

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра фармацевтической химии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К
МЕТОДИКЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЕТОТИФЕНА»**

Выполнил: соискатель высшего образования
группы Фм18(5,0д)і-03
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Али ЭЛЬ САХИЛИ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры фармацевтической химии, к.фарм.н., доцент
Амжад АБУ ШАРК

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры медицинской химии, к.фарм.н., доцент
Ирина СЫЧ

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа состоит из введения, трех разделов, выводов и списка использованной литературы. Во введении приведены цели, задачи, объект, предмет и методы исследования. В первом разделе работы определена роль антигистаминных препаратов и фармакологические свойства кетотифена. Во втором разделе приведены физико-химические свойства и методы анализа кетотифена. В третьем разделе разработана спектрофотометрическая методика количественного определения кетотифена фумарата в таблетках и рассчитана себестоимость методики анализа. Содержание работы изложено на 40 страницах машинописного текста, содержащем 8 таблиц, 5 схем и 8 рисунков.

Ключевые слова: антигистаминные средства, кетотифена фумарат, идентификация, количественное определение, абсорбционная спектрофотометрия, экономический анализ.

ANNOTATION

The qualifying work consists of an introduction, three chapters, conclusions and the list of references. The introduction contains the goals, objectives, object, subject and methods of research. The first chapter of the work defines the role of antihistamines and the pharmacological properties of ketotifen. The second chapter presents the physicochemical properties and methods of analysis of ketotifen. In the third chapter, the spectrophotometric method for the quantitative determination of ketotifen fumarate in tablets was developed and the cost of the analysis method was calculated. The content of the work is presented on 40 pages of typewritten text containing 8 tables, 5 schemas and 8 figures.

Keywords: antihistamines, ketotifen fumarate, identification, quantification, absorption spectrophotometry, economic analysis.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЕТОТИФЕНА	8
1.1 АТС-классификация группы. Антигистаминные средства для системного применения	8
1.2 Фармакологические свойства кетотифена	9
Выводы	12
РАЗДЕЛ 2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ФИЗИКО- ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ИДЕНТИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТА	13
2.1 Синтез кетотифена fumarата	13
2.2 Физико-химические свойства, методы идентификации и количественного определения кетотифена fumarата	15
Выводы	22
РАЗДЕЛ 3. ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТА В ТАБЛЕТКАХ (Экспериментальная часть)	23
3.1 Разработка спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена fumarата в таблетках	23
3.2 Определение себестоимости разработанной спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена fumarата в таблетках	33
3.3 Сравнение себестоимости разработанной методики с себестоимостью методики, описанной в литературе	38

Выводы	40
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	42
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	43
ЛИТЕРАТУРНЫХ	
ПРИЛОЖЕНИЯ	46

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В 2005 году Всемирная организация аллергии и Всемирная организация иммунопатологии приняли решение отмечать «Всемирный день борьбы с аллергией». Цель мероприятий – обратить внимание общества в этот день к проблеме аллергических заболеваний, потому что в последнее время наблюдается резкое увеличение заболеваемости на аллергию. По данным ВОЗ на сегодняшний день от этого заболевания страдают от 20 до 40% населения планеты. Таким образом, каждый 3-й человек – аллергик, независимо от возраста и национальности. Аллергические заболевания негативно влияют на качество жизни пациентов и приводят к значительным экономическим убыткам.

Для симптоматического лечения аллергических состояний, включая аллергический ринит и конъюнктивит, чаще всего применяют безрецептурные антигистаминные препараты предпочтительно второго поколения, которые не обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, в отличие от антигистаминных препаратов первого поколения. Среди данных препаратов следует выделить кетотифена фумарат (4,9-дигидро-4-(1-метил-4-пиперидинилиден)-10*H*-бензоциклогепта[1,2-*b*]тиофен-10-он), который принадлежит к группе циклогептатиофенонов и является противоаллергическим препаратом со стабилизирующим действием на тучные клетки, аналогичным действием натрия кромогликата, и анти- H_1 -эффектом. Кетотифен назначают перорально в виде фумарата для профилактики астмы и применяют при лечении аллергических состояний, таких как ринит и конъюнктивит. Кетотифен не является бронхолитиком, обладает противоаллергическими свойствами и обладает специфическим анти- H_1 -эффектом.

Цель исследования. Разработать спектрофотометрическую методику количественного определения кетотифена фумарата в таблетках, рассчитать ее

себестоимость и сравнить с себестоимостью уже описанной в литературе методики.

Задачи исследования. Для разработки методики количественного определения кетотифена fumarата в таблетках и дальнейшего использования в фармацевтической практике на основе экономических расчетов, необходимо было решить следующие задачи:

1. Рассмотреть и обобщить данные научной литературы по анализу фармацевтического рынка и особенностям фармакологического действия кетотифена.
2. Изучить физико-химические свойства кетотифена fumarата, методы идентификации и количественного определения, описанные в монографиях фармакопей и научной литературе.
3. На основе физико-химических свойств кетотифена fumarата выбрать растворитель для проведения спектрофотометрических исследований.
4. На основании спектральных характеристик, выбрать растворитель, аналитическую длину волны и подобрать концентрацию действующего вещества с помощью изучения подчиняемости основному закону светопоглощения.
5. Рассчитать себестоимость разработанной спектрофотометрической методики и сравнить ее по себестоимости с уже описанной в литературе.

Объект исследования. Объектом исследования выбраны таблетки «Кетотифен Софарма» (производитель Софарма АО, Болгария), серия 10421.

Предмет исследования. Разработка спектрофотометрической в ультрафиолетовой области методики кетотифена fumarата по собственному светопоглощению и расчет ее себестоимости.

Методы исследования. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области, статистический анализ результатов

химического эксперимента, метрологическая характеристика предложенных методик, системно-аналитический, экономический анализ.

Практическое значение полученных результатов. Разработанную методику количественного определения кетотифена фумарата в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области на основании рассчитанной себестоимости анализа можно использовать в дальнейшем в рутинном анализе.

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты работы были представлены на X Международной научно-практической конференции «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», посвященной 60-летию со дня рождения доктора фармацевтических наук, профессора Гладуха Евгения Владимировича в виде тезисов.

Структура и объем квалификационной работы. Работа состоит из введения, трех глав, общих выводов и списка использованных литературных источников. Содержание работы изложено на 40 страницах машинописного текста, содержит 7 таблиц, 5 схем и 8 рисунков.

РАЗДЕЛ 1

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ

СВОЙСТВА КЕТОТИФЕНА

1.1 АТС-классификация группы. Антигистаминные средства для системного применения

Аллергию считают «болезнью цивилизации». Статистические данные свидетельствуют о том, что в среднем 30% населения страдает на аллергические заболевания. Для лечения аллергии чаще всего назначают антигистаминные лекарственные средства системного действия [1].

Согласно АТС-классификации к группе R06A Антигистаминные средства для системного применения относятся [2-4]:

- R06A A Аминоалкиловые эфиры (R06A A02 Дифенгидрамин, R06A A04 Клемастин, R06A A09 Доксиламин)
- R06A B Замещенные алкиламины (R06A B03 Диметинден)
- R06A C Замещенные этилендиамины (R06A C03 Хлоропирамин)
- R06A D Производные фенотиазина (R06A D02 Прометазин)
- R06A E Производные пиперазина (R06A E07 Цетиризин, R06A E09 Левоцетиризин)
- R06A X Прочие антигистаминные препараты для системного применения (R06A X02 Ципрогептадин, R06A X13 Лоратадин, R06A X15 Мебгидролин, R06A X17 Кетотифен, R06A X18 Акривастин, R06A X22 Эбастин, R06A X26 Фексофенадин, R06A X27 Дезлоратадин, R06A X28 Рупатадин, R06A X29 Биластин, R06A X31 Хифенадин, R06A X32 Секвифенадин).

Антагонисты гистаминовых H_1 -рецепторов второго поколения (антигистаминные препараты) были разработаны для уменьшения или устранения седативного эффекта и антихолинергических побочных эффектов,

возникающих при применении старых антагонистов H_1 -рецепторов. К антигистаминным препаратам второго поколения относятся: акривастин, астемизол, азеластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, кетотифен, лоратадин, мизоластин и терфенадин.

В дополнение к их основному механизму антагонизма гистамина на рецепторе H_1 , эти агенты могут действовать на другие медиаторы аллергической реакции. Однако клиническое значение активности, выходящей за рамки опосредованного антагонизмом к гистаминовым H_1 -рецепторам, еще предстоит продемонстрировать.

Данные агенты метаболизируются в печени до активных метаболитов, которые играют значительную роль в их эффекте. Состояния, которые приводят к накоплению астемизола, эбастина и терфенадина, могут удлинять интервал QT и приводить к пируэтной тахикардии. Остальные рассмотренные агенты не имеют такого риска. При аллергическом рините эффективны все средства, и выбор должен основываться на других факторах. При крапивнице цетиризин и мизоластин демонстрируют превосходное подавление волдырей и воспалений в дозировках, рекомендованных производителем.

При атопическом дерматите в качестве дополнительной терапии для уменьшения зуда эффективны цетиризин, кетотифен и лоратадин. Хотя имеющиеся данные не указывают на основную роль этих препаратов в лечении астмы, они поддерживают их использование у пациентов с астмой при наличии сопутствующего аллергического ринита, дерматита или крапивницы [5].

1.2 Фармакологические свойства кетотифена

Кетотифен — это противоаллергический препарат, разработанный и запатентованный в 60-70 х годах швейцарской компанией Sandoz Pharmaceuticals. Кетотифен — производное бензоциклогептатиофена и изначально позиционировался как средство против анафилаксии. Фармакодинамические свойства кетотифена многочисленны, поскольку он

является ингибитором высвобождения и/или активности медиаторов тучных клеток и базофилов, включая факторы хемотаксиса гистамина, нейтрофилов и эозинофилов, метаболиты арахидоновой кислоты, простагландины и лейкотриены. Таким образом, он подавляет бронхиальную реакцию на вдыхаемый гистамин, аллерген или аспирин. Кроме того, глазные, назальные и кожные реакции на нанесенный аллерген у сенсibilизированных пациентов ослабляются при использовании кетотифена. Так же в ряде исследований обнаружено, что он является слабым антагонистом кальция и угнетает ответ противовоспалительных клеток, таких как эозинофилы, на фактор активации тромбоцитов [6,7].

Дополнительные возможные способы действия включают его способность обращать вызванное β_2 -агонистами снижение плотности β -адренорецепторов, изменять сродство этих рецепторов и повышать внутриклеточные концентрации циклического аденозинмонофосфата. Кетотифен имеет химическую структуру, аналогичную некоторым антигистаминным препаратам первого поколения, таким как ципрогептадин и азатиден. Что касается фармакокинетических свойств кетотифена, то он легко всасывается из желудочно-кишечного тракта после перорального приема и достигает максимальной концентрации в плазме в течение 2-4 часов после приема. Клиренс препарата из плазмы крови двухфазный, с периодом полураспределения 3 часа и периодом полувыведения 22 часа у взрослых. Однако начало действия кетотифена медленное, и при определенных условиях для достижения полной профилактической ценности может потребоваться от 4 до 6 недель.

Пероральный кетотифен использовался у пациентов с астмой, аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом, атопическим дерматитом, хронической крапивницей, холодовой крапивницей, холинергической крапивницей, крапивницей, вызванной физической нагрузкой, мастоцитозом и пищевой аллергией в Канаде, Европе и Мексике. В

Соединенных Штатах было получено разрешение на глазное применение при аллергическом конъюнктивите [8,9].

Исходя из полученных данных в качестве объекта исследований нами были выбраны таблетки «Кетотифен».

Фармакологические свойства таблеток «Кетотифен»

Фармакодинамика. Кетотифен относится к группе циклогептотиофенонов и имеет выраженный антигистаминный эффект. Это небронходилатирующее противоастматическое средство. Механизм его действия связан с торможением высвобождения гистамина и других медиаторов мастоцитами, с блокированием гистаминных H_1 -рецепторов и угнетением фермента фосфодиэстеразы, в результате чего повышается уровень циклического аденозинмонофосфата в тучных клетках. Подавляет эффекты ТАФ (тромбоцито-активирующего фактора). При самостоятельном применении не купирует приступы бронхиальной астмы, а предотвращает их появление и сокращает их продолжительность и интенсивность, при этом в некоторых случаях они полностью исчезают.

Фармакокинетика.

- **Резорбция:** почти полностью всасывается из пищеварительного тракта. Максимальный плазменный уровень достигается через 2–4 часа. Равновесное состояние достигается после приема минимальной суточной дозы, которая составляет 2 мг.

- **Распределение:** связывается с белками плазмы крови приблизительно на 75%. Объем распределения — 2,7 л/кг массы тела.

- **Метаболизм:** около 60% принятой дозы метаболизируется в печени тремя путями: деметилирование, N-окисление, N-глюкуроконъюгация, до таких метаболитов: кетотифен-N-глюкуронид (фармакологически неактивный), нор-кетотифен (обладающий фармакологической активностью, подобной активности неизмененного кетотифена), N-оксид кетотифен и 10-гидрокси кетотифен (фармакологическая активность неизвестна).

- Экскреция: выводится бифазно, с коротким $T_{1/2}$ (3–5 ч) и более длительным — 21 ч. Около 1% вещества выводится в неизменном виде с мочой в пределах 48 ч, а 60–70% — в форме метаболитов.

Клинические характеристики

Кетотифен назначается для симптоматического лечения аллергических состояний, включая аллергический ринит и конъюнктивит [10-14].

Кетотифен также представленный на рынке в ряде лекарственных форм [15]:

- таблеток «Кетотифен» (Украина), «Кетотифен Софарма» (Болгария), таблеток с комбинированным составом «Амкесол» (Украина);
- глазных капель «Кетотифен» (Украина), «Кетотифен Штульн Юд» (Германия);
- сиропа «Кетотифен» (Украина).

Выводы

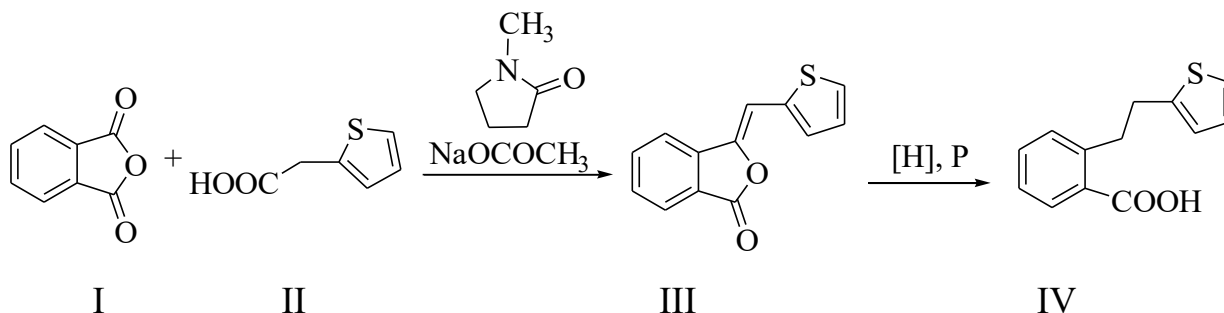
Проанализирован фармацевтический рынок антигистаминных средств для системного применения, среди которых выбран кетотифен. Обобщены данные литературы по фармакологическим свойствам кетотифена.

РАЗДЕЛ 2

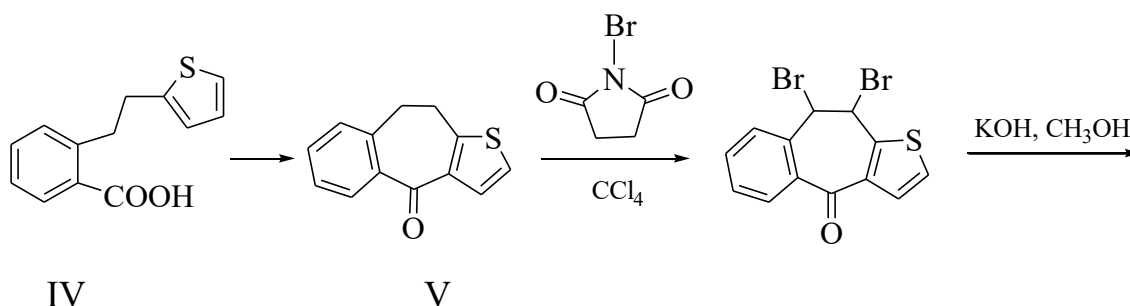
**МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА,
ИДЕНТИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА
КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТА**

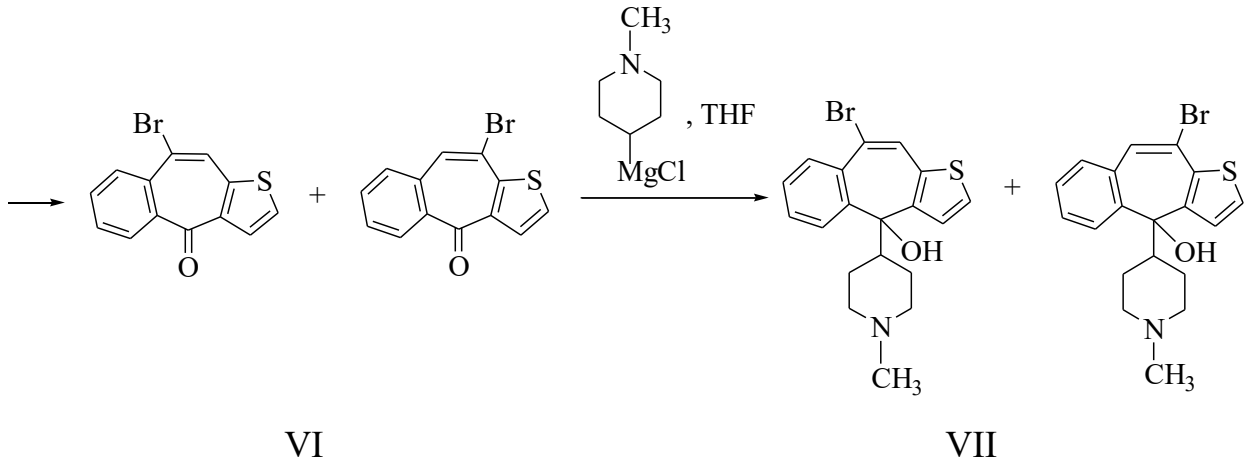
2.1 Синтез кетотифена фумарата

Исходными продуктами синтеза кетотифена являются фталевый ангидрид (I) и 2-тиенилуксусная кислота (II), которые в присутствии 1-метил-2-пирролидона и натрия ацетата образуют 3-(2-тиенилметилан)-фталид (III), после восстановления которого образуется производное бензойной кислоты (IV) [16]:

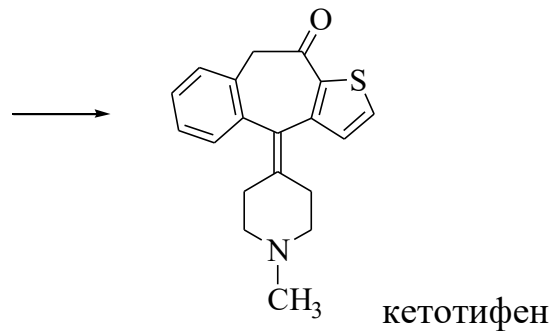
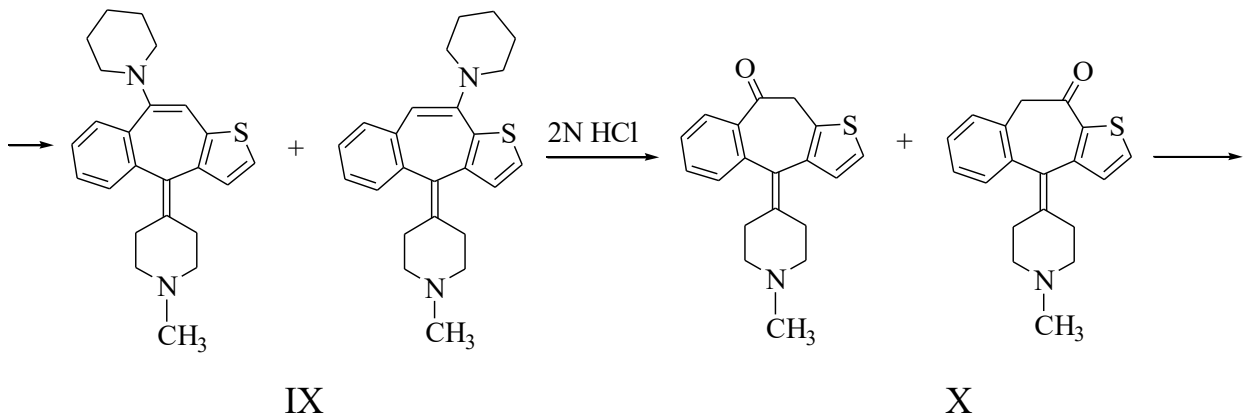
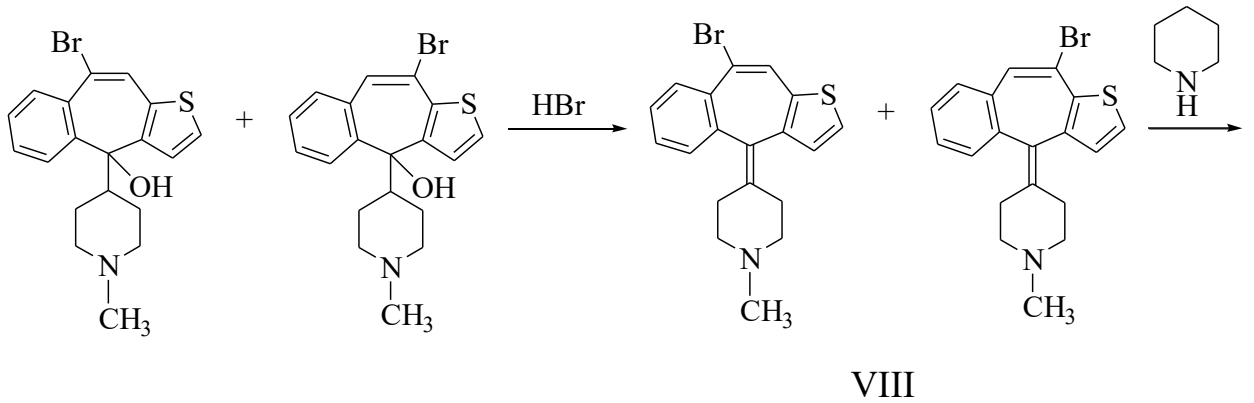


Образовавшуюся 2-[2-(2-тиенил)этил]-бензойную кислоту (IV) циклизуют в присутствии кислоты полифосфорной в 4-оксо-9,10-дигидро-4Н-бензо[4,5]циклогепто[1,2-б]тиофен (V), который бромруют N-бромсукцинимидом в присутствии бензоил пероксида и тетрахлорметана и разделяют бромпроизводные, получая смесь 9- и 10-бром-4-оксо-4Н-бензо[4,5]циклогепто[1,2-б]тиофенов (VI), действием на которую 1-метилпиперидин-4-илмагния хлоридом получают смесь (VII):





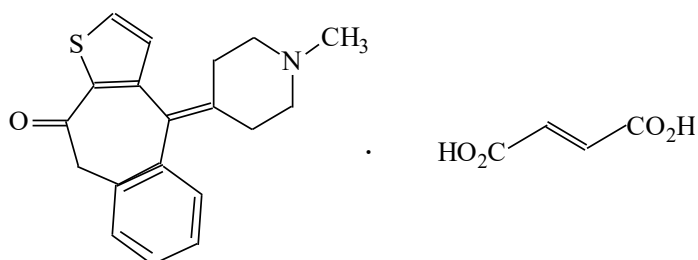
Затем удаляют гидроксильную группу (VIII), бром замещают на остаток пиперидина (IX), вводят кетогруппу (X), разделяют смесь на силикагеле и получают кетотифен:



2.2 Физико-химические свойства, методы идентификации и количественного определения кетотифена фумарата

Кетотифена фумарат

Ketotifeni Hydrogenofumaras



4-(1-метилпиперидин-4-илиден)-4,9-дигидро-10*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-10-он гидроген(*E*)-бутенэдиоат

$C_{23}H_{23}NO_5S$ (или $C_{19}H_{19}NOS, C_4H_4O_4$)

М.м. 425,5

По физическим свойствам субстанция кетотифена фумарата представляет собой белый или коричневато-желтый, легкий, кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в ацетонитриле. Температура плавления от 190 °С до 196 °С с разложением [17-20]. рН 1,2% раствора в воде составляет 3,6.

Согласно требованиям фармакопей [17-20] идентифицируют субстанцию кетотифена фумарата в основном физико-химическими методами. Так, ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать эталонному спектру кетотифена фумарата. Основные полосы поглощения ИК-спектра должны быть при 1650, 1280, 1255, 1302, 1720, 1180 cm^{-1} (в таблетках калия бромида) (Рис.2.1).

Методом УФ-спектрофотометрии, определяя спектр поглощения раствора кетотифена фумарата в метаноле (1 на 50 000) и сравнивают спектр с эталонным спектром: оба спектра демонстрируют одинаковую интенсивность поглощения при одинаковых длинах волн (Рис.2.2) [19].

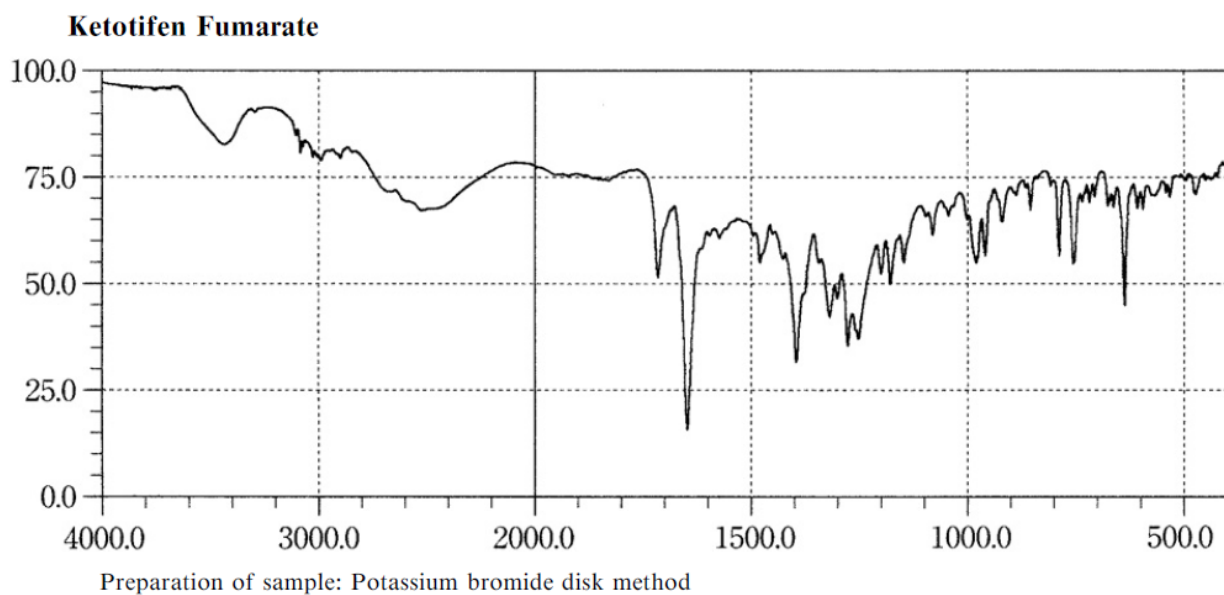


Рис. 2.1. ИК-спектр стандартного образца кетотифена фумарата

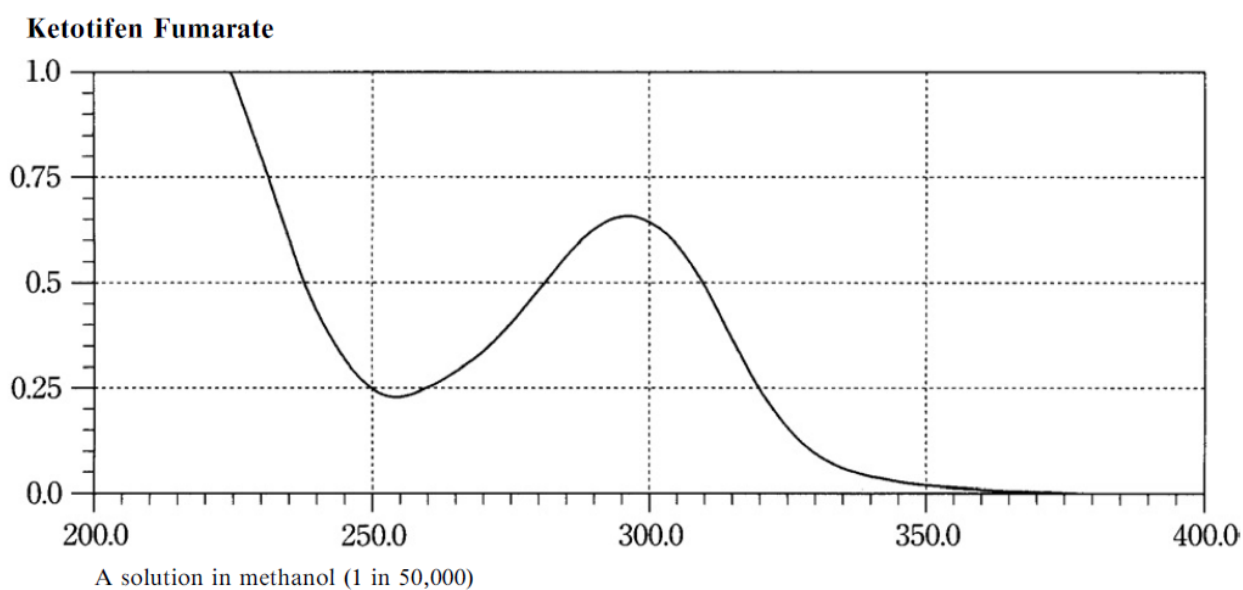


Рис. 2.2 УФ-спектр стандартного образца кетотифена фумарата

Идентифицируют также методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы хроматографическую целлюлозу F₂₅₄, в качестве подвижной – систему растворителей, состоящую из воды, кислоты муравьиной безводной и диизопропилового эфира в соотношении 3:7:90. Проявляют хроматограмму в УФ-свете при длине волны 254 нм или

опрыскивают раствором калия перманганата в растворе кислоты серной разведенной [17-20].

Количественно субстанцию кетотифена фумарата методом кислотно-основного титрования потенциометрически, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида [17-20].

Спектрофотометрический метод разработан для определения кетотифена фумарата в субстанции и в фармацевтических препаратах. Для колориметрического определения препарата использована окрашенная реакция образования ионно-парных комплексов между кетотифена фумаратом и кислым красителем бромфеноловым синим при рН 3,0. Образовавшийся комплекс (Рис. 2.3) экстрагировали хлороформом и измеряли максимальное поглощение раствора при 413 нм против контроля [21].

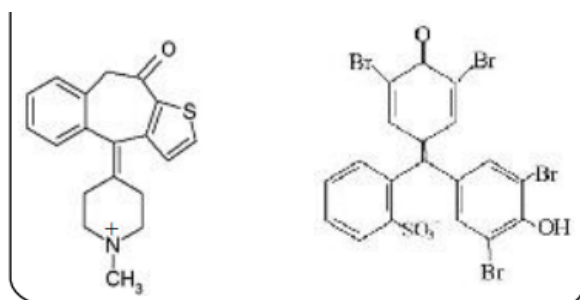


Рис. 2.3 Предлагаемый комплекс кетотифена фумарата с бромфеноловым синим

Метод формирования ионной пары был применен для спектрофотометрического определения кетотифена в субстанции и в лекарственной форме. Метод чувствителен в зависимости от экстракции образовавшейся ионной пары бромтимоловым синим в качестве хромогенного реагента в хлороформе, используют фталатный буфер с рН 3,5. Образовавшийся комплекс (Рис. 2.4) показывает максимумы поглощения при 417 нм [22].

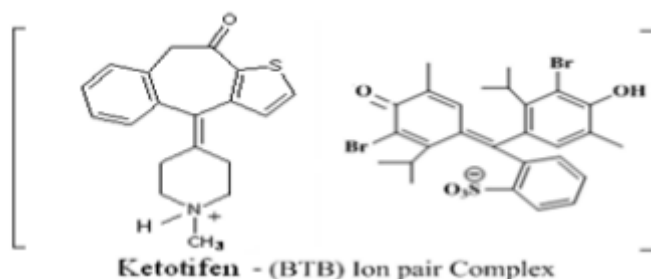


Рис. 2.4 Предлагаемый комплекс кетотифена фумарата с бромтимоловым синим

Разработанный спектрофотометрический метод количественного определения кетотифена в таблетках и капсулах, который основан на образовании комплекса желтого цвета в результате реакции между кетотифеном и бромкрезоловым пурпурным (5',5''-дибром-о-крезолсульфоталеином) с максимумом поглощения при 399 нм в ацетоне [23].

Кетотифена гидрофумарат в субстанциях и таблетках можно определять денситометрическим методом при максимальной длине волны 228 нм. Использовались хроматографические пластины Merck HPTLC Silica gel 60 F₂₅₄ и подвижная фаза: метанол – аммиак 25% (100:1,5). Пределы количественного определения находились в пределах 0,2–5 мкг/пятно [24].

Для количественного определения кетотифена фумарата в сиропе предложенный изократический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Система ВЭЖХ с использованием метода изократического элюирования с обращенно-фазовой колонкой Inertsil ODS- (250 мм × 4,6 мм, 3 мкм) определяли по поглощению в ультрафиолете при 297 нм, подвижная фаза (А) представляет собой смесь триэтиламина и воды (175 мкл в 500 мл воды), а подвижная фаза (Б) представляет собой смесь триэтиламина и метанола (175 мкл в 500 мл метанола) при скорости потока 1,5 мл/мин (подвижная фаза А 40 %: подвижная фаза В 60 %) при температуре колонки с использованием 40°C, время удерживания кетотифена фумарата составило 6,4±0,5 мин [25].

Для определения кетотифена фумарата в лекарственных препаратах и плазме крови человека был разработан новый хемилюминесцентный метод обнаружения. Метод основан на каталитическом действии кетотифена фумарата в реакции хемилюминесценции трис(1,10-фенантролин)рутения(II), $\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$, с Се (IV) в сернокислой среде. Предел обнаружения ($S/N=3$) составил 0,09 мкг/мл [26].

Предложен метод, основанный на гашении непрерывной флуоресценции флуоресцентного красителя (N-(4-арилдiazенил-п-фенол-1,8-нафталимида), который использовался для определения кетотифена фумарата. Всестороннее детальное исследование было проведено ISNAG-флуориметр CFIA, способный измерять флуоресценцию, испускаемую флуоресцентными молекулами, которые возбуждаются лампами с низким содержанием ртути. Схематическое изображение предполагаемого механизма реакции между молекулами флуоресцентного красителя с кетотифена фумаратом представлены на схеме 2.1 [27].

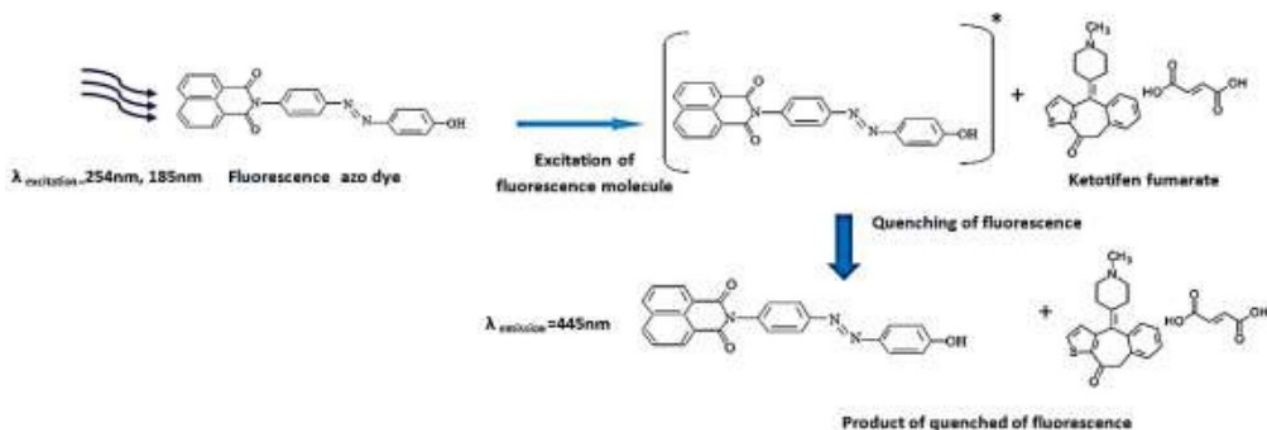


Схема 2.1. Предполагаемый механизм реакции между молекулами флуоресцентного красителя с кетотифена фумаратом

Авторами [28] разработан аналитический метод для определения кетотифена фумарата в субстанции и лекарственных формах, установленный с помощью турбидиметрического измерения ($0-180^\circ$) с помощью анализатора CFI Ауаһ 6SX1-T-1D Solar CFI. Метод основан на реакции церия (IV) сульфата с кетотифена фумаратом в среде натрия хлорида с образованием зеленовато-

голубого осадка в виде ионно-парного комплекса. Мутность измеряли по ослаблению падающего света, который сталкивается с поверхностью осажденных частиц при 0-180°. Предлагаемый механизм реакции между кетотифена фумаратом и Ce (IV) сульфатом представленный на схеме 2.2.

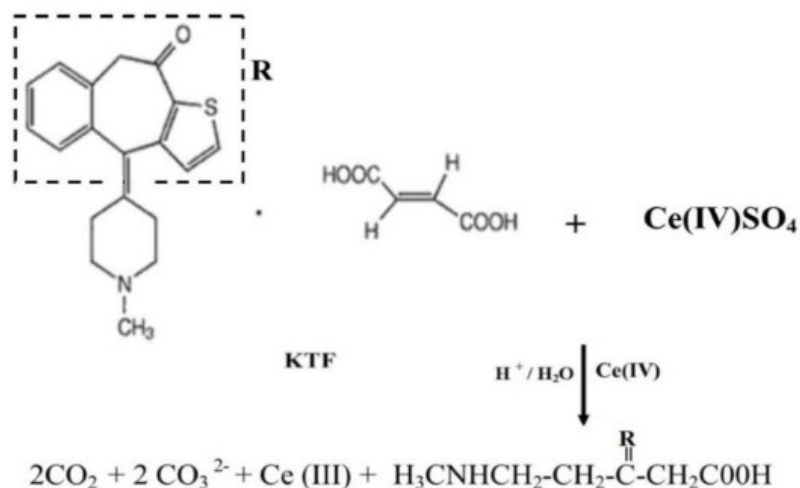


Схема 2.2 Предлагаемый механизм реакции между кетотифена фумаратом и Ce (IV) сульфатом

Соли церия используются и при спектрофотометрическом определении кетотифена в субстанции и таблетках, для этого добавляют избыток церия (IV) к кетотифену в кислой среде с последующим определением непрореагировавшего окислителя путем взаимодействия либо с п-диметиламинобензальдегидом и измерением полученной окраски при 460 нм, либо с о-дианизидином и последующее измерение оптической плотности окрашенного продукта при 470 нм [29].

Для определения кетотифена фумарата в лекарственных препаратах был предложен турбидиметрический метод определения с помощью конструкции инъекционного коллектора с непрерывным потоком в системе кетотифена фумарат – аммония молибдат. Метод основан на реакции кетотифена фумарата с аммония молибдатом в водной среде с образованием осадка серо-белого цвета в виде ионно-парного комплекса с использованием проточной инъекторной системы нового самодельного ISNAG-флуориметра. Предполагаемый механизм реакции между кетотифена фумаратом и аммония

молибдатом с образованием ионной пары приведенный на схеме 2.3 [30].

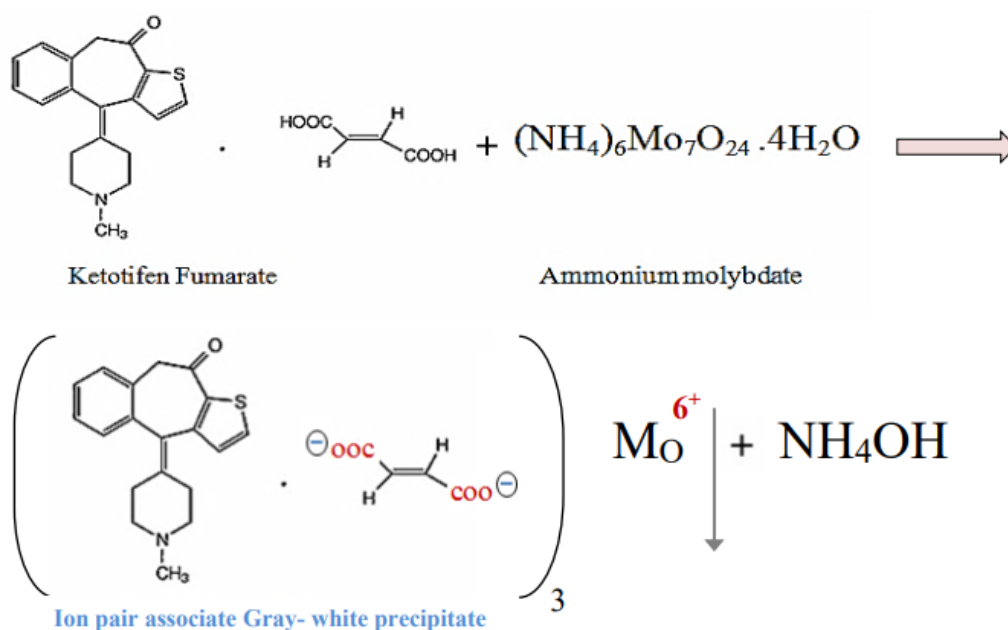


Схема 2.3 Предполагаемый механизм реакции между кетотифенфумаратом и аммония молибдатом

Количественно определить кетотифен в лекарственной форме можно с помощью комплексов с 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохиноном (DDQ) (Схема 2.4) и 7,7,8,8-тетрацианохинодиметаном (TCNQ) (Схема 2.5) в качестве π -акцепторов с образованием переноса заряда. Образовавшиеся комплексы (КТ-DDQ и КТ-TCNQ) контролировали при 485 и 843 нм соответственно, а калибровочная кривая находилась в диапазоне от 10 до 100 м.д. для КТ-DDQ и от 2,5 до 40 м.д. для КТ-TCNQ. Спектрофотометрические методы были валидированы для определения кетотифена, а стабильность комплексов оценивалась путем изучения соответствующих спектроскопических физических параметров [31].

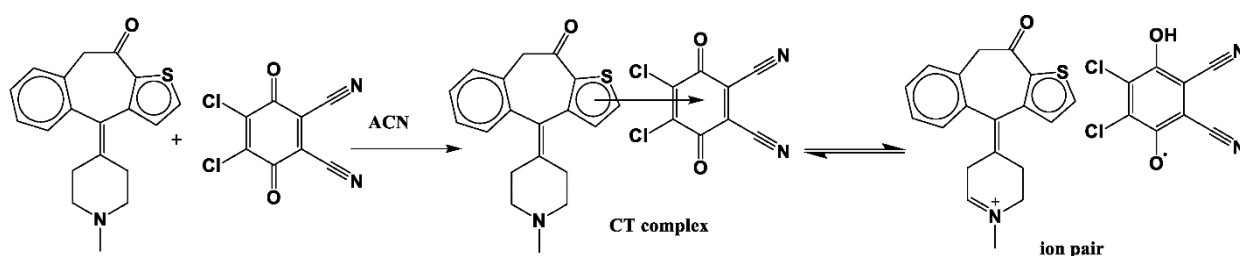


Схема 2.4 Механизм реакции комплекса кетотифена с 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохиноном (DDQ)

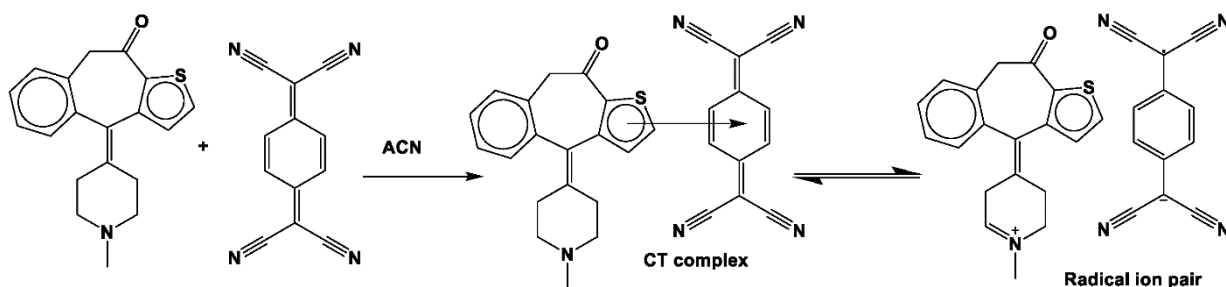


Схема 2.5 Механизм реакции комплекса кетотифена с 7,7,8,8-тетрацианохинодиметаном (TCNQ)

Для одновременного определения сальбутамола сульфата и кетотифена фумарата в составе двухкомпонентных таблеток предложен метод спектроскопии производных первого порядка. Длина волны отбора проб составляет 257 нм для сальбутамола и 278 нм для кетотифена. Добавка, присутствующая в объединенной смеси анализируемых образцов, не мешала определению сальбутамола сульфату и кетотифена фумарата [32].

Для одновременного определения кетотифена фумарата и цетиризина дигидрохлорида в твердых лекарственных формах разработанный метод ВЭЖХ. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Grace Smart C18 (250 × 4,6 мм, 5 мкм) с использованием изократной подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и 10 мМ динатрий гидрофосфатного буфера (рН 6,5) (45:55) при скорости потока 1 мл/мин. Детекцию проводили при 230 нм. Сульфат сальбутамола использовали в качестве внутреннего стандарта [33].

Выводы

В разделе 2 изучены и обобщены данные литературы по синтезу, физико-химическим свойствам и методам анализа кетотифена фумарата в субстанции. Среди аналитических методов, разработанных для анализа кетотифена в лекарственных формах, используют методы спектрофотометрии, хроматографии (ВЭЖХ), турбидиметрический метод, метод хемилюминесценции и др.

РАЗДЕЛ 3

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТА В ТАБЛЕТКАХ

(Экспериментальная часть)

Количественное определение кетотифена fumarата в субстанции согласно ведущих фармакопей [17-20] проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Учитывая принадлежность вещества к солям органических оснований используют метод ацидиметрии. Для усиления основных свойств, вещество растворяют в смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида и титруют хлорной кислотой потенциометрически [17-20].

3.1 Разработка спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена fumarата в таблетках

Учитывая современные требования к стандартизации готовых лекарственных средств, представляло интерес разработать физико-химический метод количественной оценки кетотифена fumarата в таблетках, а именно метод абсорбционной спектрофотометрии для дальнейшего его использования для фармацевтического анализа.

Для этого изучали спектральные характеристики кетотифена fumarата в различных растворителях – спирте этиловом и 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты.

На спектрофотометре в области от 220 до 350 нм записывали абсорбционные спектры 0,001% раствора кетотифена fumarата в этаноле и 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (рис. 3.1).

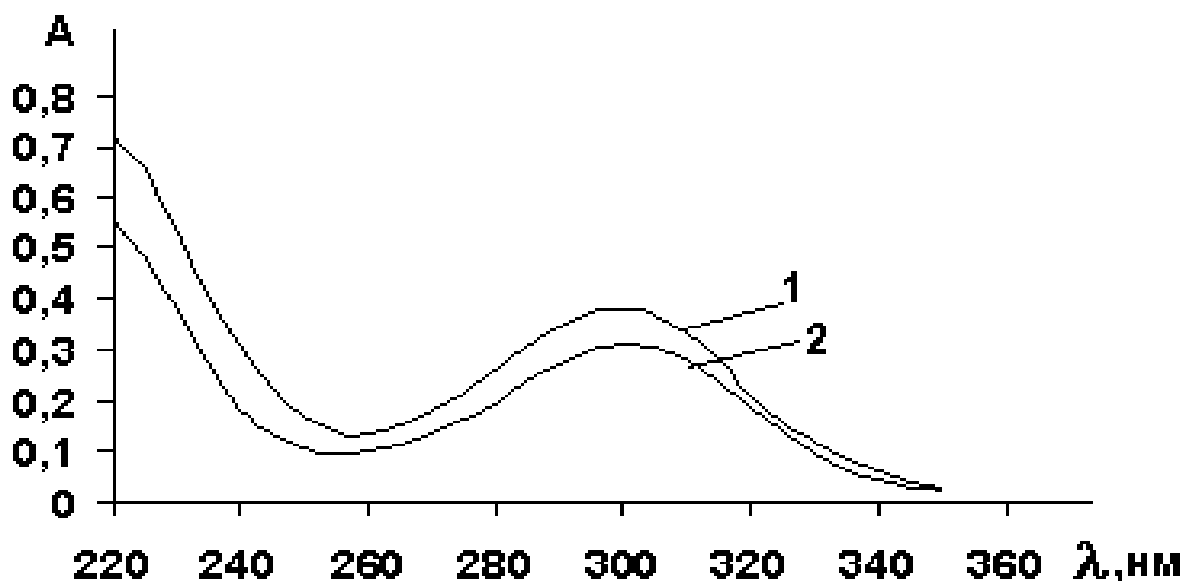


Рис 3.1 УФ-спектр 0,001% раствора кетотифена фумарата в этаноле (1) и в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной (2)

Установили, что УФ-спектр спиртового раствора кетотифена фумарата характеризуется максимумом поглощения при длине волны 299 нм, который обусловлен наличием ароматического и тиофенового колец в молекуле препарата. При замене растворителя на 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты характер спектра не меняется, а максимум наблюдается при длине волны 300 нм (рис. 3.1). Учитывая лучшую растворимость кетотифена фумарата в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, в качестве растворителя для спектрофотометрического изучения выбрали именно этот.

Так как в спектрах поглощения спиртового и кислого растворов кетотифена фумарата наблюдается лишь один максимум, целесообразно было определить удельные показатели поглощения при длинах волн 299 нм и 300 нм соответственно.

Для этого были приготовлены серии стандартных растворов кетотифена фумарата в спирте и 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и определены их оптические плотности.

Методика приготовления спиртовых стандартных растворов кетотифена фумарата.

0,050 г (точная навеска) СО кетотифена фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в 50 мл спирта этилового, доводят объем тем же растворителем до метки и перемешивают.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым до метки и перемешивают.

1,00 мл; 1,50 мл; 2,00 мл; 2,50 мл; 3,00 мл; 3,50 мл; 4,00 мл; 4,5 мл; 5,00 мл; или 5,50 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 299 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения спирт этиловый.

Расчет удельного показателя поглощения проводили по формуле:

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot \varepsilon}{\text{М.м.}},$$

где ε - молярный показатель поглощения;

М.м. – молекулярная масса кетотифена фумарата.

В свою очередь молярный показатель поглощения рассчитывали исходя из формулы:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot b, \quad \varepsilon = \frac{A}{c \cdot b},$$

где ε - молярный показатель поглощения;

b – длина оптического пути, в сантиметрах;

c – концентрация вещества в растворе, в молях на литр.

Полученные результаты расчета удельного показателя поглощения при длине волны 299 нм в спирте представлены в таблице 3.1, зависимость оптической плотности от концентрации стандартных растворов на рис. 3.2.

Полученные результаты удельного показателя поглощения были подвергнуты статистической обработке. Метрологические характеристики

среднего результата $A_{1\text{см}}^{1\%}$ спиртовых растворов кетотифена при длине волны 299 нм приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.1

Результаты определения удельного показателя поглощения в спирте при длине волны 299 нм

№ п/п	Взято раствора Б, мл	Концентрация, %	Оптическая плотность, А	Удельный показатель поглощения, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	1,00	$5,00 \cdot 10^{-4}$	0,168	336
2	1,50	$7,50 \cdot 10^{-4}$	0,256	341
3	2,00	$1,00 \cdot 10^{-3}$	0,342	342
4	2,50	$1,25 \cdot 10^{-3}$	0,421	337
5	3,00	$1,50 \cdot 10^{-3}$	0,514	343
6	3,50	$1,75 \cdot 10^{-3}$	0,595	340
7	4,00	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,662	331
8	4,50	$2,25 \cdot 10^{-3}$	0,771	343
9	5,00	$2,50 \cdot 10^{-3}$	0,842	337
10	5,50	$2,75 \cdot 10^{-3}$	0,856	311

Таблица 3.2

Метрологические характеристики среднего результата $A_{1\text{см}}^{1\%}$ в спирте при длине волны 299 нм

ν	\bar{x}	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	P	t(P, ν)	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
8	339	15,60	3,95	1,31	95	2,3060	9,10	3,04	0,90

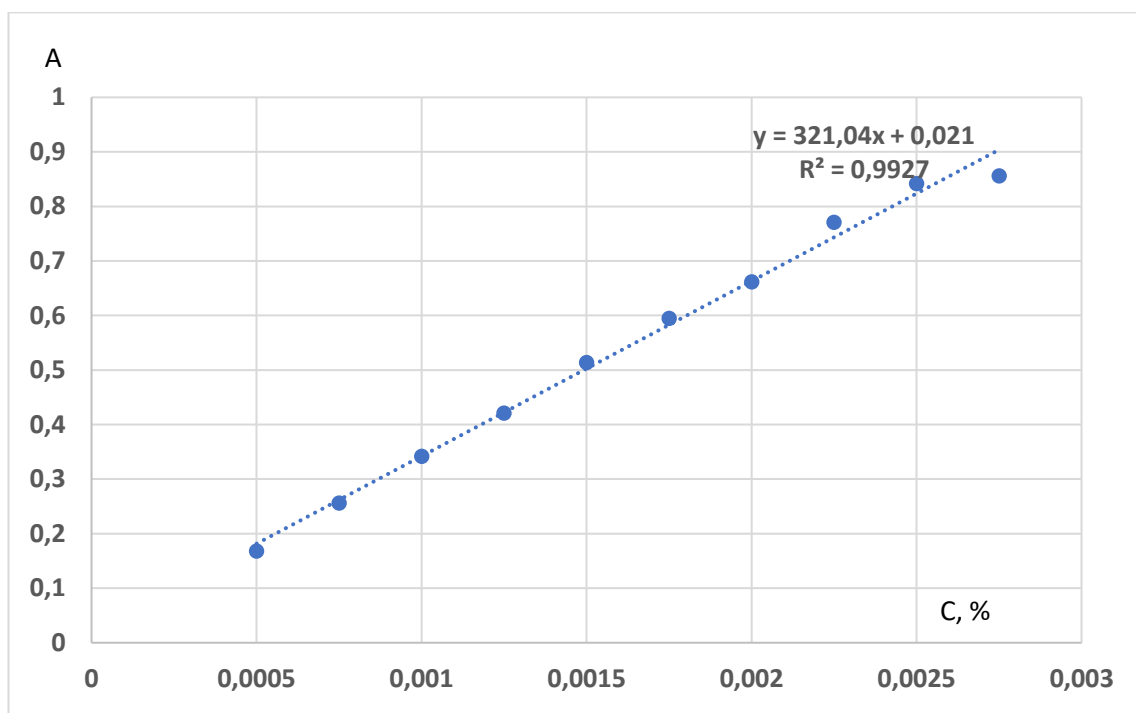


Рис. 3.2 График зависимости оптической плотности от концентрации стандартных спиртовых растворов кетотифена фумарата

Методика приготовления стандартных растворов кетотифена фумарата в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты.

0,050 г (точная навеска) СО кетотифена фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, доводят объем тем же растворителем до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводят объем 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают.

1,00 мл; 1,50 мл; 2,00 мл; 2,50 мл; 3,00 мл; 3,50 мл; 4,00 мл; 4,50 мл; 5,00 мл; 5,50 мл или 6,00 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, доводят объем 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 300 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм,

используя в качестве раствора сравнения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Полученные результаты расчета удельного показателя поглощения при длине волны 300 нм в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты приведены в таблице 3.3

Метрологические характеристики среднего результата расчета удельного показателя поглощения при длине волны 300 нм в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной приведены в таблице 3.4, зависимость оптической плотности от концентрации стандартных растворов на рис. 3.3.

Таблица 3.3

Результаты определения удельного показателя поглощения в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при длине волны 300 нм

№ п/п	Взято раствора Б, мл	Концентрация, %	Оптическая плотность, А	Удельный показатель поглощения, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	1,00	$5,00 \cdot 10^{-4}$	0,155	310
2	1,50	$7,50 \cdot 10^{-4}$	0,221	295
3	2,00	$1,00 \cdot 10^{-3}$	0,278	278
4	2,50	$1,25 \cdot 10^{-3}$	0,365	292
5	3,00	$1,50 \cdot 10^{-3}$	0,418	279
6	3,50	$1,75 \cdot 10^{-3}$	0,481	275
7	4,00	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,553	277
8	4,50	$2,25 \cdot 10^{-3}$	0,636	283
9	5,00	$2,50 \cdot 10^{-3}$	0,685	274
10	5,50	$2,75 \cdot 10^{-3}$	0,766	279
11	6,00	$3,00 \cdot 10^{-3}$	0,817	272

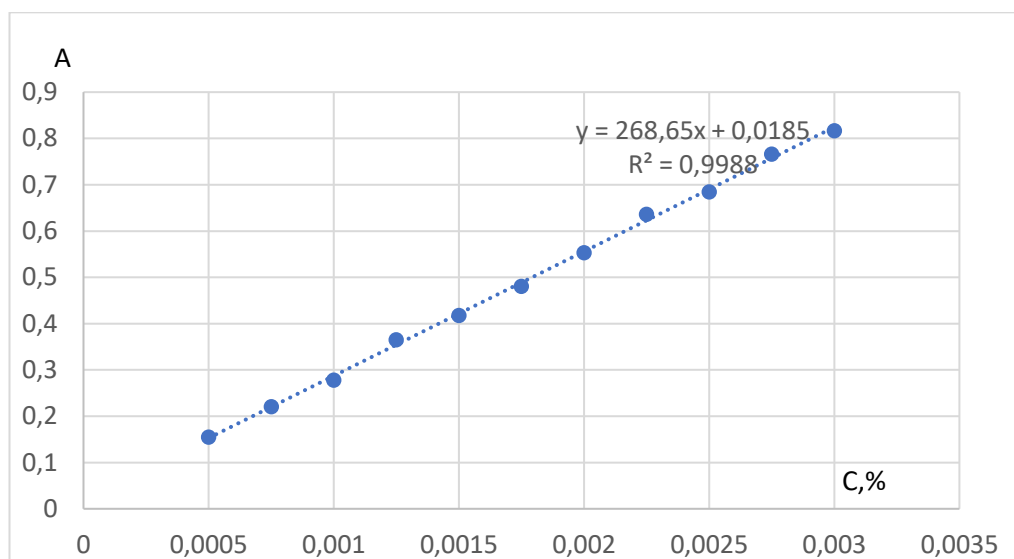


Рис. 3.3 График зависимости оптической плотности от концентрации стандартных растворов кетотифена фумарата в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты

Таблица 3.4

Метрологические характеристики среднего результата $A_{1\text{см}}^{1\%}$ в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при длине волны 300 нм

ν	\bar{x}	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	P	$t(P, \nu)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
9	280	65,34	7,51	2,37	95	2,2622	16,98	5,37	1,92

Как показали результаты исследований, подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается в спиртовом растворе кетотифена фумарата в пределах концентраций $5,0 \cdot 10^{-4}$ - $2,5 \cdot 10^{-3}\%$ (рис. 3.2), удельный показатель поглощения от 336 до 343, а в кислом растворе в пределах концентраций вещества $7,5 \cdot 10^{-4}$ - $3,0 \cdot 10^{-3}\%$ (рис. 3.3), удельный показатель поглощения от 274 до 286.

Таким образом, метод спектрофотометрии в УФ-области может быть использован для идентификации кетотифена фумарата после записи абсорбционного спектра поглощения с указанием положения максимумов поглощения и приведением удельных показателей поглощения в максимумах,

используя в качестве растворителей как спирт этиловый, так и 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Максимумы абсорбционных спектров кетотифена fumarата при длине волны 299 нм в спирте и 300 нм в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной довольно пологие и могут быть использованы в качестве аналитической полосы (рис. 3.1). В 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной вспомогательные вещества таблеток практически не поглощают, в качестве растворителя нами был использован именно этот (рис. 3.4).

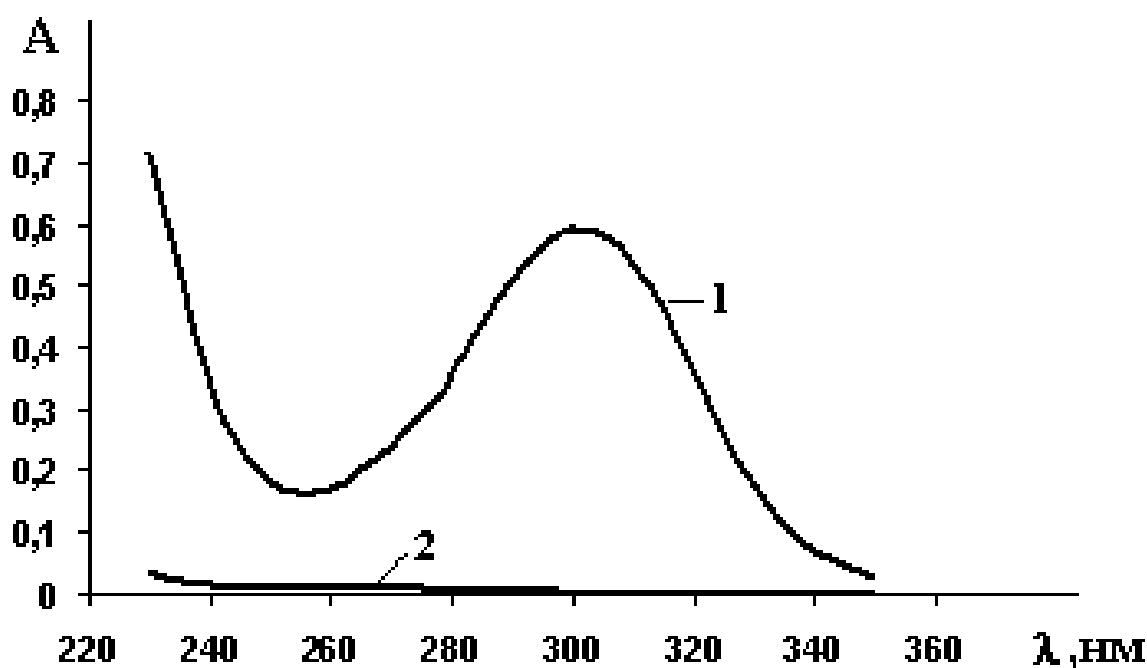


Рис. 3.4 УФ-спектр кетотифена fumarата в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной (1) и УФ-спектр таблеточной массы без кетотифена fumarата (2)

Количественное определение кетотифена fumarата в таблетках

Исследуемый раствор. Точную навеску порошка 20 растертых таблеток, эквивалентную 5 мг кетотифена fumarата помещают в мерную колбу вместимостью 200,0 мл, прибавляют 100 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, взбалтывают в течение 10 минут, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки,

перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения. Около 0,050 г (точная навеска) СО кетотифена фумарата (Eur. Pharm., 2001, с. 1433-1435) помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и доводят объем 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки.

Компенсационный раствор. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность исследуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 300 нм на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание кетотифена фумарата (х,мг) в таблетке рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot 200,0 \cdot 5,0 \cdot m_{сер.табл} \cdot \%CO \cdot 1000}{A_o \cdot 100,0 \cdot m_n \cdot 100,0 \cdot 100}$$

$$= \frac{A \cdot m_o \cdot m_{сер.табл} \cdot \%CO \cdot 1000}{A_o \cdot m_n \cdot 10}$$

де А – оптическая плотность исследуемого раствора;

A_o – оптическая плотность раствора СО кетотифена фумарата;

m_n – масса навески порошка растертых таблеток, в граммах;

m_o – масса навески кетотифена фумарата для приготовления раствора СО, в граммах.

Содержание кетотифена фумарата в таблетке должно быть от 0,85 мг до 1,15 мг.

Результаты количественного определения кетотифена в таблетках приведены в таблице 3.5, метрологические характеристики среднего результата – в таблице 3.6.

Таблица 3.5

Количественное определение кетотифена фумарата в таблетках

№ п/п	Масса навески порошка таблеток, г	A	A ₀	Найдено кетотифена фумарата, мг
1	0,5097	0,563	0,572	0,9917
2	0,5116	0,581		1,0196
3	0,5083	0,557		0,9838
4	0,5163	0,595		1,0347
5	0,5079	0,553		0,9775
6	0,5113	0,593		1,0413

Таблица 3.6

Метрологические характеристики среднего результата кетотифена фумарата в таблетках

v	\bar{x}	S ²	S	S _x	P	t(P,v)	Δx	Δ \bar{x}	$\bar{\varepsilon}$,%
5	1,0081	0,0007	0,0273	0,0112	95	2,5706	0,0703	0,0287	2,85

Как видно из данных таблицы 3.6, относительная ошибка среднего результата $\pm 2,85\%$ не превышает нормы допустимых отклонений $\pm 15\%$ [20], т.е. количественное содержание кетотифена фумарата в таблетках соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины.

3.2 Определение себестоимости разработанной спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена фумарата в таблетках

Проведен расчет калькуляции себестоимости спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена фумарата в таблетках.

В соответствии с Положением (стандартами) бухгалтерского учета (П(С)БУ) 16 в себестоимость включаются прямые материальные затраты; прямые затраты на оплату труда; прочие прямые затраты; переменные общепроизводственные и постоянные распределенные общепроизводственные расходы [34].

В состав общепроизводственных расходов относится амортизация основных средств. Список и состав статей калькулирования себестоимости продукции (работ, услуг) устанавливаются предприятием. Итак, учитывая национальное законодательство по определению себестоимости продукции (работ, услуг) и специфику проведения аналитического исследования, нами сформированы следующие статьи расходов: основное сырье и материалы, вспомогательные материалы, электроэнергия, транспортно-заготовительные расходы, заработная плата, отчисления, амортизация основных средств, утилизация.

При проведении исследования было учтено время проведения аналитического исследования количественного определения спектрофотометрическим методом кетотифена фумарата в таблетках. Стоимость расчетов приведена в евро. В пересчете стоимости в евро использовался официальный курс Национального банка Украины по состоянию на 21.01.2023 г (1 евро = 39,52 грн) [35].

На основе данных базы компании Sigma-Aldrich по розничным ценам рассчитана стоимость сырья и реактивов, необходимых для проведения аналитического исследования [36]. Результаты расчетов расходов по статье «Основное сырье и материалы» и «Вспомогательные материалы» представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Калькуляция себестоимости затрат для проведения анализа

Наименование сырья и материала	Цена, евро	Количество для проведения анализа	Стоимость, евро
Основное сырье и реактивы			
Кислота хлористоводородная, 1 л	33.00	0.8 мл	0.03
Фильтр бумажный Hario V60 02, 40 шт Hario VCF-02-40W	110.00	5 шт	0.36
Всего			0.39
Вспомогательные материалы			
Рукавички Латексные с пудрой №100	130.00	2 шт	0.07
Одноразовая нетканная шапочка медицинская №100	175.00	1 шт	0.05
Бахилы медицинские стерильные №1	4.20	1 шт	0.11
Всего			0.23
Стоимость проведения анализа			0.62

Кроме того, в расчет себестоимости методики анализа необходимо внести следующие расходы. Расходы по статье «Электроэнергия» – затраты, непосредственно расходуемые в технологическом процессе при выполнении аналитического исследования. Расход электроэнергии на технологические цели рассчитывается по фактической себестоимости энергии на основании показаний контрольно-измерительных приборов. Так, содержание действующего вещества рассчитывают в пересчете на среднюю массу таблетки, находимую путем взвешивания 20 единиц твердой лекарственной формы на аналитических весах (время 20-25 минут). Взятие навески для количественного определения – 5-10 минут. Аппарат для встряхивания (время работы – 20 минут). Работа на спектрофотометре (каждое измерение оптической плотности – 10-15 минут). Итак, на основании технических

характеристик оборудования (энергопотребления кВт/ч), срока проведения аналитического исследования и национального тарифа за электроэнергию для бытовых и малых небытовых потребителей 8,28 грн/кВт.ч с учетом налога на добавленную стоимость произведен расчет стоимости по статье «Электроэнергия». Установлено, что сумма расходов по статье "Электроэнергия" при проведении аналитического исследования по предлагаемой методике составляет 28,84 грн.

Транспортно-заготовительные расходы по разным данным могут составлять от 1 до 15% от общей стоимости сырья, основных и вспомогательных материалов. Для проведения калькуляции себестоимости аналитического исследования выбраны минимальные значения транспортно-заготовительных расходов, а именно 1%.

Расчет расходов по статье «заработная плата» осуществлен на основе официальных данных Государственной службы статистики по состоянию на 01.11.2022 г. по средней заработной плате за месяц старшего научного сотрудника, которая составила 8560 грн. В месяц работы старший научный сотрудник отработывает 176 часов. На заработок работника работодатели должны начислять единый социальный взнос (ЕСВ), который составляет 22%. ЕСВ – это обязательный платеж в систему общеобязательного государственного социального страхования. Взнос начисляют отдельно и платит работодатель за свой счет (предприятие, ФЛП) как дополнительное начисление на фонд заработной платы работников.

Для расчета статьи "Амортизация основных средств" нами был использован прямолинейный метод расчета амортизации. Согласно этому методу годовая сумма амортизации (Агод) определяется путем распределения амортизируемой стоимости (АС) на срок полезного использования (СКИ). В то же время согласно п. 4 П(С)БУ 7 амортизируемой стоимостью объекта основных средств является первоначальная (ПС) или переоцененная стоимость активов за вычетом ликвидационной стоимости (ЛС). То есть амортизационная стоимость определяется по формуле:

$$AC = PC - LC$$

Согласно данным положений пункта 138.3.3 Налогового кодекса Украины, минимально допустимые сроки амортизации основных средств для оборудования составляют 5 лет. Следовательно, учитывая данные первоначальной и ликвидационной стоимости оборудования, необходимого для проведения аналитического исследования и минимального срока полезного использования, нами проведены расчеты амортизации основных средств. Установлено, что сумма расходов по статье «Амортизация основных средств» при проведении аналитического исследования составляет 39,50 грн.

На сегодняшний день влияние химических реактивов на окружающую среду является глобальной как экологической, так и фармацевтической проблемой во всем мире. Сохранение окружающей среды от негативного воздействия ЛС нуждается в немедленном решении. В Украине для утилизации химических реактивов необходимо получить лицензию на право обращения с вредными отходами. Государственный орган лицензирования – Министерство экологии и природных ресурсов Украины. Лаборатория заключает договор с организацией, имеющей лицензию на осуществление соответствующей хозяйственной деятельности. Следовательно, важным этапом анализа является расчет стоимости утилизации химических реактивов, используемых при проведении аналитического исследования. Согласно данным коммерческих предложений ООО «Харьков – Еко», стоимость услуг, связанных с утилизацией отходов органических растворителей составляет 15,40 грн. за 1л. Установлено, что сумма расходов на проведение утилизации при исследовании по разработанной методике составляет 11,58 грн., по описанной в литературе – 24,13 грн.

Все эти расходы мы не учитывали при расчете себестоимости проводимого анализа, так как сравнение проводили с уже существующей спектрофотометрической методикой, которая разработана в Украине, в аналогичной лаборатории.

3.3 Сравнение себестоимости разработанной методики с себестоимостью методики, описанной в литературе

Методику спектрофотометрического количественного определения кетотифена fumarата сравнивали по себестоимости с методикой, описанной в литературе [23]. Описанная в литературе спектрофотометрическая методика количественного определения кетотифена fumarата основана на реакции образования ионного ассоциата кетотифена с красителем, в качестве которого использовали бромкрезоловый пурпуровый в среде ацетона. Содержание кетотифена в таблетках рассчитывали методом стандарта.

Исследуемый раствор. Взвешивают и измельчают 20 таблеток. Навеску порошка таблеток, эквивалентную 1,25 мг кетотифена отвешивают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, добавляют 20 мл ацетона и тщательно встряхивают 15-20 мин. Доводят ацетоном до метки, хорошо перемешивают и фильтруют через фильтровальную бумагу для удаления нерастворимых веществ. 2,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, прибавляют 1,0 мл 0,15% раствора бромкрезолового пурпурового (5',5"-дибром-о-крезолсульфоталеин) в ацетоне и доводят ацетоном до метки. Содержимое тщательно встряхивают и оставляют при комнатной температуре в течение минуты.

Раствор сравнения. Точную навеску СЗ кетотифена fumarата (эквивалент 5 мг кетотифена) помещают в мерную колбу на 100,0 мл, растворяют в ацетоне и доводят тем же растворителем до метки. Раствор стабилен при комнатной температуре. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, прибавляют 1,0 мл 0,15% раствора бромкрезолового пурпурового (5',5"-дибром-о-крезолсульфоталеин) в ацетоне и доводят раствор ацетоном до метки. Содержимое тщательно встряхивают и оставляют при комнатной температуре в течение минуты.

Компенсационный раствор. 1,0 мл 0,15% раствора бромкрезолового пурпурового помещают в мерную колбу на 10,0 мл и доводят раствор ацетоном до метки.

Приготовление 0,15% ацетонового раствора бромкрезолового пурпурового. 0,15 г бромкрезолового пурпурового помещают в мерную колбу на 100,0 мл, растворяют в 50 мл ацетона и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Оптическую плотность исследуемого раствора и раствора сравнения, окрашенных в желтый цвет, измеряют на спектрофотометре при 399 нм, против соответствующего холостого реагента.

Также, как в предыдущем методе рассчитывали расходы по статье «Основное сырье и материалы» и «Вспомогательные материалы», представленные в табл. 3.8.

Таблица 3.8

Калькуляция себестоимости затрат по статье «Основное сырье и реактивы» и «Вспомогательные материалы»

Наименование сырья и материала	Цена, евро	Количество для проведения анализа	Стоимость, евро
Основное сырье и реактивы			
Ацетон, 1 л	38.70	270 мл	10.49
Бромкрезоловый пурпуровый, 500 г	152.00	0.15 г	0.05
Фильтр бумажный Hario V60 02, 40 шт Харіо VCF-02-40W	110.00	5 шт	0.36
Всего			10.90
Вспомогательные материалы			
Рукавички латексные с пудрой №100	130.00	2 шт	0.07
Одноразовая нетканная шапочка медицинская №100	175.00	1 шт	0.05
Бахилы медицинские стерильные №1	4.20	1 шт	0.11
Всего			0.23
Стоимость проведения анализа			11.13

Таким образом, себестоимость разработанной спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена фумарата в таблетках, основанная на собственном поглощении в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при длине волны 300 нм составляет 0,62 евро, а методики сравнения 11,13 евро.

Выводы

1. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения кетотифена фумарата в готовом лекарственном средстве в виде таблеток. При выборе растворителя для дальнейшего количественного определения, изучены спектральные характеристики вещества в спирте этиловом и 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты.
2. Экспериментально установили, что при использовании в качестве растворителя спирта этилового установили, что максимум поглощения кетотифена фумарата наблюдается при длине волны 299 нм, подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций $5,0 \cdot 10^{-4}$ - $2,5 \cdot 10^{-3}\%$, удельный показатель поглощения от 336 до 343.
3. Для дальнейшего использования методики в анализе действующего вещества в таблетках «Кетотифен Софарма», выбран растворитель – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, аналитическая длина волны (300 нм), установлено, что подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается в кислом растворе в пределах концентраций вещества $7,5 \cdot 10^{-4}$ - $3,0 \cdot 10^{-3}\%$, удельный показатель поглощения от 274 до 286. Доказано, что состав препарата и условия пробоподготовки не влияют на достоверность результатов, полученных по методике.
4. Результаты проведенного экономического анализа свидетельствуют, что минимальная себестоимость разработанной спектрофотометрической методики, основанная на собственном поглощении вещества в 0,1 М

растворе хлористоводородной кислоты, составляет 0,62 евро, что меньше, чем себестоимость спектрофотометрической методики, описанной в литературе и основанной на образовании окрашенного продукта с индикатором бромкрезоловым пурпуровым – 11,13 евро.

5. С целью оптимизации экономических затрат на проведение аналитических исследований, целесообразно спектрофотометрическую методику количественного определения кетотифена фумарата в таблетках, основанную на собственном поглощении, использовать в рутинном анализе.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Установлено, что фармацевтический рынок согласно АТС-классификации антигистаминных средств для системного применения представлен 6 группами R06A. Обобщены данные литературы по фармакологическим свойствам кетотифена.
2. Изучены и обобщены данные литературы по способам синтеза, физико-химическим свойствам и методам анализа кетотифена фумарата в субстанции согласно монографиям ведущих фармакопей мира. Установлено, что в лекарственных формах для анализа кетотифена фумарата используют методы спектрофотометрии, хроматографии (ВЭЖХ), турбидиметрический метод, метод хемилюминесценции и др.
3. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения кетотифена фумарата в готовом лекарственном средстве в виде таблеток, основанная на собственном поглощении вещества в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при длине волны 300 нм. Доказано, что вспомогательные вещества таблеток и условия пробоподготовки не влияют на достоверность результатов, полученных по методике.
4. Расчетным путем установили, что себестоимость разработанной спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена фумарата в таблетках составляет 0,62 евро, что почти в 18 раз меньше себестоимости спектрофотометрической методики, которая выбрана в качестве методики сравнения (11,13 евро).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Кисельов В.В., Охтіна О.В., Задорожній П.В., Бобровська О.О., Черняк Н.В. Антигістамінні засоби для системного застосування: аналіз ринку України // *Editorial Board*. 2022. С. 291-296.
2. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
3. Половко Н.П., Хадіджа М. Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів для місцевого застосування // Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: Щорічний збірник наукових робіт. Матеріали ІХ міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, м. Харків, 18 березня 2021 р.) / редкол.: В.В. Малий та ін. Харків.: Нац. фармац. ун-т, 2021. С. 333-334.
4. Завада Г.П. Аналіз тенденцій розвитку ринку антигістамінних лікарських засобів в Україні // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет - конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 191-192.
5. Slater J.W., Zechnich A.D., Haxby D.G. Second-generation antihistamines // *Drugs*. 1999. Vol. 57 (1). P. 31-47.
6. MacDonald G.F. An overview of ketotifen // *Chest*. 1982. Vol. 82. P. 30-32.
7. Нурпеисов Т., Нурпеисов Т.Т., Авдугалиева А. Кетотифен в лечении крапивницы различного генеза, перспективы или компромисс // *Medicine (Almaty)*. 2017. №8 (182). С. 47-54.
8. Sokol K.C., Ama, N.K., Starkey J., Grant J.A. Ketotifen in the management of chronic urticaria: resurrection of an old drug // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013. Vol. 111 (6). P. 433-436.
9. Pacharn P., Vichyanond P. Immunomodulators for conjunctivitis // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013. Vol. 13 (5). P. 550-557.
10. Кетотифен. Источник: <https://compendium.com.ua/info/146949/ketotifen/>

11. Інструкція для медичного застосування препарату Кетотифен.
Источник: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=43366>
12. Ono J., Toshida H. Use of Ketotifen Fumarate-Eluting Daily Disposable Soft Contact Lens in Management of Ocular Allergy: Literature Review and Report of Two Cases // *Cureus*. 2022. Vol. 14 (7). Article e27093.
13. Dou X.Y., Zhang W. Topical ketotifen treatment for allergic conjunctivitis: a systematic review and Meta-analysis // *International Journal of Ophthalmology*. 2023. Vol. 16 (2). P. 286-292.
14. Leonardi A., Capobianco D., Benedetti N. et al. Efficacy and tolerability of ketotifen in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis: comparison between ketotifen 0.025% and 0.05% eye drops // *Ocular immunology and inflammation*. 2019. Vol. 27 (8). P. 1352-1356.
15. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlz.com.ua/>
16. Kleemann A., Engel J. Pharmaceutical Substances: syntheses, patents, applications / Thieme Medical Publishers; 4th ed. 2001. 2488 p.
17. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. Vol. 2. 3308 p.
18. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. London, 2013. Vol. 1. P. 10952. <http://www.vek-com.ru/78022.html>
19. The Japanese Pharmacopoeia 15 ed. 2006. 1654 p.
20. 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», 2014. Т. 2. 724 с.
21. Al-Khazraju O.S. Spectrophotometric Determination of Ketotifen Fumarate in Pure and Pharmaceutical Preparations by Bromophenol Blue Reagent // *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*. 2016. Vol. 24 (3). 11 p.

22. Mahmood A.K. Spectrophotometric Determination of Ketotifen Drug in Pure form and Pharmaceutical Preparation Using Bromothymol Blue Via Ion-Pair Formation // *Al-Nahrain Journal of Science*. 2013. Vol. 16 (4). P. 1-10.
23. Zagorodniy S.L., Monaykina Y.V., Vasyuk S.O. Quantitative determination of ketotifen in drug dosage forms by spectrophotometric method // *IJAPBC*. 2015. Vol. 4 (2). P. 373-377.
24. Wyszomirska E., Czerwińska K., Kublin E., Mazurek A.P. Identification and determination of ketotifen hydrogen fumarate, azelastine hydrochloride, dimetindene maleate and promethazine hydrochloride by densitometric method // *Acta Pol Pharm*. 2013. Vol. 70 (6). P. 951-959.
25. Salih M.A., Aziz D.F., Ali S.I. Determination of Ketotifen Fumarate in Syrup Dosage Form by High Performance Liquid Chromatography // *Kurdistan Journal of Applied Research*. 2020. P. 63-72.
26. Mokhtari A., Ghazaeian M., Maghsoudi M., Keyvanfard M., Emami I. Simple chemiluminescence determination of ketotifen using tris (1,10 phenanthroline) ruthenium (II)-Ce (IV) system // *Luminescence*. 2015. Vol. 30 (7). P. 1094-1100.
27. Al-banaa M.A.K. New Mode for the Determination of Ketotifen Fumarate Using Low Pressure Mercury Lamp via Continuous Flow Injection Analysis // *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. Vol. 11 (2). P. 395-401.
28. Al-Awadie N.S.T., Ibraheem M.H. Quantitative determination of ketotifen fumarate in the pure form and tablets via the use of turbidity by reaction with cerium (iv) sulfate using ayah 6sx1-t-1d cfi analyser // *Int J Res Pharm Chem*. 2016. Vol. 6 (3). P. 411-31.
29. Raghu M.S., Basavaiah K., Prashanth K.N., Vinay K.B. Titrimetric and spectrophotometric methods for the assay of ketotifen using cerium (IV) and two reagents // *International journal of analytical chemistry*. 2013. Vol. 2013. Article ID 697651.
30. Al-Awadie N.S.T., Saleem A.J. New Turbidimetric Method for Determination of Ketotifen Fumarate in Pharmaceutical Drugs by using line-

- continuous flow injection manifold design of KTF-Ammonium molybdate (Am) system // *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020. Vol. 12 (2). P. 342-353.
31. Mostafa G.A., Bakheit A., AlMasoud N., AlRabiah H. Charge Transfer Complexes of Ketotifen with 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone and 7,7,8,8-Tetracyanoquodimethane: Spectroscopic Characterization Studies // *Molecules*. 2021. Vol. 26 (7). Article 2039. 14 p.
32. Joshi P.R., Parmar S.J., Patel B.A. Spectrophotometric simultaneous determination of salbutamol sulfate and ketotifen fumarate in combined tablet dosage form by first-order derivative spectroscopy method // *International Journal of Spectroscopy*. 2013. Vol. 2013. Article ID 589218. 6 p.
33. Kabra P., Nargund L.V.G., Murthy M.S. Development and validation of a stability-indicating LC-UV method for simultaneous determination of ketotifen and cetirizine in pharmaceutical dosage forms // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 13 (7). P. 1141-1147.
34. Наказ №318 від 31.12.99 «Про затвердження Національного положення (стандарту) бухгалтерського обліку».
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0027-00>
35. Національний банк України <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerate-chart?cn%5B%5D=EUR&startDate=01.01.2023&endDate=21.01.2023>
36. Sigma Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/european-export.html>

ПРИЛОЖЕНИЯ



National University of Pharmacy
Національний фармацевтичний
університет
Department of Technologies of
Pharmaceutical preparations
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

CERTIFICATE № 015

СЕРТИФІКАТ

This is to certify that
Цим засвідчується, що

El Sahily Aly

has participated in the X International Scientific-Practical Conference
брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції

"MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY"
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»

dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences,
присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора Гладука Євгенія Володимировича

May 10-11, 2023, Kharkiv, Ukraine
10-11 травня 2023 року, Харків, Україна

Rector of the NUPh, prof.
Ректор НФаУ, проф.

**Head of the Department of
Technologies of Pharmaceutical
preparations, prof.**

Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, проф.



Alla KOTVITSKA
Алла КОТВИЦЬКА

Oleksandr KUKHTENKO

Олександр КУХТЕНКО

Продолжение приложения А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

**X МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ»**

присвячена 60-річчю з дня народження
доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

**X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE
«MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY»**

dedicated to the 60th anniversary of the birth of
Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

**ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS**

ХАРКІВ
KHARKIV
2023

DEVELOPMENT OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF KETOTIFEN FUMARATE IN TABLETS*El Sahily Aly, Grynenko V.V., Amjad Abu Shark, Bevz N.Yu.***National University of Pharmacy, Kharkiv**

Introduction. Recently, there has been a sharp increase in the incidence of allergies. According to WHO data, 20 to 40% of the world's population suffer from this disease today. Thus, every 3rd person is allergic, regardless of age and nationality. Allergic diseases negatively affect the quality of life of patients and lead to significant economic losses. For symptomatic treatment of allergic conditions, including allergic rhinitis and conjunctivitis, over-the-counter antihistamines, which include ketotifen fumarate, are most commonly used.

Purpose of the study. To develop a spectrophotometric method for the quantitative determination of ketotifen fumarate in tablets and calculate its cost.

Research methods. Absorption spectrophotometry in ultraviolet and visible regions, metrological characteristics of the methods, system analysis, economic analysis.

Main results. The aromatic structure and physicochemical properties of ketotifen make it possible to use the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region to identify and quantify the active pharmaceutical ingredient in the substance and medicines. To develop a method for the quantitative determination of the compound, the spectral characteristics of the substance in ethanol and 0.1 M hydrochloric acid solution were studied.

It was established that the UV-spectrum of an alcohol solution of ketotifen fumarate is characterized by an absorption maximum at a wavelength of 299 nm, which is due to the presence of aromatic and thiophene rings in the drug molecule. When the solvent is replaced by a 0.1 M hydrochloric acid solution, the nature of the spectrum does not change, and the maximum is observed at a wavelength of 300 nm. Experimental data indicate that compliance with the Bouguer-Lambert-Beer law is observed for alcoholic solutions of ketotifen fumarate within the compound concentrations from $5,0 \cdot 10^{-4}$ to $2,5 \cdot 10^{-3}\%$, the specific absorption rate is from 336 to 343, for solutions of the substance of the substance in a 0.1 M solution of hydrochloric acid in the concentration range of $7,5 \cdot 10^{-4}$ - $3,0 \cdot 10^{-3}\%$, specific absorption rate from 274 to 286.

The cost of the analysis was calculated based on the cost of the main reagents that are needed for the analysis in accordance with the Sigma Aldrich catalog. The cost of a standard sample of ketotifen fumarate, labor costs, depreciation of the device and electricity were not considered, since both methods are reproduced on the same device and take the same amount of time, so these parameters will be the same. Thus, the cost of materials for the determination of ketotifen fumarate in 0.1 M hydrochloric acid solution is 0.62 euros, for analysis in an ethanol medium - 1.25 euros.

Conclusions. The metrological characteristics and the calculated cost of the spectrophotometric method of ketotifen fumarate in a 0.1 M hydrochloric acid solution indicate the prospect of using it in the routine analysis of ketotifen fumarate in tablets.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра фармацевтической химии
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
фармацевтической химии

Виктория ГЕОРГИЯНЦ
“24” августа 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Али ЭЛЬ САХИЛИ

1. Тема квалификационной работы: «Организационно-экономические подходы к методике количественного определения кетотифена», руководитель квалификационной работы: Амжад АБУ ШАРК, к.фарм.н., доцент.
утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: анализ фармацевтического рынка антигистаминных препаратов; фармакологические свойства, синтез, физико-химические свойства, методы анализа кетотифена.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): рассмотреть и обобщить данные научной литературы по анализу фармацевтического рынка и особенностям фармакологического действия кетотифена; изучить физико-химические свойства кетотифена фумарата, методы идентификации и количественного определения, описанные в монографиях фармакопей и научной литературе; на основе физико-химических свойств кетотифена фумарата выбрать растворитель для проведения спектрофотометрических исследований; на основании спектральных характеристик, выбрать растворитель, аналитическую длину волны и подобрать концентрацию действующего вещества с помощью изучения подчиняемости основному закону светопоглощения; рассчитать себестоимость разработанной спектрофотометрической методики и сравнить ее по себестоимости с уже описанной в литературе.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 8, рисунков – 8, схем – 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Амжад АБУ ШАРК, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	25.08.2022	25.08.2022
2	Амжад АБУ ШАРК, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	25.09.2022	25.09.2022
3	Амжад АБУ ШАРК, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	27.11.2022	27.11.2022

7. Дата выдачи задания: «24» _____ августа _____ 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Анализ фармацевтического рынка антигистаминных препаратов. Изучение фармакологических свойств кетотифена. Написание 1-го раздела	Сентябрь 2022 г.	выполнено
2	Анализ литературных источников – изучение и обобщение данных о методах получения, физико-химических свойств, методов анализа кетотифена fumarата. Написание 2-го раздела	Октябрь – ноябрь 2022 г.	выполнено
3	Разработка спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена fumarата в таблетках	Декабрь 2022 г. – январь 2023 г.	выполнено
4	Определение себестоимости спектрофотометрической методики количественного определения кетотифена в таблетках	Февраль 2023 г.	выполнено
5	Сравнение себестоимости разработанной методики с себестоимостью методики, описанной в литературе. Написание выводов и 3-го раздела	Март 2023 г.	выполнено
6	Оформление квалификационной работы	Март – апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Али ЭЛЬ САХИЛИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Амжад АБУ ШАРК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі фармацевтичної хімії				
Ель Сахілі Алі	Організаційно-економічні підходи до методики кількісного визначення кетотифену	Organizational and economic approaches to the method of quantitative determination of ketotifen	доц. Абу Шарк Амжадоц.	доц. Сич І.А.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112597 від « 26 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ель Сахілі Алі, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Організаційно-економічні підходи до методики кількісного визначення кетотифену / Organizational and economic approaches to the method of quantitative determination of ketotifen», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

26%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Али ЭЛЬ САХИЛИ

на тему: «Организационно-экономические подходы к методике количественного определения кетотифена»

Актуальность темы. Ежегодно разрабатываются новые методики анализа действующих веществ в лекарственных формах. Основными преимуществами новых методов анализа являются простота в исполнении, экономичность, экологическая безопасность и соответствие нормативных требованиям. Данная работа направлена на изучение и экономическое обоснование использования методики количественного определения кетотифена, что тем самым является актуальным вопросом современного фармацевтического анализа.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Разработанная методика количественного определения кетотифена фумарата методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области на основании рассчитанной себестоимости анализа может быть использована в рутинном фармацевтическом анализе.

Оценка работы. Работа Али Эль Сахили выполнена на должном уровне и оформлена в соответствии с современными требованиями по написанию квалификационных работ. Объем экспериментальных исследований и анализ полученных данных позволили магистру решить все поставленные перед ним задачи. Результаты работы были представлены в виде тезисов на X Международной научно-практической конференции «Сучасні досягнення

фармацевтичної технології», посвященної 60-лєтїю со дня рождення доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Кваліфікаційна робота Алі Ель Сахілі може бути рекомендована для захити в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Научный руководитель _____ Амжад АБУ ШАРК

«07» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

**на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

Али ЭЛЬ САХИЛИ

**на тему: «Организационно-экономические подходы к методике
количественного определения кетотифена»**

Актуальность темы. Разработка методики количественного определения антигистаминного препарата, содержащего кетотифен, является актуальной темой, в особенности с учетом себестоимости данной спектрофотометрической методики. Проведенное сравнение себестоимости разработанной методики с методикой, описанной в литературе, позволяет рекомендовать использовать данный метод в рутинном анализе лекарственных форм.

Теоретический уровень работы. Квалификационная работа выполнена на высоком теоретическом уровне с применением современных теоретических подходов к анализу современной научной литературы и методов анализа для проведения экспериментальных исследований для исследуемого АФИ.

Предложения автора по теме исследования. Али ЭЛЬ САХИЛИ осуществил обзор литературных источников и обобщил в первом и втором разделе данные про фармакологические свойства, синтез, физико-химические свойства, методы идентификации и количественного определения кетотифена фумарата.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Методика количественного определения спектрофотометрическим методом может быть использована для анализа лекарственных средств, содержащих кетотифена фумарат.

Недостатки работы. В работе присутствуют незначительные орфографические ошибки и опечатки, которые в целом не влияют на содержание квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Анализ квалификационной работы показал, что объем проведенных теоретических и экспериментальных исследований позволили Али ЭЛЬ САХИЛИ решить все поставленные перед ним задачи. Квалификационная работа отвечает требованиям к квалификационным работам и может быть рекомендована для защиты в Экзаменационной комиссии НФаУ.

Рецензент _____

доц. Ирина СЫЧ

«14» апреля 2023 г.

ПРОТОКОЛ № 10
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянц В. А. зав.каф., проф., Власов С. В. проф., Сидоренко Л. В. проф., Бевз Н. Ю. доц., Абу Шарк А. І., доц., Гарна Н. В. доц., Грудько В. О. доц., Головченко О. С. доц., Горохова О. В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Северіна Г. І. доц., Михайленко О. О. доц., Григорів Г.В. асис.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Алі ЕЛЬ САХІЛІ, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Організаційно-економічні підходи до методики кількісного визначення кетотифену», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Амжад АБУ ШАРК.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Алі ЕЛЬ САХІЛІ до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.

_____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
(підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц.

_____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Алі ЕЛЬ САХІЛІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Організаційно-економічні підходи до методики кількісного визначення кетотифену».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Алі ЕЛЬ САХІЛІ виконав кваліфікаційну роботу в повному обсязі у визначені терміни, оформив її належним чином у відповідності до вимог НФаУ. Кваліфікаційна робота Алі ЕЛЬ САХІЛІ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Амжад АБУ ШАРК

«07» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Алі ЕЛЬ САХІЛІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

_____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 р.

Квалификационная работа защищена
в Экзаменационной комиссии

« » июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ //