пристрої, діагностику *in vivo* або *in vitro*, або харчові продукти, виробляється відповідно та за контрольованими стандартами якості для їх використання згідно з реєстраційним посвідченням. На національному та міжнародному рівнях існування таких норм зобов'язує кожену державну та приватну організацію, установу та інші промислові підприємства покладатися на стандартизацію виробництва високоякісної продукції. Такі правила та відповідальність кожного основного елемента GMP необхідні для контрольованості та безпеки лікарських препаратів. [5].

Великі, складні, гетерогенні молекули зі структурою вищого порядку складають більшість біохімічних фармацевтичних препаратів. Вони створюються за допомогою багатоетапного процесу в живих клітинах. Аналіз зразків, взятих у певний час під час виробничого процесу, допоможе контролювати та контролювати процес, забезпечуючи безпеку, якість та ефективність продукту. Наразі значну частку всього фармацевтичного сектору займають біохімічні препарати. Білки, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, клітини або тканини – або складна комбінація цих елементів – складають більшість біохімічних молекул. Гормони, продукти крові, цитокіни, фактори росту, вакцини, клітинна та генна терапія, рекомбінантні терапевтичні білки, препарати тваринного походження та продукти моноклональних антитіл – це лише кілька прикладів біохімічних фармацевтичних препаратів. З часом біохімічні фармацевтичні препарати, які також називають біотерапевтичними, перетворилися на потужні ліки для лікування поширених та тяжких захворювань, для яких може не бути альтернативної терапії. Передові біохімічні фармацевтичні препарати, що пропонують індивідуалізоване та

цілеспрямоване лікування деяких невиліковних захворювань, включають клітинне та генне лікування. [5, 8].

1.2. Вплив умов логістики та зберігання на стабільність активних фармакологічних інгредієнтів

У розробці фармацевтичних лікарських форм однією з постійних проблем є забезпечення прийнятної стабільності. Хоча класично стабільність стосується здатності протистояти втратам хімічної речовини внаслідок розкладання, у фармацевтичному світі термін «стабільність» частіше стосується часу зберігання, дозволеного до того, як будь-який продукт розпаду в лікарській формі досягне достатнього рівня, щоб становити ризик для пацієнта. На основі цього часу визначається термін придатності (термін придатності) продукту. Допустимий рівень будь-якої домішки залежатиме від дози та ймовірності токсичності; однак для більшості препаратів допустимі рівні окремої домішки, допустимі без явних токсикологічних клінічних випробувань, зазвичай значно менші за 1% від кількості препарату. Міжнародна рада з гармонізації (ICH) визначає кількість домішок, що можуть утворюватися під час зберігання продукту [6, 7].

Дозволені кількості базуються на загальній добовій нормі споживання препарату. Дозволена кількість домішки описується як поріг звітності, ідентифікації або кваліфікаційний поріг. Поріг звітності визначається як рівень, про який необхідно повідомити регуляторні органи, щоб попередити їх про наявність домішки. Поріг ідентифікації визначається як рівень, який вимагає хімічної ідентифікації речовини. Нарешті, кваліфікаційний поріг – це рівень, який необхідно перевірити в токсикологічних дослідженнях для забезпечення безпеки сполуки. Він визначається як відсоток від загальної добової норми споживання препарату або абсолютна масова кількість, залежно від того, що нижче [7].

Одним із наслідків є використання методів утворення продукту, а не втрати препарату, для визначення стабільності є те, що точність вимірювань за

своєю суттю вища. Це пов'язано з тим, що зазвичай важче виявити невелику зміну у великому числі, ніж таку ж абсолютну зміну у малому числі, оскільки відносна зміна значень набагато більша в останньому випадку. Наприклад, для продукту, що утворився під час дослідження деградації, збільшення рівня матеріалу з 0,05 до 0,50% становить 1000%, тоді як зменшення початкової кількості препарату на ту саму кількість, тобто зі 100,00 до 99,50%, становить лише 0,5% [7].

Поява більш чутливих аналітичних методів у фармацевтичній розробці призвела до супутнього зниження допустимих рівнів домішок та продуктів розпаду в лікарських формах. Під час розробки фармацевтичного продукту швидкість виходу на ринок має великий вплив на його прибутковість. Утворення продукту розпаду на рівнях значно нижчих за 1% від препарату протягом очікуваного терміну придатності (зазвичай від двох до трьох років) може призвести до значних затримок у впровадженні продукту, особливо якщо така нестабільність виявляється на пізніх стадіях процесу розробки. Після початку клінічних випробувань зміна рецептури може вимагати додаткових клінічних випробувань для забезпечення біоеквівалентності рецептур. Отже, існує сильний стимул прогнозувати будь-яку нестабільність у фармацевтичних рецептурах якомога раніше в процесі розробки, що дозволить застосовувати засоби для усунення несправностей. Важливо, щоб такі методи були достатньо ефективними для прогнозування навіть повільних темпів утворення продуктів розпаду, але залишалися достатньо точними, щоб вирішувати відповідні проблеми розпаду [7].

Сучасна розробка лікарських форм та визначення терміну придатності частіше стосуються утворення специфічних продуктів розкладу [8, 9]. Хоча фундаментальна наука, що лежить в основі сучасної методології, суттєво не змінилася, методи, доступні для прогнозування стабільності, з роками розвивалися.

Швидке та точне прогнозування стабільності є важливим для розробки фармацевтичних препаратів. Зазвичай використовувані методи прогнозування

стабільності включають моніторинг втрати вихідної речовини за передбачуваних умов зберігання або визначення початкової швидкості продуктів розпаду за прискорених умов. Моніторинг втрати вихідної речовини за передбачуваних умов зберігання не забезпечує швидкої та точної оцінки стабільності, оскільки часто втрата $<0,5\%$ препарату – це все, що можна спостерігати за реалістичні часові рамки, тоді як метод прискореної початкової швидкості в поєднанні з екстраполяцією констант швидкості за допомогою рівнянь Арреніуса або Ейрінга часто вносить великі похибки в прогнозування терміну придатності [8, 9].

Під час оцінки стабільності лікарських засобів використання кількох методів може допомогти визначити механізм деградації. Вивчення механізму деградації, у свою чергу, може бути корисним при розробці методів стабілізації або, потенційно, при переробці активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ).

Різні варіанти прискореного дослідження утворення продуктів внаслідок хімічної деградації ліків. Ці варіанти не обов'язково збігаються з тими, що використовуються для регуляторних випробувань для встановлення терміну придатності. Отримання ранньої оцінки стабільності допоможе вжити коригувальних заходів для швидкої розробки прототипу комерційної лікарської форми. Основні механізми деградації, поширені з активними фармацевтичними інгредієнтами, типи прискореного старіння, що може відбуватись, часто залежить від конкретної лікарської форми, в літературі також розглядаються фотостабільність та оцінка стабільності в упакованих продуктах [8, 10].

Підхід QbD (Quality bdesign – аналіз якості) – це цілісна, систематична, заснована на знаннях та ризиках методологія фармацевтичної розробки, яка є проактивною та зосереджена на ґрунтовному попередньому проектуванні [10]. Він являє собою основний напрямок розробки фармацевтичних технологічних рецептур сучасного часу [9, 10].

Управління ризиками якості – це систематичний процес оцінки, контролю, комунікації та аналізу ризиків для якості лікарського засобу

(лікарського засобу) протягом усього його життєвого циклу [11-15]. Ключові етапи процесу включають оцінку ризиків (ідентифікацію, аналіз та оцінку), контроль ризиків (зменшення або прийняття) та комунікацію ризиків. Після того, як ризики визначено, охарактеризовано їхній вплив та прийнято рішення щодо того, які ризики необхідно зменшити або усунути.

1.3. Методи фармацевтичного аналізу активних речовин

1.3.1. Кількісне визначення лікарських засобів

Кількісний аналіз в фармацевтичному аналізі проводять після підтвердження справжності лікарського засобу, а також для оцінки кількості домішок [2].

Методи кількісного визначення в фармацевтичному аналізі поділяють на:

- хімічні;
- фізичні;
- фізико-хімічні;
- біологічні [3, 4].

Хімічні методи

Хімічні методи залишаються базовими у фармацевтичному аналізі завдяки їх високій точності та відтворюваності [1-3].

До них належать:

- гравіметричний;
- титрометричний;
- газометричний;
- елементний аналіз [3, 16].

Гравіметричний метод базується на визначенні маси речовини у вигляді малорозчинної сполуки та характеризується високою точністю [4, 17].

Титрометричний метод є одним із найпоширеніших. Його застосування забезпечує швидке та точне визначення вмісту лікарських речовин [3, 18, 19].

До титрометричних методів належать кислотно-основне, окисно-відновне, осаджувальне титрування, а також комплексонометрія [19].

Особливе значення має титрування в неводних середовищах, що дозволяє визначати слабкі електроліти та аналізувати складні суміші [20].

Сучасні підходи та валідація методів

У сучасному фармацевтичному аналізі важливу роль відіграють інструментальні методи, зокрема ВЕРХ та ВЕРХ-МС, які забезпечують високу чутливість і селективність [11, 20].

Аналітичні методики повинні проходити валідацію відповідно до міжнародних вимог, що регламентуються рекомендаціями ІСН [15, 16]. Це гарантує точність, правильність і відтворюваність результатів аналізу [16, 17].

1.3.2. Хімічні методи фармацевтичного аналізу

Хімічні методи встановлення справжності лікарських засобів ґрунтуються на їх ідентифікації за допомогою характерних хімічних реакцій, які дозволяють виявити аніони, катіони та функціональні групи. У фармацевтичному аналізі поряд із класичними підходами широко застосовуються сучасні аналітичні методи, що підвищують точність і надійність результатів [1, 2, 21].

Для неорганічних речовин визначають катіонний і аніонний склад, тоді як органічні сполуки ідентифікують за функціональними групами, наявними в їх структурі. Одна лікарська речовина може містити кілька функціональних груп і, відповідно, проявляти декілька характерних реакцій [3, 10].

У фармакопейному аналізі використовують:

- загальні реакції, притаманні певному класу або групі сполук;
- специфічні реакції, що дозволяють ідентифікувати конкретну лікарську речовину серед подібних [2].

Специфічність реакцій визначається можливістю виявлення окремих йонів у присутності інших. однак таких реакцій небагато, тому частіше застосовують селективні реакції, які забезпечують утворення різних за властивостями продуктів взаємодії з кількома йонами або функціональними групами [20, 22]. Для ідентифікації використовують реакції осадження,

нейтралізації, окисно-відновні процеси, термічний розклад, а також зміну забарвлення полум'я.

Аналітичні можливості методів оцінюють за такими показниками:

- межа виявлення – мінімальна кількість речовини, яку можна визначити в розчині;
- граничне розведення – найменша концентрація, за якої речовина ще виявляється [1, 9].

Виконання аналізу повинно відповідати вимогам фармакопей та міжнародних рекомендацій, оскільки на результати впливають рН, температура, концентрація, тривалість реакції та наявність домішок [2, 15].

Ідентифікація неорганічних сполук

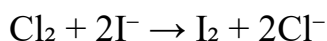
Загальні реакції на справжність поділяють на реакції на катіони, аніони та функціональні групи. Найбільш поширеними є реакції виявлення катіонів і аніонів [19, 23].

Деякі аніони (ацетати, тартрати, цитрати) визначають не лише йонними, а й специфічними реакціями, що не пов'язані безпосередньо з їх йонною будовою [15]. Загальні реакції дозволяють ідентифікувати значну кількість йонів, що широко використовується у фармацевтичній практиці [1].

Важливу роль відіграють реакції осадження. Наприклад, галогеніди визначають за допомогою нітрату срібла:



Окисно-відновні реакції використовують для виявлення йодидів:



Виділений йод підтверджують йодкрохмальною реакцією. Подібні підходи описані як у класичних, так і сучасних аналітичних джерелах [19, 20].

Додатково застосовують методи, що базуються на зміні забарвлення полум'я або термічному розкладі речовин [3].

Ідентифікація органічних лікарських речовин

Реакції ідентифікації органічних сполук поділяють на:

1. загальні реакції;

2. реакції утворення солей і комплексів;
3. реакції ідентифікації органічних основ [6].

Значна частина таких методів базується на утворенні інтенсивно забарвлених комплексних сполук, що широко використовується у фармацевтичному аналізі [6, 11].

Сучасні підходи доповнюють ці методи застосуванням інструментальних технологій, таких як ВЕРХ, що значно підвищує селективність і чутливість аналізу [11, 12].

Визначення хімічних констант

Для оцінки якості жирів, масел і восків використовують кислотне число, число омилення, ефірне число та йодне число [8].

Йодне число характеризує ступінь ненасиченості речовини та визначається кількістю йоду, що приєднується до 100 г зразка [8].

1.3.3. Фізичні методи аналізу лікарських засобів

Фізичні методи кількісного аналізу ґрунтуються на вимірюванні фізичних властивостей речовин без їх хімічного перетворення. Вони широко застосовуються у фармацевтичному аналізі завдяки високій швидкості, можливості автоматизації та мінімальному впливу аналітика на результат дослідження [9, 10].

До основних фізичних методів належать [24]:

1. Оптичні методи

Вони базуються на взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

Рефрактометрія – визначення показника заломлення світла. Використовується для контролю чистоти рідин, визначення концентрації розчинів (глюкози, спиртів, олій).

Поляриметрія – вимірювання кута обертання площини поляризованого світла. Застосовується для аналізу оптично активних сполук (цукрів, алкалоїдів).

Спектрофотометрія (УФ- та видима область) – визначення концентрації речовин за поглинанням світла. Є одним із найпоширеніших методів у фармацевтичному контролі якості [24].

2. Люмінесцентні методи

Ґрунтуються на здатності речовин випромінювати світло після збудження. Вони характеризуються високою чутливістю та застосовуються для визначення мікрокількостей лікарських речовин і домішок [25].

3. Електричні та електрофізичні методи

До них належать вимірювання електропровідності, діелектричної проникності, електрорушійної сили. Вони використовуються для контролю ступеня іонізації та чистоти фармацевтичних розчинів.

1.3.4. Фізико-хімічні методи аналізу

Фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів є важливою складовою сучасної фармацевтичної аналітичної хімії. Фізико-хімічні методи базуються на поєднанні хімічних процесів із вимірюванням фізичних властивостей системи, що дозволяє отримувати точні, відтворювані та селективні результати. Вони є основою сучасного фармацевтичного аналізу завдяки високій селективності, чутливості та можливості аналізу складних сумішей без попереднього розділення [22].

На відміну від класичних хімічних методів, фізико-хімічні підходи забезпечують можливість аналізу складних багатокомпонентних сумішей без попереднього їх розділення. Це значно підвищує ефективність контролю якості лікарських засобів і відповідає вимогам сучасних фармакопей та міжнародних стандартів (ICH, GMP) [15, 16].

Хроматографічні методи

Хроматографія є одним із ключових фізико-хімічних методів у фармацевтичному аналізі, що базується на розподілі компонентів між рухомою та нерухомою фазами.

Основні види хроматографії

Рідинна хроматографія високого тиску (ВЕРХ, HPLC) – дозволяє розділяти, ідентифікувати та кількісно визначати компоненти складних сумішей.

Газова хроматографія (ГХ) – застосовується для летких і термостійких сполук.

Тонкошарова хроматографія (ТШХ) – використовується для якісного аналізу та контролю чистоти [11, 12].

Сучасні підходи включають поєднання хроматографії з мас-спектрометрією (LC-MS), що значно підвищує точність і дозволяє ідентифікувати слідові кількості речовин [11, 20].

Електрохімічні методи

Електрохімічні методи базуються на вимірюванні електричних параметрів системи, що змінюються внаслідок хімічних процесів.

Потенціометрія – визначення концентрації за електродним потенціалом (рН-метрія, іон-селективні електроди).

Кондуктометрія – вимірювання електропровідності розчинів.

Вольтамперометрія – аналіз окисно-відновних процесів на електродах.

Ці методи широко застосовуються для визначення кислотності, іонного складу, вмісту діючих речовин та концентрації активних речовин у лікарських формах [7, 9].

Спектральні методи

Спектральні методи базуються на взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною, що дозволяє отримувати інформацію про її склад і структуру.

До основних належать:

УФ-видима спектрофотометрія – кількісне визначення речовин за поглинанням світла;

ІЧ-спектроскопія (FT-IR) – ідентифікація функціональних груп;

Атомно-абсорбційна спектроскопія (AAS) – визначення елементного складу;

ЯМР-спектроскопія (NMR) – структурний аналіз органічних сполук [9, 20].

Вони дозволяють не лише кількісно визначати речовини, а й встановлювати їх структуру, що є критично важливим для контролю якості лікарських засобів [9, 20].

1.3.5. Порівняльна характеристика методів

Фізичні методи характеризуються швидкістю та простотою виконання, однак часто мають нижчу селективність. Фізико-хімічні методи, навпаки, забезпечують високу точність, можливість аналізу складних сумішей і широко застосовуються у сучасному фармацевтичному контролі якості [10, 25].

Особливо важливим є поєднання класичних хімічних методів із сучасними інструментальними технологіями, що відповідає вимогам міжнародних стандартів (ICH, GMP) [15, 16]. Порівняльна характеристика фізичних та фізико-хімічних методів фармацевтичного аналізу наведена в таблиця 1.1.

Таблиця 1.1

Основні фізичні та фізико-хімічні методи фармацевтичного аналізу

Метод	Принцип	Переваги	Недоліки	Застосування у фармації
Рефрактометрія	Вимірювання показника заломлення світла розчином	Швидкість, простота, не потребує складної підготовки	Низька селективність, вплив температури	Контроль концентрації розчинів, аналіз олій, сиропів
Поляриметрія	Вимірювання обертання площини поляризованого світла	Висока специфічність для оптично активних речовин	Обмежене коло сполук	Аналіз цукрів, алкалоїдів, амінокислот

УФ- спектрофото- метрія	Поглинання світла в УФ/видимій області	Висока чутливість, простота, швидкість	Інтерференція домішок, потреба у калібруванні	Кількісне визначення АФІ (парацетамол, аскорбінова кислота)
ІЧ- спектроскопі- я (FT-IR)	Поглинання ІЧ- випромінюванн- я молекулярними зв'язками	Ідентифікація функціональних груп	Складність інтерпретації спектрів	Ідентифікація органічних сполук, контроль чистоти
Атомно- абсорбційна спектроскопі- я (AAS)	Поглинання світла атомами елементів	Висока чутливість до металів	Аналіз тільки елементів, а не молекул	Визначення мікроелементів у ЛЗ
Потенціометр- ія	Вимірювання електродного потенціалу	Висока точність, можливість автоматизації	Потреба в калібруванні електродів	pH-аналіз, іон- селективні визначення
Кондуктометр- ія	Вимірювання електропровідн- ості розчинів	Простота, швидкість	Низька селективність	Контроль чистоти води, електролітів
ВЕРХ (HPLC)	Розділення речовин у колонці під тиском	Висока селективність і точність	Дороге обладнання, складність методики	Аналіз складних сумішей, контроль якості АФІ
Газова хроматографі- я	Розділення летких компонентів у газовій фазі	Висока роздільна здатність	Лише леткі та термостійкі речовини	Аналіз розчинників, домішок
ТШХ (тонкошарова хроматографі- я)	Розподіл речовин між фазами на пластині	Дешевизна, простота	Низька точність	Якісний аналіз, перевірка чистоти

Таблиця складена автором на основі [25, 26].

Фізико-хімічні методи – це основа сучасного контролю якості лікарських засобів. Їх використання дає можливість забезпечити високу точність аналізу, відтворюваність, а також відповідність сучасним міжнародним стандартам GMP та ICH [6, 16].

Поєднання класичних аналітичних підходів із сучасними інструментальними технологіями є особливо важливим, та дозволяє проводити

комплексний контроль якості на всіх етапах виробництва лікарських засобів. Сучасні тенденції фармацевтичної аналітичної хімії дозволяють поєднати хроматографію з мас-спектрометрією (LC-MS), і таким чином значно підвищити чутливість та визначити слідові кількості речовин [20].

Таблиця 1.2

Порівняння хімічних та інструментальних методів кількісного аналізу лікарських засобів

Критерій	Хімічні методи (титриметрія, гравіметрія)	Інструментальні методи (HPLC, спектрофотометрія, MS тощо)
Принцип	Базуються на стехіометричних хімічних реакціях	Базуються на вимірюванні фізичних/фізико-хімічних сигналів
Точність	Висока (особливо гравіметрія), але залежить від оператора	Дуже висока, мінімальний вплив оператора
Чутливість	Середня	Висока, можливість визначення слідових кількостей
Селективність	Обмежена (можливі побічні реакції)	Висока завдяки розділенню компонентів
Час аналізу	Відносно тривалий	Швидкий або автоматизований
Обладнання	Просте, доступне	Складне, дороге, потребує калібрування
Можливість автоматизації	Обмежена	Висока (особливо HPLC, MS)
Вплив аналітика	Значний	Мінімальний

Основні методи	Титриметрія, гравіметрія, йодометрія, осадження	HPLC, GC, UV-Vis, IR, MS, AAS
Застосування у фармації	Рутинний контроль якості, стандартизація	Глибокий аналіз, контроль домішок, біоаналітика

Таблиця складена автором на основі [24, 25].

Хімічні методи кількісного аналізу залишаються класичною основою фармацевтичного контролю завдяки простоті та високій точності, однак мають обмежену селективність. Інструментальні методи, навпаки, забезпечують високу чутливість, автоматизацію та можливість аналізу складних багатокомпонентних систем, що робить їх домінуючими у сучасній фармацевтичній практиці [20, 25].

РОЗДІЛ 2

ЙОДХЛОРОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЯК ЕКСПРЕС-МЕТОД КОНТРОЛЮ

2.1. Обґрунтування вибору методу експрес-аналізу

Великі, складні, гетерогенні молекули зі структурою вищого порядку складають більшість біохімічних фармацевтичних препаратів. Вони створюються за допомогою багатоетапного процесу в живих клітинах. Аналіз зразків, взятих у певний час під час виробничого процесу, допоможе контролювати та контролювати процес, забезпечуючи безпеку, якість та ефективність продукту. Наразі значну частку всього фармацевтичного сектору займають біохімічні препарати. Білки, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, клітини або тканини – або складна комбінація цих елементів – складають більшість біохімічних молекул. Гормони, продукти крові, цитокіни, фактори росту, вакцини, клітинна та генна терапія, рекомбінантні терапевтичні білки, препарати тваринного походження та продукти моноклональних антитіл – це лише кілька прикладів біохімічних фармацевтичних препаратів. З часом біохімічні фармацевтичні препарати, які також називають біотерапевтичними, перетворилися на потужні ліки для лікування поширених та тяжких захворювань, для яких може не бути альтернативної терапії. Передові біохімічні фармацевтичні препарати, що пропонують індивідуалізоване та цілеспрямоване лікування деяких невиліковних захворювань, включають клітинне та генне лікування. [5].

Переваги експрес-аналізу

Йодхлорометричні та йодометричні методи можна віднести до швидких аналітичних підходів, які дозволяють швидко отримати результати у процесі фармацевтичного контролю. Їх використання не потребує складної пробопідготовки або застосування високотехнологічного обладнання, що значно покращує процес та робить виконання аналізу більш дешевим.

До ключових переваг цих методів належать [25, 26]:

- оперативність визначення – аналітичний результат отримується швидко, що особливо важливо для виробничого контролю;
- технологічна простота – методики реалізуються із застосуванням стандартного лабораторного обладнання;
- економічна доцільність – необхідність у дорогих приладах та витратних матеріалах;
- достатній рівень точності – за умови підтримки методики результати є відтворюваними та аналітично обґрунтованими;
- гнучкість застосування – можливість використання як у лабораторних, так і в напіввиробничих умовах.

Тобто, застосування експрес-титриметричних методів дозволяє ефективно поєднати швидкість аналізу з належною якістю отриманих результатів.

Відповідність вимогам European Pharmacopoeia

Йодхлорометричні та йодометричні методи узгоджуються з сучасними підходами до фармакопейного аналізу, зокрема з вимогами Європейської Фармакопеї щодо контролю якості лікарських засобів [2].

Аналітична придатність цих методів підтверджується такими характеристиками:

- метрологічна надійність – стабільність результатів при повторних вимірюваннях;
- аналітична чутливість – метод дозволяє фіксувати незначні зміни концентрації досліджуваної речовини;
- відтворюваність – результати можуть бути отримані з близькими значеннями в різних лабораторіях за однакових умов;
- лінійна залежність сигналу від концентрації – метод дозволяє забезпечити коректність розрахунків;
- специфічність у межах задачі аналізу – досягається за рахунок вибору відповідних умов титрування.

Крім того, застосування стандартних розчинів (наприклад, натрій тіосульфату), а також класичних індикаторів дає можливість уніфікувати методики та їхнє відтворення відповідно до фармакопейних вимог.

Використання зазначених методів також узгоджується з принципами належної виробничої практики (GMP), після чого вони забезпечують контроль якості на різних етапах виробництва лікарських засобів [3].

2.2. Обґрунтування вибору методу дослідження: йодхлорометричні та йодометричні методи

Вибір аналітичного методу для якісного визначення лікарських речовин є ключовим етапом дослідження, тоді він забезпечує точність, відтворюваність та достовірність отриманих результатів. у даній роботі вибрано йодхлорометричні та йодометричні методи аналізу, які належать до класичних окисно-відновних титриметричних методів.

Доцільність використання цих методів обумовлена їхньою високою аналітичною чутливістю, достатньою селективністю та широкими можливостями застосування для визначення як неорганічних, так і органічних лікарських речовин, що проявляють відновні або окисні властивості. Таким чином, йодометрія є ефективною для визначення відновників (аскорбінової кислоти, сульфід-іонів, тіосульфат-іонів), тоді як йодхлорометрія дозволяє розширити функції аналізованих сполук за рахунок використання сильного окисника – монохлориду йоду.

Важливою перевагою обраних методів є їх відповідність вимогам фармакопейного аналізу. Вони характеризуються достатньою точністю, простотою виконання, доступністю реактивів та можливістю використання в лабораторіях різного рівня оснащення. Крім того, результати аналізу можуть бути легко відтворені за умови дотримання стандартних умов проведення титрування.

Йодхлорометричні методи мають додаткові переваги порівняно з класичною йодометрією, оскільки використання ICl як титранта забезпечує

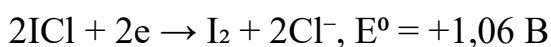
більш високий окислювальний потенціал, що дозволяє визначати сполуки, які не взаємодіють з молекулярним йодом. Це розширює аналітичні можливості методу та забезпечує його універсальність.

Водночас йодометричні методи забезпечують високу точність визначення за рахунок чіткої фіксації кінцевої точки титрування із застосуванням крохмального індикатора або поцітенOMETричного контролю. Це особливо важливо при аналізі лікарських засобів, де необхідна висока достовірність результатів [20].

Слід також зазначити, що обидва методи добре узгоджені з сучасними вимогами валідації аналітичних методик (лінійність, точність, правильність, відтворюваність), що підтверджує їх придатність для використання у фармацевтичному аналізі.

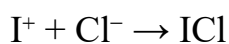
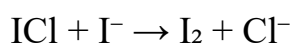
Тобто, вибір йодхлорометричних та йодометричних методів є обґрунтованим з точки зору аналітичної ефективності, доступності та відповідності нормативним вимогам, що робить їх доцільними для застосування в даному дослідженні [21].

Титрантом у йодхлорометрії (хлорйодметричному титруванні) є розчин монохлориду йоду ICl , який виступає як окислювально-відновний агент і може відновлюватися до йодид- або йод-форм залежно від умов реакції:



Відновлення ICl до йодид-іонів відбувається за наявності відновників із потенціалом вище приблизно $+0,4 \text{ В}$, тоді як утворення молекулярного йоду є в компоненті потенціалів $0,4-0,6 \text{ В}$.

у разі додавання надлишку ICl після завершення титрування йодид-іонів, що утворилися в системі, додатково окиснюється до молекулярного йоду:



Реакції проходять у сильно кислому середовищі, що забезпечує стабільність реагентів і коректність перебігу окисно-відновних процесів.

Стандартизацію розчину ICl розглядають за допомогою стандартного розчину натрій тіосульфату, який реагує з виділеним йодом після взаємодії ICl з калій йодидом [18, 21].

Аналітичні варіанти титрування ICl

1. Пряме титрування

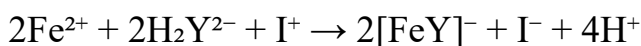
Розчином ICl у присутності крохмалю пропонують титрувати відновників, зокрема Sn^{2+} , SCN^- , SO_3^{2-} та інші сполуки. Наприклад, для тіоціанат-іонів реакція відбувається в слаболужному середовищі:



У міру додавання титранту надлишок ICl реагує з йодид-іонами з утворенням I_2 , що у присутності крохмалю власне характерне синє забарвлення, яке фіксує кінцеву точку титрування [23].

2. Титрування феруму (II)

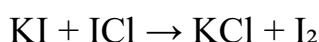
Визначення Fe^{2+} здійснюється у присутності індикатора та EDTA, який зв'язує Fe^{3+} у комплексі:



Це дозволяє стабілізувати систему та підвищити визначення точності.

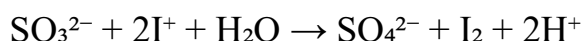
3. Зворотне титрування

Застосовується для визначення Hg_2^{2+} , Fe^{2+} , SO_3^{2-} та інших дослідників. До аналізованого розчину дають надлишок ICl , після чого непрореагований реагент переводять в I_2 за допомогою KI , а утворений йод титрують розчином натрій тіосульфату:



4. Титрування заміщенням

У цьому випадку йод виділяється в результаті взаємодії ICl з відновником у слабокислому середовищі:



Кількість йоду, який утвореного визначається титруванням розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ [23].

Аналітичні особливості методу

Йодне число характеризує масу йоду (у грамах), що при цьому міститься до 100 г досліджуваної речовини, і відображає ступінь її ненасиченості. Воно інакше залежить від наявності подвійних зв'язків у структурі сполук, здатних до приєднання галогенів.

Йодхлорометричне титрування здійснюється в кислому або нейтральному середовищі, після чого в лужних умовах можливе утворення гіпоїдитів, що спотворює результати аналізу. Як індикатор вимагає крохмаль, який утворює інтенсивно забарвлений комплекс з йодом.

у точці еквівалентності надлишок ICl взаємодіє з йодид-іонами з утворенням I_2 , що залишає синє забарвлення крохмалю. у сучасній практиці також застосовується потенціометрична індикація кінцевої точки титрування [23, 25, 26].

Розчин ICl готують *in situ* із суміші калій йоду, калій йодату та концентрованої хлоридної кислоти:



У фармацевтичному аналізі йодхлорометрію можна використовувати в непрямих (зворотних) окисно-відновних титрувань з використанням індикатора крохмалю. Паралельно обов'язково перевіряють контрольний дослід для підвищення точності результатів.

2.3. Йодхлорометричний аналіз як експрес-метод контролю

Йодхлорометричний аналіз як експрес-метод контролю дозволяє досліджувати лікарські препарати, які містять активні фармацевтичні інгредієнти (аФІ), здатні до окисно-відновних реакцій і чутливі до впливу умов зберігання. До них належать препарати різних фармакологічних груп (антиоксиданти, анальгетики, вітамінні комплекси, антисептики), стабільність яких може змінюватися під впливом світла, температури та вологості.

Ключовою характеристикою об'єктів аналізу є наявність функціональних груп, які реагують з йодом та хлором у межах йодхлорометричного аналізу, що дозволяє проводити їх кількісне визначення без складної пробопідготовки.

Збереження якості лікарських препаратів упродовж усього терміну придатності є результатом дотримання регламентованих умов зберігання, які встановлюються фармакопейними вимогами та виробником. Відхилення від цих умов призводить до поступових або прискорених фізико-хімічних змін у лікарських формах, що суперечить вмісту та активності діючих речовин.

Основні фактори порушення умов зберігання

Порушення стабільності лікарських засобів додатково пов'язане з дією зовнішніх фізичних і хімічних факторів:

1. Температурні відхилення (підвищені або знижені значення) змінюють швидкість хімічних реакцій, та викликають як частковий розклад, так і фазові перетворення у системі лікарської форми.
2. Вологість середовища впливає на гідролітичні процеси, особливо у випадку гігроскопічних речовин та препаратів, які мають лабільні функціональні групи.
3. Світлове випромінювання, особливо ультрафіолетова складова, ініціює фотохімічні реакції, які можуть призвести до утворення нових сполук зі зміненими фармакологічними властивостями.
4. Кисень повітря – є тригером окислювальних процесів, особливо для речовини з відновними властивостями або легкоокиснюваними структурами.
5. Порушення герметичності упаковки створює умови для одночасного впливу кількох факторів, зокрема вологи та кисню, що значно підвищує деградаційні процеси.

Фізико-хімічні наслідки порушення зберігання

Під дією несприятливих умов у лікарських препаратах відбуваються різні процеси деградації, які умовно можна поділити на кілька груп:

- *Окисно-відновні перетворення*, що призводять до зміни ступеня окиснення активних компонентів і втрати їх фармакологічної активності.

- *Гідролітичний розпад*, характерний для складних ефірів, амідів та інших нестійких сполук у водному або вологому середовищі.
- *Фотодеструкція*, яка супроводжує руйнування молекулярної структури під дією світла з утворенням побічних продуктів.
- *Фізичні зміни системи*, зокрема кристалізація, агрегація або розшарування, що впливають на рівномірність дозування.

Аналітичні та фармакологічні наслідки

Наслідком зазначених процесів є зниження вмісту активної фармацевтичної речовини та прояв розпаду продуктів, які можуть бути індиферентними або токсичними. Це може призводити до [5]:

- зниження терапевтичної ефективності препарату;
- зміни біодоступності діючої речовини;
- можливого підвищення ризику побічних реакцій;
- втрати відповідності фармакопейним вимогам якості.

З аналітичної точки зору такі зміни проявляються у варіаціях результатів кількісного визначення, зокрема в титриметричних методах, де фіксується зменшення реакційної здатності зразка та зміни аналітичного сигналу.

Таким чином, порушення умов зберігання лікарських препаратів є комплексним фактором, що ініціює каскад фізико-хімічних перетворень і впливає на їх якість, стабільність та безпечність застосування. Можливі порушення умов зберігання та транспортування, а також ймовірні зміни активних лікарських препаратів представлені в таблиці 2.1.

Таблиця. 2.1

Умови порушення зберігання та їх вплив на АФІ

Умова впливу	Характер впливу	Ймовірна зміна АФІ
Підвищена температура (40–60 °C)	Прискорення хімічних реакцій, термічна деструкція	Зниження концентрації АФІ, утворення продуктів розпаду
Підвищена вологість (RH > 75%)	Гідроліз, активація побічних реакцій	Руйнування лабільних зв'язків, зменшення стабільності
Дія світла (УФ/видиме випромінювання)	Фотохімічні реакції, окиснення	Часткова або повна втрата активності АФІ, зміна структури

Комбінований вплив (температура + вологість + світло)	Синергетичне прискорення деградації	Максимальне зниження вмісту АФІ, утворення комплексних продуктів розпаду
Порушення герметичності упаковки	Контакт з киснем повітря, волога дифузія	окиснення АФІ, зниження стабільності та терміну придатності

Таблиця складена автором на основі [8, 9, 14].

Оцінювання стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів можна проводити через фіксацію змін аналітичної відповіді в ході йодхлорометричного визначення. Як індикатор використовують кількість витраченого титранта або його залишкову активність після взаємодії з досліджуваною речовиною.

У стабільних зразках значення аналітичного сигналу повинне залишатися відносно сталими, тоді як у разі часткової деградації АФІ буде спостерігатись поступове зменшення реакційної здатності. Це буде проявлятися у зміні витрати титрувального розчину, що відображається зниження вмісту активної речовини.

Найбільш суттєві зміни аналітичного сигналу можливі за одночасної дії декількох факторів, що свідчить про їх взаємне підсилення та комплексний характер деградації лікарських речовин.

2.4. Ефективність йодхлорометрії як експрес-методу

Йодхлорометричний аналіз у контексті експрес-контролю якості АФІ поєднує простоту виконання та достатню аналітичну інформативність. Метод не потребує складного лабораторного обладнання, що робить його доступним для використання як у навчальних, так і в практичних фармацевтичних умовах.

До ключових переваг можна віднести відносно короткий час виконання аналізу, можливість швидкого отримання результатів та придатність для роботи з різними класами окисно-відновно активних сполук. окремо слід відзначити можливість застосування методу для первинного скринінгу стабільності лікарських засобів.

Разом із тим, метод має певні обмеження. Його чутливість може знижуватися за наявності сторонніх домішок, здатних вступати в побічні окисно-відновні реакції. Крім того, точність результатів значною мірою залежить від умов виконання титрування та стабільності робочих розчинів, що потребує дотримання чітких аналітичних регламентів.

У практичній площині йодхлорометрія доцільна для оперативного контролю якості лікарських препаратів на різних етапах їх обігу – від виробництва до зберігання та транспортування. Метод може використовуватися як інструмент швидкої оцінки можливих змін у складі АФІ без проведення повноцінного фармакопейного аналізу [18, 19].

Особливого значення набуває застосування під час перевірки стабільності препаратів у разі порушення умов логістики або зберігання, коли необхідно швидко прийняти рішення щодо придатності продукції до подальшого використання.

Ефективність йодхлорометричного аналізу значною мірою залежить від стандартизації умов проведення дослідження. Для отримання відтворюваних результатів необхідно забезпечити стабільність концентрації титрантів, контроль температурного режиму та мінімізацію впливу зовнішніх факторів, що можуть змінювати швидкість реакцій.

Доцільним є використання методу в лабораторіях, де забезпечено базовий рівень аналітичного контролю та дотримання вимог до роботи з окисно-відновними системами.

Перспективи впровадження

Подальший розвиток йодхлорометричного підходу пов'язаний із його інтеграцією в систему експрес-діагностики якості лікарських засобів. Потенційним напрямом є поєднання класичного титриметричного аналізу з інструментальними методами фіксації кінцевої точки реакції, що дозволить підвищити точність та знизити суб'єктивний фактор.

Окремо перспективним є використання методу в умовах обмежених ресурсів, зокрема у польових або кризових ситуаціях, де швидкість отримання

результату є критичним фактором. Це робить йодхлорометрію доцільною складовою системи швидкого фармацевтичного контролю якості [20].

Оцінка точності та відтворюваності методу

Аналітичну надійність йодхлорометричного методу оцінюють шляхом аналізу можливих відхилень результатів від очікуваних значень. Метод характеризується типовими для титриметрії джерелами похибок, серед яких [1]:

- неточність дозування титранта;
- нестабільність робочих розчинів у часі;
- вплив домішок, здатних до побічних окисно-відновних реакцій;
- суб'єктивне визначення кінцевої точки титрування.

Незважаючи на це, відхилення залишаються в межах, прийнятних для експрес-аналітичних методик контролю якості.

Статистична обробка результатів. Для підтвердження відтворюваності виконують серію паралельних вимірювань (мінімум три–п'ять повторів для кожного зразка). Результати узагальнюють шляхом розрахунку середнього значення та показників розсіювання.

Оцінка варіабельності проводилася через стандартне відхилення та коефіцієнт варіації (RSD), що дозволяло кількісно охарактеризувати стабільність отриманих даних. Невисокі значення RSD свідчили про достатній рівень відтворюваності методу та його придатність для оперативного контролю якості АФІ в умовах обмеженого часу аналізу.

2.5. Фармацевтичні препарати, що визначаються йодхлорометричним методом

Йодхлорометричні та споріднені йодометричні методи широко застосовуються для кількісного визначення речовин з відновними або окисними властивостями, а також сполук, здатних до галогенування або окисно-відновних перетворень.

1. Відновники (пряме або зворотне титрування)

Ця група реагує з ICl або виділеним йодом:

- Аскорбінова кислота (*Acidum ascorbicum*) – антиоксидант, сильний відновник
- Натрій сульфід (*Natrii sulfis*)
- Натрій метабісульфід (*Natrii metabisulfis*)
- Натрій тіосульфат (*Natrii thiosulfas*)
- Ферум(II) сульфат гептагідрат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)

В аналізі застосовується переважно *зворотне йодхлорометричне титрування*.

2. Сполуки хлору та галогенвмісні препарати

- Хлорамін Б (*Chloraminum B*)
- Гіпохлорити (NaOCl , Ca(OCl)_2)
- Хлорвмісні дезінфектанти

Сполуки хлору та галогенвмісні препарати визначаються через виділення активного хлору та окиснення I^- до I_2

3. Сполуки ртуті та важких металів

- Меркурію(I) хлорид (Hg_2Cl_2 , каломель)
- Сполуки Hg(II)
- Деякі комплексні солі ртуті

Для аналізу сполук хлору та галогенвмісних препаратів використовують *зворотне титрування через ICl та KI*

4. Органічні сполуки з відновними властивостями

- деякі фенольні похідні
- ароматичні аміни (аналітичні форми в контролі якості)
- окремі алкалоїди (у фармконтролі, непрямі методики)

5. Стандартизація і допоміжні речовини

- Калій йодид (KI) – не препарат, але ключовий реагент системи
- використовується також у контролі йодних чисел жирів і масел

Йодхлорометричні та йодометричні методи застосовуються для кількісного визначення широкого спектра фармацевтичних речовин, зокрема

аскорбінової кислоти, сульфідів, тіосульфатів, сполук двовалентного заліза, галогенвмісних дезінфектантів та деяких важких металів. Метод також використовується у фармацевтичному контролі якості для оцінки ступеня ненасиченості органічних сполук через визначення йодного числа жирів та олій (Табл.2.2).

Таблиця 2.2

Фармацевтичні субстанції, що визначаються йодхлорометричним методом (з урахуванням підходів Європейської фармакопеї та ДСТУ)

АФІ субстанція /	Фармакотерапевтична група	Фармакопейно значуща функціональна група	Тип реакції в йодхлорометрії	Вимоги до аналітичного контролю (Ph. Eur./ДСТУ підхід)	оцінка придатності для експрес-аналізу
Acidum ascorbicum (аскорбінова кислота)	Вітаміни	Ендіольна (відновна) система	Стехіометричне окиснення I_2 до дегідроаскорбінової кислоти	Вимагається точне титриметричне визначення вмісту	Висока
Paracetamolum (Парацетамол)	Анальгетики та антипіретик	Фенольна група	Повільне окиснення до хінонімінних структур	Необхідна стандартизація умов реакції	Середня –висока
Hydrochinonum (Гідрохінон)	Дерматологічні засоби	Двохатомний фенол	Швидке окиснення до хінону	Вимагається контроль побічних окисних процесів	Висока
Levodorum (Леводопа)	Антипаркінсонічні засоби	Катехольна система	Окиснення до відповідних хінонів	Чутливий до умов зберігання (Ph. Eur. вимоги стабільності)	Висока
Natrii thiosulfas (Натрій тіосульфат)	Антидоти	Сірковмісна відновна група	Окиснення до тетратіонатів /сульфатів	Фармакопейне титрування окисно-відновними методами	Дуже висока

Natrii metabisulfis / sulfis	Консерванти	Сульфітна система	Окиснення до сульфатів	Контроль вмісту згідно вимог безпеки (допоміжні речовини)	Дуже висока
Фенольні сполуки (узагальнено)	Різні групи ЛЗ	Фенольні гідроксили	окиснення з утворенням хінонових форм	Залежить від монографії Ph. Eur. конкретної речовини	Змінна (залежить від структури)

Таблиця складена автором на основі [8, 9, 16].

Згідно з підходами Європейської фармакопеї, йодхлорометричні та споріднені окисно-відновні методи належать до класичних титриметричних методик, які допускаються для кількісного визначення лише тих субстанцій, що мають чітко виражені відновні або легкоокиснювані функціональні групи.

у контексті ДСТУ 8302:2015 такі методи розглядаються як відтворювані аналітичні процедури з чітко регламентованими умовами виконання, що забезпечують простежуваність результатів та можливість їх валідації.

Найбільшою фармакопейною цінністю метод володіє для речовин із відновними властивостями, де реакція має стехіометричний характер і не супроводжується значними побічними процесами.

У межах другого розділу було проаналізовано можливості застосування йодхлорометричного аналізу як експрес-методу контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів за умов, наближених до реальних порушень їх зберігання. Показано, що обраний підхід дозволяє оперативно відстежувати зміни стану АФІ без застосування складних та тривалих аналітичних процедур.

Встановлено, що стабільність досліджуваних речовин істотно залежить від зовнішніх факторів, серед яких найбільш критичними є температура, вологість, світлове випромінювання та наявність окиснювального середовища. Їх дія призводить до поступового або прискореного зниження вмісту активної речовини, що фіксується у вигляді зміни аналітичного сигналу в процесі титрування [18].

Показано, що найвиразніші зміни спостерігаються за комбінованого впливу деградаційних факторів, що підтверджує складний, багатоступеневий характер руйнування АФІ у реальних умовах зберігання та транспортування.

Встановлено, що практична результативність методу значною мірою залежить від підтримки стандартизованих умов проведення аналізу, особливої стабільності реагентів і контролю зовнішніх факторів. є на певні обмеження, пов'язані з чутливістю до домішок і вимогами до точності титрування, метод зберігає високу прикладну цінність [2].

Отримані узагальнення підтверджують доцільність використання йодхлорометрії як складової системи швидкого контролю якості лікарських засобів, а також її перспективність для подальшого вдосконалення та інтеграції в сучасні аналітичні підходи фармацевтичного аналізу.

Оцінка метрологічних характеристик методу засвідчила його достатню точність і відтворюваність для використання в експрес-аналізі. отримані результати характеризуються прийнятним рівнем варіабельності, а основні джерела похибок є типовими для титриметричних методик і не обмежують практичне застосування підходу.

Таким чином, йодхлорометричний аналіз може розглядатися як ефективний інструмент оперативного контролю стабільності АФІ, особливо в умовах обмеженого часу, порушеної логістики та необхідності швидкої оцінки якості лікарських засобів.

Узагальнення результатів, наведених у другому розділі, свідчить про те, що йодхлорометричний аналіз є ефективним експрес-інструментом для оцінки якості та стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів. Метод поєднує операційну простоту, швидкість виконання та достатній рівень аналітичної інформативності, що робить його придатним для застосування в умовах рутинного фармацевтичного контролю [16-21].

ВИСНОВКИ

У результаті виконання поставлених завдань узагальнено теоретичні та аналітичні аспекти контролю якості лікарських засобів з акцентом на застосуванні йодхлорометричного методу.

1. Під час аналізу наукової та нормативної літератури встановлено, що сучасна система контролю якості лікарських засобів базується на комбінованих фармакопейних вимогах (зокрема Європейської фармакопеї), стандартів ДСТУ та міжнародного керівництва GMP. основні сучасні методи аналізу (титрометричний, інструментальні та експрес-методи) забезпечують достовірність і відтворюваність результатів.
2. Охарактеризовано теоретичні основи йодхлорометричного аналізу як різновиду окисно-відновного титрування, в якому як титранти використовують систему на основі йоду та активного хлору. обґрунтовується метод на стехіометричних реакціях окиснення-відновлення, що дозволяє провести кількісне визначення речовини з відновними або легкоокиснюваними властивостями.
3. Встановлено, що йодхлорометричний метод може бути ефективно застосований для ідентифікації широкого кола активних фармацевтичних компонентів, зокрема сполук із фенольними, ендіольними, сульфідними та тіоловими групами. Найвищу аналітичну придатність метод демонструє для речовини із вираженою окисно-відновною активністю.
4. Проаналізовано вплив порушення умов зберігання лікарських препаратів, серед яких температура, вологість та світлове випромінювання. Встановлено, що зазначені фактори ініціюють деградаційні процеси (окиснення, гідроліз, фотоліз), які призводять до зниження вмісту активних речовин, зміни їх структури та втрати фармакологічної активності.
5. Оцінка ефективності йодхлорометрії як експрес-методу контролю стабільності показала, що метод відповідає базовим вимогам

Європейської фармакопеї щодо точності, відтворюваності та придатності для якісного аналізу. Його перевагами є швидкість виконання, простота та можливість застосування для оперативного контролю якості, особливо в умовах порушеної логістики або обмеженого доступу до інструментальних методів аналізу.

Таким чином, йодхлорометричний аналіз можна розглядати як перспективний експрес-інструмент фармацевтичного контролю якості, який доповнює класичні фармакопейні методики та забезпечує швидку оцінку стабільності лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. в 3-томах. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014-2015.
2. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2020.
3. World Health Organization guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva: WHO, 2007.
4. Солодніченко Н.М., Журавльов М.С., В.М. Ковальов Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: навч. посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. Харків: Вид-во НФаУ; МТК-книга, 2003. 408 с.
5. Kim R. Hejnaes, Tom C. Ransohoff, Chapter 50 - Chemistry, Manufacture and Control, Biopharmaceutical Processing, Elsevier, 2018, Pages 1105-1136, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100623-8.00050-5>.
6. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) URL:<https://www.ich.org/>
7. Kenneth C. Waterman, Roger C. Adami, Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals, International Journal of Pharmaceutics, Volume 293, Issues 1–2, 2005, Pages 101-125, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.12.013>.
8. Darrington R, Jiao J. Rapid and accurate prediction of degradant formation rates in pharmaceutical formulations using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical Sciences, 93, 838-846. <https://doi.org/10.1002%2Fjps.20006&pii>
9. Pallagi E., R. Ismail, T.L. Paál, I. Csóka, Initial Risk Assessment as part of the Quality by Design in peptide drug containing formulation development, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 122, 2018, Pages 160-169, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.003>.

10. Yu L, et al. (2008) Chemical-genetic profiling of imidazo[1,2-a]pyridines and -pyrimidines reveals target pathways conserved between yeast and human cells. 4(11):e1000284
11. Lee CSC, Ma MT, Ho HY, Tsang KK, Zheng YY, Wu ZY. The Effectiveness of Mindfulness-Based Intervention in Attention on Individuals with ADHD: A Systematic Review. Hong Kong J Occup Ther. 2017 Dec;30(1):33-41. <https://doi.org/10.1016/j.hkjot.2017.05.001>.
12. Pérez, I. Dominguez-López, R.M. Lamuela-Raventós. The chemistry behind the folin-ciocalteu method for the estimation of (Poly)phenol content in food: Total phenolic intake in a mediterranean dietary pattern. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 71 (46) (2023), pp. 17543-17553, <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.3C04022>
13. Kumar N., V. Pruthi, N. Goel Structural, Thermal and Quantum Chemical Studies of p-coumaric and caffeic acids J. Mol. Struct., 1085 (2015), pp. 242-248 <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.064>
14. Khoddami A., M.A. Wilkes, T.H. Roberts Techniques for analysis of plant phenolic compounds Molecules, 18 (2013), pp. 2328-2375 <https://doi.org/10.3390/molecules18022328>
15. Heleno Sandrina A., Anabela Martins, Maria João R.P. Queiroz, Isabel C.F.R. Ferreira, Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review, Food Chemistry, Volume 173, 2015,Pages 501-513, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.057>
16. Фармацевтична хімія: Підручник/ Ред. П. О. Безуглий. Вінниця: Нова Книга, 2008. 560 с.
17. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія . Тернопіль: Укрнет книга, 2003. 740 с.
18. Туркевич М.М., Владзімірська О.В., Лесик Р.Б. Фармацевтична хімія. Вінниця: Нова Книга, 2003 464 с.

19. Мінаєва В. О., Нінова Т. С., Шафорост Ю. А. Аналітична хімія. Титриметричний аналіз: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. Черкаси: Вид. ЧНУ імені Богдана Хмельницького, 2010. 456 с.
20. Тулюпа Ф.М., Панченко І.С. Аналітична хімія. Дніпропетровськ: УДХТУ, 2002. 657 с.
21. Луцевич Д.Д., Мороз А.С., Грибальська О.В. Аналітична хімія К.: Медицина, 2009. С. 263-264.
22. Зубко А., Пилипчук Л.Л. Твердофазні методи комбінаторного синтезу для створення лікарських сполук. The 2nd International scientific and practical conference “Current trends in scientific research development” (September 19-21, 2024) BoScience. Publisher, Boston, USA. 2024.C.70-73 ISBN 978-1-73981-122-8 URL: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2024/09/CURRENT-TRENDS-IN-SCIENTIFIC-RESEARCH-DEVELOPMENT-19-21.09.2024.pdf> (Дата звернення 13.04.2026)
23. Лимаренко А.Ю. Пилипчук Л.Л. Використання цифрових технологій і штучного інтелекту для створення антивірусних препаратів. The 2nd International scientific and practical conference “Scientific research: modern challenges and future prospects” (September 23-25, 2024). MDPC Publishing, Munich, Germany. 2024. 409 p. С. 66-70. <https://sci-conf.com.ua/ii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-research-modern-challenges-and-future-prospects-23-25-09-2024-myunhen-nimechchina-arhiv/>
24. Болотов В. В., Євтіфєєва О. А., Жукова Т. В., Клименко Л. Ю., Микитенко О. Є., Мороз В. П., Петухова І. Ю. та ін. Аналітична хімія. Х.:НФаУ, 2014. 320 с.
25. Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О. [та ін.]. Фармацевтичний аналіз (Блок 2. Кількісне визначення АФІ) : навчальний Запоріжжя : [ЗДМФУ], 2024. 141 с
26. Снігур Д. В., Гузенко О. М., Щербакова Т. М., Жуковецька О. М. Фармакопейні методи аналізу : електрон. метод. посібник для студентів ф-ту хімії та фармації Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. 102 с.

27. Пальчевська Т.А., Строкань А.П., Тарасенко Г.В., Майборода О.І., Куришко Г.Г. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу: Навчальний посібник. К.: КНУТД, 2013. 237 с.
URL: https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/5489/1/20130521_Palchevska_NP.pdf (Дата звернення 13.04.2026)