

УДК 54.068 (045)

Максимюк М.Р., к.х.н., доц.  0000-0002-6953-8437;Чумак В.Л., д.х.н., проф.  0000-0002-1574-2862;Кустовська А.Д., к.х.н., зав.каф.  0000-0002-6836-3305;Руденко В.М., д.т.н., проф.  0000-0002-4052-6053;Левченко С.В., к.т.н., доц.  0009-0007-0406-6372;Ясакова Т.Ю., асистент  0009-0004-7807-0903.

ВИКОРИСТАННЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ В ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

*Державне некомерційне підприємство «Державний університет «Київський авіаційний інститут», 03058, м. Київ, проспект Любомира Гузара, 1;
e-mail: mariia.maksymiuk@npp.kai.edu.ua*

У статті розглянуто сучасні аналітичні методи аналізу, які застосовуються на різних етапах технологічного процесу виробництва лікарських речовин. Охарактеризовано їх роль у забезпеченні якості та безпеки фармацевтичної продукції, наведено класифікацію та короткий опис методів контролю, здійснено порівняльний аналіз їхніх переваг і обмежень, вказано доцільність використання комбінованих методів контролю для достовірності проведеного аналізу.

Розглянуто різні можливості визначення концентрації невідомої речовини в розчині, на прикладі хлориду натрію як речовини, що ефективно застосовується в медицині. Показано, що в необхідних випадках можна визначати невідому концентрацію речовини шляхом розрахунку її через коефіцієнти a і b рівняння лінії тренду $y=a+bx$, яка описує експериментальні дані, але не надає можливості розраховувати похибку визначення невідомої концентрації розчину. Незважаючи на високий коефіцієнт кореляції, тобто, сильний прямий лінійний зв'язок між двома змінними, абсолютна похибка визначення концентрації речовини може бути досить великою. Доведено, що похибка визначення концентрації речовини є значною у випадку малих величин коефіцієнта b .

Зроблені висновки та рекомендації щодо використання таких підходів під час проведення хімічного аналізу з визначення концентрації невідомої речовини в розчині.

Ключові слова: аналітичний контроль; лікарські речовини; фізико-хімічні методи аналізу; концентрація хлориду натрію, калібрувальний графік, метод найменших квадратів, фармакопея.

Фундаментальною складовою хімічної технології лікарських речовин є аналітичний контроль, який здійснюється на різних етапах виробництва, починаючи з аналізу лікарської сировини на визначення відсоткового вмісту основних хімічних речовин для синтезу ліків та виявлення присутніх домішок. Наступний етап – це забезпечення відповідності лікарських речовин вимогам якості, ефективності та безпеки згідно з міжнародними стандартами належної виробничої практики [1] та рекомендаціям Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів [2]. Всі аналітичні методи аналізу, які застосовуються в

виробництві лікарських речовин, повинні бути валідованими, відтворюваними та чутливими. Прилади та обладнання, що використовуються, мають періодично повірятися. Правильний підбір методів аналітичного контролю дає можливість оцінити якість лікарських засобів, встановити їх термін придатності та вчасно виявляти недоліки, пов'язані з порушенням технології виробництва чи використання неякісної сировини.

На сьогоднішній день у технології виробництва лікарських засобів використовують чимало різних ефективних методів аналізу, а також існують

стандартизовані, відпрацьовані методики, які описані в Державній Фармакопеї різних країн, наприклад, України, Європейських країн, США [3-5] для визначення якісного й кількісного складу як лікарської сировини так і готових лікарських засобів. Такі методики дозволяють: підтвердити ідентичність та чистоту діючої речовини; визначити кількісний вміст активних та допоміжних компонентів; виявити домішки, що можуть впливати на безпеку або стабільність препарату; оцінити стабільність і термін придатності продукції.

Науковці різних країн світу працюють над створенням нових методів аналізу, вдосконалюють діючі методи, переводять аналітичні установки в автоматичний контроль, використовуючи при цьому комп'ютерну техніку, спеціальне програмне забезпечення, а іноді, навіть, застосовують і штучний інтелект у розробці лікарських засобів [6-7].

Метою даної роботи є узагальнення сучасних підходів до застосування аналітичних методів аналізу у технології лікарських речовин, безпосереднє використання їх в аналізі лікарських препаратів на прикладі визначення концентрації хлориду натрію в водному розчині різними шляхами та порівняння доцільності цих підходів щодо точності, достовірності та ефективності встановлення концентрації невідомої речовини, а також оцінювання перспектив розвитку таких методів аналізу.

Класифікація та характеристика основних аналітичних методів

До аналітичних методів аналізу слід віднести якісний і кількісний аналіз, за допомогою яких визначають якісний та кількісний склад як готових лікарських препаратів так і сировини, з якої ці препарати виготовляють. Це хімічні методи аналізу, в основі яких є хімічна реакція, умови її перебігу та вид або характеристика продуктів реакції.

Якісний аналіз може відбуватися сухим або мокрим шляхом. Для цього суху речовину можуть нагрівати у закритому (пірохімічний аналіз) та відкритому (калійна трубка) об'ємі, сплавляти з хімічними речовинами, які змінюють своє забарвлення і, таким чином,

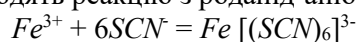
демонструють наявність у зразку певного хімічного елемента (метод забарвлення «перла»), забарвлювати полум'я, яке виникає під час спалювання речовини, що аналізується, чи визначати за запахом порошку, який розтирають у фарфоровій чи агатовій ступці. Щодо проведення якісного аналізу мокрим шляхом, то тут реакції відбуваються з речовинами, які знаходяться в розчинах, частіше всього водних. Важливим для перебігу реакцій між розчинами є деякі умови: кількість речовини, взятої на аналіз, вибір того чи іншого методу систематичного ходу аналізу катіонів чи аніонів (наприклад, сірководневий, аміачно-фосфатний, кислотно-основний тощо [8-9]).

Для визначення кількісного складу речовини використовують хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу [10]. Хімічні методи базуються на хімічній реакції або декількох хімічних реакціях. В цих методах, як правило, відміряють певну кількість матеріалу, наданого на аналіз, тобто, беруть наважку в сухому виді чи розчиняють її в розчиннику, частіше за все в дистильованій або бідистильованій воді. Утворений розчин аналізують, виділяючи необхідний компонент за допомогою реакції осадження ваговим (гравіметричним) методом. Можна використовувати також і об'ємний (титриметричний) метод, що базується на реакції з розчином іншої речовини з відомою або заздалегідь встановленою концентрацією. До титриметричних методів аналізу належать кислотно-основне, окисно-відновне, комплексонометричне та осаджуване титрування, які широко використовуються завдяки простоті виконання та незначним матеріальним затратам. Недоліком є обмежена чутливість і необхідність ретельної підготовки зразка.

У фізичних методах аналізу хімічні реакції мають другорядне значення (наприклад, хімічні процеси у полум'ї дуги чи іскри під час спектрального аналізу) або зовсім не відбуваються. В більшості фізичних методів немає потреби брати певну наважку речовини, так як визначаються властивості системи, які безпосередньо залежать від концентрації компонента в розчині, в суміші, в сплаві, тощо. Найпростішим представником фізичних методів аналізу є денситометрія — визначення концентрації речовини в розчині

за його густиною. До цієї групи методів можна віднести також вимірювання в'язкості, теплопровідності, електрорушійної сили, магнітних властивостей, мас-спектрометрію, рефрактометрію, поляриметрию та інші.

Проміжне місце між зазначеними методами займають фізико-хімічні методи аналізу. Принципова ознака таких методів – це те, що компонент, який необхідно визначити піддається хімічній дії, а кількість продукту хімічної реакції визначається фізичними методами. Так, наприклад, під час фотометричного визначення заліза (III) проводять реакцію з роданід-аніоном:



Інтенсивність забарвлення розчину та його концентрацію визначають за поглинанням розчином світла, використовуючи для вимірювання прилад фотоелектроколориметр або спектрофотометр.

До цієї групи методів належать спектрофотометрія в усіх областях світлового спектра, хроматографічні методи (високоєфективна рідинна хроматографія – ВЕРХ, газова хроматографія – ГХ, тонкошарова хроматографія – ТШХ),

потенціометричне та кондуктометричне титрування. Їх перевагами є висока точність і відтворюваність, можливість визначення низьких концентрацій компонентів.

Між хімічними й фізико-хімічними методами аналізу є багато спільного, зокрема, хімічні методи аналізу використовують певні інструменти, наприклад, аналітичні терези, бюретки тощо, а фізико-хімічні методи аналізу – деякі прийоми класичних процесів, наприклад, зважування й титрування.

До сучасних інструментальних методів аналізу слід віднести мас-спектрометрію, ядерний магнітний резонанс (ЯМР), капілярний електрофорез, які забезпечують потрібну чутливість і можливість аналізу складних багатокомпонентних сумішей. Ці методи є незамінними під час виявленні залишків (слідів) кількості домішок в речовині, а також виявлення структурної ідентифікації речовин.

Для оцінювання біологічної активності та безпеки лікарських речовин у сучасних дослідженнях також широко використовують біотести або імуноферментний аналіз (ELISA) [9]. Їх застосування є особливо актуальним для біотехнологічних препаратів.

Таблиця 1. Методи аналізу та їх основні характеристики.

Метод аналізу	Чутливість	Селективність	Вартість	Швидкість	Автоматизація
Спектрофотометрія (УФ, ІЧ)	Середня	Середня-висока	Низька	Висока (5-15 хв)	Висока
ВЕРХ	Висока	Висока	Висока	Середня (30-60 хв)	Висока
Газова хроматографія	Висока	Висока	Висока	Середня (20-60 хв)	Висока
Титриметричні методи аналізу	Середня	Середня	Дуже низька	Висока (10-30 хв)	Низька
Мас-спектрометрія	Висока	Висока	Дуже висока	Середня-низька (30–90 хв)	Середня
ЯМР-спектроскопія	Середня	Висока	Дуже висока	Низька (60-120 хв)	Середня
Біологічні методи (ELISA, біотести)	Висока	Висока	Середня-висока	Низька (години-дні)	Середня

Щодо застосування аналітичних методів у промисловому виробництві лікарських речовин, то на етапі вхідного контролю лікарської сировини часто застосовують ІЧ-спектроскопію та ВЕРХ для підтвердження ідентичності складу сировини й виявлення домішок. У процесі виробництва контролюють чистоту проміжних продуктів за допомогою хроматографії та

спектрофотометрії. В процесі випуску готової продукції визначають вміст діючої речовини, перевіряють фізико-хімічні показники (рН, вологість, сипкість), а також проводять мікробіологічний аналіз.

В табл. 1 наведені методи аналізу та їх основні характеристики.

Аналіз даних, наведених у табл. 1, свідчить про те, що вибір аналітичного методу

аналізу в фармацевтичному виробництві визначається балансом між чутливістю, специфічністю, економічною доцільністю та технологічними можливостями підприємства.

Рідинна хроматографія та мас-спектрометрія можуть забезпечити потрібну точність і чутливість під час вирішення прикладних задач, що робить їх незамінними як в процесі контролю домішок у сировині для виготовлення лікарських речовин так і під час кількісного визначенні діючих речовин у самих лікарських препаратах. Проте висока вартість обладнання, необхідність кваліфікованого персоналу, що потребує додаткових затрат на підготовку спеціалістів, і, відносно, більший час проведення аналізу обмежують застосування цих методів у рутинному аналітичному контролі невеликих виробництв.

Спектрофотометрія та титриметричні методи аналізу, хоча й поступаються сучасним інструментальним методам за специфічністю, залишаються популярними завдяки швидкості, простоті та низьким матеріальним затратам на їх закупки.

Біологічні методи аналізу мають особливе значення під час дослідження біотехнологічних препаратів, оскільки дозволяють оцінити не лише хімічні, але й функціональні властивості зразка, незважаючи на те, що сам процес їх проведення є тривалішим і вимагає більше ресурсів.

Таким чином, оптимальна стратегія контролю якості передбачає комбіноване використання методів аналізу із різними характеристиками, що дозволяє забезпечити комплексну оцінку лікарських речовин [9].

Застосування методу найменших квадратів у фізико-хімічному аналізі

Під час виконання наукових досліджень значна роль приділяється фізико-хімічному аналізу визначення складу об'єкта дослідження, наприклад розчину, речовини, суміші. Найпоширенішою величиною, є концентрація речовини в розчині, для визначення якої використовують як різні прийоми так і різні прилади. Найчастіше застосовують метод калібрувального (градуювального) графіка. Для цього готують серію розчинів досліджуваного компонента відомої, але різної за величиною, концентрації

та вимірюють деяку фізико-хімічну властивість кожного розчину, наприклад, інтенсивність поглинутого світла, оптичну густину, показник заломлення світла тощо. За експериментальними даними будують залежність визначеної властивості від концентрації C або від маси розчинної речовини m в координатах: $y = f(C)$ чи $y = f(m)$, де y – властивість, яку визначають експериментально. Побудовані залежності є лінійними й мають назву калібрувального графіка, за яким можна визначати невідому концентрацію речовини в розчині.

Для точного визначення невідомої концентрації речовини в розчині безпосередньо за калібрувальним графіком необхідно для його побудови мати велику кількість експериментальних точок і ці точки повинні максимально розташовуватись на лінійній прямій, не створюючи розкиду значень від прямої лінії. Для такої побудови калібрувального графіка необхідно приготувати чимало стандартних розчинів досліджуваного компонента відомої концентрації, що потребує багато часу, хімічного посуду та часу для визначення фізико-хімічної характеристики цих розчинів за допомогою відповідного приладу.

На сьогоднішній день також можна скористатися програмою Excel для побудови калібрувального графіку, що часто використовують науковці в своїх дослідженнях [11]. Наводять на цей графік лінію тренду (лінійну) та показують рівняння, за коефіцієнтами якого можна розраховувати невідому концентрацію речовини. Такий підхід знову ж таки можливий, якщо калібрувальний графік побудований на основі великої кількості експериментальних точок і коефіцієнт кореляції при цьому не менше 0,95%.

Визначати невідому концентрацію речовини можна також іншим шляхом, особливо для випадку, коли калібрувальний графік необхідно побудувати за малою кількістю експериментальних точок (5-7) з ряду причин, наприклад, мала кількість стандартної речовини чи стандартна речовина має низьку розчинність, тощо. Як правило, коефіцієнт кореляції для такого калібрувального графіку менший за 0,95, а значення достовірного інтервалу під час

визначення невідомої концентрації може бути значним.

Для таких випадків визначати невідому концентрацію речовини можна шляхом розрахунків коефіцієнтів a і b рівняння лінійної регресії, що описує калібрувальну залежність:

$$y = a + b \cdot C \quad (1)$$

де a і b – коефіцієнти прямої. Їхні значення для конкретного набору експериментальних величин (x_i, y_i) , $i = 1, \dots, n$, легко оцінити за методом найменших квадратів [12].

Даний метод показує, що здобута математична залежність найкращим чином описує експериментальні дані в тому разі, коли сума квадратів відхилень значень експериментальних величин від розрахункових є мінімальною. Тобто, для набору експериментальних значень (x_i, y_i) , $i = 1, \dots, n$, функціональна залежність $y = f(x)$ є оптимальною, якщо:

$$\sum_{i=1}^n (y_i - f(x_i))^2 = \min$$

Метод найменших квадратів є одним із найпоширеніших способів статистичної обробки експериментальних даних, які стосуються різних функціональних залежностей фізичних величин. Зокрема, цей метод, застосований до лінійної залежності, дає змогу отримати достовірні оцінки її параметрів a та b , а також оцінити відповідні похибки.

Виходячи із функції правдоподібності як ймовірності реалізації набору отриманих експериментальних даних [13] розраховуємо коефіцієнти b і a у рівнянні прямої за наступними формулами:

$$b = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2} \quad (2)$$

$$a = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - b \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3)$$

де n – кількість проведених вимірів властивості, яку визначають, y_i за величинами x_i .

Так як в процесі досліджень отримуємо експериментальні дані, які вимірюються з певними похибками за скінченної кількості

вимірювань, то далі обчислюємо дисперсію (S^2) оцінки розкиду значень за формулою:

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - a - b x_i)^2}{n - 2}$$

та стандартну оцінку похибки: $S = (S^2)^{\frac{1}{2}}$.

Правильність опису калібрувального графіка перевіряємо за допомогою коефіцієнта кореляції, який розраховуємо за рівнянням:

$$R^2 = \frac{n \sum_{i=1}^n C_i y_i - \sum_{i=1}^n C_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{\left\{ \left[n \sum_{i=1}^n C_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n C_i \right)^2 \right] \cdot \left[n \sum_{i=1}^n y_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2 \right] \right\}^{\frac{1}{2}}} \quad (4)$$

Стандартні відхилення коефіцієнтів b і a набувають вигляду:

$$S_b = \left[\frac{n S^2}{n \sum_{i=1}^n C_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n C_i \right)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

$$S_a = \left[\frac{S^2 \sum_{i=1}^n C_i^2}{n \sum_{i=1}^n C_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n C_i \right)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

Невідому концентрацію речовини в розчині, виходячи з рівняння (1), обчислювали за наступним рівнянням:

$$C_x = (y_{\text{exp}} - a)/b, \quad (7)$$

де C_x – невідома концентрація речовини в розчині.

Значення достовірного інтервалу (ΔC_x) можна розрахувати за формулою:

$$\Delta C_x = \frac{t_{p,f}}{b} \sqrt{S^2 \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{n(\bar{y}_{C_x} - \bar{y})^2}{b^2 [n \sum_{i=1}^n C_i^2 - (\sum_{i=1}^n C_i)^2]} \right]}, \quad (8)$$

де:

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

$t_{p,f}$ – коефіцієнт Стюдента; f – кількість степенів вільності; для даного експерименту $f = n - 2$. Відповідно, коефіцієнт Стюдента за табл.Д.1.2. [12] дорівнює 2,78.

Отже, остаточний запис результатів аналізу невідомої концентрації набуває вигляду: $C_x = (y_{\text{exp}} - a)/b \pm \Delta C_x$.

Експериментальна частина

В роботі визначали невідому концентрацію хлориду натрію в водному розчині. Як відомо з наукової літератури [13] в медицині та фармації хлорид натрію використовують як фізіологічний розчин, кровозамінник, засіб для нормалізації водно-сольового балансу та дезінтоксикації. Застосовується хлорид натрію для поповнення втрат рідини, як розчинник для інших ліків, для очищення ран і промивання слизових оболонок, а також у комплексній терапії шоків станів та лікуванні кровотеч. Різні концентрації розчину (ізотонічні, гіпертонічні) дозволяють застосовувати його для специфічних завдань у лікуванні зневоднення, інтоксикацій та навіть для місцевої дії, як то протинабрякова в офтальмології.

Як бачимо, вміння встановити точну концентрацію хлориду натрію в водному розчині має важливе значення й не тільки в медицині, але й в інших областях, де використовується ця речовина, наприклад, фармації, парфюмерії, косметичі, харчовій промисловості, водоочищенні й водопідготовці, а також у багатьох інших областях хімічної промисловості.

Концентрацію хлориду натрію як і багатьох інших хімічних речовин класично визначали за калібрувальним графіком, для побудови якого було підготовлено 5-7 стандартних розчинів з відомими різними концентраціями цієї речовини, що

відрізняються між собою не менше, ніж на 30%. Концентрації хлориду натрію вибирали таким чином, щоб властивість досліджуваного розчину була приблизно в середині калібрувального графіка.

В роботі було приготовлено 6 стандартних концентрацій хлориду натрію, значення яких наведені в табл. 2. Властивістю досліджуваного розчину був показник заломлення світла, який вимірювали за допомогою рефрактометра марки УРЛ Модель-1 № 80-3756.

Раніше концентрацію хлориду натрію в водному розчині визначали за допомогою побудованого на міліметровому папері калібрувального графіка, але таке визначення мало елементи суб'єктивності. В теперішній час використовують визначення коефіцієнтів рівняння, яке описує калібрувальну залежність. Отримання цього рівняння базується на використанні методу найменших квадратів [12]. Одержані результати проведеного експерименту аналізували з використанням елементів статистичної теорії визначення похибок коефіцієнтів рівняння калібрувальної залежності, а також похибки визначення концентрації хлориду натрію. Розрахунки та побудову графічної залежності проводили в програмі MS Excel.

Експериментальні дані й розраховані величини, необхідні для встановлення концентрації хлориду натрію наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Експериментальні дані та розраховані величини процесу визначення концентрації хлориду натрію в водному розчині (20⁰ C).

№ досліджу	C_{NaCl} , г/дм ³	y_i^*	C_i^2	y_i^2	$C_i y_i$	$(y_i - a - b \cdot C)^2$
1	0	1,3333	0	1,777689	0	1,09E-09
2	20	1,3360	400	1,784896	26,72	2,41649E-07
3	60	1,3438	3600	1,805798	80,628	9,8267E-07
4	100	1,3486	10000	1,818722	134,86	2,76495E-07
5	150	1,3572	22500	1,841992	203,58	3,16005E-08
6	200	1,3648	40000	1,862679	272,96	1,40757E-08
$\Sigma =$	530	8,0837	76500	10,89178	718,748	1,54758E-06

Примітка: n^{I} – показник заломлення світла в розрахунках позначений як функціональна величина y , щоб не спутати з n – кількістю вимірів.

За експериментальними даними табл. 2 побудовано калібрувальний графік залежності показника заломлення світла від концентрації хлориду натрію (рис.1).

Як видно з графіка коефіцієнт кореляції $R^2 = 0,9979$, що свідчить про наявність гарної лінійної кореляції показника заломлення світла від концентрації хлориду натрію.

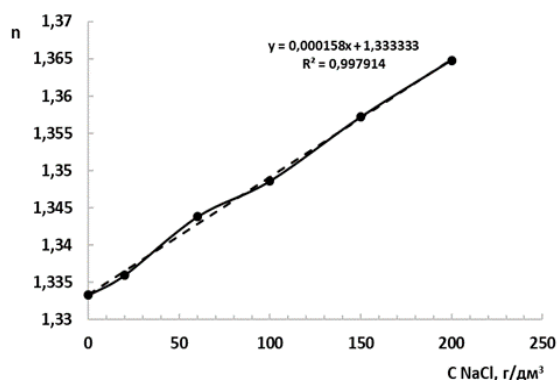


Рис. 1. Калібрувальний графік для визначення концентрації хлориду натрію.

Значення показника заломлення світла водним розчином хлориду натрію з невідомою концентрацією, визначене експериментально, дорівнює 1,3388. Відповідно, концентрація хлориду натрію, розрахована з рівняння лінії тренду, яке наведене на рис.1, становить 34,617 г/дм³. Однак використання рівняння лінії тренду не

надає можливості визначати похибку розрахованого значення невідомої концентрації розчину за експериментальним значенням показника заломлення.

Тому були проведені розрахунки на основі методу найменших квадратів з метою визначення абсолютних похибок коефіцієнтів рівняння лінії тренду та похибку розрахованого значення невідомої концентрації розчину за експериментальним значенням показника заломлення. Використовуючи метод найменших квадратів, за рівняннями (2 і 3) розраховували коефіцієнти b і a рівняння прямої. Стандартні відхилення коефіцієнтів b і a обчислювали за рівняннями (5 і 6), а коефіцієнт кореляції – за рівнянням (4). Невідому концентрацію хлориду натрію в водному розчині та значення достовірного інтервалу визначали за рівняннями (7 і 8). Розраховані в програмі MS Excel значення цих величин наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Розраховані в програмі MS Excel на основі методу найменших квадратів величини, необхідні для визначення невідомої концентрації розчину хлориду натрію та її абсолютної похибки.

№ п/п	Величини, розраховані на основі методу найменших квадратів		Значення розрахованих величин
1.	Коефіцієнти рівняння прямої:	коефіцієнт b	0,00015793
		коефіцієнт a	1,33333302
2.	Стандартні відхилення коефіцієнтів:	для коефіцієнта b	$3,61027 \cdot 10^{-6}$
		для коефіцієнта a	0,000407657
3.	Коефіцієнт кореляції показника заломлення світла від концентрації хлориду натрію, R^2		0,9989
4.	Розрахована концентрація хлориду натрію в водному розчині, C_{NaCl} , г/дм ³		34,6169
5.	Значення абсолютної похибки для розрахованої концентрації хлориду натрію		12,31

Як бачимо, невідома концентрація хлориду натрію, визначена методом найменших квадратів, складає 34,6169 г/дм³ незважаючи на досить значну похибку – $\Delta C_x = 12,31$ г/дм³. Значення, розрахованої за методом найменших квадратів, концентрації повністю співпадає з значенням концентрації, розрахованої за рівнянням лінії тренду, так як коефіцієнти b і a в обох випадках однакові до п'ятого знаку після коми, що й повинно бути, так як коефіцієнти лінії тренду у програмі MS Excel визначаються з використанням методу найменших квадратів.

Отже, в необхідних випадках невідому концентрацію речовини можна визначати шляхом розрахунку її через коефіцієнти b і a рівняння лінії тренду, але такий підхід не надає можливості розраховувати похибку визначення невідомої концентрації розчину. Незважаючи на високий коефіцієнт кореляції абсолютна похибка визначення концентрації речовини досить велика. Це пояснюється тим, що у рівнянні (8) за малих значень коефіцієнта b , величина похибки буде великою.

Висновки

На основі проведених досліджень слід відзначити, що аналітичні методи є ключовим елементом технологічного процесу виробництва лікарських речовин, оскільки гарантують відповідність продукції встановленим стандартам якості та безпеки. Розвиток та впровадження як сучасних інструментальних і автоматизованих методів так і сучасних підходів із залученням обчислювальної техніки, програмного забезпечення, впровадження автоматизованих аналітичних систем та портативних експрес-аналізаторів для швидкого контролю якості, а також інтеграцію методів обробки даних на основі штучного інтелекту сприятиме підвищенню ефективності фармацевтичного виробництва та зменшенню ризику випуску неякісної продукції.

Список використаної літератури

1. WHO. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Geneva: WHO. 2021.
2. ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures. International Council for Harmonisation. 2023.
3. Державна Фармакопея України. 2-ге вид., доповнене. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015–2022.
4. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM. 2023.
5. United States Pharmacopoeia. 47th ed. Rockville: USP. 2024.

6. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). Харків: *НФаУ*. 2025, С. 515.

7. Берест Г.Г. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів: навч. посіб. до самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»: у 4-х ч. Ч. IV / Г.Г. Берест, І.А. Лукіна, О.А. Бігдан. Запоріжжя: *ЗДМУ*. 2017, С. 92.

8. Загальні методи аналізу якості лікарських препаратів: навч.-метод. посіб. для студентів 3, 4, 5 курсів фармац. ф-ту спеціальності «Фармація» / уклад.: Л.І. Кучеренко, І.М. Мазур, О.О. Портна, О.В. Хромільова, Г.Р. Німенко, С.О. Борсук Запоріжжя: [*ЗДМУ*]. 2017, С. 115.

9. Циганок Л.П. Аналітична хімія. Хімічні методи аналізу: навчальний посібник / Л.П. Циганок, Т.О. Бубель, А.Б. Вишнікін, О.Ю. Вашкевич; за ред. проф. Л.П. Циганок. Дніпропетровськ: *ДНУ ім. О. Гончара*. 2014, С. 252.

10. Аналітична хімія. Конспект лекцій для студентів напряму підготовки 6.051701 «Харчові технології та інженерія» / уклад: В.М. Челябієва, О.Л. Гуменюк, Н.П. Буяльська. Чернівці: *ЧДТУ*. 2012, С. 164.

11. Практикум з аналітичної хімії. Інструментальні методи аналізу. [для студ. вищ. навч. закл.] / Я.І. Студеняк, О.Г. Воронич, О.Ю. Сухарева, М.В. Фершал, Я.Р. Базель. Ужгород, 2014, С. 129.

12. Чумак В.Л. Основи наукових досліджень: підручн./ В.Л. Чумак, С.В. Іванов, М.Р. Максимюк. Вид.2-е, виправлене. К.: *НАУ*. 2012, С. 360.

13. https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4_%D0%BD%D0%B0%D1%82%D1%80%D1%96%D1%8E

Стаття надійшла до редакції: 18.10.2025 р.

USE OF ANALYTICAL METHODS OF ANALYSIS IN TECHNOLOGY OF MEDICINAL SUBSTANCES

¹Maksymiuk M.R., ¹Chumak V.L., ¹Kustovska A.D., ¹Rudenko V.M.,
¹Levchenko S.V., ¹Yasakova T.Yu.

¹State Non-Profit Enterprise «State University «Kyiv Aviation Institute, 1 Lyubomyr Huzar avenue, 03058, Kyiv

The article considers modern analytical methods of analysis used at various stages of the technological process of the production of medicinal substances. Their role in ensuring the quality and safety of pharmaceutical products is characterized, a classification and a brief description of control methods are given, a comparative analysis of their advantages and limitations is carried out, and the expediency of using combined control methods for the reliability of the analysis is indicated.

Various possibilities for determining the concentration of an unknown substance in a solution are considered, using sodium chloride as an example as a substance effectively used in medicine. It is shown that in necessary cases it is possible to determine the unknown concentration of a substance by calculating it through the coefficients a and b of the trend line equation $y=a+bx$, which describes experimental data, but does not provide the opportunity to calculate the error in determining the unknown concentration of a solution. Despite the high correlation coefficient, i.e., a strong direct linear relationship between the two variables, the absolute error in determining the concentration of a substance can be quite large. It is proved that the error in determining the concentration of a substance is significant in the case of small values of the coefficient b .

Conclusions and recommendations are made regarding the use of such approaches when conducting chemical analysis to determine the concentration of an unknown substance in a solution.

Keywords: analytical control; medicinal substances; physicochemical methods of analysis; sodium chloride concentration, calibration graph, least squares method, pharmacopoeia.

References

1. WHO. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Geneva: *WHO*, 2021.
2. ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures. International Council for Harmonisation, 2023.
3. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2-he vyd., dopovnene. Kharkiv: *DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»*. 2015–2022. (in Ukr.).
4. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: *EDQM*. 2023.
5. United States Pharmacopoeia. 47th ed. Rockville: *USP*. 2024.
6. Aktualni pytannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv: materialy XXXI mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh vchenykh ta studentiv (23-25 kvitnia 2025 r., m. Kharkiv). Kharkiv: *NFaU*. 2025, S 515. (in Ukr.).
7. Berest H.H. Farmatsevtichnyi analiz likarskykh zasobiv: navch. posib. do samostiinoi roboty provizoriv-interniv spetsialnosti «Zahalna farmatsiia»: u 4-kh ch.Ch. IV / H.H. Berest, I.A. Lukina, O.A. Bihdan. Zaporizhzhia: *ZDMU*. 2017, S. 92. (in Ukr.).
8. Zahalni metody analizu yakosti likarskykh preparativ: navch.-metod. posib. dlia studentiv 3, 4, 5 kursiv farmats. f-tu spetsialnosti «Farmatsiia» / uklad.: L.I. Kucherenko, I.M. Mazur, O.O. Portna, O.V. Khromylova, H.R. Nimenko, S.O. Borsuk. Zaporizhzhia: [*ZDMU*]. 2017, S 115. (in Ukr.).
9. Tsyhanok L.P. Analitychna khimiia. Khimichni metody analizu: navchalnyi posibnyk / L.P. Tsyhanok, T.O. Bubel, A.B. Vyshnikin, O.Yu. Vashkevych; za red. prof. L.P. Tsyhanok Dnipropetrovsk: *DNU im. O. Honchara*. 2014, S. 252. (in Ukr.).
10. Analitychna khimiia. Konspekt lektsii dlia studentiv napriamu pidhotovky 6.051701 «Kharchovi tekhnolohii ta inzheneriia» / uklad: V.M. Cheliabieva, O.L. Humeniuk, N.P. Buialska. Chernihiv: *ChDTU*. 2012, S. 164. (in Ukr.).
11. Praktikum z analitychnoi khimii. Instrumentalni metody analizu. [dlia stud. vyshch. navch. zakl.] / Ya.I. Studeniak, O.H. Voronych, O.Yu. Sukhareva, M.V. Fershal, Ya.R. Bazel. Uzhhorod, 2014. S. 129. (in Ukr.).
12. Chumak V.L. Osnovy naukovykh doslidzhen: pidruchn. / V.L. Chumak, S.V. Ivanov, M.R. Maksymiuk. Vyd.2-e, vypravlene. K.: *NAU*. 2012, S. 360. (in Ukr.).
- 13.https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4_%D0%BD%D0%B0%D1%82%D1%80%D1%96%D1%8E.