

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ПІДБІР І ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ САЛЬБУТАМОЛУ В ФОРМІ
СУСПЕНЗІЇ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи ФМ21(1,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Олександр КОПТЄВ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, д.фарм.н., професор Андрій ФЕДОСОВ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії, д.фарм.н., професор Олег КОШОВИЙ

АНОТАЦІЯ

Кількісне визначення сальбутамолу в аерозолі для інгаляцій проводили методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та методом спектрофотометрії в видимій ділянці після попереднього окислення калію фериціанідом реакцією з 0,15% розчину N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну в спиртовому середовищі. В результаті досліджень встановлено, що по відтворюваності, точності та достовірності отриманих результатів методики можна визнати однаковими та рекомендувати їх для використання у фармацевтичному аналізі. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 44 сторінках, проілюстрована 5 рисунками та 7 таблицями, містить 50 джерел літератури.

Ключові слова: сальбутамол, спектрофотометрія, кількісне визначення, стандартизація, контроль якості

ANNOTATION

Quantitative determination of salbutamol in an aerosol for inhalation was carried out by spectrophotometry in the ultraviolet region in a medium of 0.1 M hydrochloric acid solution and by spectrophotometry in the visible region after preliminary oxidation of potassium ferricyanide by reaction with a 0.15% solution of N,N-dimethyl-*n*-phenylenediamine in alcoholic environment. As the results of the research, it was established that the methods can be recognized as the same in terms of reproducibility, accuracy and reliability of the obtained results, and they can be recommended for use in pharmaceutical analysis. The qualification work consists of an introduction, a review of literature, an experimental part, general conclusions, a list of used literary sources, laid out on 44 pages, illustrated with 5 figures and 7 tables, containing 50 literature sources.

Key words: salbutamol, spectrophotometry, quantitative determination, standardization, quality control

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ I. ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ І ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЦИНІ САЛЬБУТАМОЛУ_(Огляд літератури).....	7
1.1. Хронічні захворювання дихальних шляхів та місце сальбутамолу в схемі лікування.....	7
1.2. Фармакологічна активність та застосування в медичній практиці сальбутамолу.....	10
Висновки до розділу 1.....	16
РОЗДІЛ II. ШЛЯХИ ОТРИМАННЯ ТА МЕТОДИ АНАЛІЗУ САЛЬБУТАМОЛУ СУЛЬФАТУ.....	17
2.1. Способи отримання сальбутамолу.....	18
2.2. Фізико-хімічні властивості сальбутамолу.....	21
2.3. Методи аналізу сальбутамолу сульфату.....	21
Висновки до розділу II.....	25
РОЗДІЛ III. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ САЛЬБУТАМОЛУ В АЕРОЗОЛІ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ.....	26
2.1. Абсорбційна спектрофотометрія у фармацевтичному аналізі.....	27
2.2. Кількісне визначення сальбутамолу в аерозолі методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області.....	30
3.3. Кількісне визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі методом спектрофотометрії у видимій області.....	36
3.4. Порівняння двох методів аналізу з відтворюваності.....	41
Висновки до розділу III.....	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45
ДОДАТКИ.....	51

ВСТУП

Актуальність теми. Сальбутамол - (3-адреноміметик з переважним впливом на бета -2-адренорецептори (локалізуються, зокрема, у бронхах, міометрії , кровоносних судинах). Попереджає та купує бронхоспазм; знижує опір у дихальних шляхах, збільшує життєву ємність. гістаміну, що повільно реагує субстанції з опасистих клітин і факторів хемотаксису нейтрофілів. У порівнянні з іншими препаратами цієї групи надає менш виражений позитивний хроно- та інотропний вплив на міокард . активність міометрія .

Субстанція сальбутамолу та лікарські форми на його основі включені до багатьох зарубіжних фармакопей, але проблема підвищення рівня стандартизації та контролю якості цього препарату потребує докладного розгляду та вдосконалення методів його аналізу.

Вибір оптимального методу кількісного визначення обумовлюється, перш за все, його можливістю оцінювати лікарську речовину з фізіологічно активної частини молекули. Запропоновано безліч методів кількісного визначення сальбутамолу сульфату, серед яких найбільшу зацікавленість представляють сучасні методи, що отримали останніми роками широке поширення, серед яких - фізико-хімічні методи аналізу, зокрема спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянці.

Мета дослідження. Порівняльна оцінка методик спектрофотометричного кількісного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі для інгаляцій, що може використовуватись в фармацевтичному аналізі для проведення контролю якості.

Завдання дослідження. Для досягнення вищезазначеної мети були поставлені такі завдання:

– проаналізувати літературні дані щодо хронічних захворювань дихальних шляхів, їх клінічних проявів та основних методів лікування;

- провести огляд літератури щодо загальної характеристики, класифікації, механізму дії, фармакологічної дії, фармакокінетичних параметрів, показань, протипоказань та побічних дій сальбутамолу сульфату;
- розглянути фізико-хімічні властивості та сучасні можливі методи аналізу сальбутамолу сульфату;
- підібрати оптимальні методики кількісного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі для інгаляцій;
- апробувати запропоновані методики на готовому лікарському засобі у формі аерозолі для інгаляцій, враховуючи вміст в них допоміжних речовин;
- порівняти отримані результати та зробити висновок про оптимальну спектрофотометричну методику кількісного визначення сальбутамолу сульфату для завдань фармацевтичного аналізу.

Об'єкт дослідження – лікарський засіб «Сальбутамол», аерозоль для інгаляцій, з вмістом діючої речовини 100 мкг/дозу сальбутамолу, виробництва «Glaxo Wellcome Production» (Франція)

Предмет дослідження. Провести кількісне визначення сальбутамолу сульфату в лікарському засобі методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1М розчину кислоти хлористоводневої та методом спектрофотометрії в видимій ділянці, після попереднього окислення калію фериціанідом реакцією з 0,15% розчину N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну в спиртовому середовищі та зробити висновок про оптимальну методику для завдань фармацевтичного аналізу.

Методи дослідження - абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянці спектра, математичні розрахунки та статистична обробка отриманих результатів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри медичної хімії в рамках III Всеукраїнської

науково–практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (НФаУ, м. Харків, 07-08 грудня 2022 р.) та на VII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (НФаУ, м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.) у вигляді тез:

Коптєв, О. В. Добір метода кількісного визначення сальбутамолу в аерозолі для інгаляції у формі суспензії / О. В. Коптєв, О. В. Бєвз, А. І. Федосов // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2022. - С. 332-333.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 44 сторінках, проілюстрована 5 рисунками та 7 таблицями, містить 50 джерел літератури.

РОЗДІЛ І
ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ І ЗАСТОСУВАННЯ У
МЕДИЦИНІ САЛЬБУТАМОЛУ
(Огляд літератури)

1.1. Хронічні захворювання дихальних шляхів та місце сальбутамолу в схемі лікування

Хронічне захворювання дихальних шляхів з обструкцією бронхів, є однією з найактуальніших медичних проблем, тому що викликають величезні витрати, пов'язані із захворюваністю, скороченою тривалістю життя, обмеженням та втратою працездатності, високою смертністю. У міжнародному масштабі проведено велику роботу: розроблено визначення захворювання, розроблено уніфікований метод діагностики, лікування та профілактики. Найнебезпечнішими визначено хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальну астму. Передчасна смерть, інвалідність та витрати на охорону здоров'я внаслідок астми та хронічного обструктивного захворювання легень завдають шкоди сім'ям і суспільству в цілому [1].

Хронічне обструктивне захворювання легень є поширеним захворюванням, що характеризується стійким, часто прогресуючим, обмеженням дихальних шляхів і пов'язане з посиленням хронічної запальної відповіді дихальних шляхів і легенів на шкідливі частки та гази [2]. У розвитку захворювання можуть грати роль вроджений дефіцит α_1 -антитрипсину, аномалії розвитку легень, респіраторні інфекції, куріння, несприятлива екологічна обстановка. Найчастіше чоловіки та люди віком старше 50 років є групами ризику. Морфологічним субстратом хронічного обструктивного захворювання легень є хронічне неінфекційне запалення, яке стимулює секрецію бронхіальних залоз і пригнічує функцію війок [3].

Клінічні прояви хронічного обструктивного захворювання легень включають хронічне відхаркування, задишку та ознаки бронхіальної

обструкції. Вираженість цих симптомів залежить від активності запального процесу (загострення чи ремісія), тяжкості захворювання та його клінічної форми: бронхіту чи емфіземи [4]. За ступенем тяжкості перебігу захворювання розрізняють 4 ступені хронічного обструктивного захворювання легень – від легкого до дуже важкого [5]. Основною причиною смерті пацієнтів з хронічною обструктивною захворюваністю легень є прогресування основного захворювання; 50-80% пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень помирають від респіраторних причин або під час загострень хвороби, а від 8,5% до 27% помирають від пухлин легень або інших респіраторних проблем.

На сьогоднішній день хронічне обструктивне захворювання легень посідає четверте місце серед причин смерті у світі, а за прогнозами експертів, незабаром стане третьою причиною смерті після інсульту та ішемічної хвороби серця. Щорічно від хронічного обструктивного захворювання легень помирає понад 3 млн осіб [6].

Цілі лікування хронічного обструктивного захворювання легень можна згрупувати в 4 широкі категорії: усунення симптомів і покращення якості життя; зниження майбутнього ризику, тобто профілактика загострення, уповільнення прогресування захворювання, зниження смертності. Лікування хронічного обструктивного захворювання легень включає немедикаментозний і медикаментозний підходи. Фармакотерапія складається з призначення бронходилататорів, комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів і бронходилататорів тривалої дії, інгібіторів фосфодіестерази-4, теофіліну, вакцин проти грипу та пневмококової інфекції [7].

Бронхіальна астма пов'язана з хронічним запаленням дихальних шляхів, респіраторними симптомами, такими як свистяче дихання, задишка, закладеність грудної клітки та кашель різної тривалості та інтенсивності, що проявляється різними обструкціями дихальних шляхів [8].

Етіологія виникнення бронхіальної астми до сих пір невідома. До

сімейних факторів ризику належать атопія в анамнезі, куріння матері під час вагітності, недоношеність, низька чи надмірна вага при народженні, ожиріння, наявність свійських тварин.

Морфологічним субстратом бронхіальної астми є хронічне неінфекційне запалення слизової оболонки. Його проявом є наявність численних еозинофільних лейкоцитів серед клітинних елементів запального інфільтрату [9, 10].

Виділяють три форми бронхіальної астми в залежності від факторів, що викликають симптоми: алергічні, неалергічні (неатопічні, ендогенні) та змішані прояви бронхіальної астми. Виникає під впливом як алергенних, і неалергенних чинників.

«Типовими» симптомами бронхіальної астми є бронхоспазм і гіперсекреційно-індуковані напади асфіксії під впливом неспецифічної підпорогової стимуляції. Симптоматика при загостреннях бронхіальної астми може варіювати від легкого респіраторного дискомфорту до важких нападів асфіксії і становити безпосередню загрозу життю.

Програма «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (Global Initiative for Asthma) була розроблена для розвитку співпраці між лікарями, медичними установами та органами державної влади для забезпечення впровадження результатів наукових досліджень у стандарти лікування астми [11].

Інгаляційна терапія є «золотим стандартом» лікування хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми. Ймовірно, він залишиться таким стандартом у майбутньому [12].

Інгаляційні препарати для лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень поділяють на препарати для контролю перебігу захворювання (підтримуюча терапія) та препарати невідкладної допомоги (для усунення симптомів при загостреннях).

Практично всім хворим на астму та хронічне обструктивне захворювання легень потрібне застосування бронходилататорів. Інгаляційні бронходилататори поділяються на три групи:

- β -агоністи короткої дії (сальбутамол, тербуталін, фенотерол). Вони починають діяти протягом кількох хвилин, а ефект триває близько чотирьох годин.

- β -агоністи тривалої дії (салметерол та формотерол). Їх дія може зберігатися до 12 години;

- антихолінергічні засоби (бромід іпратропія та бромід тіотропія).

Основними бронходилататорами є агоністи β_2 -адренорецепторів.

Серед них одним із найефективніших і найширше застосовуваних є сальбутамол.

При інгаляційному застосуванні сальбутамол має виражену бронхолітичну дію, попереджає та усуває бронхоспазм, збільшує ємність легень. розслаблює гладку мускулатуру бронхів, знижує проникність судин, інгібує вивільнення медіаторів запалення з опасистих клітин та базофілів. Порівняно з іншими препаратами цієї групи сальбутамол виявляє менш виражені кардіостимулюючі побічні ефекти з боку міокарда (позитивні хронотропні та інотропні ефекти) [13, 14].

1.2. Фармакологічна активність та застосування в медичній практиці сальбутамолу

Сальбутамол відноситься до групи симпатоміметиків. В основу класифікації симпатоміметиків покладено спорідненість препаратів до α -і β -адренорецепторів.

До універсальних симпатоміметиків відносять препарати, що діють на α - та β - адренорецептори . До цієї групи належать адреналін та ефедрин.

Обидва препарати характеризуються швидкою і нетривалою дією. В даний час препарати цієї групи у клініці використовуються рідко.

Серед агоністів β_1 і β_2 - адренорецепторів виділяють селективні та неселективні симпатоміметики.

До неселективних симпатоміметиків відносяться препарати стимулюючі β_1 - та β_2 - адренорецептори . До них відносяться ізопреналіну гідрохлорид (новодрин , ізадрин , ізупрел), орципреналіну сульфат (алупент , астмо-пент), гексапеналін (іпрадол). При використанні цих препаратів було зазначено факт підвищення смертності астматиків від ускладнень медикаментозної терапії. Це стало приводом для зниження добової дози препаратів, особливо у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями, та переходу до використання селективних бета-агоністів.

До селективних симпатоміметиків відносяться сальбутамол (вентолін), фенотерол (беротекс), тербуталін (бриканіл) та пролонговані форми - сальбутамол SR (вольмакс), савентол (сальтокс), сальметерол, формотерол , препарати, що вибірково впливають на β_2 -адренорецептори.

Селективні β -агоністи завдяки відсутності вираженої стимуляції 1 β - класу адренорецепторів практично не викликають настільки серйозних ускладнень з боку серцево-судинної системи, у тому числі тахікардію , порушення ритму, гіпертензію, а також тремор, головний біль та інші, розвиток яких пов'язаний зі стимуляцією α - та β_1 - адренорецепторів, і частіше виникають при використанні високих доз неселективних препаратів.

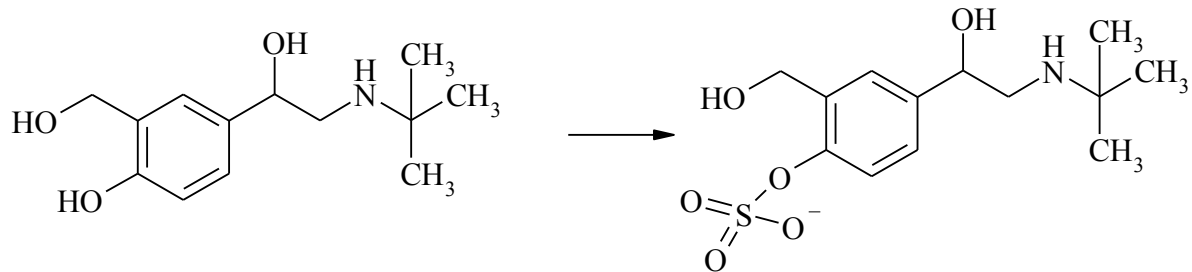
Основний недолік більшості β агоністів - коротка тривалість дії (4-6 год), що вимагає частого їх застосування протягом доби , низька концентрація препарату в крові в нічний час.

Сальбутамол відноситься, мабуть, до одним з найбезпечніших симпатоміметичних бронходилататорів . Препарат виявляє переважно бета-2-агоністичну активність, у той час як його вплив на частоту серцевих скорочень у 7-10 разів менше ізопреналіну і практично не відрізняється від ефекту плацебо.

Препарат може призначатися внутрішньо, парентерально та інгаляційно. При прийомі внутрішньо препарат добре всмоктується і частково метаболізується у шлунково-кишковому тракті та печінці з утворенням сполук

з мінімальною адренергічною активністю. У плазмі препарат визначається у вільній формі та у вигляді метаболітів [15].

В організмі людини сальбутамол, як і багато речовин, що містять у своїй структурі фенольний гідроксил, метаболізується шляхом сульфатування з утворенням 3 - *O* -сульфатного ефіру [16]:



Вже після 30 хв після перорального прийому препарат визначається в плазмі, досягаючи максимального рівня через 2 год. При ректальному застосуванні, що найчастіше використовується у дітей, препарат досягає пікового рівня концентрації дещо швидше і становить у середньому 1 год. Елімінується через нирки.

При інгаляційному введенні лише 10-20% введеної дози досягає дистальних бронхів та альвеол, при цьому препарат не піддається метилюванню за участю ферменту катехол -*o*- метилтрансферази на відміну адреналіну та ізопреналіну, тобто. у легенях не трансформується у метаболіти з бета-блокуючою активністю.

Більшість призначається інгаляційно препарату осідає у верхніх відділах дихальних шляхів, поступово проковтується і визначає розвиток небажаних системних ефектів. Наступні інгаляції та рівень концентрації препарату в плазмі не відповідає раніше одержаної кривій залежності ефекту від дози. Це пов'язано з тим, що концентрація в крові в цьому випадку визначається абсорбцією ентеральної фракції препарату, що проковтується в результаті попереднього його введення.

Сальбутамол є одним із найбільш використовуваних спортсменами для полегшення бронхоспазму та для профілактики астми, спричиненої фізичними навантаженнями. Переважним шляхом введення є інгаляція, але також

рекомендований пероральний шлях, особливо для груп населення, де інгаляція створює практичні проблеми (наприклад, молодь). Оскільки сальбутамол, як і інші агоністи β_2 -адренорецепторів, виробляє анаболічний ефект при пероральному введенні достатньо високих доз, його застосування схвалено Всесвітнім антидопінговим агентством лише після інгаляційного введення. В даний час спортивні органи контролюють використання сальбутамолу під час і поза змаганнями: концентрації в сечі перевищують допустиму межу 1200 нг/мл (вільний + глюкуронований сальбутамол) вважаються несприятливим аналітичним результатом, якщо тільки неінгаляційне введення не можна виключити іншим способом. Попередні дослідження показали, що після перорального прийому більшість сальбутамолу виявляється в сечі або як вихідна речовина (24-33%), або як кон'югована сульфатний метаболіт (48%). Навпаки, в легенях не відбувається суттєвої біотрансформації, тому відсоток метаболіту сальбутамолу залежить головним чином від відсотка дози, яка проковтується та абсорбується зі шлунково-кишкового тракту [17].

Останні наукові дослідження продемонстрували, що енантіомерна біотрансформація сальбутамолу в клітинах органів дихання та печінки людини не відбувається. Клітини з різних циклів клітинного росту обробляли різними концентраціями сальбутамолу сульфату. Сальбутамол та його метаболіти аналізували за допомогою хіральної рідинної хроматографії та мас-спектрометрії. Не було виявлено метаболітів сальбутамолу у позаклітинному середовищі, внутрішньоклітинному та клітинному лізаті респіраторних клітинних ліній. Було виявлено, що співвідношення S/R для сальбутамолу становить 0,99–1,10 у всіх клітинних лініях, клітинних циклах і концентраціях сальбутамолу в цьому дослідженні. Метаболіти сальбутамолу виявлені лише у внутрішньоклітинних клітинах HepG2. Співвідношення S/R сальбутамолу в клітинах печінки було в 10 разів вище, ніж співвідношення S/R сальбутамолу в позаклітинному середовищі печінки (0,99–1,10). Важливо відзначити, що співвідношення S/R для сальбутамолу у ферменті лізату клітин печінки становило 0,99–1,10, тоді як співвідношення S/R метаболітів сальбутамолу

всередині клітини печінки становило приблизно 1,91–2,14. Як сальбутамол, так і метаболіти сульфатної кон'югації були виявлені на MS-хроматограмах з m/z 239,2 і 317,6 відповідно. Отже, доставка сальбутамолу безпосередньо до дихальної системи є правильною мішенню, яка може уникнути метаболізму першого проходження [18].

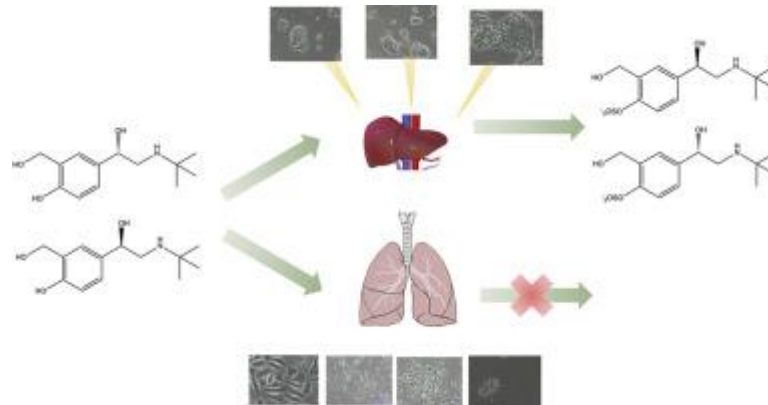


Рис. 1.1. Графічне зображення енантіомерного метаболізму сальбутамолу

Бронхорозширювальний ефект сальбутамолу до першої хвилини не настільки виражений, як у ізопреналіну, розвивається дещо повільніше і настає через 4-5 хв. Дія препарату поступово зростає до свого максимуму до 40-60 хвилин і за значенням не поступається ізопреналіну.

Період напіввиведення препарату 3-4 год, хоча тривалість його дії виявляється більшою за час його циркуляції в крові і становить 4-5 год [23].

Чинить бронходилатируючу, токолітичну дію. Бронхолітичний ефект обумовлений розслабленням гладкої мускулатури бронхів. Діє довгостроково. Релаксує матку, гальмує скорочувальну активність міометрію, попереджає передчасні пологи. Піддається біологічній трансформації в печінці. Виводиться незалежно від способу введення з сечею та жовчю, переважно у незміненому вигляді. Максимальна швидкість дії (зняття бронхоспазму) досягається при інгаляційному шляху введення. Позитивно впливає мукоциліарний кліренс, стимулює секрецію слизу, активує функції миготливого епітелію. Гальмує викид медіаторів запалення з опасистих клітин

і базофілів, зокрема, анти - Ig E -індукований викид гістаміну, усуває антигензалежний тиск мукоциліарного транспорту і виділення фактора хемотаксису ней- трофілів . Запобігає розвитку індукованого алергеном бронхоспазму. Може викликати десенситизацію та редукцію числа бета - адренорецепторів у т.ч. на лімфоцитах. Має ряд метаболічних ефектів - знижує вміст калію в плазмі, впливає на глікогеноліз та виділення інсуліну, виявляє гіперглікемічний (особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою) та ліполітичний ефект, збільшує ризик розвитку ацидозу.

Показання до застосування. Профілактика та усунення бронхоспазму при бронхіальній астмі, симптоматичне лікування бронхообструктивного синдрому (хронічний бронхіт, хронічна обструктивна хвороба легень та ін.), нічна астма (продовжані таблетовані форми); попередження передчасних пологів.

Протипоказання. Гіперчутливість, ІХС, артеріальна гіпертензія , порушення ритму, серцева недостатність, цукровий діабет, гіпертиреоз , феохромоцитома , порушення функції нирок, I триместр вагітності .

Побічна дія. Запаморочення, головний біль, тахікардія (при вагітності - у матері та плода), аритмія, гіпотензія, ішемія міокарда, серцева недостатність, кардіопатія , набряк легень (можливий летальний кінець), почервоніння обличчя, збудження, дистальний тремор, нудота, блювання, сухість рота, втрата апетиту, утруднене сечовипускання, пітливість, збільшення вмісту в крові глюкози, вільних жирних кислот, гіпокаліємія , алергічні реакції у вигляді еритеми, набряку обличчя, утрудненого дихання, розвиток фізичної та психічної лікарської залежності.

Взаємодія. Збільшує активність стимуляторів ЦНС, кардіотропність гормонів щитовидної залози. Теофілін та ефедрин потенціюють токсичні ефекти. Кортикостероїди, інгібітори синтезу ПГ, трициклічні антидепресанти та блокатори МАО підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, засоби для інгаляційного наркозу та леводопа – тяжких шлуночкових аритмій. Знижує ефективність бета-блокаторів (включаючи офтальмологічні форми),

антигіпертензивні засоби, антиангінальний ефект нітратів. Підвищує ймовірність глікозидної інтоксикації.

Передозування. Симптоми: тахікардія, тріпотіння шлуночків, розширення периферичних судин, зниження АТ, збільшення серцевого викиду, гіпоксемія, ацидоз, гіпокаліємія, гіперглікемія, м'язовий тримор, головний біль, збудження, галюцинації та ін. психотичні порушення. Лікування: відміна препарату та проведення симптоматичної терапії; призначення бета-адреноблокаторів (селективних), у пацієнтів з бронхіальною астмою вимагає крайньої обережності через небезпеку тяжкої бронхоспастичної реакції.

Особливі вказівки. Прийом високих доз салбутамолу при загостренні астми призводить до того, що кожен наступний напад задухи стає інтенсивнішим за попередній. При тяжкому нападі ядухи перерва між інгаляціями повинна бути не менше 20 хвилин. За відсутності мінімального ефекту від інгаляції або появи вираженого тремору, тахікардії, порушень ритму серця подальше безконтрольне використання інгалятора протипоказане і необхідне звернення до лікаря. Ризик ускладнень підвищується як при значній тривалості лікування, так і при різкій відміні препарату [19].

Висновки до розділу I

1. Розглянуто етіологію та патогенез хронічних обструктивних захворювань легень і бронхіальної астми, як найнебезпечніших хронічних захворювань дихальних шляхів, що є причинами інвалідизації, вкорочення тривалості життя та смертності.

2. В схему лікування хронічних захворювань дихальних шляхів входять інгаляційні агоністи β 2-адренорецепторів, із найефективніших і найширше застосовуваних є салбутамол.

3. Салбутамол випускається у виді сульфатної солі енантіомерної форми. Метаболізується шляхом сульфатування з утворенням 3 - O - сульфатного ефіру.

РОЗДІЛ II

ШЛЯХИ ОТРИМАННЯ ТА МЕТОДИ АНАЛІЗУ САЛЬБУТАМОЛУ СУЛЬФАТУ

В даний час для терапії бронхіальної астми найбільш ефективні лікарські препарати – агоністи β_2 -адренорецепторів (β_2 -адреноміметики). Одним з головних досягнень цієї галузі – розробка та впровадження у клінічну практику лікарських засобів, що володіють β_2 -адренергетичною активністю. Центральне місце серед препаратів, що належать до цієї групи, займає селективний β_2 -агоніст - сальбутамол вперше з'явився у 1969 році у Великій Великобританії зайнявши міцні позиції у клінічній практиці і став брендом фармацевтичного ринку. Такий значний успіх цього препарату пояснюється низкою позитивних фармакологічних властивостей, що зумовлюють його успішне терапевтичне застосування. Серед них найбільше значущі висока селективність і ефективність, невелика кількість побічних ефектів, оптимальна тривалість дії низька токсичність ізомерів, причому β_2 -адренергетичної активності має тільки R-енантіомер, тоді як S-енантіомер не виявляє фармакологічних властивостей [20].

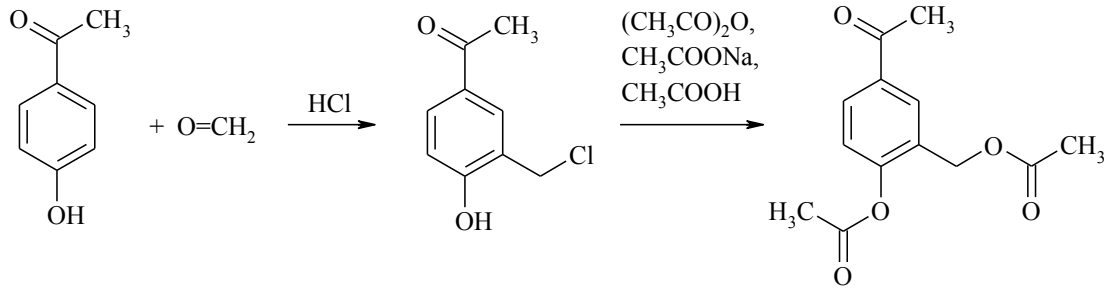
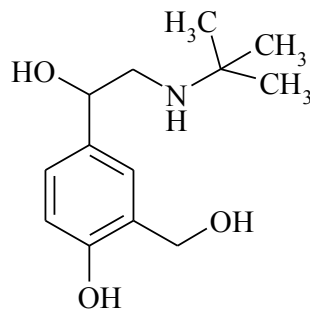
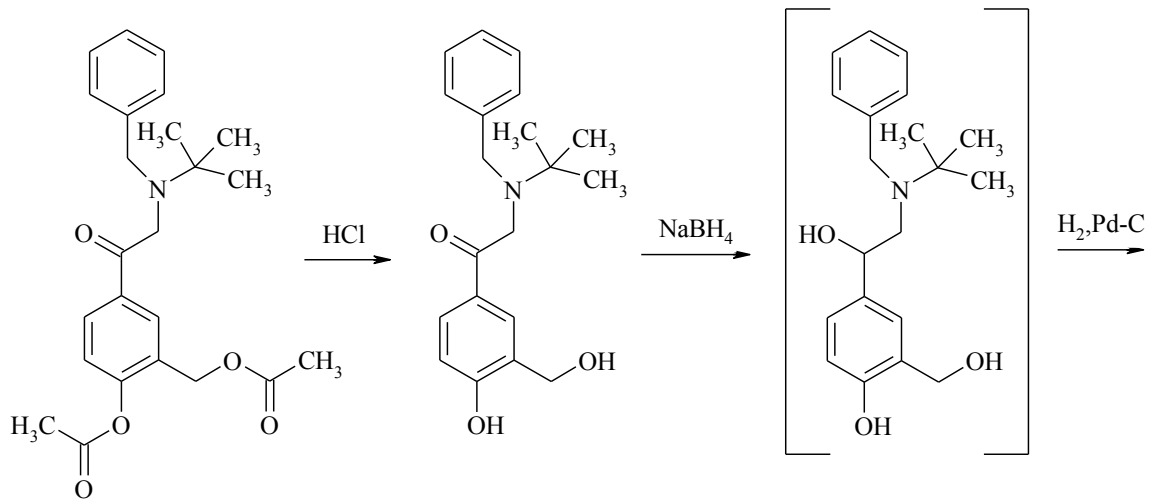
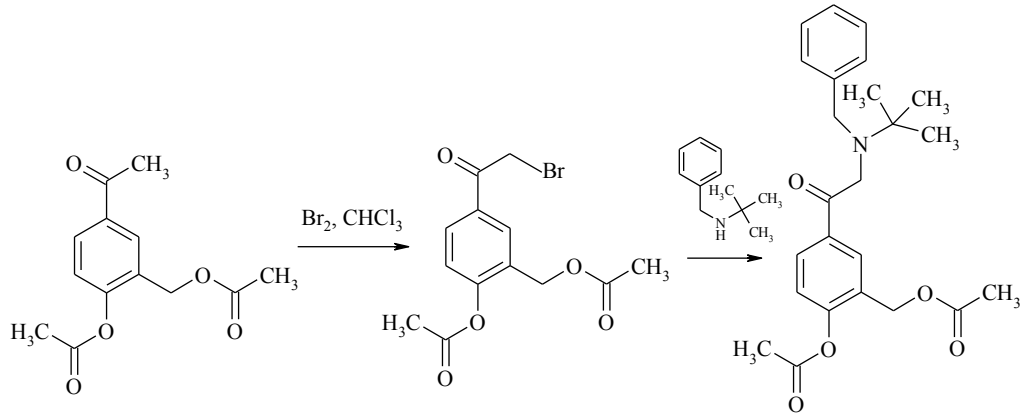
Як відомо, розвиток фармацевтичної індустрії знаходиться в руслі сучасних тенденцій створення енантіомерно чистих лікарських препаратів, що в першу чергу продиктована такими обставинами, як постійно підвищення вимог до безпеки, ефективності, а також мінімізації побічних ефектів, викликаних додатковим хіміотерапевтичним навантаженням на організм пацієнта. Так, наприклад, у 90-ті роки ХХ століття американською компанією Sunovion був створений лікарський препарат Levalbuterol __ представляє R-енантіомер сальбутамолу. В результаті клінічних досліджень було показано, що він має в 4 рази більше високу бронхолітичну активність, ніж рацемічний сальбутамол [21]. Еквівалентний рацемічний сальбутамол ефект R-сальбутамол демонструє в дозі, що дорівнює 25% рацемічної суміші, а також через відсутність S-енантіомера спостерігається менша кількість побічних

ефектів [22]. На сьогоднішній день в Україні зареєстровані та лікарські засоби, до складу яких входять тільки рацемічний сальбутамол у сульфатній солі .

2.1. Способи отримання сальбутамолу

Аналіз зарубіжної літератури [23] показавши наявність великої кількості енантіоселективних способів синтезу R - сальбутамолу Однак їх головними недоліками признають велику кількість стадій та застосування дорогих реагентів . Найбільш прийнятним процесом отримання фізіологічно активного R -енантіомера з практичної та економічної точок зору є поділ рацемічної суміші сальбутамолу на індивідуальні енантіомери із застосуванням фізико-хімічних методів розділення , що в даний час успішно здійснюється . Але із застосуванням даного підходу має місце проблема утилізації фізіологічно неактивного S - енантіомеру Одним зі способів її вирішення виступає рацемізація даного енантіомеру з наступним поділом . Цикл триває доти , доки таким чином не буде перероблено весь побічний енантіомерних форм сальбутамолу.

У літературі описано кілька способів синтезу сальбутамолу _ За одним з них вихідним продуктом синтезу сальбутамолу є 4-гідроксіацетофенон, який реакцією взаємодії з формальдегідом у кислій середовищі утворює 4 - гідрокси-3-хлорметилацетофенон. Для захисту гідроксильних груп від окислення, 4-гідрокси-3-хлорметилацетофенон ацетилюють сумішшю оцтовий кислоти, ацетату натрію та уксусного ангідриду і отримане ацетилпохідне бромують у середовищі хлороформу. Далі додають третинний бутилбензиламін , гідролізують ацетилпохідне і після відновлення отримують сальбутамол [24]:

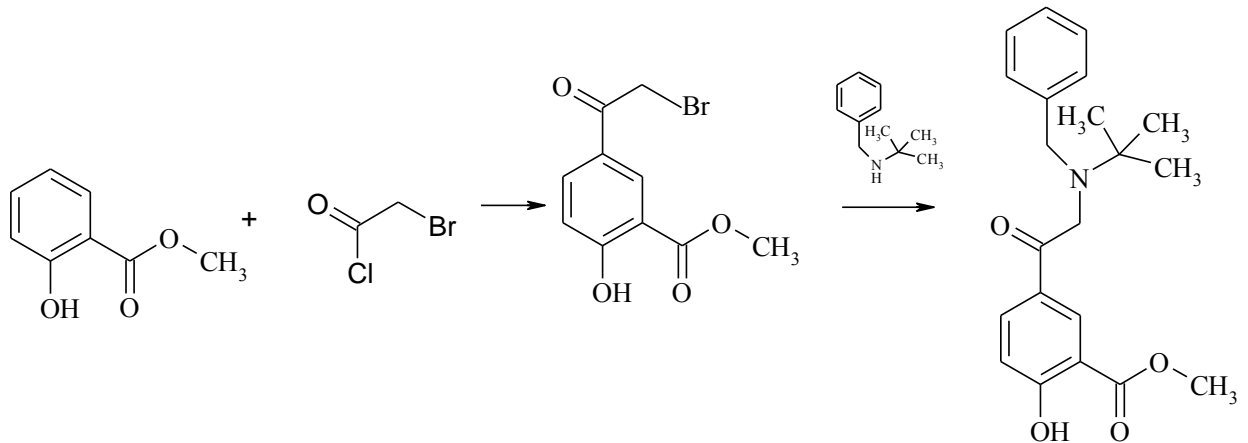
4-гідрокси-
ацетофенон4-гідрокси-3-хлорметил-
ацетофенон

сальбутамол

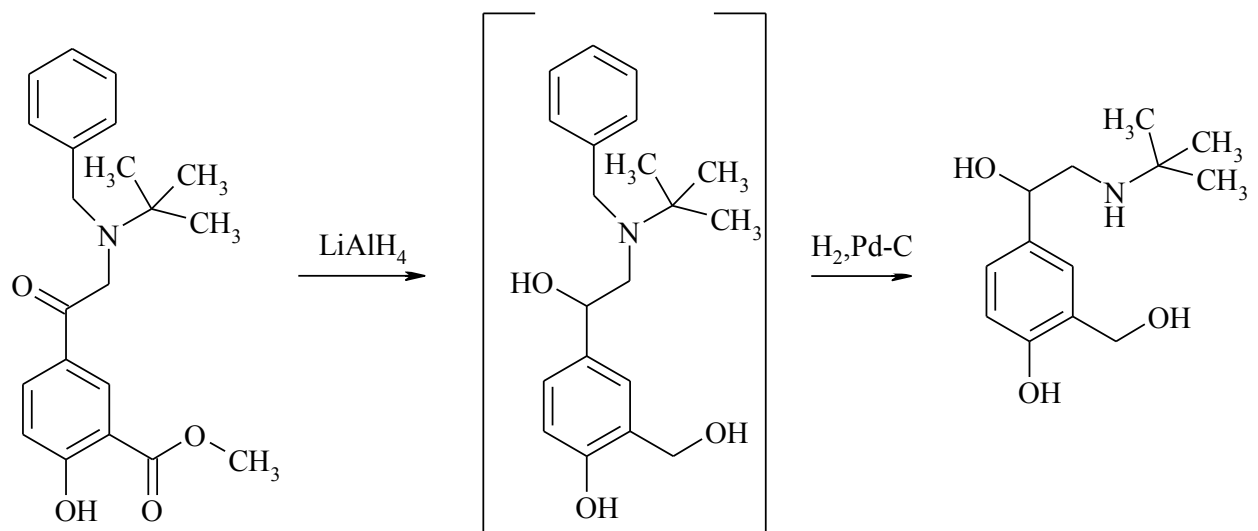
У літературі [25] описів наступний синтез сальбутамолу: метиловий ефір

саліцилової кислоти за Фріделем-Крафтсом перетворюють на *n* - гідрокси - *m* - метоксикарбоніл -хлорацетофенон, який реагує з трет-бутил- бензиламіном і після відновлення алюмогідратом літію гідрокси-*m*-гідроксиметил- μ -(*N*-бензил-*N*-трет-бутил)аміноацетофенон.

Відновлення карбонілу призводить до карбінолу, який гідратуванням над паладієвим каталізатором після дибензилювання дає сальбутамол:



метилсаліцилат бромацетилхлорид

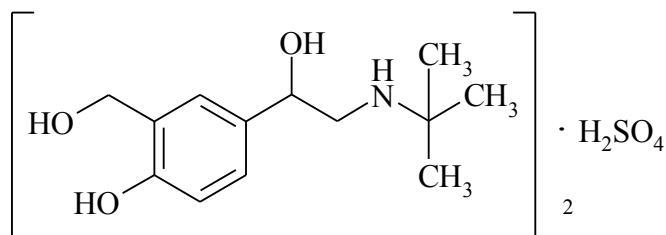


сальбутамол

У фармацевтичній практиці у вигляді спрею застосовується як у вигляді сульфатної солі – сальбутамол сульфат.

2.2. Фізико-хімічні властивості сальбутамолу

Salbutamoli sulfas – Сальбутамол у сульфат



Ді [(1 R,S)2-[1,1-Диметилетил)аміно]-1-[(4-гідрокси -3-гідроксиметил)феніл], танолу сульфат

Синоніми: Асталін, Астахалін, Вентолін, Aerolin, Albuterol, Asmatol, Bentrin, Proventil, Salbumol, Salbutan, Salbuvent, Sultanol, Venetlin, Ventilan, Ventolin, Volmax і т.д.

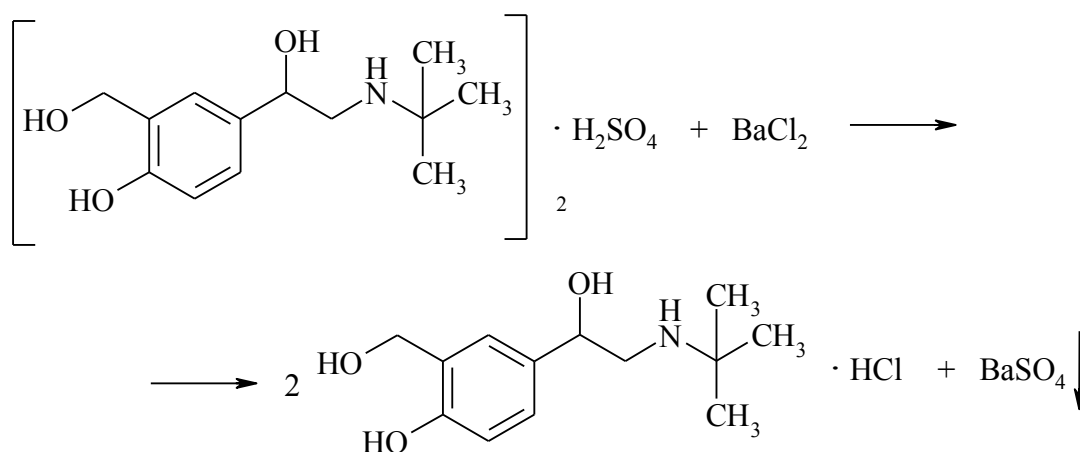
За фізичними властивостями сальбутамол є білим або майже білим дрібнокристалічний порошок без запаху. Допускається комкування. Помірно, але повільно розчинний у воді та етанолі, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі. Сальбутамолу сульфат – це кристалічний порошок білого або майже білого кольору, легко розчинний у воді, практично нерозчинний або важко розчинний у спирті та хлористому метилені.

2.3. Методи аналізу сальбутамолу сульфату

Ідентифікують сальбутамол та сальбутамолу сульфат фізичними, фізико-хімічними та хімічними методами. Так, із фізичних констант використовують визначення температури плавлення, яка має становити 152-158 °С. З фізико-хімічних методів – інфрачервону та ультрафіолетову спектроскопію. ІЧ-спектр поглинання субстанцій повинен повністю збігатися з ІЧ-спектром фармакопейних стандартних зразків сальбутамолу та сальбутамолу сульфату відповідно. УФ-спектр 0,008% розчину сальбутамолу в 0,1 M розчині хлористоводневої кислоти в області від 230 до 350 нм повинен

мати максимум при довжині хвилі 276 нм, питомий показник поглинання в максимумі повинен бути від 66 до 75. УФ-спектр 0,0008% сульфату в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в області від 230 до 350 нм повинен мати максимум при довжині хвилі 276 нм, питомий показник поглинання в максимумі повинен бути від 55 до 64 [26-30]. При ідентифікації субстанцій методом тонкошарової хроматографії визначення проводять на пластинках, покритих силікагелем, в якості рухомої фази використовуючи суміш розчинників, що складається з концентрованого розчину аміаку, води, етилацетату, 2-пропанолу, метил ізобутил кетону у співвідношеннях (3:4:5). Хроматограми обробляють розчином метилбензтіазол гідразону гідрохлоридом, а потім розчином калію феріціаніду в лужному середовищі [26, 27].

З хімічних реакцій використовують реакцію, що ґрунтується на окисленні субстанцій. До розчину субстанцій у розчині тетраборату натрію додають розчин амінопіразолоном в середовищі хлористого метилену. При подальшому додаванні до отриманої реакційної суміші розчину калію феріціаніду органічний шар забарвлюється оранжево-червоний колір [26, 27]. Сальбутамол сульфат дає характерну реакцію на сульфати з розчином барію хлориду - утворюється осад білого кольору:

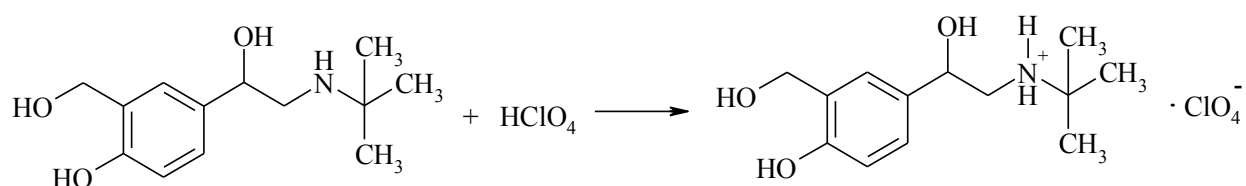


Крім того, фенольний гідроксил у молекулі сальбутамолу можна підтвердити реакцією з розчином заліза (III) хлориду за утворенням червоно-фіолетового фарбування, що не зникає після додавання 5%-ного розчину

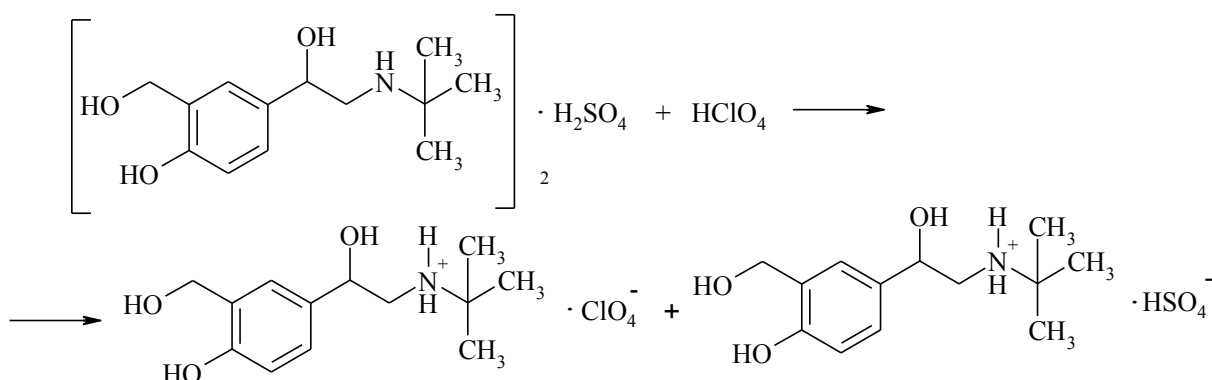
натрію гідрокарбонату. Якщо замість нього додати розчин гідроксиду натрію, то випадає аморфний осад і виділяється газ. При подальшому додаванні кількох крапель концентрованої кислоти сірчаний розчин стає безбарвним [28].

Як азотиста основа сальбутамол взаємодіє із загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами [31].

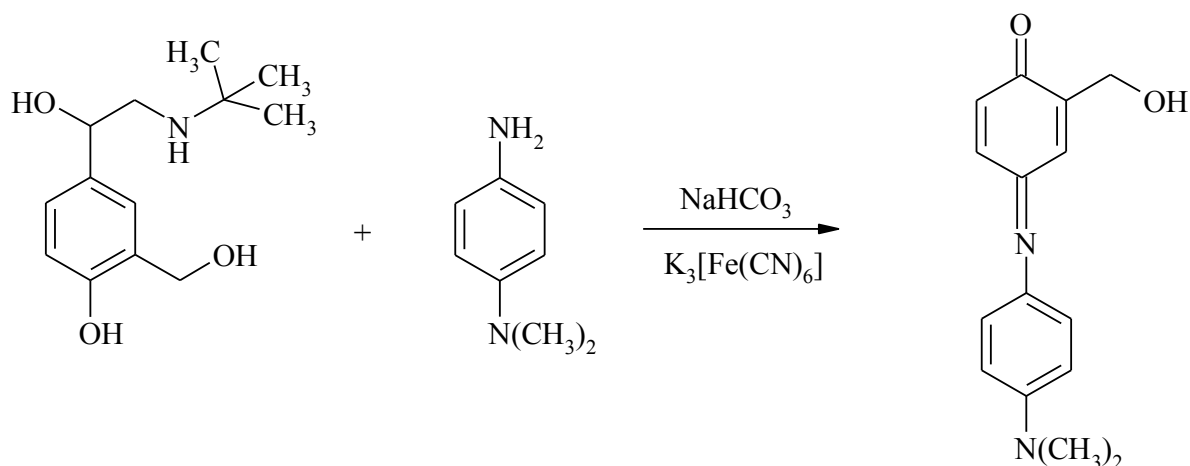
Кількісне визначення сальбутамолу проводять методом ацидиметрії у неводному середовищі. Для посилення основних властивостей навішування субстанції розчиняють у безводній кислоті оцтової і титрують хлорною кислотою потенціометрично [26-28]:



Сальбутамолу сульфат кількісно визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі, використовуючи суміш безводної кислоти мурашиною та оцтового ангідриду. Кінець титрування встановлюють також потенціометрично [26-28]:



Кількісне визначення сальбутамолу в аерозолі автори [32] пропонують визначати методом спектрофотометрії у видимій області спектру, ґрунтуючись на реакції речовини з диметил-*n*-фенілендіаміном у присутності лужного розчину калію фериціаніду :



Кількісний вміст сульфату сальбутамолу в розчині для ін'єкцій Британська фармакопея регламентує визначати методом ультрафіолетової спектроскопії при довжині хвилі 276 нм. Зміст речовини, що діє, розраховують методом стандарту [28].

У роботі [33] запропоновано метод спектрофотометрії у видимій області спектру, заснований на реакції з 4-аміноантипірином у присутності гексаціаноферату (III) калію в лужному середовищі. Оптичну щільність пофарбованого хіноніміду визначають при довжині хвилі 500 нм. У лікарських формах, таких як таблетки та сироп, спектрофотометричне кількісне визначення сальбутамолу визначали після реакції з Folin - Ciocalteu реактивом при довжині хвилі 750 нм [34] або 760 нм [35].

Кількісне визначення сальбутамолу в присутності сальбутамолу сульфату та етофліну автори [36] пропонують проводити методом спектрофотометрії, використовуючи похідну спектрофотометрії або багатокомпонентний спектрофотометричний аналіз. Метод найменших квадратів запропонований для кількісного визначення сальбутамолу та бромгексину в аерозолі [37].

У літературі описаний простий і чутливий кондуктометричний метод визначення сальбутамолу, заснований на утворенні іонних асоціатів препарату з фосфорновольфрамової або фосфорномолібденової кислотами [38].

Для поділу та визначення сальбутамолу в сиропі [39] або в присутності циматеролу та кленбутеролу [40] авторами розроблено метод капілярного

електрофорезу. Було визначено оптимальні стани системи, точність часу міграції, висота піку та точність.

Найбільш поширений для виявлення, визначення чистоти та кількісного визначення сальбутамолу метод вискоефективної рідинної хроматографії. Так, для визначення сальбутамолу в плазмі крові та сечі використовується метод ВЕРХ з детектуванням колориметричним електродом [41], для кількісного визначення та визначення в суміші з кленбутеролом та циматеролом - з мас-спектрометричним детектуванням [42-45].

Висновки до розділу II

1. Вивчено та узагальнено дані літератури з синтезу та методів аналізу сальбутамолу та його сульфатної солі.

2. Серед сучасних методів аналізу для проведення кількісного визначення сальбутамолу сульфату в субстанції та готових лікарських засобах, вибір препадає на фізико-хімічні методи, які на від мінус від хімічних є більш екологічними, точними та швидкими.

РОЗДІЛ III

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ САЛЬБУТАМОЛУ В АЕРОЗОЛІ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ

Інструментальні, або фізико-хімічні, методи аналізу засновані на вимірі за допомогою приладів певних фізичних властивостей системи як функції кількості компонента, що визначається в аналізованій пробі.

Інструментальні методи аналізу порівняно з класичними методами мають ряд переваг: значно більшу чутливість, селективність, експресність, об'єктивність, можливість автоматизації та комп'ютеризації процесу аналізу.

Їх можна поділити на кілька груп:

- оптичні методи;
- електрохімічні методи;
- Хроматографічні методи.

Метою кваліфікаційної роботи стала порівняльна оцінка спектрофотометричних методик кількісного визначення сальбутамолу сульфату в лікарському засобі «Сальбутамол», аерозоль для інгаляцій, виробництва «Glaxo Wellcome Production» (Франція), серія PF2363.

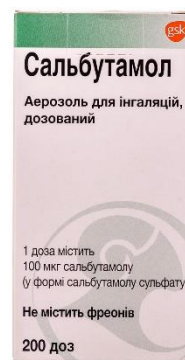
Склад на одну дозу:

Діюча речовина:

1 доза містить сальбутамолу 100 мкг (0,0001 г)
(у формі сальбутамолу сульфату);

Допоміжна речовина:

пропелент HFA 134a



2.1. Абсорбційна спектрофотометрія у фармацевтичному аналізі

Абсорбційні методи ґрунтуються на властивостях речовин поглинати світло в різних областях спектру.

Залежно від використовуваної апаратури розрізняють спектрофотометричні методи - аналіз поглинання речовинами монохроматичного випромінювання; колориметричні та фотоколориметричні – аналіз з поглинання речовинами немонохроматичного випромінювання [46, 47].

Об'єктивний вибір оптимальних умов кількісного спектрофотометричного аналізу можна здійснити лише попереднім дослідженням констант іонізації, впливу природи розчинників, рН середовища та інших факторів на характер спектру поглинання.

Атомно-абсорбційна спектрофотометрія ґрунтується на використанні ультрафіолетового або видимого випромінювання резонансної частоти. Поглинання випромінювання викликається переходом електронів із зовнішніх орбіталей атомів на орбіталі з вищою енергією.

Спектрофотометричні вимірювання в ультрафіолетовій та видимій областях найчастіше проводять для розчинів, хоча такі вимірювання можуть бути проведені і для речовин, що знаходяться в пароподібному, рідкому та твердому стані.

Спектрофотометричний аналіз з безпосереднього виміру оптичної щільності може бути проведений для речовин, що володіють лише певними особливостями будови (ароматичні сполуки, поєднання з пов'язаними кратними зв'язками та ін) [46, 47].

Фотоколориметричний метод на відміну УФ- спектрофотометрії здійснюють у видимій області спектра. Визначається речовина за допомогою будь-якого реагенту переводять у пофарбовану сполуку, а потім вимірюють інтенсивність забарвлення розчину на фотоколориметрі. Точність визначень залежить від вибору оптимальних умов протікання хімічної реакції [48].

Визначення, пов'язані з вимірюванням поглинання електромагнітного

випромінювання, засновані на об'єднаному законі Бугера -Ламберта- Бера .

$$A = \varepsilon b c$$

де A – оптична щільність розчину;

ε - молярний показник поглинання;

C - концентрація речовини у розчині, в молях на літр;

b - Довжина оптичного шляху, в сантиметрах.

Оптична густина (A) розчину є десятковим логарифмом зворотної величини пропускання (T) для монохроматичного випромінювання і виражається співвідношенням:

$$A = \lg\left(\frac{1}{T}\right) = \lg\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

$$T = \frac{I}{I_0}$$

де I_0 - інтенсивність падаючого монохроматичного випромінювання;

I - інтенсивність минулого монохроматичного випромінювання.

Величина є специфічною фізичною константою для кожної речовини і може бути використана для цілей ідентифікації.

Величина $A_{1\text{см}}^{1\%}$ є питомий показник поглинання, тобто оптична густина розчину речовини з концентрацією 10 г/л у кюветі з товщиною шару 1 см, тобто:

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot \varepsilon}{M \cdot m}$$

Крива залежності поглинання (функція поглинання) від довжини хвилі або хвильового числа називається спектром поглинання і є специфічною характеристикою даної речовини.

Однокомпонентний однохвильовий аналіз (або «звичайна спектрофотометрія») - це кількісне визначення одного з компонентів лікарського засобу за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробуваного зразка при однаковій аналітичній довжині хвилі.

Такий аналіз може проводитися методом показника поглинання та

методом стандарту.

При використанні методу показника поглинання кількісне визначення проводять за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробуваного зразка при аналітичній довжині хвилі і розрахунку концентрації аналізованого компонента проводять за формулою:

$$C = \frac{A}{A_{1\text{см}}^{1\%}}$$

де $A_{1\text{см}}^{1\%}$ - питомий показник поглинання аналізованого компонента при аналітичній довжині хвилі;

C - концентрація аналізованої речовини, у відсотках.

При використанні методу стандарту кількісне визначення проводять за допомогою вимірювання при аналітичній довжині хвилі оптичних густин розчину випробуваного зразка (A) і розчину порівняння (A_0) з відомою концентрацією і розрахунку концентрації (C) аналізованого компонента, проводять виходячи з формули:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{A}{A_0}$$

Вимір оптичних густин випробуваного розчину і розчину порівняння слід проводити в одних і тих же умовах з мінімальним інтервалом у часі.

У випадку, більш надійним є метод стандарту. Можливість застосування методу питомого показника необхідно в кожному конкретному випадку обґрунтовувати, виходячи з допусків кількісного змісту аналізованого компонента, метрологічних характеристик методики та вимог до спектрофотометра. Зазвичай методу показника поглинання застосовується при допусках вмісту аналізованого компонента щонайменше $\pm 10\%$ від номінального вмісту [49].

Таким чином, абсорбційна спектроскопія в ультрафіолетовій області спектра - це найбільш простий і широко застосовуваний у фармацевтиці метод аналізу, який використовується на всіх етапах фармацевтичного аналізу препаратів.

2.2. Кількісне визначення сальбутамолу в аерозолі методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області

Відповідно до аналітичної нормативної документації [28] кількісне визначення сальбутамолу в аерозолі проводять методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра.

Перед проведенням дослідження, нами був вивчений характер спектру сальбутамолу і вплив допоміжних речовин на оптичну густину в максимумі.

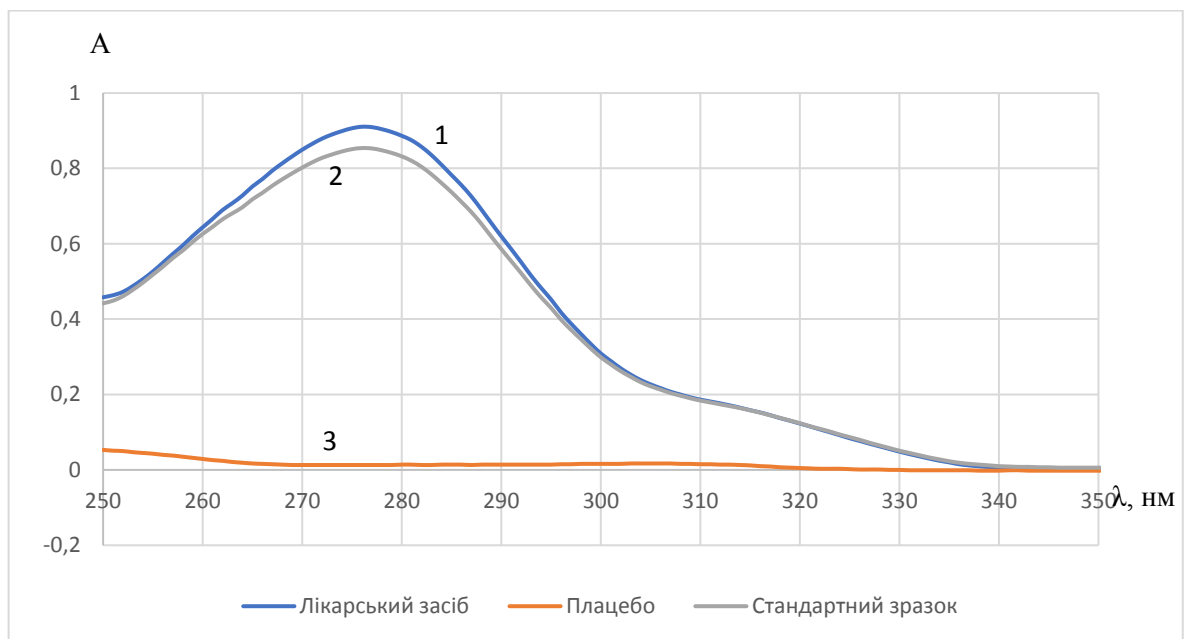


Рисунок 3.1. Абсорбційний спектр : 1- лікарського засобу, 2- розчину плацебо, 3 – стандартного зразку сальбутамолу в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої

Як видно з рисунку 3.1. спектр сальбутамолу характеризується наявністю чіткого максимуму світлопоглинання за довжини хвилі 276 нм. Розчин плацебо не вносить вклад в оптичну густину, тобто запропонована методика є специфічною, тому обрана придатною для подальшого проведення дослідження.

Таблиця 3.1

Залежність оптичної густини від концентрації розчинів стандартного зразку сальбутамолу в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 276 нм

№ п/п	Концентрація, г/мл	Оптична густина, А
1	0,00005	0,270
2	0,00006	0,331
3	0,00007	0,376
4	0,00008	0,442
5	0,00009	0,502
6	0,00010	0,547
7	0,00011	0,602
8	0,00012	0,654
9	0,00013	0,711
10	0,00014	0,762
11	0,00015	0,816
12	0,00016	0,871

Для визначення придатної концентрації визначуваної речовини, нами було вивчено підпорядкування основному закону світлопоглинання розчинів сальбутамолу в діапазоні концентрацій 0,0005 г/мл – 0,0016 г/мл.

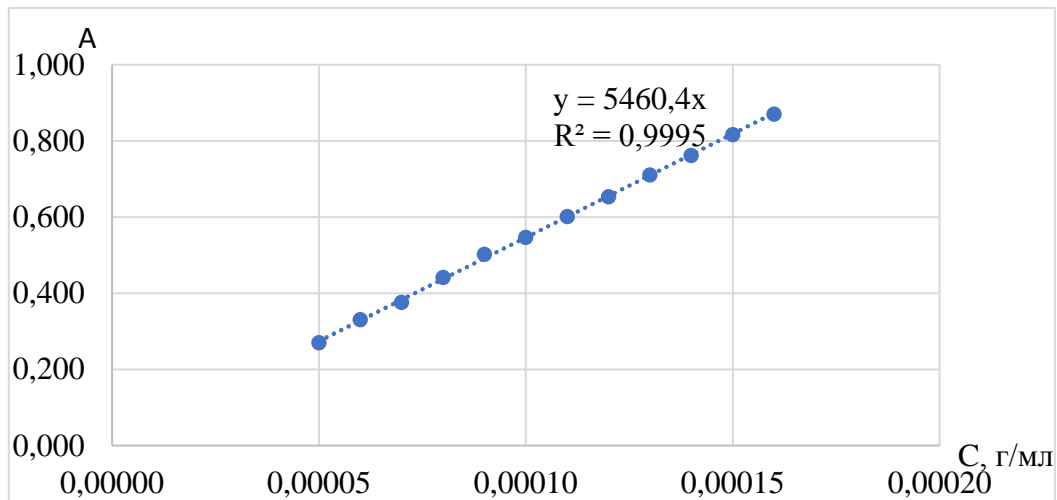


Рисунок 3.2. Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації розчинів стандартного зразку сальбутамолу в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої за довжини хвилі 276 нм

Методика характеризується лінійністю за довжини хвилі 276 нм, тобто придатна для завдань фармацевтичного аналізу сальбутамолу в субстанції та готовому лікарському засобі в формі розчину для інгаляцій.

Методика визначення. 20 доз препарату розпорошують в 15 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти в склянці місткістю 50 мл. Ополіскують і шток клапана, який був занурений в розчин 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти, приєднуючи його до основного розчину. Розчин зі склянки кількісно переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористодородної до мітки, ретельно перемішують і вимірюють оптичну густина отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 276 нм.

Як контрольний розчин використовують 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Паралельно вимірюють оптичну густина робочого стандартного зразка сальбутамолу сульфату. Близько 0,100 г (точна наважка) сальбутамолу сульфату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 60 мл дистильованої води, доводять об'єм тим же розчинником до мітки і перемішують.

1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти і перемішують.

Розчин використовують свіжоприготовлений.

Вміст сальбутамолу в одній дозі препарату в грамах (x) розраховують за формулою:

$$x = \frac{A \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 1}{A_0 \cdot m_n \cdot 10 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_0}{A_0 \cdot m_n \cdot 40}$$

де: А - оптична густина випробуваного розчину;

А₀ - оптична густина розчину робочого стандартного зразка;

m_n – кількість доз аерозолі;

m₀ - маса наважки робочого стандартного зразка сальбутамолу, г.

Вміст C₁₃H₂₁N₃ (сальбутамолу) в одній дозі препарату має бути від 0,000075 до 0,000125 г.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати кількісного спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі.

№ з/п	Маса наважки	А	А ₀	Знайдено сальбутамолу в одній дозі препарату, г
1	20 доз	0,420	0,545	0,000096
2		0,450		0,000103
3		0,462		0,000106
4		0,429		0,000098
5		0,468		0,000107
6		0,435		0,000099

Отримані результати були піддані статистичній обробці. Результати статистичної обробки можуть бути визнані достовірними лише у тому випадку, коли варіанти, що входять до неї, не обтяжені грубою помилкою.

Для виключення такої помилки вибірка перевіряється на однорідність [50].

Величина розмаху варіювання R (для отриманих результатів у порядку зростання).

$$R = |0,000096 - 0,000107| = 0,000011$$

Контрольні критерії для ідентифікації грубих помилок:

$$Q_1 = \frac{|0,000096 - 0,000098|}{0,000011} = 0,18 \qquad Q_2 = \frac{|0,000098 - 0,000099|}{0,000011} = 0,09$$

$$Q_3 = \frac{|0,000099 - 0,000103|}{0,000011} = 0,36 \qquad Q_4 = \frac{|0,000103 - 0,000106|}{0,000011} = 0,27$$

$$Q_5 = \frac{|0,000106 - 0,000107|}{0,000011} = 0,09$$

Числове значення контрольного критерію Q (P , n) для довірчої ймовірності $P=95$

$$Q(P, n) = Q(95\%, 6) = 0,56 [38]$$

Усі $Q < Q(P, n)$, тобто. вибірка має бути визнана однорідною.

Далі розраховуємо метрологічні показники середнього результату.

Число дослідів: $n = 6$; $v = n - 1$; $v = 5$

Середній результат:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \qquad \bar{x} = 0,000102$$

Дисперсія:

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2}{n} \qquad S^2 = 2,03 \cdot 10^{-11}$$

Стандартне відхилення:

$$S = \sqrt{S^2} \qquad S = 4,51 \cdot 10^{-6}$$

Стандартне відхилення середнього результату:

$$S_r = \frac{S}{\sqrt{n}} \qquad S_r = 1,84 \cdot 10^{-6}$$

Довірчий інтервал результату окремого визначення при $P=95\%$ отримуємо:

$$x_i \pm \Delta x = x_i \pm t(P, f) \cdot S \qquad \Delta x = 1,16 \cdot 10^{-5}$$

Довірчий інтервал середнього результату за ймовірності 95% розраховуємо за формулою:

$$\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = \bar{x} \pm \frac{S \cdot t(P, f)}{\sqrt{n}} \qquad \Delta \bar{x} = 4,72 \cdot 10^{-6}$$

$t(P, \nu) = 2,5706$ - табличне значення критерію Стьюдента [38].

Тоді відносні похибки окремого визначення та середнього результату відповідно дорівнюють:

$$\varepsilon = \frac{\Delta x}{\bar{x}} \cdot 100\% \qquad \varepsilon = 11,37\%$$

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\% \qquad \bar{\varepsilon} = 4,63\%$$

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного визначення сальбутамолу в аерозолі розраховані згідно [50] та представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Метрологічні характеристики середнього результату сальбутамолу в аерозолі ($P=95\%$, $t(P, \nu)=2,5706$)

ν	\bar{x}	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$
5	0,000102	$2,03 \cdot 10^{-7}$	$4,51 \cdot 10^{-6}$	$1,84 \cdot 10^{-6}$	$1,16 \cdot 10^{-5}$	$4,72 \cdot 10^{-6}$	4,63

Як видно з даних таблиці 3.2, відносна помилка середнього результату становить $\pm 4,63\%$ та не перевищує норми допустимих відхилень $\pm 25\%$ [49], тобто, аерозоль «Сальбутамол», виробництва «Glaxo Wellcome Production» (Франція) за кількісним змістом діючої речовини, відповідає вимогам провідних Фармакопей Світу.

3.3. Кількісне визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі методом спектрофотометрії у видимій області

Як метод порівняння ми використовували, описаний в літературі [33] спектрофотометричний метод, заснований на вимірюванні оптичної густини забарвленого продукту, отриманого при взаємодії сальбутамолу з розчином *N,N*-диметил-*n*-фенілендіаміну сульфатом після окислення калію фериціанідом.

При цьому протікають такі хімічні процеси:

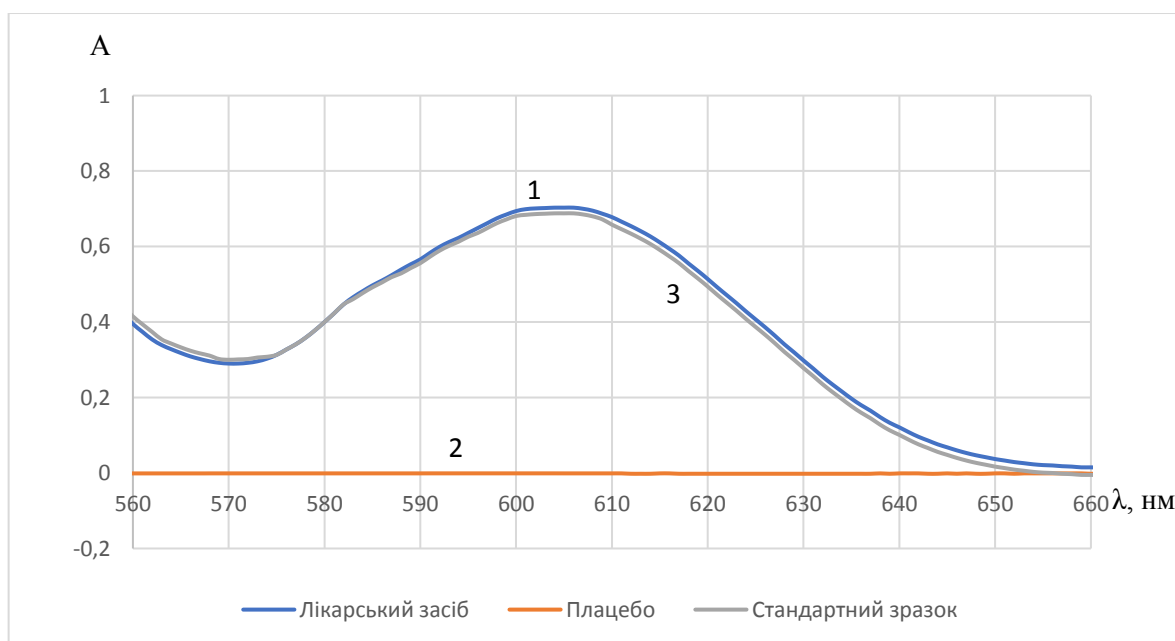
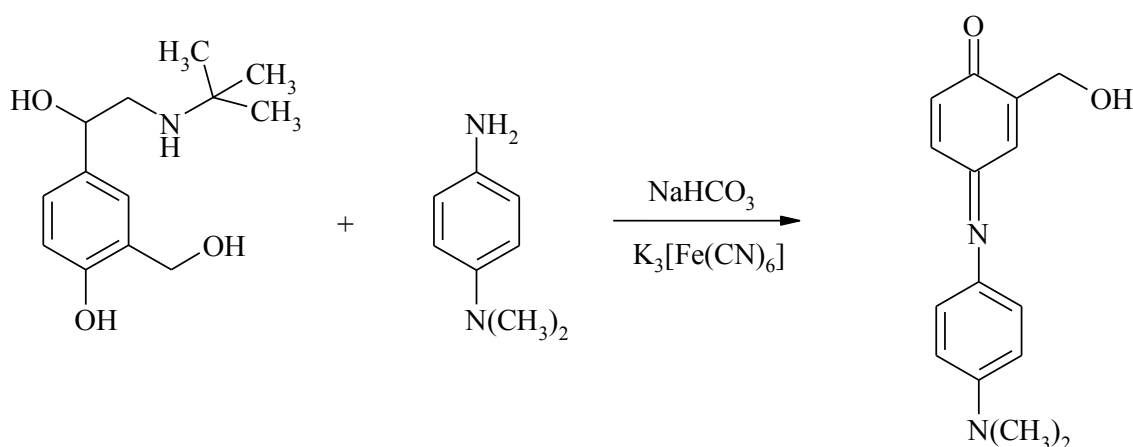


Рисунок 3.3. Абсорбційний спектр: 1- лікарського засобу, 2- розчину плацебо, 3 – стандартного зразку забарвлених продуктів реакції з розчином *N,N*-диметил-*n*-фенілендіаміну сульфатом після окислення калію фериціанідом. Оптична густина фарбованого розчину характеризується максимумом

при довжині хвилі 605 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння хлороформ.

Для подальшого аналізу вивчали підпорядкованість фарбованих стандартних розчинів основному закону світлопоглинання.

Таблиця 3.4

Залежність оптичної густини від концентрації розчинів забарвлених продуктів реакції стандартного зразку сальбутамолу з розчином N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну сульфатом після окислення калію фериціанідом при довжині хвилі 605 нм

№ п/п	Концентрація, г/мл	Оптична густина, А
1	0,00005	0,270
2	0,00006	0,331
3	0,00007	0,376
4	0,00008	0,442
5	0,00009	0,502
6	0,00010	0,547
7	0,00011	0,602
8	0,00012	0,654
9	0,00013	0,711
10	0,00014	0,762
11	0,00015	0,816
12	0,00016	0,871

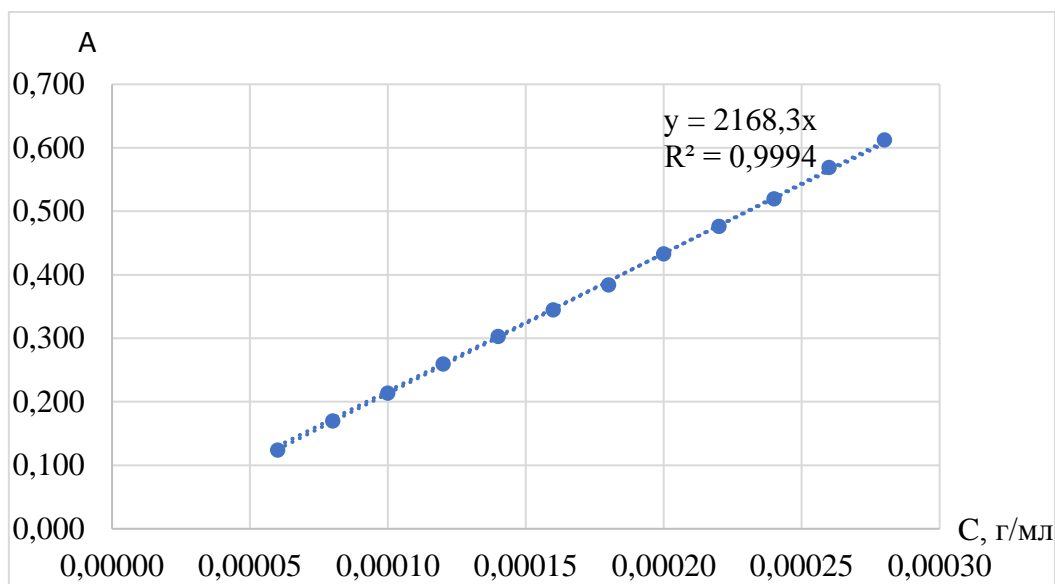


Рисунок 3.4. Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації розчинів забарвлених продуктів реакції стандартного зразку сальбутамолу з розчином N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну сульфатом після окислення калію фериціанідом при довжині хвилі 605 нм

Методика визначення. 20 доз препарату розпорошують у 100 мл 96% спирту в склянці місткістю 250 мл. Ополіскують шток клапана, який був занурений в розчин етанолу, приєднуючи його до основного розчину. Розчин зі склянки кількісно переносять у мірну колбу місткістю 200 мл і об'єм розчину доводять етанолом до мітки. 10 мл отриманого розчину поміщають у ділильну лійку, додають 180 мл води, 4 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату, 4 мл 0,15% розчину N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну сульфату і 4 мл 8% розчину калію фериціаніду - так і залишають на 15 хв в темному місці. Потім розчин екстрагують хлороформом порціями по 10 мл до отримання безбарвного хлороформного розчину, фільтруючи його в мірну колбу місткістю 25 мл через невелику грудочку вати. Об'єм розчину доводять хлороформом до мітки та вимірюють оптичну густина отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 605 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння хлороформ.

Паралельно вимірюють оптичну густина розчину, отриманого шляхом

обробки 10 мл розчину робочого стандартного зразка сальбутамолу описаним вище способом.

Вміст сальбутамолу (x) в одній дозі препарату в грамах розраховують за формулою:

$$x = \frac{A \cdot m_0 \cdot 200 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 10}{A_0 \cdot m_n \cdot 10 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 25} = \frac{A \cdot m_0}{A_0 \cdot m_n \cdot 5}$$

де A - оптична густина випробуваного розчину;

A_0 - оптична густина розчину стандартного зразку сальбутамолу сульфату;

m_n – кількість доз аерозолі;

m_0 - маса наважки стандартного зразку сальбутамолу сульфату, г.

Вміст $C_{13}H_{21}NO_3$ (сальбутамолу) в одній дозі препарату має бути від 0,000075 до 0,000125 г.

Примітка. 1. Приготування розчину стандартного зразка сальбутамолу. Близько 0,010 г (точна наважка) сальбутамолу сульфату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у етанолі, доводять об'єм тим же розчинником до мітки і перемішують .

5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину етанолом до мітки та перемішують.

Розчин використовують свіжоприготовлений.

2. Приготування 0,15% розчину N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну. 0,075 г N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну розчиняють у воді в мірній колбі місткістю 50 мл при нагріванні на водяній бані. Після охолодження об'єм розчину доводять водою до мітки, перемішують та фільтрують.

Розчин використовують свіжоприготованим.

3. Приготування 8% розчину калію фериціаніду. 4 г калію фериціаніду розчиняють у воді у мірній колбі місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки та перемішують.

Розчин використовують свіжоприготованим.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі, заснованого на реакції утворення хіноніміну, наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Результати кількісного спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі в видимій ділянці

№ п/п	Маса наважки	A	A ₀	Знайдено, г
1	20 доз	0,340	0,345	0,000099
2		0,348		0,000101
3		0,356		0,000103
4		0,335		0,000097
5		0,330		0,000096
6		0,361		0,000105

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі, заснованого на реакції утворення хіноніміну, наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Метрологічні характеристики середнього результату сальбутамолу сульфату в аерозолі (P=95%, t (P , v)=2,5706)

v	\bar{x}	S ²	S	S _{\bar{x}}	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$, %
5	0,000100	2,82 · 10 ⁻¹¹	5,31 · 10 ⁻⁶	2,17 · 10 ⁻⁶	1,36 · 10 ⁻⁵	5,56 · 10 ⁻⁶	5,56

Як видно з даних таблиці 3.4, відносна помилка середнього результату становить $\pm 5,56\%$ та входить в норми допустимих відхилень $\pm 25\%$ [49], тобто. аерозоль «Сальбутамол», виробництва «Glaxo Wellcome Production» (Франція) за кількісним змістом діючої речовини, відповідає вимогам провідних Фармакопей Світу.

3.4. Порівняння двох методик аналізу за відтворюваністю

На підставі отриманих статистичних даних порівняємо два методи аналізу (спектрофотометричний у видимій ділянці, заснований на реакції утворення хіноніміну та спектрофотометричний в ультрафіолетовій ділянці) за відтворюваністю (табл. 3.7).

За відомого вмісту визначуваного компонента μ у зразку слід вирішити питання про наявність статистично значущої систематичної похибки. Для цього обчислюють критерій Стьюдента t :

$$t = \frac{|\mu - \bar{x}| \cdot \sqrt{m}}{S}$$

$$t_1 = 0$$

$$t_2 = 1,0887$$

Оскільки t_1 і t_2 менше табличних значень критерій Стьюдента, отже, результати, отримані обома методами, не обтяжені системною помилкою.

Числове значення критерію Фішера:

$$F(95\%, 5,5) = 10,97$$

$$F_1 = \frac{S_1^2}{S_2^2} = 1,39 < F_{\text{табл.}}$$

Таблиця 3.7

**Порівняння методів спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектру для аналізу
сальбутамолу сульфату в аерозолі по відтворюваності**

Метод	μ	ν	\bar{x} , г	S	P_2 , %	t (P, ν) (табл)	$\Delta\bar{x}$	ε ,%	t (вирах)	F (табл)	F (вирах)	δ
Спектрофотометрія в видимій області (після утворення хіноніміну)	0,000100	5	0,000100	$5,31 \cdot 10^{-6}$	95	2,5706	$1,36 \cdot 10^{-5}$	13,62	0	10,97	1,39	-
Спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці			0,000102	$4,50 \cdot 10^{-6}$			$1,16 \cdot 10^{-5}$	11,37	1,3886			0,000002

Як видно з таблиці 3.7 результати, одержані з використанням запропонованих спектрофотометричних методик, є правильними, тобто вони не обтяжені систематичними похибками.

Відтворюваність обох методів спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі можна визнати однаковою і рекомендувати їх для використання у фармацевтичному аналізі для проведення контролю якості лікарських форм сальбутамолу в формі аерозолу для інгаляцій.

Висновки до розділу III

1. Проведено кількісне визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру за власним світлопоглинанням молекули.

2. Проведено кількісне визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі методом спектрофотометрії у видимій ділянці спектра, заснованим на реакції утворення хіноніміну з N,N-диметил-*n*-фенілендіаміном після окислення калію фериціанідом у лужному середовищі.

3. Порівняння методів аналізу свідчить про те, що відтворюваність обох методів спектрофотометричного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі для інгаляцій, за точністю, відтворіваністю та правильністю можна визнати однаковими та рекомендувати їх для використання у фармацевтичному аналізі лікарських засобів сальбутамолу у вигляді суспензій для інгаляцій.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розглянуто етіологію та патогенез хронічних обструктивних захворювань легень і бронхіальної астми, як найнебезпечніших хронічних захворювань дихальних шляхів, що є причинами інвалідизації, вкорочення тривалості життя та смертності.

2. Одними з препаратів, що входять до схеми лікування хронічних захворювань дихальних шляхів є інгаляційні агоністи β_2 -адренорецепторів, серед яких одним найефективніших і найширше застосовуваних є сальбутамол, що випускаєть у виді сульфатної солі енантіомерної форми у лікарській формі суспензії для інгаляції.

3. Розглянуто шляхи синтезу та методи аналізу сальбутамолу. Визначено, що на даний час фізико-хімічні методики кількісного визначення мають ряд переваг над титриметричними по вимогам – швидкості, точності та екологічності.

4. Проведено кількісне визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру за власним світлопоглинанням в середовищі 0,1 М кислоти хлористоводневої та спектрофотометрії у видимій області, заснований на реакції утворення хіноніміну з N,N-диметил-*n*-фенілендіаміном після окислення калію фериціанідом у лужному середовищі.

5. Отримані результати порівняння двох методик підтвердили їх правильність, відтворюваність, які є однаковими, тобто методики можуть бути взаємозамінними при проведенні кількісного визначення сальбутамолу в фармацевтичному аналізі аерозолі для інгаляцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global atlas of asthma / Ed. by Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. 196 p.
2. Хронічне обструктивне захворювання легень / Фещенко Ю. І., Гаврисюк В. К., Дзюблик О. Я. та ін. // Адапована клінічна настанова, заснована на доказах: МОЗ України, 2013. 146 с.
3. Барабанова Е.Н. GOLD: что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни лёгких. Пульмонология. 2017. № 27 (2). С. 274–282.
4. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди) / Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Дзюблик О. Я. та ін. Український пульмонологічний журнал. 2013. № 3 (Додаток). С. 7-12
5. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. 182 (5). P. 598–604.
6. GOLD 2018 – Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc, 2018. 123 p.
7. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention – Guide for health care professionals (2017 report) – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2017. 37 p.
8. Неконтрольована бронхіальна астма: сучасний стан проблеми / Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, Л. В. Ареф'єва, Л. М. Курик Астма та алергія. 2018. № 2. С. 20–25.
9. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future / Kennedy J.L., Stoner A.N., Borish L. American Journal of Rhinology & Allergy. 2016. Vol. 30 (6). P. 407–413.
10. Фещенко Ю. І. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання

легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії. Астма та алергія. 2015. № 4. С. 38–42.

11. WHO / Asthma. [Electronic resource]. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
12. Barnes P. J. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration*. 2010. 80 (2). P. 89–95.
13. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>
14. Компендіум 2018 – лікарські засоби [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/>
15. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. - 10th ed. / edited by Jaime N. Delgado and William A. - Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 1998. - 974 p.
16. Animesh J., Vinod B. H., Das A.. Prevalence of bronchial asthma in rural Indian children: a cross sectional study from South India // *Indian J Pediatr*. 2010 Jan; 77 (1) : – P. 31-35.
17. Salbutamol metabolism how to differentiate oral vs. inhaled administrations: Looking outside the box / X. de la Torre, F. Botrè, A. Cadwallader, F. Donati. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/09e24xd_de_la_torre_final_report.pdf
18. Evidences for salbutamol metabolism by respiratory and liver cell lines / T. Nakpheng, S. Songkarak, T. Suwandecha et al. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017. Vol. 32, Iss. 2. P. 127-134
19. Hallas H.W., Chawes B.L., Rasmussen M.A., Arianto L., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med*. 2019 Jan. 8; 16 (1). P. 100–112. doi:10.1371/journal.pmed.1002722
20. The Theoretical Study of R, S -salbutamol Isomerization Processes by Quantum

- Chemical Methods / A . V. Sysoev , N. _ G. Bazarnova , A . V. Сисоєва et al .
Journal of Siberian Federal University . Chemistry 3. 2018. № 11. P. 428-435
21. Dhand R., Goode M., Reid R. Preferential pulmonary retention of (S) - albuterol after inhalation of racemic albuterol . *Am . J. Respir . Crit . Care . Med .* 2009 . Vol . 160. P. 1136-1141
 22. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)- isomers of beta agonists . *J. Allergy Clin . Immunol .* 1999. Vol . 104, 69–76.
 23. Huang. Z. Drug Discovery Research: New Frontiers в Post-Genomic Era. Wiley. 2007. 276 p .
 24. Kleemann A., Engel J. Pharmaceutical Substances: syntheses , patents , applications . / Thieme Medical Publishers ; 4th edition . 2001. 2488 p.
 25. Гранік В.Г. Основи медичної хімії. - М: «Вузівська книга», 2001.-354 с.
 26. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И.С. Гриценко и др.; Под ред. В.П. Черных. - Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - 1244 с.
 27. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). 10th ed. Council of Europe, 2022. 4370 p.
 28. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2021. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/>
 29. Dibbern, H.W., Muller, R.M. and Wirbitzki, E. UV and IR spectra of some important drugs. Publ. Editio Cantor VERLAG (ECV), Berlin. 2002.
 30. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Учебн. Пособие / В.Г.Беликов - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.
 31. Посібник для підготовки до проведення Державної кваліфікаційної атестації (комплексного кваліфікаційного екзамену) за освітньо-професійною програмою «Фармація» зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація / ред. Грицик А.Р., Мізюк М.І., Вірстюк Н.Г., Бульбук О.І., Федоровська М.І., Водославський В.М. та ін.. – навчально-методичний посібник для студентів фахового медичного коледжу

- спеціальності 226 Фармація, промислова фармація ОПП «Фармація». – Івано-Франківськ: Видавництво ІФНМУ, 2021 – 170 с.
32. Beckett A.H., Stenlake J.B. Practical Pharmaceutical Chemistry - Part 1. -CBS Publishers and distributors, 2010. - 326 p.
 33. Dol I., Knochen M. Flow-injection spectrophotometric determination of salbutamol with 4-aminoantipyrine // *Talanta*. - 2014. - Vol. 64, № 5. - P. 1233-1236.
 34. Satinsky D., Karlieek R., Svoboda A. Using on-line solid phase extraction for flow-injection spectrophotometric determination of salbutamol // *Analytica Chimica Acta*. - 2012. - Vol. 455, № 1. - P. 103-109.
 35. Sadler N.P., Jacobs H. Application of the Folin-Ciocalteau reagent to the determination of salbutamol in pharmaceutical preparations // *Talanta*. - 2005. - Vol. 42, № 10. - P. 1385-1388.
 36. Dave H.N., Mashru R.C., Thakkar A.R. Simultaneous determination of salbutamol sulphate, bromhexine hydrochloride and etofylline in pharmaceutical formulations with the use of four rapid derivative spectrophotometric methods // *Analytica Chimica Acta*. - 2017. - Vol. 597, №1. - P. 113-120.
 37. H.Habib I.H.I., Hassouna M.E.M., Zaki G.A. Simultaneous Spectrophotometric Determination of Salbutamol and Bromhexine in Tablets // *II Farmaco*. -2015. - Vol. 60, № 3. - P. 249-254.
 38. Issa Y. M., Shoukry A. F., El-Nashar R. M. Conductimetric determination of reproterol HCl and pipazethate HCl and salbutamol sulphate in their pharmaceutical formulations // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. - 2011. - Vol. 26, № 3. P. 379-386.
 39. Determination of salbutamol in syrups by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection (CE-C⁴D) / Fabiana S. Felix, Maria S.M. Quintino, Alexandre Z. Carvalho and oth // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. Vol. 40, № 5. P. 1288-1292.
 40. Field-amplified on-line sample stacking for separation and determination of cimaterol, clenbuterol and salbutamol using capillary electrophoresis / Yan-fang

- Shi, Ying Huang, Jianping Duan, Hongqing Chen, Guonan Chen // *Journal of Chromatography A*. 2019. Vol. 1125, № 1. P. 124-128.
41. Zhang X.Z., Gan Y.R., Zhao F.N. Determination of salbutamol in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with a coulometric electrode array system // *J. Chromatogr. Sci.* - 2014. - Vol. 42, № 5.-P.263-267.
42. Doping control analysis in human urine by liquid chromatography-electrospray ionization ion trap mass spectrometry for the Olympic Games Athens 2004: determination of corticosteroids and quantification of ephedrines, salbutamol and morphine / Spyridaki M.H., Kiouisi P., Vonaparti A., Valavani P. and oth. // *Anal. Chim. Acta.* - 2016. Vol.28, № 573-574. -P.242-249.
43. Lau J.H., Khoo C.S., Murby J.E. Determination of clenbuterol, salbutamol, and cimaterol in bovine retina by electrospray ionization-liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *J. AO AC Int.* - 2014. - Vol. 87, № 1. -P. 31-38.
44. Spisso B.F., Lopes C.C., Marques M.A., Neto F.R. Determination of beta2-agonists in bovine urine: comparison of two extraction/clean-up procedures for high-resolution gas chromatography-mass spectrometry analysis // *J. Anal. Toxicol.* - 2010. - Vol. 24, № 2. -P. 146-152.
45. Hing-Biu Lee, Kurtis Sarafin, Thomas E. Peart. Determination of P-blockers and pVagonists in sewage by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Journal of Chromatography A.* - 2017. -Vol. 1148, №2. -P. 158-167.
46. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. -240 с.
47. Huber L. Validation of computerized analytical systems. Part 3: Installation and operation qualification. *Magazine*. 1996. Vol. 14, № 9. P. 806-812.
48. Гризодуб А. И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ. *Фармаком*. 2002. №3. С. 42-50.

49. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
50. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А. И. Гризодуб и др. *Фармаком.* 2004. №2. С. 2-16.

ДОДАТКИ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

ДОБІР МЕТОДА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ САЛЬБУТАМОЛУ В АЕРОЗОЛІ
ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ У ФОРМІ СУСПЕНЗІЇ

Коптєв О.В., Бєвз О.В., Федосєв А.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

bevz.helen@gmail.com

Вступ. Астма є однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі. Агоністи β_2 -рецепторів є найефективнішими протиастматичними препаратами, доступними на даний момент на фармацевтичному ринку, які здатні блокувати приступи астми у 90-95% пацієнтів [1]. До одних з препаратів - агоністів β_2 -адренергічних рецепторів відноситься сальбутамол (альбутерол), який застосовується як бронхолітичний засіб при лікуванні розладів, що супроводжуються оборотною обструкцією дихальних шляхів, таких як астма, а також у деяких пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів.

Сальбутамол на фармацевтичному ринку України представлений в дозованих інгаляційних аерозолях у формі суспензій.

Мета дослідження. Субстанція сальбутамолу та лікарські форми на його основі включені до багатьох зарубіжних фармакопей, але актуальні питання підвищення рівня стандартизації та контролю якості цього препарату потребують детального розгляду та вдосконалення методів його аналізу.

Вибір оптимального методу кількісного визначення обумовлюється, перш за все, його можливістю оцінювати лікарську речовину за фізіологічно активною частиною молекули. Серед описаних у літературі методик кількісного визначення сальбутамолу сульфату, найбільший інтерес представляють фізико-хімічні методи аналізу, що останні роки широко використовуються лабораторіями різного рівня устаткування. Метою дослідження стала порівняльна оцінка методик спектрофотометричного кількісного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі.

Методи та об'єкти дослідження. Дослідження проводили на зразку «Сальбутамол», аерозоль для інгаляцій, виробництва «Glaxo Wellcome Production» (Франція) методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1М розчину кислоти хлористоводневої та методом спектрофотометрії в видимій ділянці, після попереднього окислення калію ферриціанідом реакцією з 0,15% розчину N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну в спиртовому середовищі.

Основні результати. Відповідно до аналітичної нормативної документації кількісне визначення сальбутамолу в аерозолі проводять методом адсорбційної спектрофотометрії в

ультрафіолетовій області спектру. Для цього наважку 20 доз аерозолі розпилюють в мірну колбу об'ємом 25,0 мл, доводять об'єм 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки та вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 276 нм. Вимірювання проводять з використанням компенсаційного розчину - 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, розрахунок вмісту проводять методом стандарту. Отримані результати $102,0 \text{ мкг/дозу} \pm 4,63\%$ відповідають зазначеному на упаковці дозуванню та відносна помилка середнього результату відповідає вимогам ДФУ (норми допустимих відхилень не більше 25%).

Як метод порівняння використовували, описаний в літературі спектрофотометричний метод, заснований на вимірюванні оптичної густини забарвленого продукту, отриманого при взаємодії сальбутамолу з розчином N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну сульфатом після окислення калію ферриціанідом у лужному середовищі. Оптичну густину забарвленого хлороформного розчину вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 605 нм методом стандарту на тлі хлороформу. Отриманий результат кількісного визначення становить $100,0 \text{ мкг} \pm 5,56\%$, що задовольняє вимогам діючого законодавства.

Висновки. При порівнянні методик кількісного визначення сальбутамолу в аерозолі у формі суспензії – спектрофотометрії у видимій області, заснований на реакції утворення хіноніміну, та спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, встановили, що по відтворюваності, точності та достовірності отриманих результатів методики можна визнати однаковими та рекомендувати їх для використання у фармацевтичному аналізі.

ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VIVO* СУБХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ РОЗРОБЛЮВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК «ГЛЮКОПАР»

****Зупанець І.В., *Рубан О.А., ***Данищук З.М., *Шебеко С.К.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**АТ «Фармак», м. Київ, Україна

***ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України», м.

Харків, Україна

ivzupanets@gmail.com

Вступ. Парацетамол – поширений анальгетик на теренах України та світу, який є препаратом першої лінії терапії болю та лихоманки у пацієнтів будь-якого віку. Проте побічним ефектом парацетамолу є гепато- та нефротоксичність. Отруєння парацетамолом є

Міністерство охорони здоров'я України
 Ministry of Health of Ukraine
 Національний фармацевтичний університет
 National University of Pharmacy
 Кафедра заводської технології ліків
 Industrial Technology of Drugs department
 Кафедра технології ліків
 Technology of Drugs department



СЕРТИФІКАТ CERTIFICATE

№ 127

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Коптєв О.В.

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної
 науково-практичної Інтернет-конференції
 participated in the VII International scientific and
 practical Internet conference

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ

TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE
 CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION

24-25 листопада 2022 року, м. Харків
 November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НаФаУ,
 проф.
 Rector of
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА

Alla KOTVITSKA





Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА

нагороджується

**Коптєв
Олександр**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
медичної хімії

III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор Фах
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Олександра КОПТЄВА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції»
керівник кваліфікаційної роботи: Андрій ФЕДОСОВ, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: вивчення фармакологічних властивостей, використання в фармацевтичній та медичній практиці, синтез, сучасні фармацевтичні методи аналізу сальбутамолу сульфату в субстанції та готових лікарських засобах, зокрема в лікарській формі – аерозолі-суспензії для інгаляції.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - проаналізувати літературні дані щодо хронічних захворювань дихальних шляхів, їх клінічних проявів та основних методів лікування;
 - провести огляд літератури щодо загальної характеристики, класифікації, механізму дії, фармакологічної дії, фармакокінетичних параметрів, показань, протипоказань та побічних дій сальбутамолу сульфату;
 - розглянути фізико-хімічні властивості та сучасні можливі методи аналізу сальбутамолу сульфату;
 - підібрати оптимальні методики кількісного визначення сальбутамолу сульфату в аерозолі для інгаляцій;
 - апробувати запропоновані методики на готовому лікарському засобі у формі аерозолі для інгаляцій, враховуючи вміст в них допоміжних речовин;
 - порівняти отримані результати та зробити висновок про оптимальну спектрофотометричну методику кількісного визначення сальбутамолу сульфату для завдань фармацевтичного аналізу
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7, рисунків – 5.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Андрій ФЕДОСОВ, професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Андрій ФЕДОСОВ, професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Андрій ФЕДОСОВ, професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «22» серпня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Захворювання дихальних шляхів: етіологія, патогенез, принципи лікування.	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналіз фармацевтичного ринку по препаратам сальбутамолу сульфату. Механізм дії та фармакологічні ефекти сальбутамолу сульфату, показання до застосування та місце препаратів у схемі лікування дихальних шляхів.	вересень 2022 р.	виконано
3	Методи отримання і фармацевтичний аналіз субстанцій і готових лікарських засобів з сальбутамолу сульфатом.	вересень 2022 р.	виконано
4	Вибір об'єкта дослідження і підбір методів аналізу.	жовтень 2022 р.	виконано
5	Розробка спектрофотометричних методів аналізу сальбутамолу сульфату в лікарському засобі у формі суспензії для інгаляції.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
6	Статистична обробка отриманих результатів.	листопад 2022 р.	виконано
7	Оформлення роботи і надання в Екзаменаційну комісію.	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Олександр КОПТЄВ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Андрій ФЕДОСОВ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **2 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація**, ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **1 р. 6 міс.**, заочна форми.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра медичної хімії				
Коптев Олександр Вікторович	Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції	Selection and comparative characteristics of methods for quantitative determination of salbutamol in the form of a suspension for inhalation	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії Федосов А.І.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії Кошовий О.М.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110146 від «19» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Коптева Олександра Вікторовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції / Selection and comparative characteristics of methods for quantitative determination of salbutamol in the form of a suspension for inhalation», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

4%

20%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Олександра КОПТЄВА

**на тему: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного
визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції».**

Актуальність теми. Інгаляційна терапія є «золотим стандартом» лікування хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми. Ймовірно, він залишиться таким стандартом у майбутньому. Для цієї мети сальбутамолу сульфат є інгаляційним бронходилататором, який інколи є одним з препаратів для полегшення симптомів бронхоспазму та покращення життя хворого. Сальбутамол має виражену бронхолітичну дію, попереджає та усуває бронхоспазм, збільшує ємність легень, розслаблює гладку мускулатуру бронхів, знижує проникність судин, інгібує вивільнення медіаторів запалення з опасистих клітин та базофілів. Попри велику історію застосування препаратів сальбутамолу, актуальним є удосконалення методів контролю якості фізико-хімічними методами, які мають ряд переваг над титриметричними при проведенні кількісної оцінки активного фармацевтичного інгредієнту в лікарській формі суспензії для інгаляції.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність результатів кваліфікаційної роботи полягає у отриманні інформації, яка може бути врахована у подальшому для проведення кількісного визначення сальбутамолу сульфату в лікарському засобі у формі суспензії для інгаляції в рамках проведення фармацевтичного аналізу досліджуваного засобу.

Оцінка роботи. Огляд літератури написано аналітично, з дотриманням наукового стилю, посилання на інших авторів в тексті наведені коректно.

Обрані методи дослідження є загальноприйнятими, адекватними поставленій меті та задачам. Отримані результати оброблено статистичними методами згідно вимог Державної фармакопеї України. Отримано достатню кількість емпіричних даних для аналізу, ретельно проаналізовано та порівняно експериментальні дані. Проведено аналіз та узагальнено результати власних досліджень у зіставленні з даними наукової літератури, висвітлено подальші перспективи та напрямки роботи. Висновки, відповідають завданням дослідження, віддзеркалюють та узагальнюють фактичні результати, логічно витікають з експериментальних даних. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам щодо викладення, об'єму, структури, графічного матеріалу, ілюстрацій, посилань на джерела літератури. Апробація результатів роботи відбулася на VII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (НФаУ, м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.) та III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (НФаУ, м. Харків, 07- 08 грудня 2022 р.).

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота виконана у повному обсязі. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень відповідає вимогам і пропонується до захисту до Екзаменаційної комісії на здобуття Олександром КОПТЄВИМ освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник

Андрій ФЕДОСОВ

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Олександра КОПТЄВА

на тему: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції».

Актуальність теми. Спектрофотометричний метод аналізу є сучасним, економічним та доступним методом для лабораторій різного рівня оснащення. На сьогодні сальбутамолу сульфату є препаратом вибору для лікування хронічних респіраторних захворювань, на які страждають сотні тисяч людей, тому забезпечення якісними лікарськими засобами є завданням медичної та фармацевтичної галузі. Тому, саме використання спектрофотометричних методів забезпечать швидкий та точний результат аналізу при кількісному визначенні сальбутамолу сульфату в рамках проведення фармацевтичного аналізу.

Теоретичний рівень роботи. Результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування для кількісного визначення сальбутамолу сульфату в лікарському засобі в формі суспензії для інгаляції спектрофотометричних методик.

Пропозиції автора з теми дослідження. Запропоновано проводити кількісне визначення сальбутамолу сульфату в лікарському засобі, в формі суспензії для інгаляції методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої або методом спектрофотометрії в видимій ділянці після попереднього окислення калію фериціанідом реакцією з 0,15% розчину N,N-диметил-*n*-фенілендіаміну в спиртовому середовищі в залежності від можливостей лабораторії, так як відтворюваність, точність та достовірність отриманих результатів показують взаємозамінність методик для використання у фармацевтичному аналізі.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Отримані результати володіють практичною цінністю, оскільки обґрунтовують доцільність використання спектрофотометричних методик для проведення контролю якості лікарських засобів сальбутамолу сульфату у формі суспензії для інгаляції. Дані, отримані в кваліфікаційній роботі висвітлено на наукових конференціях у вигляді доповіді та тез.

Недоліки роботи. Принципових недоліків в роботі не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Олександра КОПТЄВА «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції» за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень відповідає вимогам Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____

проф. Олег КОШОВИЙ

«15» грудня 2022 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 5 від 23 грудня 2022 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита
СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту, Фм21(1.63)- 01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Олександра КОПТЄВА на тему: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції»

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту, Фм21(1.63)- 01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Олександра КОПТЄВА на тему: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції», керівник - професор ЗВО кафедри медичної хімії, д.фарм.н., професор Андрій ФЕДОСОВ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Олександра КОПТЄВА до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри медичної хімії,

професор

Ліна ПЕРЕХОДА

Секретар кафедри медичної хімії,

доцент

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Олександр КОПТЄВ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Підбір і порівняльна характеристика методів кількісного визначення сальбутамолу в формі суспензії для інгаляції».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олександр КОПТЄВ у повному обсязі виконав кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Андрій ФЕДОСОВ

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Олександр КОПТЄВ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«09» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /