

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.61
УДК 615.07+547.77+615.2**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ У СКЛАДІ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

У.Б. Сікорин, Н.І. Рушак, А.О. Стецьків

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0001-5492-2025, e-mail: sykorin@ukr.net;

ORCID ID: 0000-0003-1050-2613, Scopus ID: 58918332600, e-mail: rushchaknadiy@gmail.com;

ORCID: 0000-0001-5166-5633, Scopus ID: 6506514434, email: andrijstetskiv69@gmail.com.

Резюме. У статті наведено результати фармацевтичного аналізу похідних піразолу, що входять до складу лікарських форм. Фармацевтичний аналіз є важливою складовою системи забезпечення якості лікарських засобів, що гарантує їх ефективність, безпечність і відповідність до нормативних вимог. Автори приділяють особливу увагу аналізу хімічних сполук, які проявляють широкий спектр фармакологічної дії: анальгетичну, протизапальну, жарознижувальну, антиоксидантну та судинорозширювальну. У роботі представлено класифікацію похідних піразолу відповідно до їх хімічної структури й наявності певних функціональних груп, що визначає їх фармакологічну активність і зумовлює можливості застосування. Дослідження зосереджено на вивченні лікарських форм, що містять метамізолу натрієву сіль (анальгін), який широко використовується в таблетках, супозиторіях та ін'єкційних розчинах, порошках. З метою оцінки якісного й кількісного складу цих препаратів застосовано комплексний підхід, що включає фізико-хімічні, хімічні та статистичні методи. Основним методом кількісного визначення вибрано йодометричне титрування, результати якого опрацьовано з урахуванням критеріїв відтворюваності, збіжності та чутливості. Запропонований алгоритм експерименту, який дозволяє забезпечити об'єктивність і достовірність результатів фармацевтичного аналізу. Проведений експрес-аналіз різних лікарських форм довів, що вміст діючих речовин відповідає зазначеній нормі, а методика може бути рекомендована для контролю якості. Робота підкреслює важливість системного підходу до аналізу лікарських засобів на основі похідних піразолу і демонструє актуальність подальших досліджень у цьому напрямку для розробки безпечних та ефективних препаратів нового покоління.

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, похідні піразолу, анальгін, контроль якості, лікарські форми, експрес-аналіз, протизапальні препарати, кількісне визначення, статистична обробка.

Вступ. Фармацевтичний аналіз є ключовим етапом контролю якості лікарських засобів, який забезпечує їх ефективність, безпеку і відповідність нормативним вимогам. Особливе значення має аналіз похідних піразолу, які широко використовуються у фармації завдяки своїм протизапальним, анальгетичним, жарознижувальним та протипухлинним властивостям.

Похідні піразолу входять до складу багатьох лікарських форм (ЛФ), що зумовлює необхідність

розробки та вдосконалення методів їх контролю. Визначення якісного та кількісного складу таких препаратів потребує застосування традиційних і селективних методів аналізу [1-11].

Існує кілька груп піразольних похідних залежно від їх хімічної структури. Приклади лікарських речовин, які належать до цих груп, та відмінні хімічні властивості подано в табл. 1.

Таблиця 1**Хімічна характеристика лікарських речовин, похідних піразолу**

Хімічна назва речовин	Класифікація похідних піразолу	Відмінні властивості хімічного складу
3,5-диметилпіразол	Гідроксипохідні піразолу	Містять гідроксильну групу (–OH)
3,5-диметилпіразол, 1-метилпіразол	Прості похідні піразолу	Піразольне кільце та метильовані похідні
4-нітропіразол	Нітропохідні піразолу	Містять нітрогрупу (–NO ₂)
4-фенілпіразол	Піразоли із заміщенням ароматичними групами	Містять ароматичні групи
3-амінопіразол	Амінопохідні піразолу	Містять аміногрупу (–NH ₂)

Хімічна класифікація похідних піразолу ґрунтується на типах функціональних груп або замісників, які наявні у їх структурі. Кожна група має унікальні властивості, що визначає їх фармакологічну дію та застосування в медицині.

Залежно від терапевтичної дії, похідні групи поділяють на: жарознижувальні та знеболювальні (антипірін), протизапальні (фенілбутазон), антибактеріальні та протитуберкульозні (піразинамід). Антигіпоксичні та антиоксидантні властивості даних похідних дозволяють використовувати їх для захисту

тканин від пошкодження вільними радикалами. Судинорозширювальні властивості сполук обумовлюють їх використання при лікуванні серцево-судинних захворювань. Полярність, зумовлена атомами азоту, впливає на розчинність та взаємодію з іншими хімічними сполуками [8].

Похідні 3-амінопіразолу широко використовуються у фармацевтичній хімії для синтезу лікарських препаратів. У сучасних умовах науковцями вивчається його протиракова активність [9].

5-диметилпіразол та 4-фенілпіразол, їх похідні мають потенційне застосування у фармації та медицині завдяки своїм різноманітним біологічним властивостям. Однак важливо зазначити, що багато досліджень все ще перебувають на стадії доклінічних випробувань. Деякі похідні вищезгаданої речовини продемонстрували антимікробну активність проти різних бактерій і грибків, можуть проявляти антиоксидантну активність. Вивчені сполуки можуть допомогти захистити клітини від пошкодження вільними радикалами, що може бути корисним для профілактики та лікування різних захворювань [11].

4-нітропіразол, як і багато інших нітросполук, має потенційну біологічну активність, але його пряме використання в медицині обмежене через потенційну токсичність. Експериментально доведено, що деякі похідні 4-нітропіразолу можуть мати протипухлинну активність. Вони можуть впливати на ріст ракових клітин і викликати апоптоз (запрограмовану загибель клітин). Похідні 3,5-диметилпіразолу можуть проявляти різноманітну біологічну активність, включаючи антимікробну, протизапальну та протипухлинну. Вони можуть впливати на різні біологічні мішені, такі як ферменти та рецептори [11].

Дослідження похідних піразолу у фармацевтичній хімії не припиняються, оскільки постійно ведеться пошук нових, ефективніших лікарських засобів, зокрема розробляються піразольні анальгетики та антидепресанти з мінімальними побічними ефектами [8, 10].

Метою дослідження є удосконалення та оцінка методів експрес-аналізу лікарських речовин, похідних піразолу в складі лікарських форм. Дослідження спрямоване на вивчення аналітичних характеристик різних методик, їх точності, селективності, відтворюваності та відповідності до нормативних вимог.

Об'єкти і методи дослідження. Для дослідження вибрано похідні піразолу, які входять до складу різних лікарських форм, зокрема таблетки Анальгін-Дарниця 500 мг, виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»; Анальгін 500 мг АТ «Лубнифарм»; таблетки Андипал В, виробник ПАТ «Монфарм»; супозиторії ректальні Анальдим, виробник ПАТ «Монфарм»; Анальгін-Дарниця, розчин для ін'єкцій 500 мг/мл, виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»; Анальгін, розчин для ін'єкцій 500 мг/мл, виробник ТОВ Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу» [12].

Для проведення дослідження було застосовано комплексний підхід, що включав аналіз наукової літератури щодо сучасних досліджень лікарських засобів на основі похідних піразолу, хімічні та фізико-хімічні методи для проведення фармацевтичного аналізу речовин у лікарських формах, статистичні методи обробки отриманих експериментальних даних [1, 4-10, 13].

Для ефективного проведення фармацевтичного аналізу лікарських форм був ретельно спланувати експеримент. Враховуючи це, створено алгоритм проведення такого дослідження.

Підготовка проб для аналізу:

- *обробка лікарських форм* – для дослідження обирали препарати, що містять похідні піразолу, зокрема таблетки, капсули або ін'єкційні розчини. Залежно від виду лікарської форми, препарати подрібнювали до порошкоподібного стану або використовували без додаткової обробки;

- *приготування розчинів* – лікарські форми розчиняли у сумісних розчинниках, які не змінюють активності похідних піразолу (наприклад, у воді або етанолі). Особливу увагу приділяли дотриманню необхідної концентрації відповідно до вимог обраного методу аналізу.

1. Ідентифікація похідних піразолу. Виявлення похідних піразолу проводили з використанням стандартних кольорових реакцій та методів хроматографії [2, 3].

2. Кількісне визначення похідних піразолу здійснюють із застосуванням титриметричних методів, зокрема йодометрії та алкаліметрії, відповідно до вимог ДФУ [2, 3].

Результати дослідження та їх обговорення. Серед лікарських речовин, похідних піразолону, особливе місце займає *Metamizolum natricum* (1-феніл-2,3-диметил-4-метилсульфоніл-5-піразолон), який на ринку України трапляється у вигляді різноманітних лікарських форм, зокрема таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій, супозиторіїв, порошків [12] (рис. 1).

Хімічна структура метамізолу натрію та фармакологічна дія обумовлюють його здатність інгібувати циклооксигеназу (ЦОГ) та впливати на синтез медіаторів болю і запалення (простагландинів) [11].

Використання похідних піразолу в лікарських формах дає можливість лікувати різні стани, але необхідно враховувати ризик побічних ефектів (агранулоцитоз). Цей аспект обумовлює важливість ретельного контролю якості цих препаратів.

Детальна інформація щодо досліджуваних лікарських форм наведена в табл. 2.

Результати проведення хімічного аналізу досліджуваних лікарських форм наведено в табл. 3.

Кількісне визначення анальгіну в лікарських формах проводили з використанням йодометричного методу (рис. 2).

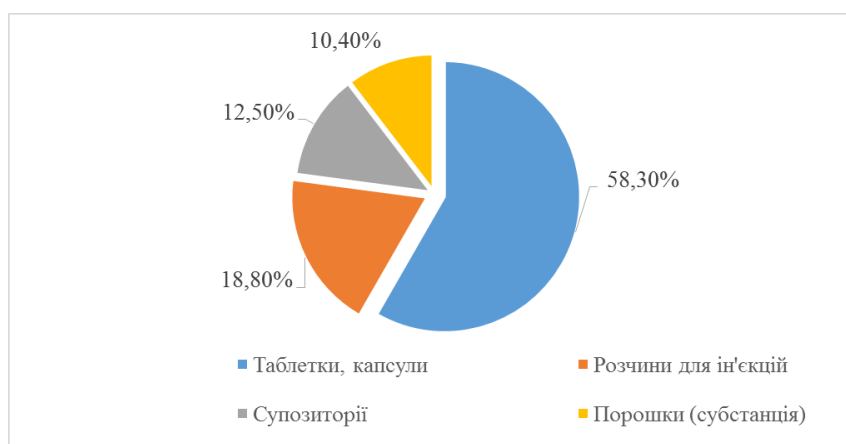


Рис. 1. Асортимент лікарських засобів з метамізолом натрію, зареєстрованих в Україні для застосування за формою випуску

Таблиця 2

Форми лікарських засобів для аналізу

Назва лікарського засобу	Форма випуску, дозування	Компанія-виробник
Анальгін <i>Metamizole sodium</i>	Розчин для ін'єкцій, 500 мг/мл	ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця» ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу»
Анальгін <i>Metamizole sodium</i>	Таблетки, 500 мг	ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця» АТ «Лубнифарм»
Андипал - В <i>Andipalun - V</i>	Таблетки: Анальгін 250 мг Бендазолу гідрохлориду 20мг Папаверину гідрохлориду 20мг	ПАТ «Монфарм»
Анальдим <i>Analdim</i>	Супозиторії: Анальгін 100 мг Димедрол 20 мг	ПАТ «Монфарм»

Таблиця 3

Хімічний аналіз лікарських форм з анальгіном

Лікарська форма	Аналіз	Спостереження
Анальгін, розчин для ін'єкцій	1-2 краплі досліджуваного розчину наносили на предметне скло і додавали 1 краплю розчину заліза (III) хлориду	Утворення синього забарвлення, яке змінювалося на червоне і знебарвлювалося
	На предметне скло наносили 1-2 краплі досліджуваного розчину, потім додавали 1-2 краплі розчину срібла нітрату	Поява білого осаду
Анальгін, таблетки	1-2 краплі досліджуваного розчину наносили на предметне скло, після чого додавали 1-2 мл розчину купруму (II) сульфату	Спостерігали утворення комплексної солі купруму (II) у вигляді голубого осаду
	На предметне скло наносили 2 краплі одержаного розчину, після чого додавали краплю розчину калію піроантимонату	Спостерігали густий білий осад
Андипал - В, таблетки	На предметне скло наносили 1-2 краплі досліджуваного розчину, потім додавали краплю розчину кислоти хлористоводневої і 2 краплі розчину йоду (якісна реакція на бендазолу гідрохлорид)	Спостерігали осад червонувато-сріблястого кольору
	У фарфорову чашку поміщали 1 мл розчину, додавали 5 крапель кислоти нітратної концентрованої, нагрівали (якісна реакція на папаверину гідрохлорид)	Утворювалось жовте забарвлення, яке переходило в оранжеве
Анальдим, супозиторії	1 краплю розчину наносили на фільтрувальний папір і поруч 1 краплю сульфатної кислоти (якісна реакція на димедрол)	Спостерігали утворення жовтого забарвлення

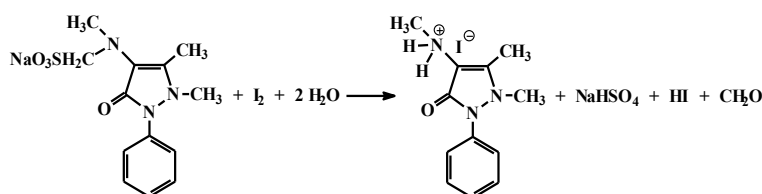


Рис. 2. Хімізм методу йодометрії на прикладі анальгину

Розрахунок вмісту діючих інгредієнтів у досліджуваних зразках здійснювали використовуючи формулу [1]:

$$X = \frac{V_T \times K \times T \times B}{H}, \text{ де}$$

V_T - об'єм титранту, витраченого на титрування ЛФ; мл

K - коефіцієнт поправки;

T - титр титрованого розчину, г/мл;

B - загальний об'єм (маса) лікарської форми, мл (г);

H - об'єм (маса) лікарської форми, взятий для аналізу, мл (г).

Результати кількісного визначення вмісту анальгину в досліджуваних лікарських формах наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати кількісного аналізу анальгину в різних лікарських формах

Лікарський засіб	$X_{\text{сер}}, \%$	Кількісний вміст, $\%, x \pm \Delta x$
Анальгін-Дарниця, розчин для ін'єкцій. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»	0,5002	0,5002±0,005
Анальгін, розчин для ін'єкцій. Виробник: ТОВ Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу»	0,5001	0,5001±0,005
Анальгін-Дарниця, таблетки. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»	0,4998	0,4998±0,005
Анальгін, таблетки. Виробник: АТ «Лубнифарм»	0,4996	0,4996±0,005
Андипал - В, таблетки. Виробник: ПАТ «Монфарм»	0,2501	0,2501±0,004
Анальдим, супозиторії. Виробник: ПАТ «Монфарм»	0,1003	0,1003±0,004

Нами проведено статистичний аналіз отриманих даних для оцінки відтворюваності, збіжності та чутливості проведеного методу. Отримані результати свідчать про правдивість проведених досліджень.

Висновки. У роботі розроблено алгоритм фармацевтичного аналізу лікарських форм, який забезпечує системні підходи до їх досліджень, дозволяючи одержувати достовірні результати як для ідентифікації, так і для кількісного визначення похідних піразолу.

Проведено експрес-аналіз лікарських форм заводського виготовлення, що містять анальгін, зокрема розчину для ін'єкцій, таблеток і супозиторіїв.

Виконано статистичну обробку отриманих даних для оцінки відтворюваності, збіжності та чутливості методів аналізу. Результати досліджень підтверджують, що вміст діючих речовин в опрацьованих зразках відповідає заявленій кількості з урахуванням похибки методу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References.

1. Bezuhlyy PO, Heorhiyants VA, Hrytsenko IS, et al. Farmatsevtichnyy analiz: navch. posib. dlya stud. vyshch. navch. zakl. KH.: NFaU: Zoloti storinky. 2013. 552 p.
2. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayinsky naukovyy farmakopeyny tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2018; 2(2):336.
3. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayinsky naukovyy farmakopeyny tsentr yakosti likarskykh zasobiv». Kharkiv: Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayinsky naukovyy farmakopeyny tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2018; 2(3):416.
4. Habekost A. The Analgesic Metamizole (Dipyrone) and Its Related Products Antipyrine, 4-Aminoantipyrine and 4-Methylaminoantipyrine. Part 1: Mass Spectrometric and Electrochemical Detection. World Journal of Chemical Education. 2018; 6(3):134-144.
5. Salmerón-García A, Navas N, Martín A, Román E, Cabeza J, Capitán-Vallvey L.F. Determination of Tramadol, Metamizole, Ropivacaine, and Bupivacaine in Analgesic Mixture Samples by HPLC with DAD Detection. Journal of Chromatographic Science. 2009 March; 47(3):231-237.
6. Gavat CC, Vasilescu LV, Marculescu AD. Visible Spectrophotometric Analysis Method of Sodium Metamizole in Tablets. Article in Revista de Chimie. 2019 February; 70(2):475-482.
7. Gavat CC, Vasilescu LV, Earar K, Marculescu AD. Quantitative Analysis Method of Sodium Metamizole

- in Tablets by Visible (VIS) Spectrophotometry: Spectrophotometric Analysis Method in Visible Range (VIS). *Science Open Preprints*. 2024; 1:367-371.
8. Nesteroyidni protyzapalni preparaty. *Farmatsevychna entsyklopediya*. <https://www.pharmensyslopedia.com.ua/artisle/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati#list>.
 9. Bentya AV, Vaskevych RI, Staninets VI, Vovk MV. Pirazolo [3,4-d]pyrimidyny ta politsyklichni systemy na yikh osnovi. *Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevychnoyi khimiyi*. 2013; 11(1(41)):4-25.
 10. Jasiiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2014; 17(1):207-211.
 11. Tarnavskyy HH, Dubinina SM, Holovach SM, Yarmolyuk. Vzymozvyazok protypukhlynoyi aktyvnosti zi strukturoyu pokhidnykh Z-khloro-4- (3-hidroksianilino)- 2,5-dyhidro- 1N-2,5-pirolidionu. *Biopolimery i klityna*. 2003; 19(6):548-552.
 12. Derzhavnyy reyestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
 13. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2012; 26(6):3329-333.

UDC 615.07+547.77+615.2

PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF PYRAZOLE DERIVATIVES IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

U.B. Sikoryn, N.I. Rushchak, A.O. Stetskiv

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis, and
Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
ORCID ID: 0000-0001-5492-2025,
e-mail: sykorin@ukr.net;
ORCID ID: 0000-0003-1050-2613,
Scopus ID: 58918332600,
e-mail: rushchaknadiy@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5166-5633,
Scopus ID: 6506514434,
e-mail: andrijstetskiv69@gmail.com.

Abstract. Pharmaceutical analysis is a key stage in the quality control of medicinal products, ensuring their effectiveness, safety, and compliance with regulatory requirements. Pyrazole derivatives are components of many pharmaceutical formulations, necessitating the development and improvement of methods for their control. Research into pyrazole derivatives in pharmaceutical chemistry continues, as the search for new, more effective medicinal products is ongoing.

The purpose of the study is to improve and evaluate the methods of rapid analysis of medicinal substances, pyrazole derivatives, in pharmaceutical formulations. The

research aims to explore the analytical characteristics of different methods, their accuracy, selectivity, reproducibility, and compliance with regulatory requirements.

Pyrazole derivatives included in various pharmaceutical formulations were chosen for the study. Specifically, the tablets Analgin-Darnitsa 500 mg, manufacturer: PJSC "Pharmaceutical Firm Darnitsa," JSC "Lubnypharm"; tablets Andipal B, manufacturer: PJSC "Monfarm"; rectal suppositories Analdim, manufacturer: PJSC "Monfarm"; Analgin-Darnitsa injection solution 500 mg/ml, manufacturers: PJSC "Pharmaceutical Firm Darnitsa," LLC "Kharkiv Pharmaceutical Enterprise 'Health of the People'."

A comprehensive approach was applied for the research, including: analysis of scientific literature regarding the current research on medicinal products based on pyrazole derivatives; chemical and physicochemical methods for conducting pharmaceutical analysis of substances in pharmaceutical forms; statistical methods for processing the obtained experimental data.

To effectively conduct pharmaceutical analysis of pharmaceutical formulations, it is necessary to carefully plan the experiment. In this regard, an algorithm for conducting such research was created.

Among the medicinal substances, pyrazole derivatives, a special place is occupied by Metamizolum natrium (1-phenyl-2,3-dimethyl-4-methylsulfonyl-5-pyrazolone), which is found in various pharmaceutical forms on the Ukrainian market, including tablets, capsules, injection solutions, suppositories, syrups, and suspensions.

The use of pyrazole derivatives in pharmaceutical forms allows for the treatment of various conditions, but the risk of side effects must be taken into account. This aspect underscores the importance of careful quality control of these medications.

Quantitative determination of Analgin in pharmaceutical forms was carried out using the iodometric method. Statistical analysis of the data was conducted to assess the reproducibility, convergence, and sensitivity of the method. The obtained results indicate the reliability of the conducted research.

The study developed an algorithm for pharmaceutical analysis of pharmaceutical forms that ensures a systematic approach to their research. An express analysis of pharmaceutical forms of factory-made medicines containing Analgin was carried out, including injection solutions, tablets, and suppositories. Statistical processing of the obtained data was performed to assess the reproducibility, convergence, and sensitivity of the analytical methods. The results of the research confirm that the content of active substances in the investigated samples corresponds to the declared amount, taking into account the error of the method.

Keywords: pharmaceutical analysis, pyrazole derivatives, Analgin, quality control, pharmaceutical formulations, express analysis, anti-inflammatory drugs, quantitative determination, statistical processing.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 08.04.2025 р.
Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р.