

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проєкт
магістра**

на тему ДОБУВАННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ,
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ПЕРТУСИН»
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ УКРАЇНИ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.1029-з
спеціальності 102 Хімія

освітньої програми Хімія

Пфафенрод І.Ю.

Керівник доцент, доцент, к.б.н. Генчева В.І.

Рецензент зав. каф., професор, професор, д.б.н.
Бражко О.А.

Запоріжжя
2020

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет
Кафедра хімії
Рівень вищої освіти магістр
Спеціальність 102 Хімія
Освітня програма Хімія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри хімії,
д.б.н., проф.

_____ О.А. Бражко

«28» жовтня 2019 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТЦІ

Пфафенрод Ірині Юріївні

-
1. Тема роботи Добування, фізико-хімічні властивості, біологічна
активність лікарського засобу «Пертусин» фармацевтичних
підприємств України
-
- керівник роботи Генчева Вікторія Іванівна, к.б.н., доцент
-
- затверджена наказом ЗНУ від « 13 » липня 2020 р. № 1028-с
-
2. Строк подання студентом роботи 03 грудня 2020 року
-
3. Вихідні дані до роботи провести огляд літературних джерел на тему
біологічної активності і фізико-хімічних властивостей сиропу «Пертусин»
-
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно
розробити): дослідити фізико-хімічні властивості лікарського засобу
«Пертусин», його біологічну активність та відповідність результатів
показникам якості для даного сиропу.
-
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових
креслень): 13 рисунків, 1 таблиця.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Генчева В.І., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 28.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи.	жовтень 2019 – листопад 2019	Виконано
2.	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи.	грудень 2019 – жовтень 2020	Виконано
3.	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи.	травень 2020 – жовтень 2020	Виконано
4.	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки); написання відповідного розділу роботи.	травень 2020 – листопад 2020	Виконано
5.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи.	вересень – листопад 2020	Виконано
6.	Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2020	Виконано
7.	Захист кваліфікаційної роботи	грудень 2020	Виконано

Студентка

І.Ю. Пфафенрод

Керівник роботи

В.І. Генчева

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

В.І. Генчева

РЕФЕРАТ

В роботі сторінок, 1 таблиця, 13 рисунків, було використано 54 літературні джерела, із них 13 іноземною мовою.

Об'єкт дослідження – лікарський засіб «Пертусин».

Метою даної роботи є ознайомлення з технологією виробництва лікарського засобу «Пертусин», вивчення та перевірки фізико-хімічними показниками сиропу та його біологічної активності.

Методи досліджень та апаратура – хімічні колби, стакани, піпетки, ваги лабораторні, спектрофотометр, рефрактометр, ареометр, прилад для дистиляції.

Дослідили фізико-хімічні показники сиропу та його біологічну активність.

Визначили, що фізико-хімічні показники якості сиропів в усіх зразках відповідають нормам, а саме: густина, вміст спирту, сухий залишок та кількісне визначення калій бромиду і тимолу.

ТРАВА ЧЕБРЕЦЮ, ПЕРТУСИН, СИРОП, ТИМОЛ, КАЛІЙ БРОМІД, ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, СУХИЙ ЗАЛИШОК, ГУСТИНА, АРЕОМЕТР, РЕФРАКТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД

ABSTRACT

In the work of the pages, 1 table, 13 figures, were used 54 literary sources, 13 of them in a foreign language.

The object of study is the drug «Pertusin».

The purpose of this work is to get acquainted with the technology of production of the drug «Pertusin», study and verification of physico-chemical parameters of the syrup and its biological activity.

Research methods and equipment – chemical flasks, beakers, pipettes, laboratory scales, spectrophotometer, refractometer, hydrometer, distillation apparatus.

The physica and chemical parameters of the syrup and its biological activity were studied.

It was determined that the physico-chemical quality indicators of syrups in all samples meet the standards, namely: density, alcohol content, dry residue and quantitative determination of potassium bromide and thymol.

THYME HERB, PERTUSINE, SYRUP, THYMOL, POTASSIUM BROMIDE, MEDICINES, DRY RESIDUE, DENSITY, AREOMETER, REFRACTOMETRIC METHRETRIC METRIC

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Загальна характеристика сиропів.....	11
1.2 Лікарський засіб сироп «Пертусин».....	12
1.3 Діючі речовини лікарського засобу «Пертусин».....	12
1.3.1 Калій бромід.....	12
1.3.2 Тимол.....	14
1.4 Допоміжні речовини у сиробах.....	17
1.5 Склад і норми для сиропу «Пертусин».....	23
2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Об'єкт дослідження.....	24
2.2 Методи дослідження речовини.....	26
2.2.1 Визначення густини за допомогою ареометра.....	26
2.2.2 Рефрактометричний метод.....	27
2.2.3 Аргентометрія.....	29
2.2.4 Спектрофотометрія.....	30
2.2.4 Статистична обробка даних.....	31
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	34
3.1 Опис зразків.....	34
3.2 Густина досліджуваних сиропів «Пертусин».....	34
3.3 Вміст спирту в сиробах «Пертусин».....	35
3.4 Сухий залишок у сиропі.....	37
3.4 Калій бромід у сиробах «Пертусин».....	38
3.5 Виявлення тимолу у лікарських засобах «Пертусин».....	40
4 ОХОРА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ.....	42
ВИСНОВКИ.....	47
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	48

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	49
-----------------------	----

ВСТУП

Фармацевтична промисловість в Україні одна з найбільш впливових і успішних галузей промисловості, відгуки про неї можуть бути дуже суперечливими. Це особливий сегмент ринку, регульований державними органами влади, а також контрольований медициною. В останні роки фармація починає інтегруватися з сферою медичних послуг.

Тому в даний час у світі стрімко розвиваються нові технології виготовлення лікарських засобів, таких як нанокапсули, системи з модифікованим вивільненням лікарських речовин, ліпосоми. Але в той же час свою актуальність не втрачають традиційні ліки, а саме таблетки, суспензії, сиропи, розчини для ін'єкцій, мазі. Перш за все вони зручні та звичні в використанні. Також традиційні лікарські засоби мають відносну дешевизну виробництва, якщо порівнювати їх з використанням технологій інноваційних препаратів. Виробництво нової технологічної лінії є ризиком, який вимагає дорогого устаткування, нових допоміжних речовин, налагодження технологічного процесу, а потім і потокової лінії.

Велику популярність мають лікарські засоби на основі рослинної сировини. Вони займають близько 40% полиць аптек в Україні [1].

Препарати на рослинній основі і лікарські засоби в основі яких знаходяться активні фармацевтичні інгредієнти, мають чимало відмінностей. Так, перші містять цілий ряд біологічно активних і супутніх речовин, склад і дію яких далеко не завжди вивчені або доведені; на утримання в лікарській рослинній сировині діючих речовин — вторинних метаболітів, дуже впливають зовнішні фактори, які не завжди об'єктивно можуть бути проконтрольовані нами (склад ґрунту, кількість сонячних днів і опадів), а також особливості заготівлі сировини, його зберігання до і після сушіння, сам процес сушіння і багато іншого. Однак незважаючи на ці складності,

головний критерій якості лікарського засобу - відтворюваність (ідентичність) складу препарату - повинен бути дотриманий.

Значну частину лікарських засобів зареєстрованих в Україні складають сиропи. Це одна з найбільш зручних пероральних лікарських засобів. Сиропи, що представляють собою розчини лікарських і допоміжних речовин, з біофармацевтичної точки зору найбільш фізіологічна і ефективна лікарська форма. Вони мають ряд переваг перед іншими лікарськими засобами за рахунок їх простоти та зручності використання, здатності маскувати неприємний смак та аромат діючих речовин, що є дуже важливим у гериатричній та педіатричній практиці. Сиропи в порівнянні з іншими лікарськими засобами мають більш високу біодоступність.

Мета роботи – є ознайомлення з технологією виробництва лікарського засобу «Пертусин», вивчення та перевірки фізико-хімічних показників сиропу та його біологічної активності.

Завдання роботи:

- 1) визначити складові сиропу «Пертусин»;
- 2) визначити біологічну активність сиропу;
- 3) провести фізико-хімічний аналіз показників якості;
- 4) порівняти результати аналізу сиропу «Пертусин» різних фармацевтичних підприємств України.

Об'єктом роботи є – лікарський засіб сироп «Пертусин».

Предметом роботи є фізико-хімічні показники та біологічна активність сиропу «Пертусин».

Дослідження фізико-хімічних показників сиропу полягає у визначенні якості і відповідності нормам фармацевтичних препаратів даного типу.

Головними контрольованими фізико-хімічними показниками якості сиропу є густина, вміст спирту, сухий залишок та кількісне визначення калію броміду і тимолу.

Основні методи їх визначення – титриметричний, рефрактометричний та спектрофотометричний.

Перспективним напрямком досліджень є вдосконалення технологій виробництва традиційних лікарських засобів та впровадження їх у виробництво на території України [2].

За матеріалами досліджень кваліфікаційної роботи опубліковано тези:

1) Пфафенрод І.Ю. Фізико-хімічні властивості та біологічна активність лікарського засобу «Пертусин». *Міжнародна наукова конференція* (м. Чернігів, 04 грудня 2020 р.) Запоріжжя, 2020. Том 3. С. 40-41.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 1 Загальна характеристика сиропів

Згідно ДФУ, сиропи – рідкі лікарські засоби, що мають солодкий смак і в'язку консистенцію. Вони містять сахарозу в концентрації не менше 45%. Солодкого смаку можуть досягти за рахунок використання інших поліспиртів та підсолоджувачів [3].

В сиропях використовуються ароматизатори або інші смакові добавки. Кожен контейнер має дозуючий пристрій, призначений для вимірювання прописаного об'єму. Він зазвичай являє собою склянку або ложку, яка може вмістити у собі 5 мл сиропу, або є кратною до зазначеного об'єму.

Позитивні якості сиропів:

- 1) зручність та практичність застосування;
- 2) точність дози діючої речовини, що вводиться у сироп та згодом дозування лікарського засобу;
- 3) за рахунок введення замінників цукру є можливість використання сиропів хворими на цукровий діабет;
- 4) можливість замаскувати неприємні смаки та запахи діючих речовин, що дає можливість більш широко використовувати сиропи як лікарські засоби для дітей.

Сиропи мають і недоліки, як і будь-які інші лікарські засоби. Серед них:

- 1) їх біодоступність порівняно нижча, ніж у ін'єкційних розчинів, за рахунок того, що препарат проходить через шлунково-кишковий тракт (ШКТ);
- 2) неможливість використання під час запаморочення і блювоти.

Сиропи класифікують за двома групами:

- 1) Смакові сиропи, наприклад: цукровий сироп, вишневий, полуничний та інші фруктово-ягідні сиропи. Вони застосовуються для коригування смаку основних діючих речовин у лікарських засобах.

2) Лікарські сиропи, що використовуються в терапевтичній практиці як повноцінній рідкий лікарський засіб (сироп алтеї, кореня солодки, бромгексин, «Доктор Мом», амброксол, пертусин).

1.2 Лікарський засіб сироп «Пертусин»

Сироп «Пертусин» – комбінований препарат, що являє собою в'язку рідину, від темно-коричневого до світло-коричневого кольору, яка має аромат чебрецю. Солодкий на смак.

Сироп «Пертусин» використовується як відхаркувальний засіб в якості комплексної терапії при гострих респіраторних захворюваннях та сприяє більш швидшому виведенню мокроти. Має протипоказання:

- 1) підвищена чутливість до складових препарату;
- 2) вагітність, період годування грудним молоком, діти до 3 років;
- 3) захворювання печінки, серцева недостатність, хвороби головного мозку;
- 4) непереносимість фруктози, дефіцит ізомальтози/сахарози, глюкозо/галактозної абсорбції.

Складовими частинами сиропу є екстракт чебрецю, калій бромід та допоміжні речовини у вигляді сахарози, етанолу і води [4].

1.3 Діючі речовини лікарського засобу «Пертусин»

1.3.1 Калій бромід

Калій бромід – неорганічна сіль, що утворюється в процесі реакції бромідної кислоти і калій гідроксиду (у складі KBr).

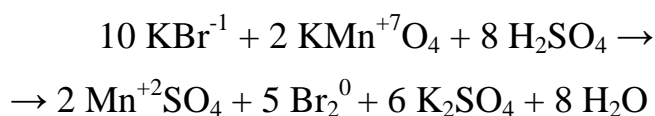
Являє собою безбарвні кристали або білий порошок. Має гірко-солоний смак. Добре розчиняється у воді і гліцеролі та напроти погано розчиняється у етанолі. В природі не зустрічається, для потреб лабораторії та виробництва його отримують хімічним синтезом [5].

Проявляє фармакологічну седативну дію. Концентрує і підсилює процеси гальмування в корі головного мозку, відновлює рівновагу між процесами збудження і гальмування в ЦНС. Має протисудомну активність.

Добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Розподіляється головним чином позаклітинно. Концентрація в плазмі зменшується в 2 рази. Виводиться в основному нирками протягом приблизно протягом 12 днів. Кумулює. Висока концентрація солі викликає роздратовування слизової оболонки шлунка, що викликає нудоту і згодом блювання (типовий ефект солей калію) [6].

Кількісний вміст визначається потенціометрично: до субстанції розчиненої у воді, додають розведену нітратну кислоту та титрують 0,1 М розчином аргентум нітрату [7].

Під час реакцій з іншими солями взаємодіє з утворенням нових солей. Може утворювати комплексні солі бромідів. Відновні властивості проявляються у реакціях з сильними окиснювачами (наприклад, з сульфатною кислотою, калій перманганатом).



В представленій вище реакції калій бромід є відновником, а калій перманганат – окисником.

Широко застосовується в органічній хімії для бромовання алканів, алкенів, речовини аніліну.

Бромізм – хвороба, викликана хронічним отруєнням бромом. Може з'явитися внаслідок передозування препаратів на основі КВг. Симптомами хвороби є нежить, кашель, висипання відразу після прийому препарату. При передозуванні також може спостерігатися сонливість, загальмований стан, апатія, погіршення пам'яті, зору і слуху, уповільнення мови [8].

Перевозять сіль в непрозорій тарі, зберігають на критих складах.

Застосування:

- 1) сировина для виробництва аргентум броміду, що затребуваний для отримання кіно- та фотоплівок, фотопаперу і фотопластинок;
- 2) застосовується в органічному синтезі, виробництві нейлону, барвників, а також для приготування бурових розчинів в нафтовидобутку;
- 3) в інфрачервоній спектроскопії використовують таблетки з калій броміду, тому що вони не поглинають інфрачервоне випромінювання та не впливають на точність ІЧ-спектроскопії;
- 4) використовують в медичних цілях, як проти епілептичний, заспокійливий та протисудомний засіб;
- 5) у ветеринарії застосовують для лікування судом у собак та кішок;
- 6) в аналітичній хімії – в ядерних дослідженнях.

1.3.2 Тимол

Одним з головних складових лікарського засобу «Пертусин» є екстракт чебрецю. За технологією його виготовлюють з трави чебрецю з допомогою етанолу, води і гліцеролу.

Чебрець повзучий вважається одним з найбільш ефективних і традиційних лікарських рослин. У традиційній і народній медицині широко використовуються корисні властивості цієї рослини [9].

Для виготовлення використовують надземну частину рослини, що зрізають в період цвітіння (рис. 1.1). Після цього рослина піддається сушінню та подальшій обробці.



Рисунок 1.1 – Чебрець повзучий

Головна перевага чебрецю – особливий хімічний склад. Ефірна олія якого представлена унікальним складом.

Ефірна олія чебрецю має високий вміст тимолу і карвакролу, а також борнеол, цимол, терпінен (рис. 1.2) [10].

Біологічна активність тимолу зумовлена його відношенням до класу природних речовин, відомих як біоциди.

Біоциди – хімічні речовини, що застосовуються для боротьби з шкідливими та хвороботворними бактеріями.

Біоциди класифікують на пестициди, антисептичні, дезінфікуючі та консервуючі засоби.

Тимол виявляє сильну антимікробну властивість завдяки фенольній групі, як самостійно, так і в парах з іншими біоцидами. Наприклад,

карвакролом. Він має здатність знижувати резистентність бактерій до загальних ліків.

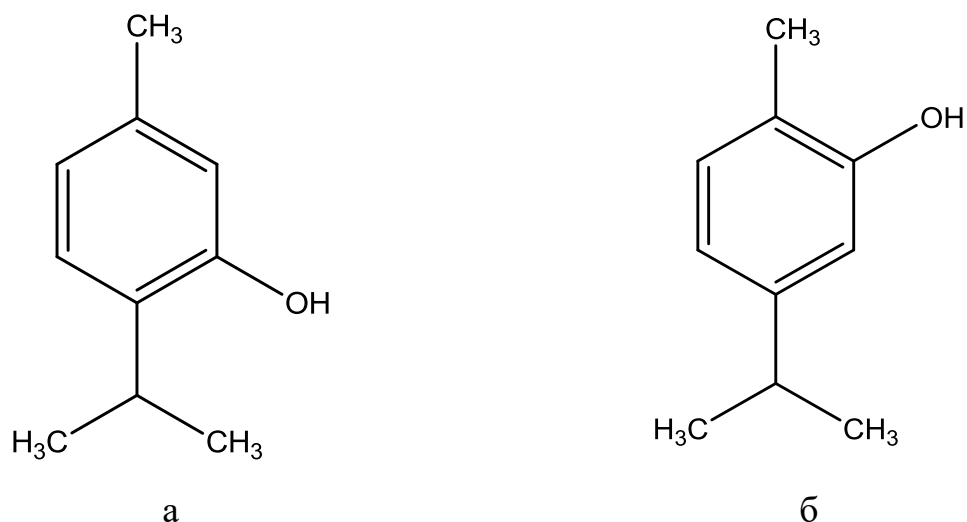


Рисунок 1.2 – Органічні сполуки ефірної олії чабрецю активного типу:
а – тимол (2-ізопропіл-5-метилфенол), ізомер карвакролу; б – карвакрол
(5-ізопропіл-2-метилфенол)

Численні дослідження показали, що властивості тимолу починаються з індукції антибіотичної сприйнятливості та закінчуються сильними антиоксидантними властивостями речовини. Завдяки синергетичному ефекту, він знижує резистентність бактерій до антибіотиків.

Також є відомості, що тимол має протипухлинні та антимуtagenні ефекти. Механізм дії ще не визначений, але деякі дані підтверджують ці властивості тимолу.

В Стародавньому Єгипті тимол використовувався для приготування мумій, а в епоху середньовіччя олію чабрецю використовували як антисептичний засіб.

Вперше тимол виділив хімік Каспар Ньюман у 1719 р. Після цього французький хімік в 1853 р. назвав цю речовину та визначив емпіричну формулу. Вперше тимол був синтезований шведським хіміком у 1882 р. Оскаром Відманом.

Тимол слаборозчинний при нейтральному рН води, але дуже добре розчиняється в спиртах та інших органічних розчинниках.

За сучасною номенклатурою має декілька системних назв: 1-метил-3-гідрокси-4-ізопропілбензен, 2-ізопропіл-5-метилфенол, апігуард та інші.

Показник заломлення тимолу дорівнює 1,5208, максимум поглинання відбувається при довжині хвилі 274 нм, а визначена константа дисоціації $10,59 \pm 0,10$.

1.4 Допоміжні речовини у сиропях

При виборі допоміжних речовин у виробництві сиропів дуже важливо обрати саме ті речовини, що можуть звести к мінімуму недоліки лікарської форми, а саме до стійкості при зберіганні та після відкриття упаковки.

Сиропа можуть бути нестабільними. Зазвичай на це є дві причини: біологічна та фізико-хімічна. Біологічна причина пов'язана з тенденцією до підвищення кількості мікроорганізмів через те, що солодке середовище для них є сприятливим. Фізико-хімічна причина проявляється у вигляді випадіння осаду при зберіганні, що може призвести до зміни концентрації дозування [11].

Під час розробки сиропів необхідно враховувати комплексний підхід до вибору допоміжних речовин. Прийнятні органолептичні ознаки – одна із основним функцій, яку вони повинні забезпечувати. Зокрема коригенти. Також вони мають підвищувати біодоступність лікарського засобу і залишатися нешкідливими [12].

У табл. 1.1 наведені допоміжні речовини, що можуть входити до складу сиропів.

Таблиця 1.1 – Допоміжні речовини, що можуть входити до складу сиропів

Допоміжні речовини	Номенклатура
1	2
Підсолоджувачі	Сахароза, декстроза, гліцерол, сорбітол, цукровий сироп, аспартам, мальтитол, сахарин, натрій цикламат
Ароматизатори	Ефірні масла апельсину, кориці, лимону; ароматизатори грейпфрута, апельсину, вишні, карамелі, малини, персика, рому; есенції апельсину, мандарину, вишні, змішані фруктові, ментол, ванілін
Барвники	Понсо 4R, азорубін, жовтий «захід сонця»
Стабілізатори хімічної стабільності	Лимонна кислота, аскорбінова кислота, молочна кислота, винна кислота, натрій цитрат
Стабілізатори колоїдної стабільності	Агар, ксантанова камедь, натрій альгінат
Консерванти	Натрій бензоат, ніпагін, ніпазол, калій сорбат, бензойна кислота
Спів розчинники і емульгатори	Поліетиленгліколь, пропіленгліколь, етиловий спирт, полісорбат 80

Згідно табл. 1.1 можна зрозуміти, що в складі сиропів використовуються наступні допоміжні речовини: підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, стабілізатори та консерванти.

Органолептичні властивості вважаються прийнятними, якщо вони проявляються в їх швидкому і повному прояві, невеликому післясмаку і в відсутності небажаних відчуттів.

Щоб мінімізувати неприємний смак лікарського засобу використовують коригенти.

Коригенти – допоміжні речовини, що поєднують з лікарським засобом для надання йому приємного смаку і запаху.

Однією з найбільш використовуваних груп коригентів є підсолоджувачі. Вони входять до складу більшості сиропів.

Коригенти можна розділити на дві групи: природного і синтетичного походження. Основним підсолоджувачем природного походження є цукор (сахароза) (рис. 1.3).

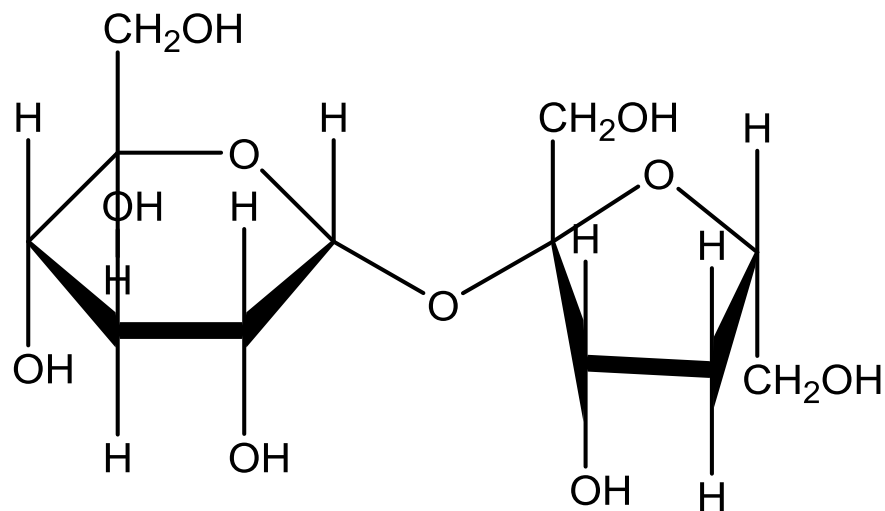


Рисунок 1.3 – Структурна формула сахарози

Сахароза є найпоширенішою сполукою класу вуглеводів. Вона міститься у складі фруктів, листах рослин, ягід. Велика кількість вже готової речовини міститься в буряку та цукровому тростинку. Через це сахарозу не синтезують, а добувають природнім шляхом за допомогою фізичного впливу, очищення і випаровування [13].

Слід зазначити, що сахароза має недоліки в плані технологічних особливостей. Цукровий сироп не може підлягати паровій стерилізації через термолабільність, а стерилізуючий через в'язкість.

Широке застосування знаходять також замітники сахарози, а саме: фруктоза, ксиліт, сорбіт, гліцерол та інші. Завдяки солодкому смаку, здатності к утворюванню в'язкі розчини, вони використовуються у виробництві сиропів, крапель, мікстур.

Широкого використання набув сорбіт (рис. 1.4). Цьому сприяють його технологічні особливості. Сироп сорбіту не жовтіє та не утворює піни при тривалому кип'ятінні [14].

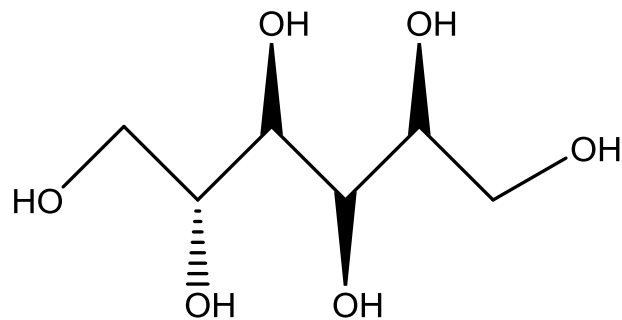


Рисунок 1.4 – Структурна формула сорбіту

Але ці речовини мають свої переваги і недоліки. Фруктоза і сорбіт повільно всмоктуються в ШКТ, незначно впливають на вміст цукру у крові та мають антикаріогенні властивості. Однак вони мають низьку ступінь солодкості, технологічні труднощі при виробництві фруктози, наявність побічної проносної дії багатоатомних спиртів. Це перешкоджає їх широкому використанню. Також сорбіт має характерний «металевий» присмак. Окрім цього замітники цукру мають більш високу вартість, ніж сахароза.

Так як природні замітники цукру мають низький солодкий смак, їх часто комбінують з синтетичними.

Ці комбінації можуть мати ще додаткове функціональне значення. Поєднання пектину з сахарозою дозволяє знизити гепатотоксичність парацетамолу.

Завершальним етапом створення сиропу є маскування небажаних оптичних ефектів і поєднання забарвлення з наявним запахом і смаком для отримання кінцевого препарату з прийнятними органолептичними властивостями.

Завдання барвника є корекція неприємного вигляду або забарвлення лікарського препарату. Барвники обираються відповідно до вихідного забарвлення та віку споживачів.

Роль ароматичних речовин заснована на маскуванні небажаних запахів, а для підвищення в'язкості використовують згущувачі.

Сиропа – лікарська форма, що поєднує у собі не тільки принцип коригування, але й консервації. Оптимальним вважається 64%-й розчин сахарози, що створює оптимальні умови для осмотичного тиску в сиропі, який перешкоджає розмноженню мікроорганізмів [15].

Для підвищення розчинності використовують стабілізатори (лимонна, молочна, аскорбінова, винна кислоти) (рис. 1.5 а, б, в, г). Вони потрібні для запобігання окисно-відновних процесів при зберіганні і використуванні.

Також для більшої розчинності можуть вводитися співрозчинники. Використання етанолу виключає з показань до застосування дитячий вік молодше 5-6 років.

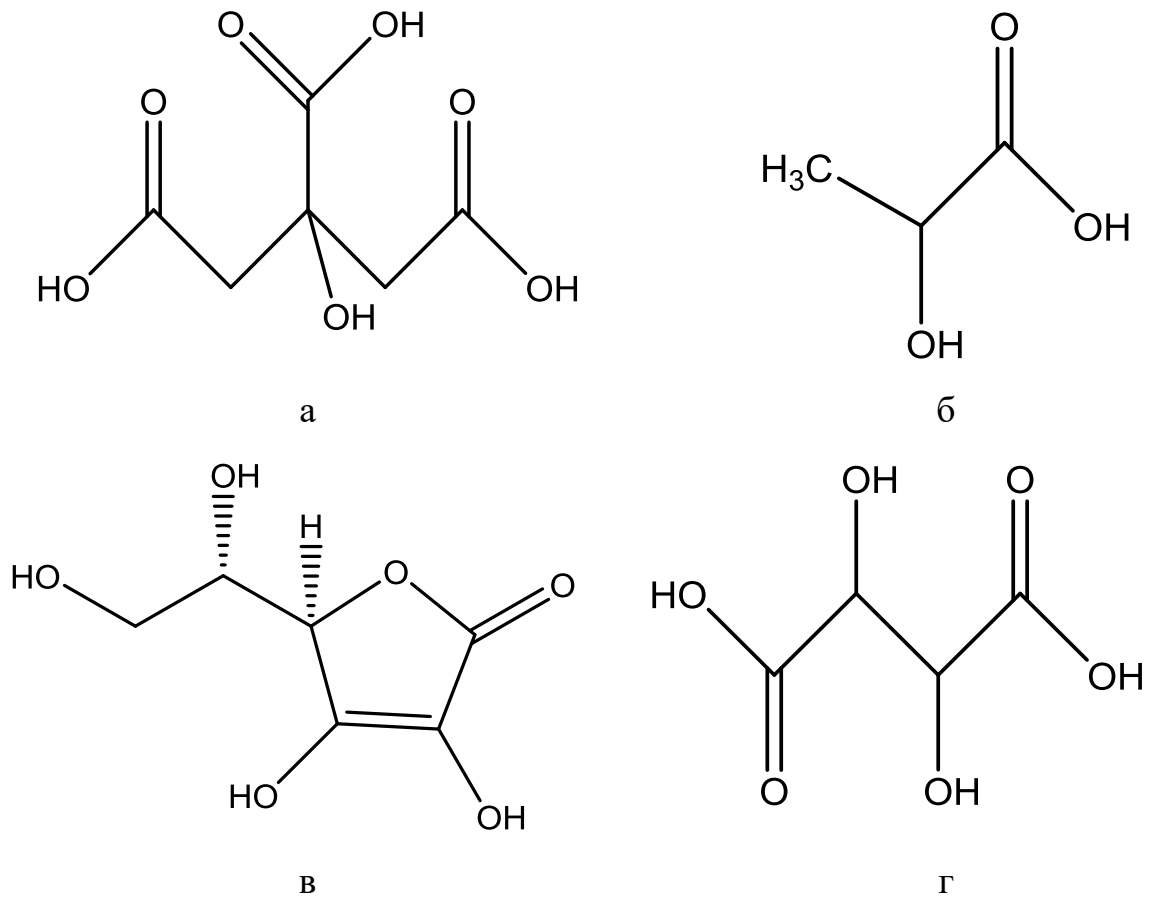


Рисунок 1.5 – Особливості будови: а – лимонна кислота;
б – молочна кислота; в – аскорбінова кислота; г – винна кислота

Пропіленгліколь і етиленгліколь в складі сиропів можуть виконувати дві функції: розчинника і згущувача (рис. 1,6 а, б).



Рисунок 1.6 – Структури: а – пропіленгліколю; б – етиленгліколю

1.5 Склад і норми для сиропу «Пертусин»

Сироп, по 100 або 200 г у полімерних або коричневих скляних флаконах, що закупорені кришками.

Склад на 100 г: екстракт чебрецю рідкий – 12,0 г, калій бромід – 1,0 г; допоміжні речовини у вигляді сахарози – 52,48 г, етилового спирту – 3,975 г та води очищеної – 30,545 г [16].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт дослідження

Для дослідження органолептичних та фізико-хімічних показників сиропу «Пертусин» було обрано 3 зразки лікарського засобу:

– зразок №1 (сироп «Пертусин» по 100 мл, виробник: АТ «Галичфарм», адреса: вул. Опришківська 6/8, м. Львів) (рис. 2.1);



Рисунок 2.1 – Зразок №1

– зразок №2 (сироп «Пертусин» по 200 г; виробник: ПрАТ ФФ «Віола», адреса: вул. Академіка Амосова 75, м. Запоріжжя) (рис. 2.2);



Рисунок 2.2 – Зразок №2

– зразок №3 (сироп «Пертусин» по 200 мл, виробник: ТОВ «Ключі здоров'я», адреса: вул. Біологічна 13, м. Харків)



Рисунок 2.3 – Зразок №3

2.2 Методи дослідження речовини

2.2.1 Визначення густини за допомогою ареометра

Одним із показників нормованих нормативно-технологічною документацією є густина.

Густиною називається маса речовини, що знаходиться в одиниці об'єму та визначається в кілограмах або градусах ареометра [17, 18].

Ареометр – прилад, який використовується для визначення густини (рис. 2.4).



Рисунок 2.4 – Ареометр

Принцип роботи ареометру ґрунтується на законі Архімеда, який полягає в тому, що тіло яке занурене в рідину, виштовхується з силою, рівною масі витісненої рідини [19].

Класичний прилад являє собою скляний циліндр, з одного боку широка трубка з округлим дном, а з іншого боку вузька трубка з маркуванням у

відповідних одиницях. Зазвичай це є одиниці концентрації певної речовини або фактична густина розчину (рис. 2.4).

В середині широкої частини знаходиться обважнювачі, найчастіше використовують кульки з плюмбуму. Завдяки їм прилад займає вертикальне положення.

Густина визначається як маса ареометра, поділена на об'єм рідини, який він витіснив. Це співвідношення залежить від густини вимірюваного розчину і ваги обважнювачів в ареометрі.

2.2.2 Рефрактометричний метод

Заломлення світлових променів на межі розділу двох різних оптичних середовищ називають рефракцією; вона характеризується показником заломлення [19, 20]. Якщо показник заломлення визначається при вищій температурі, ніж 20°C , то його перераховують на 20°C за формулою 2.1:

$$n^{20^{\circ}\text{C}} = n^t + (t - 20) \cdot 0,00035 \quad (2.1)$$

де: $n^{20^{\circ}\text{C}}$ – показник заломлення при 20°C ;

n^t – показник заломлення при температурі досліджу;

0,00035 – коефіцієнт для показника заломлення при зміні температури на 1°C

Рефрактометричний метод аналізу заснований на залежності показника заломлення світла від складу системи. Таку залежність встановлюють шляхом визначення показника заломлення для стандартної серії розчинів.

За експериментальними даними будують градуйований графік залежності «показник заломлення – склад суміші», а потім за графіком і вимірним показником заломлення аналізованого розчину визначають вміст речовини в ньому [21, 22].

Метод рефрактометрії застосовують для кількісного аналізу бінарних, потрійних і різноманітних складних систем розчинів. Прикладом бінарних систем є водні розчини спиртів, цукрів, гліцеролу, кислот, основ, солей [23, 24].

Перевагами рефрактометричного аналізу є простота і швидкість визначень, висока точність аналізу (до сотих часток відсотка). Метод застосовують для аналізу різноманітних складних систем: горючих і мастильних матеріалів, біологічних і харчових продуктів, лікарських препаратів та ін. [25, 26].

Показник заломлення визначають за допомогою рефрактометра (рис. 2.5), робота якого заснована на вимірі граничного кута заломлення між рідиною і склом [27, 28].



Рисунок 2.5 – Рефрактометр

2.2.3 Аргентометрія

Аргентометрія – титриметричний метод аналізу, що використовується для визначення кількісного вмісту аніонів, що утворюють малорозчинні сполуки з катіоном Ag^+ . Широко використовуються для визначення вмісту аніонів галогенів, ціанідів та ціанатів. Цей метод фармакопейний та використовується для експрес аналізу [29, 30].

Розрізняють три види титрування: метод Мора, метод Фаянса-Ходакова та метод Фольгарда.

Метод Мора являє собою пряме титрування в діапазоні $\text{pH} = 7-10$, в якості індикатора використовується калій хромат. Використовується для визначення натрій хлориду і натрій броміду.

Натрій йодид і калій йодид методом Мора не визначають, тому що йодиди адсорбуються на осаді AgI , при цьому забарвлення з'являється до точки еквівалентності (занижені результати). Окрім цього забарвлення осаду аргентум йодиду і аргентум хромату близькі за кольором.

Метод Фаянса-Ходакова заснований на прямому титруванні та використовується для кількісного визначення йодидів. В процесі аналізу використовуються адсорбційні індикатори (натрій еозинат, бромфеноловий синій, флюоресцін). Необхідним є середовище розведеної оцтової кислоти, тому що індикатори є слабкими протолітами, а при титруванні в оцтової кислоти переважає іонна форма індикатора. Зміна забарвлення в розчині відбувається за рахунок адсорбційних процесів, що протікають на поверхні осаду AgI .

Метод Фольгарда базується на зворотньому титруванні при участі розведеної нітратної кислоти. Галогени осідають після додавання надлишку титранту аргентум нітрату. Титрант, що не вступив в реакцію осадження, відтитровують розчином амоній тіоціанату, використовуючи як індикатор – залізоамонійний галун [31].

2.2.4 Спектрофотометрія

Спектрофотометрія – метод дослідження і аналізу речовин, який заснований на вимірюванні спектрів поглинання в оптичній області електромагнітного випромінювання [32].

Іноді під спектрофотометрією розуміють розділ фізики, який об'єднує спектроскопію (як науку про спектри електромагнітного випромінювання), фотометрію і спектрометрію (як теорію і практику вимірювання відповідної інтенсивності і довжини хвилі (або частоти) електромагнітного випромінювання) [33, 34].

Цей метод є найбільш досконалим серед методів абсорбційного молекулярного аналізу. Він заснований на використанні спеціальних спектральних приборів – спектрофотометрів, що дозволяють реєструвати світлові потоки в широкому інтервалі змін довжиною від 185 нм до 1100 нм, тобто в УФ, видимій і ближній ІЧ-області спектра, що забезпечує високу ступінь монохроматичності світла ($\pm 0,2-5$ нм), яке виявляється через середовище, що аналізують [35].

Пристрій спектрофотометрів і їх характеристики можуть значно відрізнятися в залежності від виробника і завдань, для вирішення яких розрахований прилад.

Однак основні елементи конструкції у всіх приладів подібні. Це джерело світла, монохроматор, відділення для кювет зі зразком та реєструючим детектором [36].

Як джерело світла найчастіше використовуються ртутні або галогенові лампи. Монохроматор – це пристрій для виділення з усього випромінюваного спектра якоїсь вузької його частини (1-2 нм). Монохроматори можуть бути побудовані на основі розділяючих світло призм або на основі дифракційної решітки. Також в деяких приладах можуть додатково застосовуватися набори світлофільтрів.

Кюветне відділення може бути обладнано механізмами для термостатування, перемішування, додавання речовин в ході процесу вимірювання. Для досліджень малих об'ємів речовин може використовуватися безкюветна технологія, коли зразок утримується за рахунок сил поверхневого натягу рідини [37, 38,39].

2.3 Статистична обробка даних

Значна частина експериментальних робіт з хімії має порівняльний характер та обмежується зіставленням між собою середніх величин.

Усі роботи вимагають доказів достовірності результатів, визначення яких дає можливість переконатися, що отримані результати є реальними, а не мають не випадковий характер.

Статистична обробка передбачає отримання наступних показників: n – загальне число вимірювань; \bar{x} – середня арифметична величина; σ – середнє квадратичне відхилення; m – похибка середньої; t – критерій достовірності відмінностей Ст'юдента [40].

Середні арифметичні величини (\bar{x}) розраховують за формулою 2.2:

$$\bar{x} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 \dots X_n}{n} = \frac{\sum X}{n}, \quad (2.2)$$

де: Σ – символ суми;

X_1, X_2 – значення окремих вимірювань;

n – загальна кількість випадків

Також визначають середнє квадратичне відхилення (S_n), яке вираховували за формулою 2.3:

$$S_n = \frac{\sqrt{(X - X_1)^2 + (X - X_2)^2 + \dots + (X - X_n)^2}}{n - 1}, \quad (2.3)$$

де: X_1, X_2, X_n – значення окремих вимірювань;

n – загальна кількість випадків

За допомогою помилки репрезентативності або середньої похибки (ϵ) встановлюють достовірність вибірових показників \bar{x} , S_n та ін. Вона впливає з самої сутності вибірового обстеження, при якому ціла характеризується на основі вивчення частини (вибірки) [41].

Важливою характеристикою показника вимірювання є середнє арифметичне визначень. Проте при одній і тій же середній величині відхилення можуть варіюватися різною мірою. Тому при обробці експериментальних даних доцільне введення показника мінливості ознаки.

Таким показником є середнє квадратичне відхилення (σ), яке розраховували за формулою 2.4:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}, \quad (2.4)$$

де: в чисельнику – сума квадратів відхилень значень від середньої арифметичної;

у знаменнику – число ступенів свободи, яке дорівнює числу спостережень без одного

Достовірність вибірових показників \bar{x} , σ встановлюють за допомогою помилки репрезентативності або середньої похибки (m_x), яка впливає з самої сутності вибірового обстеження, при якому ціла (генеральна сукупність) характеризується на основі вивчення частини (вибірки) [42].

Довірчий інтервал – інтервал, що дає змогу оцінити із заданою точністю невідоме значення генеральної сукупності. Таке невідоме значення називається довірчим, а його верхні і нижні границі – довірчими границями. В їх межах можна мати деякий рівень упевненості щодо наявності конкретного значення ознаки генеральної сукупності. Довірчий інтервал визначають за формулою 2.5:

$$\varepsilon = \frac{t \cdot \sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.5)$$

де: ε – довірчий інтервал;

t – критерій Ст'юдента;

σ – середнє квадратичне відхилення; n – загальне число випадків
(при $n = 3$, $t = 4,3$; а при $n = 5$, $t = 2,78$)

Кінцеве значення записується у вигляді \bar{x}

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Опис зразків

Усі зразки мають характерний для цього виду лікарського засобу темно-коричневий колір, солодкі на смак та мають характерний запах чебрецю. Етикетка, маркування і упаковка відповідають за усіма показниками [43].

В усіх трьох зразках відсутній осад, хоча він допускається при зберіганні. Відсутність осаду можна пояснити відповідно недавнім виробництвом сиропів. Термін придатності сиропів 4 роки.

Сироп потрібно зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С та в недоступному для дітей місці.

3.2 Густина досліджуваних сиропів «Пертусин»

Вимірювання густини сиропів ареометром полягає в зануренні його в вимірювану речовину та очікування закінчення процесу врівноваження. Після появи рівноваги прилад вільно плаває. Після цього можна побачити дані та зафіксувати результати.

Прийнятою нормою густини лікарського засобу «Пертусин» вважається інтервал значень від 1,15 г/см³ до 1,45 г/см³.

За наведеною нижче діаграмою (рис. 3.1) можна проаналізувати результати вимірювань густини зразків у трьох повторностях.

Усі результати входять в норму, найбільша густину сиропу має зразок №1 – 1,284 г/см³, середню зразок №2 – 1,250 г/см³ та найменшу зразок №3 – 1,223 г/см³.

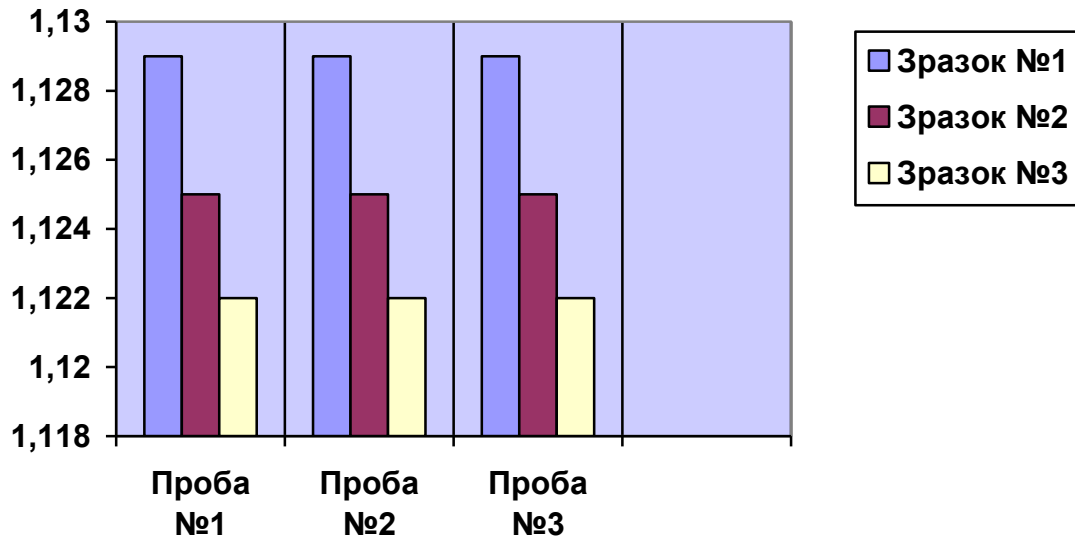


Рисунок 3.1 – Результати вимірювань густини зразків досліджуваних сиропів «Пертусин» ($n = 3$, $P < 0,95$)

3.3 Вміст спирту в сиропі «Пертусин»

Вміст спирту у сиропі контролюється за допомогою методу перегонки, або так званої дистиляції.

Перегонка, або дистиляція – процес поділу рідких сумішей на різні за складом фракції. Вона заснована на різниці кипінні складів рідини і утвореної з неї пари [44, 45].

Просту перегонку здійснюють шляхом одноразового часткового випаровування рідини і подальшої конденсації пари. Відігнана фракція (дистилят) збагачена більш летючим (низькокиплячим) компонентом, а залишок невідігнаної рідини – менш летючим (висококиплячим).

На рис. 3.2 зображено прилад для дистиляції.

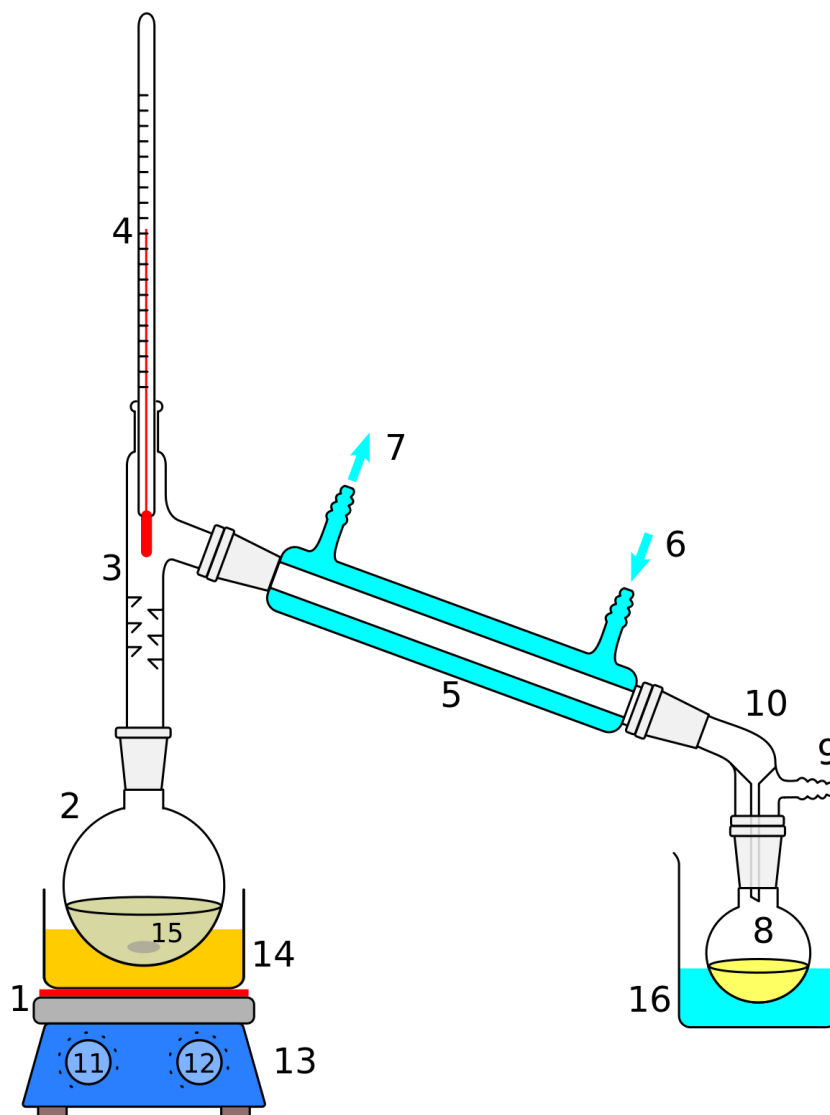


Рисунок 3.2 – Прилад для дистиляції:

- 1 – нагрівальний елемент; 2 – колба для перегонки;
- 3 – перегонна трубка; 4 – термометр;
- 5 – холодильник Лібіха; 6 – подача холодної води;
- 7 – відвід для холодної води; 8 – прийомник;
- 9 – газовідвідна трубка; 10 – алонж;
- 11 – регулятор температури; 12 – регулятор швидкості перемішування;
- 13 – установка для нагрівання; 14 – нагрівальна баня;
- 15 – магнітний перемішувач; 16 – охолоджувальна баня;

Результати дослідження показали, що вміст етилового спирту не перевищував норми для лікарського засобу «Пертусин» та мав майже однакову кількість у всіх зразках сиропу.

3.3 Сухий залишок у сиропях

Сухий залишок у сиропі контролюється за допомогою рефрактометричного методу. Цей показник контролює вміст сахарози у сиропі.

Цукровий сироп готується в реакторах з якірною мішалкою.

На 64 кг цукру рафінованого з 99,9% сахарози в перерахунку на суху речовину береться 36 л води очищеної. Розчинення проводять додаванням цукру частинами до киплячої води при постійному перемішуванні мішалкою.

Після повного розчинення цукру сироп доводять двічі до кипіння по 10 хв. кожна.

Піну, що утворюється (продукт коагуляції білків, слизу та інших домішок) видаляють.

Загальний час виготовлення не повинен перевищувати однієї години, щоб запобігти інверсії та карамелізації цукру. Фільтрують в гарячому стані.

Концентрація цукру повинна бути 60-64% за масою, в такому розчині досить високий осмотичний тиск і мікроорганізми в ньому швидко зневоднюються.

Сиропа з вмістом цукру нижче 60% не володіють бактеріостатичною дією і піддаються бродильним процесам.

Концентрація понад 64% викликає кристалізацію при охолодженні і зберіганні [46].

Готовий продукт повинен бути безбарвним, прозорим, без запаху, густої консистенції, нейтрального реакції, з густиною 1,301-1,313, показником заломлення 1,451-1,454.

Саме такий показник заломлення є допустимим для лікарського засобу «Пертусин» та відповідає кількості цукру у сиропі.

Усі зразки відповідали нормам вмісту сахарози.

3.4 Калій бромід у сиропях «Пертусин»

Згідно інструкції до лікарського засобу «Пертусин» вміст калій броміду у 100 г сиропу дорівнює 1 г.

Кількість калій броміду визначається за допомогою аргентометрії, а саме методом Фольгарда.

Метод Фольгарда заснований на реакції утворення аргентум тіоціанату:



Робочим розчином є розчин калій тіоціанат KSCN або амоній NH_4SCN .

Метод Фольгарда є прикладом зворотнього титрування.

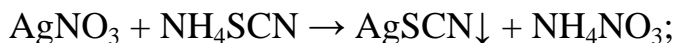
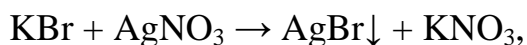
Отже, в цьому методі є другий робочий розчин – розчин аргентум нітрат AgNO_3 .

Тому метод Фольгарда можна в рівній мірі назвати і аргентометрією і тіоціанатометрією.

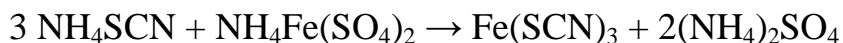
Визначення бромідів за методом Фольгарда зводиться до наступного: до визначеного розчину додають точно відміряний об'єм титрованого розчину аргентум нітрату; цей об'єм повинен бути значно більше, ніж потрібно для повного осадження усієї кількості іонів Br.

Надлишок розчину аргентум нітрату відтитровують розчином тіоціанату калію або амонію.

До розчину препарату додають нітратну кислоту HNO_3 , точний надлишок об'єму AgNO_3 і індиктор:



Взаємодія індикатору з титрантом:



Індикатором в цьому випадку служить розчин залізо-амонійного галуна $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$.

Доки в розчині присутні аргентум іони, тіоціанат буде реагувати з ними, утворюючи білий осад AgSCN .

Як тільки реакція між іонами Ag^+ і SCN^- закінчиться, наступна крапля робочого розчину вступить в реакцію з індикатором:



Утворена сіль $\text{Fe}(\text{SCN})_3$ забарвлює розчин в червоний колір.

На відміну від методу Мора при методі Фольгарда присутність кислоти не тільки не шкодить титрування, а навпаки, сприяє отриманню більш точних результатів.

Кислота пригнічує гідроліз солі феруму і знищує жовте забарвлення розчину залізо-амонійного галуна, що пов'язане з гідролізом.

При титруванні за методом Фольгарда повинні дотримуватися такі умови:

- титрувати треба сіль аргентум тіоціанатом, а не навпаки;
- визначення проводять в кислому середовищі;
- визначення проводять за відсутності солей ртуті і сильних окислювачів.

Згідно правил приготування лікарського сиропу «Пертусин» вміст калій броміду у 100 г сиропу має бути 1 г.

Під час виконання аналізу було експериментально встановлено, кількісний вміст калій броміду у трьох зразках відповідає нормам.

3.5 Виявлення тимолу у лікарських засобах «Пертусин»

Для виробництва лікарського засобу «Пертусин» використовується рідкий екстракт чебрецю.

Для екстракції використовують метод вакуум-фільтраційної екстракції без попереднього замочування сировини, що полягає в отриманні рідкого екстракту з подрібненої трави чебрецю шляхом екстракції сировини 30% етиловим спиртом в суміші з 10%-им гліцеролом від маси сировини, при співвідношенні сировина : екстрагент (1 : 1), в якому траву чебрецю подрібнюють за допомогою вальцювання за принципом одночасного роздавлювання і стирання до отримання частинок розміром, що не перевищує 0,2 мм.

При цьому сума флавоноїдів в кінцевому продукті становить не менше 0,1% в перерахунку на лютеолін.

Вищеописаний спосіб дозволяє прискорити процес екстракції і отримати екстракт з вмістом суми флавоноїдів не менше 0,1% в перерахунку на лютеолін [47, 48].

Кількість тимолу визначається спектрофотометричним методом за участі розчину дихінонхлоріміду та фармакопейного стандартного зразку тимолу.

Кількість тимолу залежить від якості вхідної сировини трави чебрецю.

Кількісне визначення дає завжди відмінні результати тому, що в виробництво беруть лише сировину, яка відповідає за всіма вимогами.

До контрольованих показників якості траві чебрецю відноситься ефірна олія, екстрактивні речовини, волога, зола, домішки та радіоактивність.

Для визначення вмісту ефірної олії використовуються 50,0 г різаної сировини, колбу на 1000 мл и 500 мл очищеної води.

Перегонку проводять впродовж 2 годин.

Вміст ефірної олії має бути не менше 1,5 мл/кг, у перерахунку на суху речовину.

Екстрактивні речовини мають бути не менше 18%.

Близько 1 г здрібненої на порошок сировини поміщають у конічну колбу, додають 50 мл 30%-ого етилового спирту, закривають пробкою, зважують з похибкою $\pm 0,01$ г. Витримують протягом 1 години, після цього кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 2 годин і охолоджують.

Колбу закривають тією самою пробкою, зважують, доводять 30%-им етиловим спиртом до початкової маси і фільтрують.

25 мл одержаного фільтрату упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100°C до 105°C до постійної маси [3, 49].

Вміст екстрактивних речовин, у перерахунках на суху сировину, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$m \cdot 200 \cdot 100 / m_1 \cdot (100 - W) \quad (3.1)$$

де: m – маса сухого залишку, у г;

m_1 – маса наважки сировини, у г;

W – втрата в масі при висушуванні

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Тема моєї кваліфікаційної роботи «Добування, фізико-хімічні властивості та біологічна активність лікарського засобу «Пертусин» фармацевтичних підприємств України». Предметом дослідження були зразки готової продукції лікарського засобу «Пертусин».

Перед початком роботи був проведений інструктаж з охорони праці, пожежної безпеки та правил техніки безпеки у фізико-хімічній лабораторії.

Охорона праці – це система правових, організаційно-технічних, соціально-економічних, лікувально-профілактичних засобів та заходів, спрямованих на збереження працездатності та здоров'я людини в процесі праці [50].

Охорону праці і здоров'я громадян віднесено до пріоритетних напрямків соціальної політики України. Так, Конституція України одним з основних соціальних прав громадян визначає право кожного на належні, безпечні й здорові умови праці.

Необхідний рівень безпеки праці в сфері науки і виробництва покликана забезпечити система охорони праці.

Небезпечні виробничі фактори – виробничі фактори, вплив яких на працюючого в певних умовах призводить до травми, опіку або іншого раптового різкого погіршення здоров'я [51].

Шкідливі виробничі фактори – виробничі фактори, вплив яких на працюючого в певних умовах призводить до захворювання або зниження працездатності.

Небезпечні і шкідливі виробничі фактори поділяються за своєю природою дії на наступні групи:

- 1) фізичні;
- 2) хімічні;

- 3) біологічні;
- 4) психологічні.

Загальні правила техніки безпеки у фізико-хімічній лабораторії:

- 1) працювати в лабораторії потрібно на постійному робочому місті, в халатах, застебнутих на всі гудзики. Волосся має бути зібране;
- 2) обережно поводитись з хімічними реактивами;
- 3) реактиви для дослідів слід брати лише в потрібних кількостях. Сухі реактиви слід брати за допомогою шпателя, розчини – піпеткою, для кожного реактиву необхідно мати окремий шпатель або піпетку. Набирати рідини в піпетки за допомогою гумової груші. Подрібнювати сухі луги можна лише в запобіжних окулярах. Брати твердий луг тільки пінцетом або щипцями;
- 4) надлишок реактиву не виливати і не висипати назад в посуд, з якого вони взяті; поміщати в посуд для зливу або спускати із струмом води в каналізацію;
- 5) дотримуватися обережності в роботі з розчинами кислот, лугів й інших їдких рідин;
- 6) проведення дослідів у брудному лабораторному посуді забороняється;
- 7) нагріваючи рідини, необхідно тримати пробірку отвором від себе і людей, що знаходяться поруч. Не нахилитися над посудом, в якому щось кипить чи в який наливається рідина, оскільки бризки можуть потрапити в очі;
- 8) категорично забороняється нагрівати або охолоджувати будь-які розчини у герметично закритих місткостях, а також закривати колби з гарячою рідиною;
- 9) переносити посуд з гарячою рідиною треба використовуючи рушник, тримаючи посудину обома руками: однією – за дно, іншою – за горловину. Великі хімічні стакани з рідиною потрібно піднімати лише двома руками так, щоб відігнуті краї склянки опиралися на вказівні пальці;

10) роботу з леткими речовинами (бенzenом, ацетоном та ін.), концентрованими лугами та кислотами проводити акуратно і під витяжною шафою, не зливати їх в каналізацію без попереднього розведення;

11) роботу з легкозаймистими рідинами вести під витяжною шафою та подалі від нагрівальних приладів. У разі загорання спирту, ефіру та інших легкозаймистих рідин не гасити полум'я водою, а скористатися піском;

12) обережно працювати зі скляним лабораторним посудом, що легко б'ється;

13) негайно прибрати усе пролите, розбите і просипане на столах або на підлозі в лабораторії;

14) у дослідах з використанням електроприладів необхідно переконатися в їх справності, правильності підключення до електромережі та контуру заземлення. Під час виконання роботи не можна переносити увімкнуті електроприлади та залишати їх без нагляду. У разі перерви в подачі електроенергії всі пристрої мають бути негайно вимкнуті;

15) після закінчення роботи в лабораторії необхідно вимкнути всі електроприлади, якими користувалися, витяжну шафу, воду, прибрати свої робочі місця. Обов'язково ретельно вимити руки.

До потенційної небезпеки умов праці відноситься:

1) повітря робочої зони – джерелом забруднення є випари летких речовин;

2) виробничий шум – джерелом шуму є центрифуга, прилади та витяжна шафа;

3) виробнича вібрація – джерелом вібрації витяжна шафа;

4) ураження струмом – джерелом небезпеки є несправні електроприлади.

Під час роботи в лабораторії повітря очищається за допомогою витяжної шафи, шум та вібрація відповідають нормам та не заважають роботі. Всі електроприлади справні та заземлені.

Нещасні випадки в лабораторії можуть бути викликані через хімічні і термічні опіки, отруєння і поранення. Для надання першої допомоги використовується аптечка, яка знаходиться в лабораторії. У важких випадках потрібно звернутися до лікаря [52, 53].

При термічних опіках першого та другого ступеня (парою, вогнем) слід накласти вату, яка змочена етиловим спиртом на обпечене місце. У разі опіку третього ступеня рани накривають стерильною серветкою і викликають негайно лікаря.

При теплових опіках роблять примочки з розчином 2%-го калій перманганату або етанолу, після чого наносять мазь від опіків.

При хімічних опіках шкіри першочергово необхідно видалити відповідним розчинником речовину, яка стала їх причиною, а потім обробити уражену ділянку етанолом і нанести мазь від опіків.

При опіках кислотами уражену ділянку насамперед потрібно промити під сильним струменем проточної води, а потім обробити 3% розчином натрій гідрокарбонату; при опіках їдкими лугами – промити водою, обробити 3% розчином оцтової або борної кислоти, а потім знову обполоснути водою.

При опіках очей кислотою або лугом необхідно промити їх великою кількістю води. Після цього негайно звернутися до лікаря.

При порізах необхідно пінцетом, попередньо обробленим спиртом, видалити з рани видимі шматочки скла, промити рану дистильованою водою або протерти тампоном, змоченим в етанолі, після чого змастити 5%-им спиртовим розчином йоду й забинтувати. Невеликі порізи можна заклеїти антисептичним пластиром [54].

Студент, використовуючи ПК може зазнавати на собі вплив наступних негативних факторів:

- 1) напруження очей та пов'язана з цим втома;
- 2) інфрачервоне та електромагнітне випромінювання;
- 3) шум комп'ютера;

4) ризик ураження електричним струмом.

Правила роботи з ПК:

1) перевірити справність розетки, вилок, електропроводки і заземлення ПК;

2) під час роботи на ПК потрібно акуратно поводитися з проводами та не розташовувати поруч з комп'ютером їжу і рідини. Забороняється проводити самостійно ремонт ПК, якщо відсутні спеціальні навички;

3) при будь-яких неполадках потрібно спочатку від'єднати ПК від мережі. Якщо виявлено оголений дріт, то треба оповістити працівників та мінімізувати контакт з проводом. У разі ураження струмом викликати лікаря та надати першу допомогу;

4) після закінчення роботи необхідно вимкнути комп'ютер та відключити електроживлення.

Під час роботи в лабораторії були дотримані всі правила безпеки.

Таким чином ризик роботи з реактивами, електроприладами, ПК та іншим був зведений до мінімуму. Набуті знання з охорони праці були використані на практиці.

ВИСНОВКИ

1. Визначили складові лікарського засобу «Пертусин». До складу сиропу входить рідкий екстракт чабрецю для виготовлення якого використовують метод вакуум-фільтраційної екстракції без попереднього замочування сировини з подрібненої трави чабрецю шляхом екстракції сировини 30%-им етиловим спиртом в суміші з 10%-им гліцеролом від маси сировини, при співвідношенні сировина : екстрагент (1 : 10); калій бромід в кількості 1 г субстанції на 100 г готового сиропу; цукровий сироп, який відповідає за коригування смаку сиропу та його зберігання.

2. Визначили біологічну активність сиропу, що полягає у властивостях тимолу. Біологічна активність тимолу зумовлена його відношенням до класу природних речовин, відомих як біоциди. Біоциди – хімічні речовини, що застосовуються для боротьби з шкідливими та хвороботворними бактеріями. Тимол виявляє сильну антимікробну властивість завдяки фенольній групі, як самостійно, так і в парах з іншими біоцидами (наприклад, карвакролом). Він має здатність знижувати резистентність бактерій до загальних ліків.

3. Проконтролювали фізико-хімічні показники якості лікарського засобу «Пертусин», а саме: густину, вміст спирту, сухий залишок, кількісне визначення калій броміду і тимолу. Усі показники були в нормі, що свідчить про якість цих сиропів.

4. Порівняли результати аналізу лікарського засобу «Пертусин» різних фармацевтичних підприємств України та визначили, що вони усі відповідають нормам фізико-хімічних показників для даного виду лікарських засобів та мають високий вміст тимолу. Високий вміст тимолу свідчить про якісну сировину трави чабрецю, що використовується для виробництва сиропу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Доцільним на практиці є визначення фізико-хімічних властивостей і біологічної активності різного асортименту сиропів.

Результати експериментальних досліджень кваліфікаційної роботи магістра можуть бути використані в освітньому процесі під час викладання навчальних дисциплін «Хімія лікарських засобів», «Метрологія і стандартизація», «Сучасні методи досліджень в хімії».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Баула О.П., Деркач Т.М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження : стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*, 2017. 2. С. 78-79.
2. Белей С.Я., Грошовий Т.А., Белей Н.М., Дарзулі Н.П. Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях. *Фармацевтичний часопис*. 2018. №2. С. 82-87.
3. Державна Фармакопея України : 2-е доповнення, Київ, 2009. 334с.
4. Інструкція по застосуванню лікарського засобу «Пертусин». URL: <https://www.add.ua/pertussin-sirop-200g.html>
5. Lide D.R. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 86th. Boca Raton (FL): CRC Press, 2005. 2656 p.
6. Patnaik P. Handbook of Inorganic Chemicals. McGraw-Hill, 2003. 1086 p.
7. Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. Химические свойства неорганических веществ / под ред. Р. А. Лидина. 3-е. Москва : «Химия», 2000. 480 с.
8. Яворський В.Т. Основи теоретичної хімії : підручник. Львів : Видавництво Львівської політехніки, 2016. 380 с.
9. Гогина Е.Е. Изменчивость и формообразование в роде Тимьян. Москва : Наука, 1990. 208 с.
10. Корсакова С.П. и др. Интродукция и селекция видов рода *Thymus L.* Херсон, 2012. 180 с.
11. Синева Т.Д. Сиропы: классификация, ассортимент, производители *Новая аптека*. 2008. №2. С. 64-70.
12. Технология и стандартизация лекарств: в 2 т / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. Харьков, 2000. Т. 2. 781 с.

13. Медична та біологічна фізика / Під ред. В.Г. Книгавко. Харків, 2009. 704 с.
14. Синева Т.Д. Фармакологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей. *Вопросы биологической, медицинской, и фармацевтической химии*. 2008. №2. С. 41-45.
15. Молчанов Г.И., Молчанов, А.А. Морозов Ю.А. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации : учебное пособие. Москва : Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. 336 с.
16. Приготовление сиропа Алтейного и Пертуссина. URL: <http://www.bibliotekar.ru/4-1-56-biologicheskii-aktivnye-veschestva/30.htm>
17. Perry. Perry's Chemical Engineers' Handbook. 8-е. McGraw-Hill, 2008. 20 p.
18. Універсальний словник-енциклопедія. 4-те вид. Київ :Тека, 2006. 650 с.
19. Перышкин А.В. Физика. 7 кл.: учебник. 3-е изд., доп. Москва : Дрофа, 2014. 224 с.
20. Болотов В.В., Сич Ю.В., Свечнікова О.М. та ін. Практикум з аналітичної хімії : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / за заг. ред. В.В. Болотова. Харків : НФаУ: Золоті сторінки, 2003. 240 с.
21. Семенишин Д.І., Ларук М.М. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу : навч. пос. Львів : Львівська політехніка, 2015. 148 с.
22. Федущак Н.К. та інші. Аналітична хімія. Основи теорії та практика. Київ : Нова Книга, 2012. 640 с.
23. Циганок Л.П., Бубель Т.О., Вишнікін А.Б. Аналітична хімія. Хімічні методи аналізу: навч. посіб. / за ред. проф. Л.П. Циганок. Дніпропетровськ : ДНУ ім. О. Гончара, 2014. 252 с.
24. Douglas A. Skoog, Donald M. West. Fundamentals of Analytical Chemistry. Cengage Learning, 2003. 1072 p.

25. Book: Analytical Chemistry 2.1 (Harvey). URL : [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Analytical_Chemistry_2.1_\(Harvey\)](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Analytical_Chemistry_2.1_(Harvey)).

26. Аналитическая химия и физико-химические методы анализа : в 2 томах : учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по химико-технологическим направлениям / под ред. проф. А.А. Ищенко. Москва : Академия, 2012. 340 с.

27. Жебентяев А.И., Жерносек А.К. и др. Аналитическая химия. Химические методы анализа : учеб. пос., 2-е изд., стер. Москва : НИЦ ИНФРА-М; Минск : Нов. знание, 2014. 542 с.

28. Васильев В.П., Морозова Р.П., Кочергина Л.А. Аналитическая химия : лабораторный практикум : учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Дрофа, 2004. 416 с.

29. Lakowitz J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. 3 ed. Singapore: Springer Science + Business Media. 2006. 256 p.

30. Количественное определение. Аргентометрия. URL: <https://studfile.net/preview/6199769/>

31. Луцевич Д.Д., Мороз А.С., Грибальська О.В. Аналітична хімія. Київ : Медицина, 2009. 416 с.

32. Harris Daniel Charles. Quantitative chemical analysis. 6th ed. San Francisco: W.H. Freeman. 2003. P. 142-143.

33. Шмидт В. Оптическая спектроскопия для химиков и биологов / пер. с англ. Н.П. Ивановской / под ред. С. В. Савилова. Москва : Техносфера, 2007. 368 с.

34. Allen D.W.; Cooksey C. Tsai B.K. Spectrophotometry. 2018. 56 p.

35. The first commercial UV-vis spectrophotometer. *The Scientist*. Retrieved. 2018. 100 p.

36. Trumbo Toni A., Schultz Emeric, Borland Michael G., Pugh Michael Eugene. Applied Spectrophotometry : Analysis of a Biochemical Mixture.

Biochemistry and Molecular Biology Education. April 27, 2013. №41(4). P. 242-250.

37. Ninfa A.J., Ballou D.P., Benore M. *Fundamental Laboratory Approaches for Biochemistry and Biotechnology*. 3, rev. ed. Hoboken, NJ : Wiley & Sons. 2015. 77. p.

38. Федорова О.А., Кулакова И.И. *Методы оптической спектроскопии*. Москва : МГУ, 2015. 117 с.

39. Trumbo Toni A., Schultz Emeric, Borland Michael G., Pugh Michael Eugene. *Applied Spectrophotometry : Analysis of a Biochemical Mixture*. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. April 27, 2013. 41(4). P. 242-250.

40. Донченко В.С., Сидоров В.С. *Теорія ймовірностей та математична статистика для соціальних наук: навч. посіб.* Київ : ВПЦ «Київський університет», 2015. 400 с.

41. Борисовська Ю.О., Козлова О.С., Лисенко О.А. *Теорія ймовірностей та математична статистика: навчально-методичний посібник*. Запоріжжя : ЗНУ, 2010. 112 с.

42. Барковський В.В., Барковська Н.В., Лопатін О.К. *Теорія ймовірностей та математична статистика*. 5-те видання. Київ : Центр учбової літератури, 2010. 424 с.

43. Турчин В.Н. *Теория вероятностей и математическая статистика*. Днепропетровск : ДНУ, 2008. 656 с.

44. Пертусин. URL:
[http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/\[24778\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/[24778])

45. Kravchenko A.I. Simple substances refining: efficiency of distillation methods. *Functional Materials*, 2000. V. 7. №2. P. 315-318.

46. Кравченко А.И. Эффективность очистки в дистилляционном и кристаллизационном процессах. *Неорганические материалы*. 2010. Т. 46. №1. С. 99-101.

47. Андреева И.Н. и др. Сиропы, содержащие фитопрепараты, технология, методологические принципы исследования. *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : тезисы докл. 5 съезда, 5-7 июля 2001 г.* СПб., 2001. С. 59-62.

48. Смалюх О.Г., Сур С.В. Оцінка складу та вмісту біологічно активних речовин рослинних екстрактів, отриманих за різними технологіями. *Фармацевтичний часопис.* 2010. №4. С. 13-19.

49. Остроушко В. Л., Папченко В. Ю. Технологічні аспекти процесу екстракції рослинних олій. *Вісник Національного технічного університету «ХПИ».* 2012. №34. С. 117-120.

50. Гетьман В.А. Первая доврачебная помощь в экстремальных ситуациях. *Охрана труда.* 2014. № 5. С. 28-32.

51. Желібо Е.Н, Заверуха Н.В., Зацерний В.В. Безпека життєдіяльності: Навчальний посібник. Київ : «Каравела», 2016. 320 с.

52. Лазаренков А.М. Охрана труда : учеб. пособие для вузов. Минск : ИВЦ Минфин, 2015. 464 с.

53. Одарченко М.С., Одарченко А.М., Степанов В.І., Черненко Я.М. Основи охорони праці: підручник. Харків, 2017. 334 с.

54. Гетьман В.А. Первая доврачебная помощь в экстремальных ситуациях. *Охрана труда.* 2014. № 5. С. 28-32.