

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**На тему «Спектрофотометричне кількісне визначення кетотифену у
таблетках».**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5-го курсу, групи 108
Ф1Б напряму підготовки 226 Фармація, промислова фармація

Денисенко Вікторія Леонідівна

Керівник: Професор кафедри аналітичної, фізичної та
колоїдної хімії, кандидат хімічних наук, доктор педагогічних
наук

Рева Тетяна Дмитрівна

Рецензент: Доцентка кафедри хімії ліків та лікарської
токсикології, к.фарм.н., Нароха Віолета Петрівна

Київ – 2026

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Кетотифен. Синтез, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.	8
1.1. Механізм дії та метаболізм кетотифену.	9
1.2. Бромкрезоловий пурпурний як фотометричний реагент.	10
Розділ 2. Експериментальна частина.	13
2.1. Матеріали та методи.	13
2.1.1. Мета дослідження.	13
2.1.2. Об'єкти дослідження.	13
2.1.3. Посуд, прилади та реактиви.	14
2.1.4. Приготування розчинів.	15
2.1.5. Методика спектрофотометричного визначення кетотифену у досліджуваних розчинах.	16
2.1.6. Методика ацидиметричного визначення кетотифену у досліджуваних розчинах з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометрією.	18
Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.	19
3.1. Визначення оптимальної хвилі спектрофотометричного дослідження.	19
3.2. Градувальний графік та оцінювання лінійності методики.	21

3.3. Результати кількісного спектрофотометричного визначення кетотифену у твердих лікарських формах.	23
3.4. Кількісне визначення кетотифену у досліджуваних зразках ацидиметрією з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометричним методом.	28
Висновки.	30
Список використаних джерел.	31
Додатки.	35
Анотація (Summary).	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВКР – випускна кваліфікаційна робота

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ЛЗ – лікарські засоби

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ССС – серцево-судинна система

СФБ – сульфоталеїновий барвник

БКП – бромкрезоловий пурпурний

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

РХ- рідинна хроматографія

ГГ – градувальний графік

ЛЗ – лікарський засіб

ДФУ – державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

г – грам

мл – мілілітр

нм – нанометр

ВСТУП

Гістамін (Рисунок 1) є біогенною амінною сполукою, яка в організмі людини допомагає передавати сигнали між нервовими клітинами, регулює кровотворення, викликає запалення при алергії або пошкодженнях [1]:

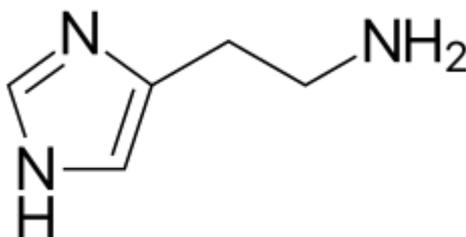


Рисунок 1. Гістамін [1].

У нормальних умовах сполука гістамін знаходиться в організмі людини у неактивованому стані, але, при виникненні патологічних процесів (алергії, шокового стану, опіках тощо), при хімічних, фармацевтичних або харчових отруєннях, гістамін вивільнюється та концентрація його зростає.

Антигістамінними препаратами [2] називають лікарські засоби, фармакологічним ефектом яких є блокада H-рецепторів. Існує чотири типи (H₁, H₂, H₃, H₄) гістамінових рецепторів, а саме [2]:

H₁-рецептори. Місце знаходження рецепторів у гладких м'язах бронхів, кишечника, венах, артеріях та нейронах центральної нервової системи;

H₂-рецептори. Місце знаходження рецепторів у парієнтальних клітинах слизової оболонки шлунку, міокарді, тучних клітинах, у лейкоцитах, у жирових клітинах.

H₃-рецептори. Місце знаходження рецепторів у нейронах центральної нервової системи, у шлунку та міокарді, верхніх дихальних шляхах.

H₄-рецептори. Місце знаходження рецепторів у клітинних мембранах.

Лікарські засоби (ЛЗ), які блокують H_1 -рецептори, усувають підвищення тонуусу непосмугованих м'язів бронхів та кишечника, гальмують гіперемію та свербіж (явища, що виникають при інтрадермальному введенні гістаміну або при вивільненні ендogenous гістаміну), які є наслідком алергічних реакцій негайного типу (алергічний риніт, укуси комах, алергія на ліки або харчова алергія тощо). На ринку України присутні три покоління ЛЗ, які блокують H_1 -рецептори. До I покоління відносяться неселективні блокатори гістамінових рецепторів, дія яких може тривати від 4 до 24 годин. Механізм дії цих препаратів спирається на блокування м-холінорецепторів у периферичних тканинах, наслідком цього процесу є зниження секреції екзокринних залоз, зниження моторики шлунково-кишкового тракту, зниження тонуусу сечовивідних шляхів, збільшення тиску. Нажаль, група цих лікарських засобів має певні побічні небажані прояви, а саме: порушення роботи шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея), седативний ефект, порушення координації рухів, розсіяна увага тощо.

Кетотифен [3] є H_1 -рецептором I покоління, брутто формула $C_{19}H_{19}NOS$, молярна маса 309,426 г/моль, Рисунок 2:

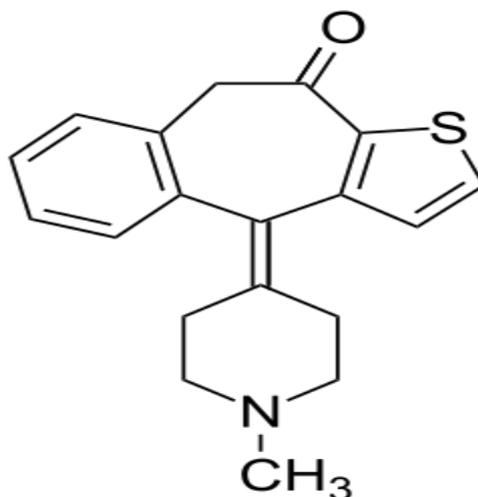


Рисунок 2. Кетотифен [3].

Актуальність теми: Враховуючи вищезазначене, розробка нових, чутливих та дешевих методик кількісного визначення кетотифену у лікарських засобах є актуальною.

Мета: Розробити методику кількісного спектрофотометричного визначення кетотифену у таблетках, виконати апробацію методики та часткову валідацію.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати фізико-хімічні, фармакологічні властивості кетотифену у лікарських засобах, механізм діючої речовини кетотифен та метаболізм;
2. Проаналізувати методики ідентифікації та кількісного визначення кетотифену у лікарських засобах;
3. Розробити методику кількісного спектрофотометричного визначення кетотифену у таблетках, виконати її апробацію та часткову валідацію;
4. Провести кількісне визначення кетотифену у лікарських засобах ацидиметрією з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометричним методом.

Методи дослідження: Бібліосемантичний, спектрофотометрія у видимій області, ацидиметрія, потенціометрія.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Planta+. Наука, практика та освіта. Київ, Україна, 23 січня 2026 р.

Структура роботи. Робота представлена на 40 сторінках, додатків - 2, рисунків- 8, таблиць- 7.

Кетотифен є похідним піпередину [5], згідно ДФУ та Європейської фармакопеї (Додаток 1 та Додаток 2) ідентифікують сполуку фізико-хімічними методами (абсорбційною спектрофотометрією в ІЧ-області та тонкошаровою хроматографією).

Кількісно концентрацію у субстанції визначають ацидиметрією з наступним визначенням кінця реакції потенціометрично:

0,350 г субстанції розчиняють послідовно у 30 мл концентрованої оцтової кислоти та 30 мл оцтового ангідриду. Титрують 0,1 М розчином HClO_4 , 1 мл вказаного титранту відповідає 42,45 мг сполуки кетотифен.

1.1. Механізм дії та метаболізм кетотифену.

Кетотифен відноситься до проти астматичних засобів [6-13], його механізм дії пов'язаний з гальмуванням вивільнення гістаміну та медіаторів мастацитів, пригніченням фосфодіестерази. Наслідком цієї ланцюгової реакції є збільшення рівня циклічного аденозинмонофосфату в опасистих клітинах, який здатний попереджати появу нападів астми або скорочує їх тривалість. Препарат відмічається високим ступенем біодоступності, максимальний плазмовий рівень досягається через 2-4 години. Метаболізація кетотифену відбувається у печінці через стадії деметилювання, N-окислення або N-глюкороконюгацію. З сечею у незмінному вигляді виводиться близько 1% препарату протягом 50 годин, 70% - у формі метаболітів [6-13].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Одночасний прийом з *протидіабетичними препаратами* сприяє розвитку ризику оборотної тромбоцитопенії;

Одночасний прийом з *атропіном* приводить до підвищення ризику проявів деяких небажаних побічних ефектів (затримка сечі, сухість у ротовій порожнині);

Одночасний прийом кетотифену з *седативними препаратами* приводить до збільшення ефекту останніх;

Одночасний прийом кетотифену з *антигістамінними препаратами* приводить до збільшення ефекту останніх;

Одночасний прийом з *етанолом* збільшує ризик виникнення депресивних станів.

Клінічні дослідження показали, що кетотифен можна рекомендувати лише при системній тривалій терапії і у гострих випадках ядухи або астмі препарат не принесе ефективного результату, кетотифен не призначають пацієнтам, які хворіють на епілепсію або алкоголізм, страждають патологічними станами печінки або в анамнезі мають синдром глюкозогалактозної мальабсорбції.

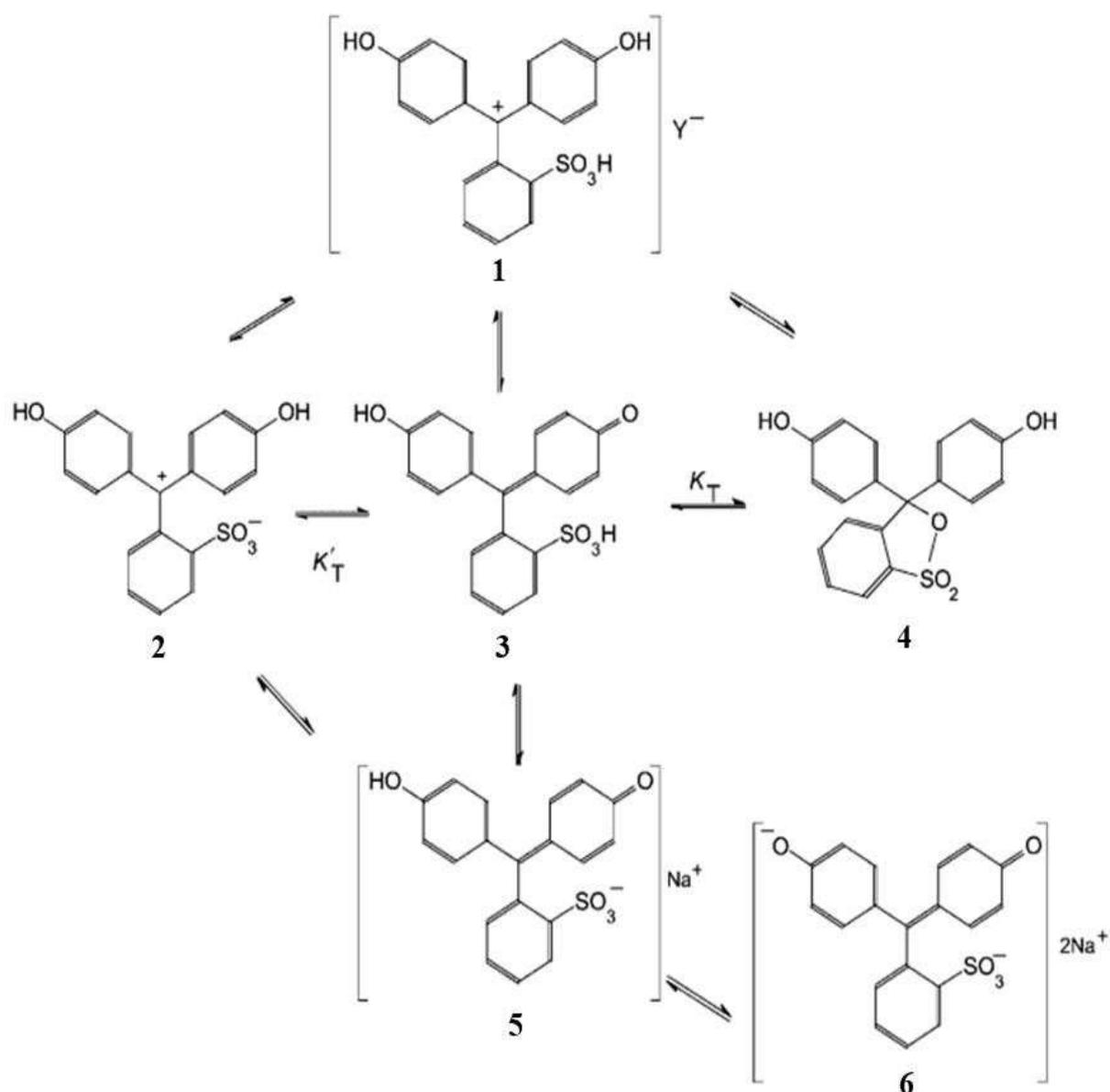
Передозування препаратом приводить до порушень психомоторної реакції у людини, гіпотонії, судом, головної болі, пригнічення дихання.

Небажаними побічними проявами можуть бути: цистит, шкірні висипання, збільшення ваги, дратливість або безсоння, нудота, блювання, запор або діарея [6-13].

1.2. Бромкрезоловий пурпурний як фотометричний реагент.

Сульффталеїнові барвники (СФБ) [14-23], завдяки присутності у структурі молекули рухомого протону, здатні вступати у реакції утворення іонних асоціатів (комплексів) з молекулами (структурними одиницями) лікарських речовин, які мають у своїй будові атом Нітрогену. Продукти подібних реакцій мають забарвлення, завдяки цьому СФБ широко розповсюдженні у методах кількісного спектрофотометричного визначення у фармацевтичній та аналітичній хімії [14-23]. Характер протікання реакції комплексоутворення, швидкість реакції та кількісний вихід продуктів залежить від багатьох факторів (природа розчинника, характер середовища,

реакційна здатність реагентів тощо). Чисельними дослідженнями [14-23] встановлено, що найбільш доцільнішими розчинниками при проведенні спектрофотометричних визначень є ацетон, метанол, та етанол, а схема таутомерної рівноваги СФБ, найімовірніше, має вигляд [24]:



Бромкрезоловий пурпурний (5,5'-дибром-*o*-крезолсульфоталеїн, [26],
Рисунок 3)

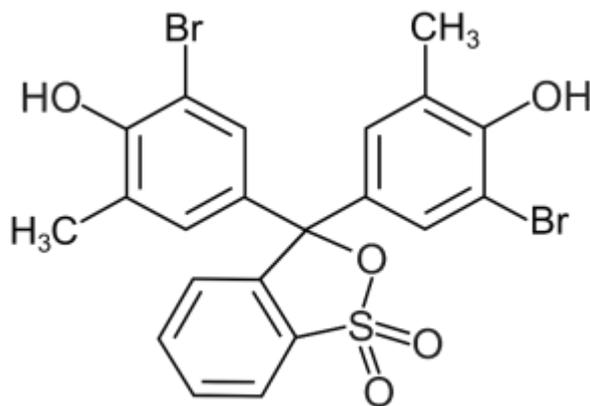


Рисунок 3. Бромкрезоловий пурпурний[25]

є характерним представником СФБ, широко використовується у фармацевтичному кількісному аналізі. Його реакційна здатність підтверджена чисельними науковими дослідженнями, у тому числі і українським вченим С. Завгороднім [26], у роботі якого відмічається максимальна абсорбція іонного асоціату «кетотифен-БКП» у ацетоновому середовищі.

Розділ 2. Експериментальна частина.

Випускна кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

2.1. Матеріали та методи.

2.1.1. Мета дослідження.

Метою дослідження була розробка, апробація та часткова валідація методики спектрофотометричного визначення діючої речовини кетотифен у таблетованих формах.

2.1.2. Об'єкти дослідження.

Об'єктами дослідження (Рисунок 4) ми обрали таблетки, які випускаються фармацевтичною промисловістю Болгарії та України:

Зразок №1. Таблетки.

До складу твердої лікарської форми входить кетотифен (1мг) у вигляді солі кетотифен гідрофумарат.

Допоміжними речовинами є сіль кальцію гідрофосфат, целюлоза, крохмаль та сіль магній стеарат.

Виробник – Болгарія.

Зразок №2. Таблетки.

До складу твердої лікарської форми входить кетотифен (1мг) у вигляді солі кетотифен гідрофумарат.

Допоміжними речовинами є лактози моногідрат, целюлоза, сіль магній стеарат, діоксид кремнію колоїдний неводний, тальк.

Виробник - Україна.

Зразок 1



Зразок 2

Рисунок 4. Об'єкти дослідження, фото з сайту <https://tabletki.ua>.

2.1.3. Посуд, прилади та реактиви.

1. Хімічний лабораторний посуд класу А.
2. Терези лабораторні ТВЕ-0,21-0,001-а-2.
3. Порцелянова ступка з товкачиком.
4. Спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214.
5. Іономір лабораторний «И-130».
6. Хлоридосрібний електрод.
7. Індикаторний платиновий електрод ЕПВ -1.
8. Магнітний змішувач.
9. Фармакопейний стандартний зразок Ketotifen hydrogenfumarate, реєстраційний номер K0219, каталожний номер 34580-14-8.
10. Вода деіонізована.
11. Ацетон, х.ч.

12. Сульфоталейновий барвник БКП виробництва НВФ «Синбіас»
концентрації приблизної концентрації 0,005 %.

13. Кислота HClO_4 , концентрації 0,1М.

2.1.4. Приготування розчинів.

Приготування розчину HClO_4 , концентрації 0,1М для ацидиметричного титрування, титрант.

Змішували концентровану оцтову кислоту, 70%-ву перхлоратну кислоту (900 мл та 8,5 мл), додавали до розчину 30 мл оцтового ангідриду, струшували і доводили до позначки (1 л) концентрованою оцтовою кислотою. Відстоювали розчин протягом доби, стандартизацію здійснювали за сіллю калій гідроксофталат.

Приготування розчину БКП приблизної концентрації 0,005%.

На терезах лабораторних зважували 5 мг кристалічного БКП, вміщували у мірну колбу на 100 мл, розчиняли в ацетоні.

Приготування розчину ФСЗ кетотифену концентрації 2,0 мг/100 мл.

Наважку масою 20 мг ФСЗ кетотифену вміщували у мірну колбу на 10 мл. Доводили до позначки ацетоном. Перемішували. Приготований розчин вміщували у мірну колбу на 100 мл, доводили до позначки ацетоном.

Приготування розчинів Зразків.

- *Для спектрофотометричного визначення.*

1 таблетку (кожного Зразка окремо) розтирали у порцеляновій ступці, вміщували у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у ацетоні, струшували, фільтрували через фільтр «синя стрічка».

Приготування розведених стандартних розчинів кетотифену для побудови градувального графіка концентрації 0,5-2,0 мг/100 мл.

Розчини готували за стандартними методиками розведення. Для цього відбирали певні аліквоти (Таблиця 1) приготованого ФСЗ кетотифену

концентрації 2,0 мг/100 мл, вміщували у мірні колби на 10 мл і доводили до позначки ацетоном:

Таблиця 1. Приготування розведених стандартних розчинів кетотифену.

№	Аліквоти розчину ФСЗ концентрації 2,0 мг/100 мл,мл	Концентрація розведених стандартних розчинів, мг/100 мл
1	2,50	0,50
2	3,75	0,75
3	5,00	1,00
4	7,50	1,50
5	8,50	1,70
6	9,00	1,80

- *Для ацидиметричного титрування з наступним потенціометричним визначенням точки еквівалентності.*

У порцеляновій ступці розтирали 50 таблеток (кожного Зразка окремо), та вміщували у мірну колбу 10 мл, розчиняли у ацетоні (приблизно у 5 мл), потім додавали розчинник до позначки. Перемішували та фільтрували через фільтр «синя стрічка».

2.1.5. Методика спектрофотометричного визначення кетотифену у досліджуваних розчинах.

У колбу місткістю 10 мл вміщували 1 мл досліджуваного розчину, додавали 2 мл приготованого розчину БКП концентрації 0,005%, перемішували, додавали ацетон до позначки. Оптичну густину А вимірювали

при довжині хвилі 399 нм на спектрофотометрі SPECORD 200-222 U 214,
Рисунок 5:



Рисунок 5. Спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214, фото з сайту <https://img.ua/novini/tehnologiya-specord-60-rokiv>.

Концентрацію аналізованої речовини кетотифен встановлювали за градувальним графіком, розчин порівняння готували так само, але без додавання розчину кетотифену.

2.1.6. Методика ацидиметричного визначення кетотифену у досліджуваних розчинах з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометрією.

У контактну колбу на 50 мл вміщували 10 мл досліджуваного розчину, занурювали гальванічну пару електродів (хлоридосрібний- електрод порівняння та індикаторний платиновий електрод ЕПВ -1- електрод визначення), вмикали магнітний змішувач та титрували розчин перхлоратною кислотою концентрації 0,1М. Вимірювали E (величину електродного потенціалу системи), аналізували залежність $E = f(V(\text{HClO}_4))$, точку еквівалентності встановлювали за різкою зміною на стрибку титрування. Визначення концентрації встановлювали за стандартними співвідношеннями об'ємного аналізу, Рисунок 6:

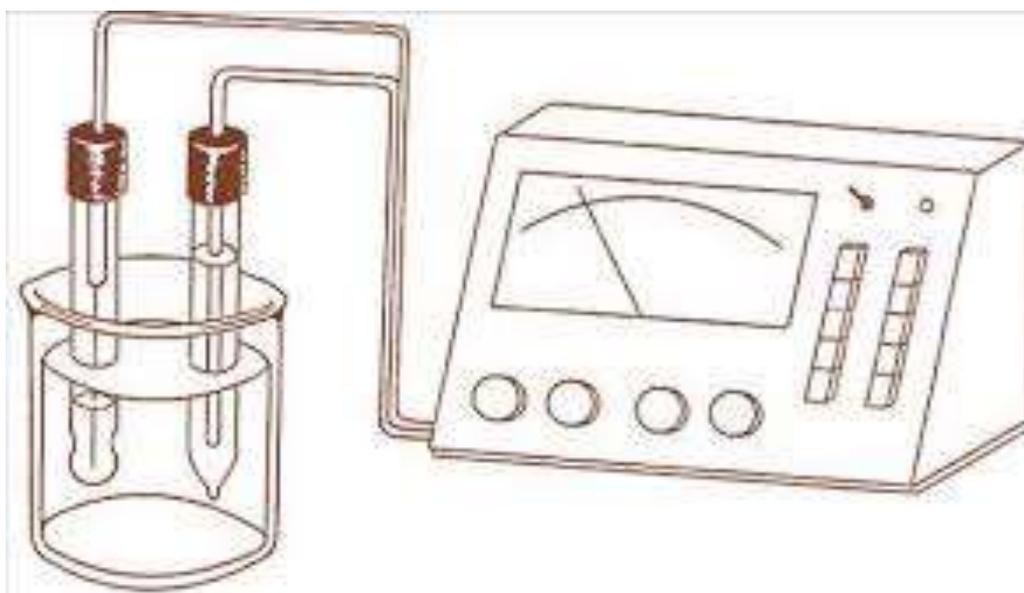


Рисунок 6. Принципова схема проведення потенціометричного титрування.

Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.

Спектрофотометрія у видимій області базується на можливості утворення забарвлених іонних асоціатів (комплексних сполук) діючої речовини у лікарському засобі з кольоровим реагентом [27-28]. Безумовно, методики спектрофотометричного визначення є простими у виконанні, експресними, високо популярними, але, у той же час значимими за чутливістю та низькими за собівартістю, тому, вищезгадані переваги роблять спектрофотометрію найбільш привабливим методом для науковців.

У дисертаційному дослідженні запорізького вченого Завгороднього С.Л. «Застосування хроматографічних та спектральних методів для аналізу психотропних речовин» одним з напрямків роботи є оцінка оптимальних умов спектрофотометричного визначення кетотифену у лікарських засобах. Спираючись на умовиводи науковця, ми розробили методику спектрофотометричного визначення кетотифену в обраних об'єктах дослідження.

3.1. Визначення оптимальної хвилі спектрофотометричного дослідження.

Для визначення найоптимальнішої хвилі, при якій доцільно було б проводити спектрофотометричний аналіз, ми вивчали абсорбцію іонного асоціату «кетофен - БКП» при різних значеннях λ , тобто аналізували залежність оптична густина розчину – довжина хвилі (спектр поглинання, $A = f(\lambda)$). Вимірювання оптичної густини проводили так, як описано у п. 2.1.7. Для дослідження обрали розчин, концентрація діючої речовини у якому була 1 мг/100 мл (розведений стандартний розчин кетотифену №3), довжину хвилі змінювали від 370 нм до 415 нм. Результати представляли таблично (Таблиця 2) та графічно (Рисунок 7):

Таблиця 2. Оптична густина А розчину кетотифену концентрації 1,0 мг/100 мл

λ	370	380	390	395	399	405	415
A	0,110	0,240	0,310	0,510	0,631	0,301	0,100

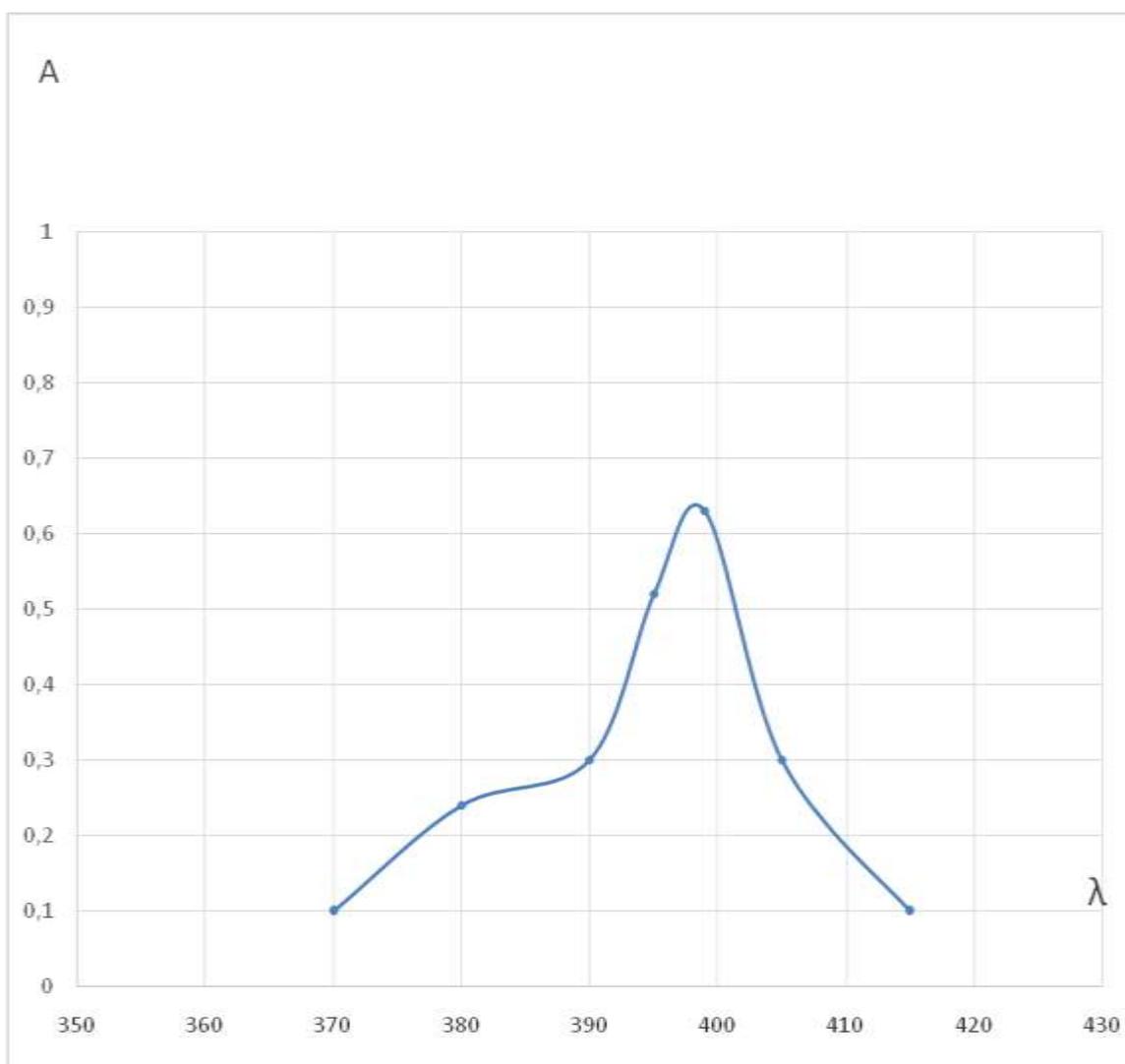


Рисунок 7. Спектр поглинання іонного асоціату «кетотифен-БКП», концентрація кетотифену 1,00 мг/100 мл.

Аналізуючи спектр поглинання іонного асоціату «кетотифен-БКП» ми дійшли висновку, що найоптимальнішою довжиною хвилі, при якій найдоцільніше проводити визначення величини абсорбції є 399 нм.

3.2. Градувальний графік та оцінювання лінійності методики.

Графічну залежність ГГ ($A = f(c)$) аналізували на лінійність, величину абсорбції (оптичну густину A) вимірювали для стандартних розведених розчинів.

Результати представляли у вигляді Таблиці 3 та графічно (Рисунок 8):

Таблиця 3. Оптична густина A стандартних розведених розчинів ФСЗ.

№	Концентрація стандартного розведеного розчину, мг/ 100 мл	Оптична густина A
1	0,50	0,332
2	0,75	0,491
3	1,00	0,631
4	1,50	0,902
5	1,70	0,998
6	1,80	1,122

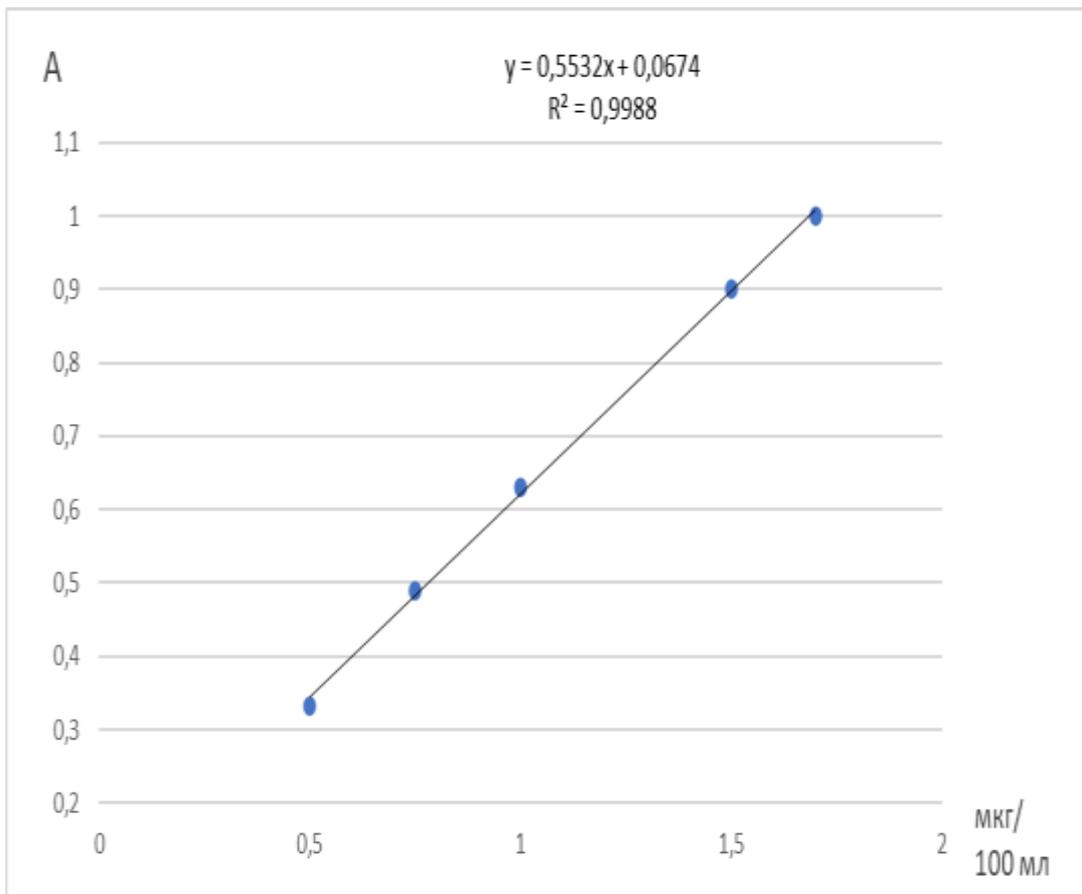


Рисунок 8. Градувальний графік.

Статистична оцінка параметрів лінійної залежності

Рівняння прямої ГГ приймає вигляд $y = 0,5532 \cdot x + 0,0674$ (коефіцієнт кореляції $R^2 = 0,9988$).

За методом найменших квадратів оцінювали величину стандартних відхилень та довірчих інтервалів для коефіцієнтів лінійної регресії [29-30].

Отже:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = 0,00012$$

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} = 0,000119$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = 0,000165$$

$$s_b = \sqrt{s_b^2} = 0,0109$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} = 0,01286$$

Для розрахунку довірчого інтервалу виписуємо значення коефіцієнта Стьюдента при довірчій ймовірності $P = 0,95$ та ступенях свободи $\nu = 3 - t(0,95; 3) = 3,1824$.

Розраховуємо довірчий інтервал для коефіцієнта a :

$$a \pm s_a \cdot t(0,95; 3) = 0,5532 \pm 0,04092$$

Розраховуємо довірчий інтервал для коефіцієнта b :

$$b \pm s_b \cdot t(0,95; 3) = 0,0674 \pm 0,0347$$

Враховуючи статистичну оцінку параметрів лінійної залежності можна зробити висновок, що результати відповідають ДФУ.

3.3. Результати кількісного спектрофотометричного визначення кетотифену у твердих лікарських формах.

Після аналізу графічної залежності $A = f(C)$ та статистичної обробки лінійності, ми проводили визначення оптичної густини A досліджуваних розчинів, потім за допомогою ГГ визначили концентрацію кетотифену у зразках. Враховуючи розведення, стандартними співвідношеннями [27-28] визначили концентрацію діючої речовини кетотифен у об'єктах дослідження, у Таблиці 4 наведено концентрація аналізованої речовини та статистична обробка результатів:

Таблиця 4. Результати кількісного спектрофотометричного визначення у видимій області діючої речовини кетотифен у Об'єктах дослідження.

Об'єкти дослідження	Концентрація кетотифену, мг, враховуючи розведення	
	Зразок 1	Зразок 2
	1,12	1,11
	1,11	1,13
	1,11	1,01
	1,09	1,05
	1,07	1,04
Середнє значення,	1,10	1,09
Стандартне відхилення, s	0,020	0,033
Дисперсія, s^2	0,00040	0,00402
Відносне стандартне відхилення, %	1,82	2,83
Довірчий інтервал,	1,10 \pm 0,025	1,09 \pm 0,019
Відносна похибка середнього значення, %	2,26	2,63

Отже, відносна похибка середнього значення не перебільшує 2,7%, результати можна вважати задовільними, але, для виключення системної помилки ми провели часткову валідацію методики (вивчали внутрішньолабораторну точність). Для цього ми повторили експеримент через певний проміжок часу для Зразка №1. Результати вивчення внутрішньолабораторної точності наведено у Таблиці 5:

Таблиця 5. Оцінка внутрішньолабораторної точності методики кількісного визначення діючої речовини кетотифен у Об'єкті дослідження спектрофотометричним методом.

Зразок 1	Концентрація кетофенону, мг, враховуючи розведення	
	День 1	День 2
	1,12	1,13
	1,11	1,12
	1,11	1,05
	1,09	1,11
	1,07	1,16
Середнє значення,	1,10	1,11
Стандартне відхилення, s	0,020	0,040
Дисперсія, s^2	0,00040	0,0016
Відносне стандартне відхилення, %	1,82	3,62
Довірчий інтервал,	$1,10 \pm 0,025$	$1,11 \pm 0,050$
Відносна похибка середнього значення, %	2,25	2,50

Експериментальні дані, які були нами отримані у різні календарні дні, дозволяють зробити висновок про правильність методики (результати корелюють між собою) і її специфічність, оскільки допоміжні речовини не заважали визначенню.

Стабільність розчинів вивчали як функцію від часу. Для цього вимірювали величину абсорбції (оптичну густину A) іонного асоціату «кетотифен-БКП» через кожні 10 хвилин (Таблиця 6). Представлені експериментальні дані та статистична обробка результатів дозволяє зробити висновок, що розчини є стабільними і відповідають вимогам ДФУ [29-30]:

Таблиця 6.

Вивчення стабільності розчину іонного асоціату «кетотифен-БКП» як функція часу, концентрація діючої речовини 1 мг/100 мл.

								Середнє	RSD,%	Довірчий інтервал	Відносна похибка середнього значення	Дисперсія
t, хв.	0	10	20	30	40	50	60					
Оптична густина А	0,631	0,633	0,633	0,635	0,635	0,635	0,636	0,634	0,273	0,634 ± 0,00160	0,253	3,0·10 ⁻⁶

3.4. Кількісне визначення кетотифену у досліджуваних зразках ацидиметрією з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометричним методом.

У статтях ДФУ України та Європейської фармакопеї представлена методика кількісного визначення кетотифену у субстанції (Додаток 1 та Додаток 2) методом ацидиметрії з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометрією. Ми провели об'ємний аналіз лікарських форм так, як наведено у нормативних документах, але, з нашої точки зору, результати, які представлені у Таблиці 7, задовільними назвати не можна, оскільки відносне стандартне відхилення для Зразка 1 перебільшує 7,9%, для Зразка 2 перебільшує 14%. Ми пояснюємо це тим, що у даному випадку, методику не можна вважати специфічною і, вірогідно, на кількісний результат впливає утворення інших іонних асоціатів БКП із допоміжними речовинами. Ми припускаємо наявність і інших помилок (неправильна концентрація титранту, неправильне визначення точки еквівалентності тощо), тому ацидиметричне титрування для визначення кетотифену у ЛЗ не рекомендуємо:

Таблиця 7. Результати кількісного ацидиметричного визначення діючої речовини кетотифен у Об'єктах дослідження.

Кількісний вміст знайденої діючої речовини кетотифен, мг (враховуючи розведення)		
	Зразок 1	Зразок 2
	0,98	1,22
	0,95	1,26
	0,96	0,98
	0,94	0,94
	1,13	0,97
Середнє значення, \bar{x}	0,99	1,07
Стандартне відхилення, s	0,078	0,15
Дисперсія, s^2	0,0061	0,022
Відносне стандартне відхилення, %	7,92	14,23
Довірчий інтервал	$0,99 \pm 0,098$	$1,07 \pm 0,19$
Відносна похибка середнього значення, %	9,83	17,68

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано фізико-хімічні, фармакологічні властивості кетотифену у лікарських засобах, механізм діючої речовини кетотифен та метаболізм;
2. Проаналізовано методики ідентифікації та кількісного визначення кетотифену у лікарських засобах;
3. Розроблена методика кількісного спектрофотометричного визначення кетотифену у таблетках, проведена її апробація та виконана часткова валідація;
4. Проведено кількісне визначення кетотифену у лікарських засобах ацидиметрією з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометричним способом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2973/gistamin>.
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2818/antigistaminni-preparati>.
3. <https://uk.wikipedia.org/Кетотифен>.
4. Klooker, TK; Braak, B; Koopman, KE; Welting, O; Wouters, MM; VanDerHeide, S; Schemann, M; Bischoff, SC та ін. (2010). The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improve sintestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gut. **59** (9): 1213—21. [doi:10.1136/gut.2010.213108](https://doi.org/10.1136/gut.2010.213108).
5. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
6. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу:<https://compendium.com.ua/>
7. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, ГремГендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак К,юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
8. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
9. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.

10. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
11. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
12. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
13. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
14. Монайкіна Ю. В. Застосування сульфоталеїнових барвників у спектрофотометричному аналізі лікарських засобів: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.02 / Монайкіна Юлія Віталіївна. – Запоріжжя, 2011. – 177 с.
15. Onal A. Spectrophotometric determination of dopaminergic drugs used for parkinson's disease, cabergoline and ropinirole, in pharmaceutical preparations / A. Onal, S. Caglar // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 629–631.
16. Mostafa S. Spectrophotometric determination of enrofloxacin and pefloxacin through ion-pair complex formation / S. Mostafa, M. El-Sadek, E. A. Alla // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Vol. 28, № 1. – P. 173–180.
17. Basavaiah K. Spectrophotometric determination of pefloxacin mesylate in pharmaceuticals / K. Basavaiah, H. C. Prameela, B. C. Somashekar // Acta Pharm. – 2007. – Vol. 57, № 2. – P. 221–230.
18. Spectrophotometric determination of gatifloxacin in pure form and in

- pharmaceutical formulation / A. S. Amin, A. A. El-FetouhGouda, R. El-Sheikh, F. Zahran // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2007. – Vol. 67, № 5. – P. 1306–1312.
19. Determination of some histamine H1-receptor antagonists in dosage forms / A. A. Gazy, H. Mahgoub, F. A. El-Yazbi [etal.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 30, № 3. – P. 859–867.
20. Extractive spectrophotometric determination of antiallergic drugs in pharmaceutical formulation using bromopyrogallolred and bromothymol blue / K. C. Ramesh, B. G. Gowda, M. B. Melwanki [etal.] // *Anal. Sci.* – 2001. – Vol. 17, № 9. – P. 1101–1103.
21. Abdel-Gawad F. M. Spectrophotometric determination of some pharmaceutical piperazine derivative through charge-transfer and ion-pair complexation reactions / F. M. Abdel-Gawad // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1997. – Vol. 15, № 11. – P. 1679–1685.
22. Жук Ю. М. Спектрофотометричне визначення сальбутамолу за реакцією з бромкрезоловим зеленим / Ю. М. Жук // *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. статей.* – Запоріжжя, 2011. – Вип. XXIV. – № 2. – С. 90–92.
23. Мирошниченко Ю. О. Розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу кетотифену: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.02 / Мирошниченко Юлія Олександрівна. – Харків, 2014. – 168 с.
24. Фотометричне визначення кетотифену / В. В. Болотов, Ю. О. Мирошниченко, Е. Ю. Ахмедов, Л. Ю. Кліменко // *Вісн. фармації.* – 2011. – № 3 (67). – С. 50 – 53.
25. Mchedlov-Petrossyan, N.O., Kukhtik, V.I., Bezugliy, V.D. (2003). Dissociation, tautomerism and electroreduction of xanthene and sulfonephthalein dyes in N,N-dimethylformamide and other solvents. *J. Phys. Org. Chem.*, 16, 380–397. <https://doi.org/10.1002/poc.654>

<https://soda.kiev.ua/p598981856-bromkrezolovyj-purpurnyj-indikator.html>.

26. Загородній С. Л. Quantitative determination of ketotifenin drug dosage forms by spectrophotometric method / С. Л. Загородній, С. О. Васюк, Ю.В. Монойкіна // I APBC. – 2015. - № 4 (2). – С. 373-377.
27. Практикум з аналітичної хімії. Навч. Посіб. Для студ. вищ. навч. закл. / В.В.Болотов, Ю.В.Сич, О.М.Свєчнікова та ін.; За аг. Ред.. В.В.Болотова. - Х: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки.2003.- 240с.
28. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
29. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
30. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

ДОДАТКИ

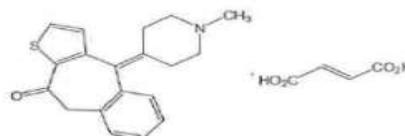
Додаток 1. Витяг зДФУ.

Кетотифену гідрофумарат

КЕТОТИФЕНУ ГІДРОФУМАРАТ

Ketotifeni hydrogenofumaras

KETOTIFEN HYDROGEN FUMARATE


 $C_{23}H_{23}NO_5S$
 [34580-14-8]

М.м. 425.5

4-(1-Метилпiperидин-4-ілден)-4,9-дигідро-10H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]тіофен-10-он гідроген (E)-бутендіоат.

Вміст: не менше 98.5 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Дрібний кристалічний порошок білого або коричнево-жовтого кольору.

Розчинність. Помірно розчинний у воді *P*, мало розчинний у метанолі *P*, дуже мало розчинний в ацетонітрилі *P*.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

A. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: еталонному спектру ДФУ кетотифену гідрофумарату.

B. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. 40 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння. 11 мг ФСЗ фумарової кислоти розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

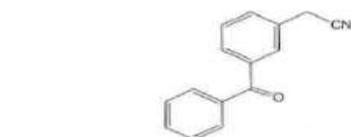
Тонкий шар: целюлоза для хроматографії F_{254} *P*.

Рухома фаза: вода *P* - мурашина кислота безводна *P* - діізопропіловий ефір *P* (3:7:90).

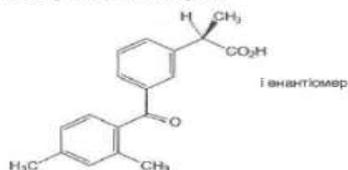
Об'єм проб: 5 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 4/5 довжини пластинки.

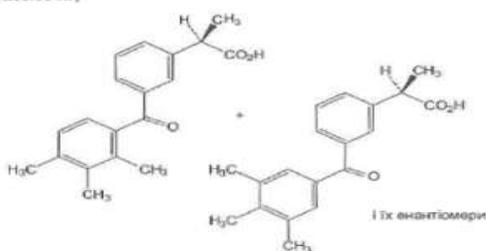
Висушування: у потоці теплого повітря.



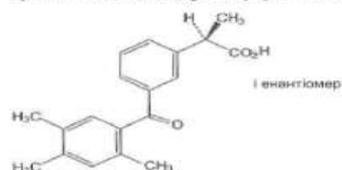
I. (3-бензоілфеніл)етаннітрил;



J. (2*RS*)-2-[3-(2,4-диметилбензоіл)феніл]пропанова кислота;



K. суміш (2*RS*)-2-[3-(2,3,4-триметилбензоіл)феніл]пропанової кислоти та (2*RS*)-2-[3-(3,4,5-триметилбензоіл)феніл]пропанової кислоти;



L. (2*RS*)-2-[3-(2,4,5-триметилбензоіл)феніл]пропанова кислота.

Кетотифену гідрофумарат

Виявлення: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Пластинку злегка обприскують розчином 5 г/л калію перманганату Р у розчині 1.4 % (об/об) сірчаної кислоти Р. Переглядають при денному світлі на просвіт.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися пляма, відповідна фумаровій кислоті, на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням та інтенсивністю.

ВИПРОБУВАННЯ

Прозорість розчину (2.2.1). 0.2 г субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон Y_4 , BY_4 або B_4 .

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 30.0 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу Р і води Р і доводять об'єм розчину тією самою сумішню розчинників до 100.0 мл.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішню рівних об'ємів метанолу Р і води Р до об'єму 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів метанолу Р і води Р до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (б). Вміст віалі ФСЗ кетотифену домішки G розчиняють в 1.0 мл розчину, приготованого таким чином: 1.0 мл випробовуваного розчину змішують із 9.0 мл суміші рівних об'ємів метанолу Р і води Р. Розчин готують у захищеному від світла місці.

Розчин порівняння (с). До 1.0 мл розчину порівняння (б) додають 14.0 мл суміші рівних об'ємів метанолу Р і води Р. Розчин готують у захищеному від світла місці.

Колонка:

- розмір: 0.15 м × 4.0 мм,
- нерухома фаза: силікагель для хроматографії, октадецилсилільний Р (3 мкм),
- температура: 40 °С.

Рухома фаза:

- рухома фаза А: суміш: 175 мкл триетиламіну Р і 500 мл води Р,
- рухома фаза В: суміш: 175 мкл триетиламіну Р і 500 мл метанолу Р.

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 12	40	60
12 - 20	40 → 10	60 → 90
20 - 25	10	90

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 297 нм.

Інжекції: 20 мкл.

Відносні утримування до кетотифену (час утримування кетотифену становить близько 10 хв): домішки D — близько 0.3; домішки C — близько 0.6; домішки G — близько 0.9; домішки E — близько 1.2; домішки F — близько 1.4; домішки B — близько 1.7; домішки A — близько 2.1.

Придатність хроматографічної системи:

- ступінь розділення: не менше 1.5 між піками домішки G і кетотифену на хроматограмі розчину порівняння (b),
- відношення сигнал/шум: не менше 70 для піка домішки G на хроматограмі розчину порівняння (c).

Нормування:

- поправковий коефіцієнт: для розрахунку вмісту множать площу піка домішки G на 1.4,
- домішки A, B, C, D, E, F, G: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %),
- неспецифіковані домішки: площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.10 %),
- сума домішок: сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %),
- не враховують: піки, площа яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.05 %).

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 4 год.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.350 г субстанції розчиняють у суміші 30 мл оцтової кислоти безводної Р і 30 мл оцтового ангідриду Р і титрують 0.1 М розчином хлорної кислоти потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину хлорної кислоти відповідає 42.55 мг $C_{23}H_{23}NO_5S$.

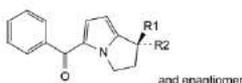
ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: A, B, C, D, E, F, G.

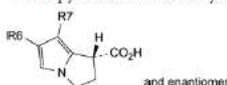
Додаток 2. Витяг з Європейської фармакопеї.

Ketotifen hydrogen fumarate

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0



- A. R1 = H, R2 = OH: (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol,
 B. R1 + R2 = O: 5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-one,
 D. R1 = CO₂H, R2 = OCH₃: (1*RS*)-5-benzoyl-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxylic acid,
 E. R1 = H, R2 = CO-NH-C(CH₂OH)₂: (1*RS*)-5-benzoyl-*N*-[2-hydroxy-1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxamide,
 G. R1 = CO₂CH₃, R2 = OH: methyl (1*RS*)-5-benzoyl-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxylate,
 H. R1 = H, R2 = CO₂CH₃: methyl (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxylate,
 I. R1 = R2 = H: phenyl(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)methanone,
 J. R1 = H, R2 = CO₂C₂H₅: ethyl (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxylate,

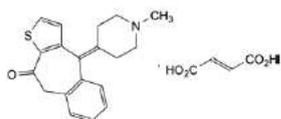


- C. R6 = CO-C₆H₅, R7 = H: (1*RS*)-6-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxylic acid,
 F. R6 = H, R7 = CO-C₆H₅: (1*RS*)-7-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-carboxylic acid.

07/2010:1592

KETOTIFEN HYDROGEN FUMARATE

Ketotifeni hydrogenofumaras



C₂₃H₂₈N₂O₅
 [34580-14-8]

M_r 425,5

DEFINITION

4-(1-Methylpiperidin-4-ylidene)-4,9-dihydro-10*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-10-one hydrogen (*E*)-butenedioate.

Content: 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or brownish-yellow, fine, crystalline powder.

Solubility: sparingly soluble in water, slightly soluble in methanol, very slightly soluble in acetonitrile.

IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: Ph. Eur. reference spectrum of ketotifen hydrogen fumarate.

B. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Dissolve 40 mg of the substance to be examined in methanol R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Reference solution. Dissolve 11 mg of fumaric acid CRS in methanol R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Plate: cellulose for chromatography F₂₅₄ R as the coating substance.

Mobile phase: water R, anhydrous formic acid R, di-isopropyl ether R (3:7:90 V/V/V).

Application: 5 µL.

Development: over 4/5 of the plate.

Drying: in a current of warm air.

Detection: examine in ultraviolet light at 254 nm. Spray lightly with a 5 g/L solution of potassium permanganate R in a 1.4 per cent V/V solution of sulfuric acid R. Examine in daylight by transparency.

Results: the spot due to fumaric acid in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and intensity to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

TESTS

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y₄, BY₄ or B₄ (2.2.2, Method II).

Dissolve 0.2 g in methanol R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 30.0 mg of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of methanol R and water R and dilute to 100.0 mL with the same mixture of solvents.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of the test solution to 50.0 mL with a mixture of equal volumes of methanol R and water R. Dilute 1.0 mL to 10.0 mL with a mixture of equal volumes of methanol R and water R.

Reference solution (b). Dissolve the contents of a vial of ketotifen impurity G CRS in 1.0 mL of a solution prepared as follows: mix 1.0 mL of the test solution with 9.0 mL of a mixture of equal volumes of methanol R and water R. Protect the solution from light.

Reference solution (c). To 1.0 mL of reference solution (b), add 14.0 mL with a mixture of equal volumes of methanol R and water R. Protect the solution from light.

Column:

- size: l = 0.15 m, Ø = 4.0 mm,
- stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (3 µm),
- temperature: 40 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: mix 175 µL of triethylamine R and 500 mL of water R,
- mobile phase B: mix 175 µL of triethylamine R and 500 mL of methanol R,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 12	40	60
12 - 20	40 → 10	60 → 90
20 - 25	10	90

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 297 nm.

Injection: 20 µL.

Relative retentions with reference to ketotifen (retention time = about 10 min): impurity D = about 0.3; impurity C = about 0.6; impurity G = about 0.9; impurity E = about 1.2; impurity F = about 1.4; impurity B = about 1.7; impurity A = about 2.1.

System suitability:

- resolution: minimum of 1.5 between the peaks due to impurity G and ketotifen in the chromatogram obtained with reference solution (b);

- *signal-to-noise ratio*: minimum 70 for the peak due to impurity G in the chromatogram obtained with reference solution (c).

Limits:

- *correction factor*: for the calculation of contents, multiply the area of the corresponding peak by the following correction factor: impurity G = 1.4;
- *impurities A, B, C, D, E, F, G*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);
- *unspecified impurities*: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.10 per cent);
- *total*: not more than 2.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.5 per cent);
- *disregard limit*: 0.25 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 4 h.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

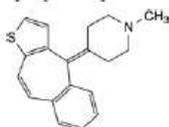
ASSAY

Dissolve 0.350 g in a mixture of 30 mL of *anhydrous acetic acid R* and 30 mL of *acetic anhydride R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

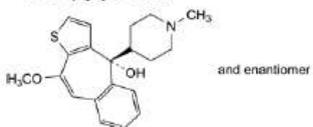
1 mL of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 42.55 mg of $C_{23}H_{23}NO_5S$.

IMPURITIES

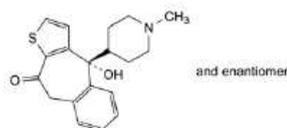
Specified impurities: A, B, C, D, E, F, G.



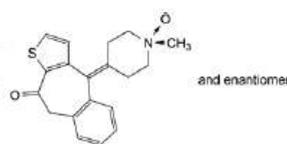
A. 4-(4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-ylidene)-1-methylpiperidine,



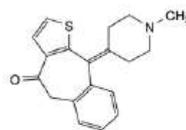
B. (4*RS*)-10-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-ol,



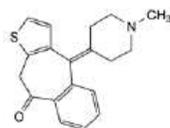
C. (4*RS*)-4-hydroxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-4,9-dihydro-10*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-10-one,



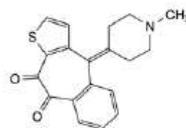
D. 4-[(*aRaS*)-1-methylpiperidin-4-ylidene]-4,9-dihydro-10*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-10-one *N*-oxide (ketotifen *N*-oxide),



E. 10-(1-methylpiperidin-4-ylidene)-5,10-dihydro-4*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-one,



F. 4-(1-methylpiperidin-4-ylidene)-4,10-dihydro-9*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-9-one,



G. 4-(1-methylpiperidin-4-ylidene)-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-9,10-dione.

Анотація (Summary)

Introduction. Ketotifen is a first-generation H1 receptor antagonist, belongs to anti-asthmatic drugs with high bioavailability. The drug is prescribed only for systemic long-term therapy, overdose leads to impaired psychomotor reactions and gastrointestinal tract function, allergic manifestations.

Purpose of the study. Considering the above, control of the concentration of the API ketotifen is relevant, therefore, the purpose of our work was to develop a method for the quantitative determination of ketotifen in medicines.

Research methods. Spectrophotometry.

Results. Sulfophthalein dyes (bromocresol green, bromocresol blue, bromocresol purple, etc.) are widely used in spectrophotometric analysis for the quantitative determination of APIs in dosage forms as color reagents. Taking into account the above, and based on previously conducted experimental studies, we developed and tested a quantitative spectrophotometric determination of ketotifen with bromocresol purple. Ketotifen FSZ was used to prepare solutions, the objects of the study were solid dosage forms (the mass of the API is 1 mg in each tablet). Spectrophotometric determination method: 2 ml of sulfophthalein dye (BKP) was added to 1 ml of the test solution, acetone was used as a solvent. The optical density was mixed, settled and measured on a spectrophotometer at a wavelength of 400 nm. The concentration of the API ketotifen in the samples was determined by the calibration graph method.

Conclusions. A method for quantitative spectrophotometric determination of the active ingredient ketotifen in tablets has been developed and tested; the results correlate with the concentrations of the active ingredient specified by the manufacturer in the instructions for medical use.