

ЗАСТОСУВАННЯ УФ-СПЕКТРОСКОПІЇ ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОПРОФЕНУ У ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТАХ

*Г. Ю. Тесляр¹, провідний фахівець,
І. Я. Коцюмбас¹, д-р вет. наук, професор, академік НААН,
М. В. Юркевич¹, мол. наук. співроб.,
М. Б. Смейко¹, Н. Г. Рогуля¹, старші лаборанти з в/о,
М. Я. Смолінська¹, канд. хім. наук
В. С. Знак², хімік I категорії відділу контролю якості,*

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

²Публічне акціонерне товариство «Галичфарм»
вул. Опришківська, 6/8, м. Львів, 79024, Україна

У статті представлені результати кількісного визначення кетопрофену у ветеринарних препаратах розчинах для ін'єкцій "Кетоніл", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100" та "Кетолاین". Аналіз виконували спектрофотометричним методом за власним світлопоглинанням кетопрофену в УФ-ділянці спектру з використанням розчинників: дихлорметану, 50 % водного розчину етанолу та 0,1М розчину натрій гідроксиду. Встановлено, що всі три використані розчинники придатні для визначення кетопрофену у випробуваних препаратах, при цьому експреснішою та дешевішою є методика з використанням натрій гідроксиду. Розроблені та запропоновані методики кількісного визначення кетопрофену у ветеринарних препаратах характеризуються задовільними метрологічними характеристиками, а результати, отримані з їх допомогою, узгоджуються з результатами, отриманими фармакопейним методом ВЕРХ.

Ключові слова: КЕТОПРОФЕН, СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ, ВЕТЕРИНАРНІ ПРЕПАРАТИ.

Нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗ) – група ефективних лікарських препаратів (ЛП), що виявляють жаропонижувачу, протизапальну та знеболювачу дію. В основному, НСПЗ застосовуються у медицині людей та ветеринарії при гострих і хронічних захворюваннях, що супроводжуються запальним процесом і болем. Список сучасних нестероїдних протизапальних препаратів, що на сьогодні знаходяться в арсеналі лікарів, доволі широкий. Класифікують їх залежно від хімічної структури і рівня активності. Розрізняють також різні форми випуску НСПЗ: таблетки, капсули, мазі, гелі, свічки, розчини для ін'єкцій тощо [1].

Лікарська речовина (ЛР) кетопрофен – 2-(3-бензоїлфеніл)пропанову кислоту входить до складу багатьох однокомпонентних та комбінованих лікарських та ветеринарних НСПЗ [1, 2].

У періодичній науковій літературі для визначення кетопрофену пропонують метод УФ-спектрофотометрії за власним поглинанням [3], диференціальної спектрофотометрії за першою та другою похідними [4]. Описані методики спектрофотометричного визначення з використанням сольобілізуючих реагентів – *o*-хлоранілу [5], натрієвої солі аспірину [6] тощо. Розроблена методика кінетичного спектрофотометричного визначення кетопрофену з використанням 3-метил-2-бензотіазолінон гідразону та Церію (IV) [7]. Відомі методики екстракційно-фотометричного визначення кетопрофену, за присутності інших ЛР, з ціановим

барвником ДІДК [8]. Люмінесцентним методом визначають кетопрофен за свіченням його комплексів з рідкісноземельними металами – Тербієм (III) [9] та Європієм (III) [10]. Також відомо про застосування методів потенціометричного титрування з використанням модифікованих електродів [11], високоефективної рідинної (ВЕРХ) [12–16] та тонкошарової хроматографії [16].

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України, 2-е видання (ДФУ 2.0), Європейської Фармакопеї (ЕР), Британської Фармакопеї (ВР) та Фармакопеї США (USP) кількісне визначення основної речовини у субстанції кетопрофену, розчиненого у 50% розчині етанолу, виконують методом потенціометричного титрування 0,1М водним розчином натрій гідроксиду [17-20]. Застосовувати цю методику для визначення кетопрофену у ЛП неможливо, оскільки до їх складу поряд з кетопрофеном входять ще й допоміжні речовини, які реагуватимуть з титрантом, а отже впливатимуть на результат аналізу.

Кетопрофен у складі простих та комбінованих ЛП, згідно з ЕР, ВР та USP, визначають методом ВЕРХ [18-20] або спектрофотометричним методом [19].

Метою нашої роботи було встановлення умов кількісного визначення кетопрофену у простих ветеринарних НСПЗ методом УФ-спектрофотометрії за власним поглинанням та розробка альтернативних методик із задовільними метрологічними характеристиками.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були ветеринарні препарати – розчини для ін'єкцій "Кетоніл" ("Ветсинтез", Україна), "Ketosol-100" ("Interchemie werken" De Adelaar, Естонія), "Comforion Vet 100" ("Orion Pharma", Фінляндія), "Кетолайн" ("O.L.KAR-АгроЗooВетСервіс", Україна), що містять у своєму складі 10% кетопрофену та інші АФІ та допоміжні речовини: аргінін, бензиловий спирт, лимонна кислота, натрій гідроксид та вода для ін'єкцій.

У роботі була використана субстанція кетопрофену серії 14032803 фірми "Zhejiang Jiuzhou pharmaceutical CO., Ltd.", Китай, вміст діючої речовини 99,6%. Усі використані розчинники та реактиви – виробництва "Sigma-Aldrich", кваліфікації не нижче "A.C.S".

Спектрофотометричні вимірювання проводили на скануючому спектрофотометрі CARY.WIN – UV-VIS-50 (Varian, США) у кварцових кюветах з товщиною поглинаючого шару $l = 1$ см.

В роботі використовували посуд лабораторний мірний класу А ("Simax", Чехія), електронну вагу ("Axis", Польща), рН-метр ("Sartorius").

Методика дослідження. Готували три варіанти розчину робочого стандартного зразка (**СЗ**) субстанції кетопрофену (розчини **РСЗ**) у трьох різних розчинниках. Для цього близько по 100 мг (точної наважки) **СЗ** цієї субстанції розчиняли у трьох мірних колбах ємністю 100 мл окремо: (а) у 70 мл 0,1М розчину натрій гідроксиду, (б) у 70 мл 50% водного розчину етанолу, (в) у 70 мл дихлорметану. Кожен з цих розчинів доводили до мірної риски тим самим розчинником і ретельно перемішували. По 1 мл кожного з цих отриманих проміжних розчинів **СЗ** кетопрофену доводили до мірної риски тим самим розчинником у окремій мірній колбі ємністю 100 мл та знову ретельно перемішували. Одержані розчини робочого **СЗ** кетопрофену – **РСЗ-1**, **РСЗ-2** та **РСЗ-3** містили по 0,010 мг **СЗ** кетопрофену. Розчини використовували свіжоприготованими.

Розчин робочих досліджуваних зразків (розчини **РДЗ**) кожного з препаратів у перших двох варіантах готували, розчиняючи окремо аліквоту препарату об'ємом по 1,0 мл: (а) у 70 мл 0,1М розчину натрій гідроксиду або у 50% водному розчині етанолу у мірній колбі ємністю 100 мл, доводили до мірної риски тим самим розчинником та ретельно перемішували. По 1 мл кожного з цих отриманих розчинів доводили до мірної риски тим самим розчинником у мірних колбах ємністю 100 мл та знову ретельно перемішували. Одержували, відповідно, розчини **РДЗ-1** та **РДЗ-2**.

У третьому варіанті методики, для приготування розчину досліджуваних зразків (*РДЗ-3*) препаратів, вносили аликвоту кожного з препаратів об'ємом 1,0 мл окремо у ділильну лійку місткістю 50 мл, додавали 20 мл дихлорметану, 12 мл води, 2 мл 1М лимонної кислоти, струшували упродовж 10 хв та відстоювали для розділення фаз. Після відстоювання суміші нижню – органічну фазу, збирали у мірну колбу ємністю 100 мл. Екстракцію, порціями по 20 мл, повторювали ще двічі об'єднуючи всі органічні екстракти у мірній колбі, об'єм вмісту якої доводили до мірної риски тим самим розчинником і ретельно перемішували. 1 мл отриманого розчину доводили до мірної риски тим самим розчинником у мірній колбі ємністю 100 мл та знову ретельно перемішували.

Одержані розчини *РДЗ-1*, *РДЗ-2* та *РДЗ-3* використовували свіжоприготованими.

Інтенсивність світлопоглинання розчинів *РСЗ-1*, *РСЗ-2*, *РДЗ-1* та *РДЗ-2* вимірювали при $\lambda_1 = 260 \pm 2$ нм, а розчинів *РСЗ-3* і *РДЗ-3* – при $\lambda_2 = 254 \pm 2$ нм. Вимірювання виконували відносно компенсаційних розчинів: 0,1М розчину натрій гідроксиду, 50% водного розчину етанолу та дихлорметану, відповідно.

Вміст кетопрофену (*X*), у мг/мл, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{E_{np.} \times m_{C3} \times P_{C3}}{E_{C3} \times V_{np.}}$$

m_{C3} – маса наважки СЗ кетопрофену, використана для приготування розчину РСЗ кетопрофену, мг;

$V_{np.}$ – об'єм аликвоти препарату, що містить кетопрофен, мл;

E_{C3} – значення оптичної густини РСЗ кетопрофену;

$E_{np.}$ – значення оптичної густини РДЗ препарату;

P_{C3} – вміст чистої речовини кетопрофену у субстанції згідно зі сертифікатом якості фірми-виробника, частки одиниць.

Результати й обговорення. Нами було встановлено, що розчини кетопрофену у трьох досліджуваних розчинниках – 0,1М розчині натрій гідроксиду, 50 % водному розчині етанолу та дихлорметані характеризуються наявністю одного максимуму власного світлопоглинання в УФ-ділянці спектру при $\lambda = 250-260$ нм, залежно від розчинника. На рис.1 представлені електронні спектри світлопоглинання розчинів субстанції кетопрофену і препаратів у цих розчинниках. Для аналізу була виготовлена одна загальна модельна суміш препаратів "Кетоніл", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100", "Кетолайн", оскільки кількісний та якісний склад цих ветеринарних ЛП є однаковим. У всіх трьох випадках видно, що у присутності допоміжних речовин ЛП спектр кетопрофену не змінюється, це свідчить про те, що інші речовини, які входять до складу препаратів, не заважають кількісному визначенню кетопрофену у розчинах.

Були визначені граничні концентрації, в межах яких світлопоглинання кетопрофену у 0,1М водному розчині натрій гідроксиду, дихлорметані та 50% водному розчині етанолу підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера. З цією метою, наважки субстанції від 50 до 150 мг розчиняли у вказаних розчинниках у мірних колбах ємністю 100 мл і шляхом наступного розведення одержували серію розчинів розрахованої концентрації. З одержаних результатів вимірювання розраховували середні значення показників світлопоглинання, які були використані для визначення оптимальної наважки для аналізу.

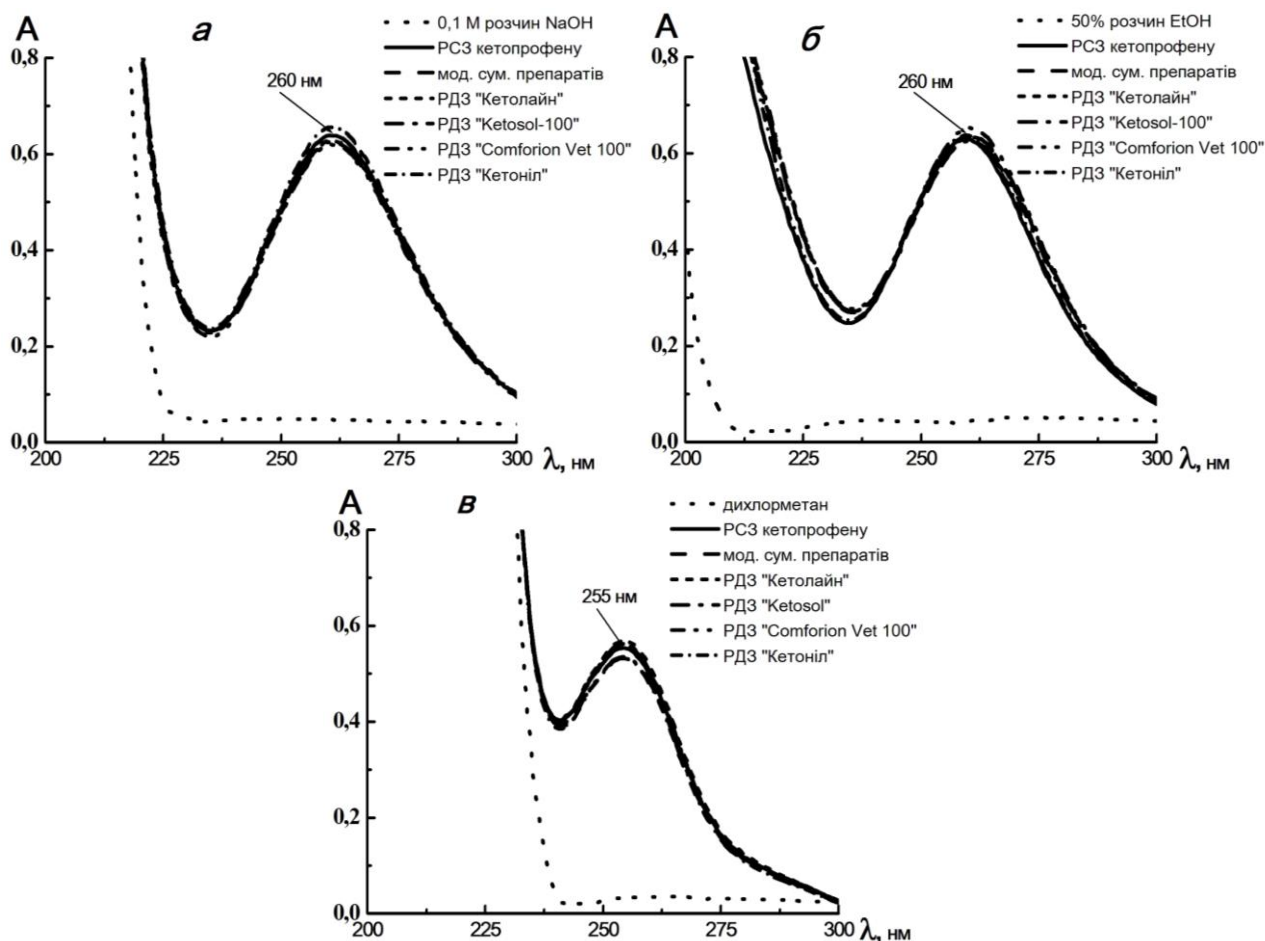


Рис. 1. Електронні спектри світлопоглинання розчинів субстанції кетопрофену, модельної суміші препаратів та серійних ветеринарних препаратів у трьох розчинниках: (а) у 0,1 М розчині натрій гідроксиду; (б) у 50% водному розчині етанолу та (в) у дихлорметані

На рис. 2 представлено графік лінійної залежності аналітичного сигналу від концентрації кетопрофену в залежності від використаного розчинника, а у табл. 1 представлено метрологічні характеристики розроблених методик. З цих даних видно, що природа розчинника практично не впливає на характер лінійної залежності. Методики характеризуються широким лінійним діапазоном та високою, як для спектрофотометрії, чутливістю.

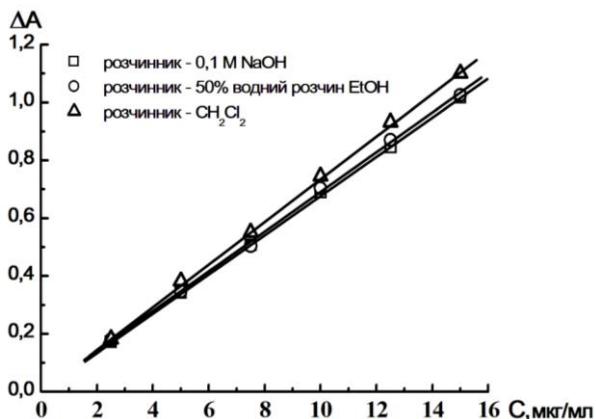


Рис. 2. Залежність величини аналітичного сигналу від концентрації кетопрофену, розчиненого у різних розчинниках

Таблиця 1

Метрологічні характеристики методики спектрофотометричного визначення кетопрофену при використанні різних розчинників [21, 22]

| Розчинники | Лінійність, мкг/мл | Рівняння графіка, С, мкг/мл | $S_{\text{мін}}$, (мкг/мл) | $S_{\text{н}}$, (мкг/мл) | R, мкг/мл |
|---------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------|
| 1. 0,1М NaOH | 0,5 – 15 | $\Delta A=0,004+0,068 \cdot C$ | 0,05 | 0,15 | 0,9998 |
| 2. 50% водний розчин EtOH | 0,5 – 15 | $\Delta A=0,004+0,069 \cdot C$ | 0,05 | 0,15 | 0,9994 |
| 3. Дихлорметан | 0,5 – 14 | $\Delta A=0,005+0,074 \cdot C$ | 0,03 | 0,09 | 0,9997 |

За результатами проведених досліджень були встановлені умови стандартних операційних процедур та опрацьовані модифікації методики визначення кетопрофену у чотирьох ін'єкційних ветеринарних препаратах серійного виробництва різних виробників з використанням трьох різних розчинників для приготування РДЗ. Результати кількісного визначення вмісту кетопрофену у досліджених ветпрепаратах розробленими методиками та фармакопейним методом ВЕРХ, як методом порівняння, а також їх статистичний аналіз наведені у таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення кетопрофену у препаратах "Кетоніл", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100", "Кетолайн"

| Назва препаратів | Результати визначення кетопрофену методом ВЕРХ [20], мг/мл | Результати визначення спектрофотометричним методом кетопрофену, розчиненого у різних розчинниках, мг/мл | | |
|---------------------|--|---|----------------------------|-------------|
| | | 0,1 М розчин NaOH | 50 % водний розчин етанолу | дихлорметан |
| "Кетоніл" | 99,9 | 99,8 | 97,9 | 101,8 |
| | 98,9 | 102,2 | 98,7 | 98,8 |
| | 101,2 | 101,8 | 100,2 | 97,8 |
| | 99,9 | 100,4 | 99,2 | 99,6 |
| | 100,2 | 100,1 | 99,8 | 101,6 |
| "Ketosol-100" | 99,4 | 101,5 | 100,4 | 101,6 |
| | 100,1 | 100,2 | 98,2 | 99,1 |
| | 100,7 | 102,2 | 97,2 | 102,5 |
| | 101,5 | 98,7 | 99,4 | 101,3 |
| | 100,6 | 99,6 | 98,4 | 99,3 |
| "Comforion Vet 100" | 101,8 | 102,9 | 99,5 | 101,3 |
| | 101,4 | 100,3 | 100,7 | 104,4 |
| | 103,1 | 103,7 | 99,1 | 102,8 |
| | 101,3 | 101,0 | 102,5 | 102,1 |
| | 100,7 | 100,9 | 101,6 | 101,1 |
| "Кетолайн" | 100,3 | 103,9 | 103,6 | 104,0 |
| | 102,1 | 101,1 | 104,4 | 101,7 |
| | 101,7 | 98,9 | 102,1 | 104,3 |
| | 102,0 | 102,3 | 101,4 | 103,2 |
| | 103,0 | 99,7 | 102,3 | 102,4 |

Наведені у табл. 3 значення свідчать про те, що метрологічні характеристики усіх методик є співмірними, а відносна похибка визначення кетопрофену спектрофотометричним методом у досліджених препаратах, РДЗ яких готували з використанням трьох різних розчинників, не перевищує 2,5 %.

**Результати статистичної обробки визначення вмісту кетопрофену
у препаратах різних виробників із застосуванням УФ-спектроскопії**

| Назва препаратів | Методики | Метрологічні характеристики | | | | | | F-критерій, 6,39 [21, 22] | t-критерій, 3,36 [21, 22] |
|---------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------|---------------|-----------------|--------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | \bar{x} , мг/мл | S^2 | $S_{\bar{x}}$ | $\Delta\bar{x}$ | RSD , % | ε , % | | |
| "Кетоніл" | 0,1 М NaOH | 100,9 | 1,15 | 0,48 | 1,3 | 1,06 | 1,29 | 1,72 | 0,50 |
| | 50% C ₂ H ₅ OH | 99,2 | 0,83 | 0,406 | 1,1 | 0,92 | 1,14 | 1,24 | 0,18 |
| | CH ₂ Cl ₂ | 99,9 | 3,05 | 0,781 | 2,2 | 1,75 | 2,17 | 4,55 | 1,39 |
| | ВЕРХ | 100,0 | 0,67 | 0,367 | 1,0 | 0,82 | 1,02 | — | — |
| "Comforion Vet 100" | 0,1 М NaOH | 101,8 | 2,13 | 0,653 | 1,8 | 1,43 | 1,77 | 3,55 | 1,08 |
| | 50% C ₂ H ₅ OH | 100,7 | 2,01 | 0,635 | 1,8 | 1,41 | 1,79 | 3,35 | 1,11 |
| | CH ₂ Cl ₂ | 102,3 | 1,79 | 0,600 | 1,7 | 1,31 | 1,7 | 2,98 | 1,01 |
| | ВЕРХ | 101,6 | 0,60 | 0,346 | 1,0 | 0,76 | 0,94 | — | — |
| "Ketosol-100" | 0,1 М NaOH | 100,4 | 2,01 | 0,633 | 1,8 | 1,41 | 1,75 | 3,30 | 1,11 |
| | 50% C ₂ H ₅ OH | 98,7 | 1,49 | 0,547 | 1,5 | 1,24 | 1,54 | 2,44 | 0,77 |
| | CH ₂ Cl ₂ | 100,8 | 2,23 | 0,668 | 1,9 | 1,48 | 1,84 | 3,66 | 1,19 |
| | ВЕРХ | 100,5 | 0,61 | 0,348 | 1,0 | 0,78 | 0,96 | — | — |
| "Кетолайн" | 0,1 М NaOH | 101,2 | 4,01 | 0,896 | 2,5 | 1,98 | 2,47 | 4,36 | 1,31 |
| | 50% C ₂ H ₅ OH | 102,8 | 1,48 | 0,543 | 1,5 | 1,18 | 1,47 | 1,61 | 0,43 |
| | CH ₂ Cl ₂ | 103,1 | 1,18 | 0,485 | 1,4 | 1,05 | 1,3 | 1,28 | 0,31 |
| | ВЕРХ | 101,8 | 0,92 | 0,429 | 1,2 | 0,94 | 1,17 | — | — |

Порівняння результатів кількісного визначення кетопрофену у серійних ветпрепаратах різних виробників, одержаних з допомогою розробленої спектрофотометричної методики (у трьох модифікаціях), з результатами, отриманими фармакопейним методом (метод ВЕРХ), за критерієм Фішера (F-критерій) та Стьюдента (t-критерій) показало, що дані повністю узгоджуються між собою. Обчислені значення критеріїв є меншими за теоретичні для умов експериментів (F=6,39, t=3,36), тому запропоновані нами три модифікації методики УФ-спектрофотометричного визначення кетопрофену за власним поглинанням і можуть бути використані для аналітичного контролю ветеринарних препаратів на вміст цієї ЛР.

В И С Н О В К И

1. Проаналізовано УФ-спектри розчинів кетопрофену у трьох розчинниках: дихлорметані, 50 % водному розчині етанолу та 0,1 М водному розчині натрій гідроксиду.

2. Виявлено, що для приготування розчинів робочих стандартних зразків кетопрофену та розчинів робочих досліджуваних зразків ветеринарних препаратів при кількісному визначенні кетопрофену прямим спектрофотометруванням практично однаково придатні три випробувані розчинники, на підставі чого розроблено 3 модифікації методики визначення цієї ЛР за власним світлопоглинанням у цих трьох розчинниках.

3. Обчислено вміст та проведено статистичний аналіз результатів визначення кетопрофену у серійних ін'єкційних ветеринарних препаратах "Кетоніл", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100", "Кетолайн" методом ВЕРХ та трьома модифікаціями розробленої спектрофотометричної методики.

4. Визначений вміст кетопрофену у досліджуваних ветеринарних препаратах свідчить про те, що всі препарати відповідають вимогам НД виробника, а непевність методики визначення не перевищує 2,5 %, при допустимих межах відхилення вмісту діючої речовини $\pm 5\%$.

5. Порівняння стандартних операційних процедур трьох модифікацій розробленої

спектрофотометричної методики дає підстави стверджувати, що оскільки при використанні дихлорметану виникає необхідність проводити екстрагування кетопрофену з препарату, то за експресністю та токсичністю екстрагента цей варіант методики відчутно поступається двом іншим. В той же час, при співмірних метрологічних характеристиках, використання 0,1 М розчину натрій гідроксиду, як розчинника, є більш вигідним економічно, ніж використання 50% водного розчину етанолу та дихлорметану. Таким чином, саме методика прямого спектрофотометричного визначення кетопрофену у ін'єкційних ветеринарних препаратах "Кетоніл", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100", "Кетолайн" може бути рекомендована, як альтернативна, для кількісного визначення кетопрофену у ветеринарних препаратах.

Перспективи досліджень. Будуть проведені дослідження з визначення вмісту кетопрофену у комбінованих ветеринарних препаратах.

USE OF UV-SPECTROPHOTOMETRY FOR KETOPROFEN ASSAY IN VETERINARY MEDICAL PRODUCTS

*H. Yu. Teslyar¹, I. Ya. Kotsyumbas¹, M. V. Yurkevych¹, M. B. Smeyko¹, N. H. Rohulya¹,
M. Ya. Smolinska¹, V. S. Znak²*

¹State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

²Public Joint Stock Company «Halychpharm»
6/8, Opryshkivska str., Lviv, 79024, Ukraine

S U M M A R Y

The results of quantitative determination of ketoprofen in veterinary preparations solutions for injection "Ketonil", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100" and "Ketoline" are presented in the article. The analysis was performed by spectrophotometric method using ketoprofen's own light absorption of in the UV region of the spectrum using the following solvents: dichloromethane, 50% aqueous ethanol solution and 0.1 M sodium hydroxide solution. It has been established that all three solvents used for the determination of ketoprofen in the test formulations are suitable, with a more expressive and cheaper technique using sodium hydroxide. The developed and proposed methods of quantitative determination of ketoprofen in veterinary preparations have satisfactory validation parameters; and the obtained results are consistent with the results obtained by the pharmacopeial HPLC-method.

Keywords: KETOPROFEN, SPECTROPHOTOMETRY, VETERINARY MEDICAL PRODUCTS.

ПРИМЕНЕНИЕ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЕТОПРОФЕНА В ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТАХ

*Г. Е. Тесляр¹, И. Я. Коцюмбас¹, М. В. Юркевич¹, М. Б. Смейко¹, Н. Г. Рогуля¹,
М.Я. Смолинская¹, В. С. Знак²*

¹Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных
препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

²Публичное акционерное общество «Галичфарм»
ул. Опришковская, 6/8, г. Львов, 79024, Украина

АННОТАЦІЯ

В статье представлены результаты количественного определения кетопрофена в ветеринарных препаратах "Кетонил", "Ketosol-100", "Comforion Vet 100" и "Кетолайн". Анализ выполняли спектрофотометрическим методом по собственному светопоглощению кетопрофена в УФ-области спектра с использованием растворителей: дихлорметана, 50% водного раствора этанола и 0,1М раствора гидроксида натрия. Установлено, что все три использованные растворители пригодны для определения кетопрофена у испытуемых препаратах, при этом более экспрессной и менее затратной является методика с использованием 0,1М раствора гидроксида натрия. Разработанные и предложенные методики количественного определения кетопрофена в ветеринарных препаратах характеризуются удовлетворительными метрологическими характеристиками, а результаты, полученные с их помощью, согласуются с результатами, полученными фармакопейным методом ВЭЖХ.

Ключевые слова: КЕТОПРОФЕН, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фармакология / под ред. Р.Н. Аляутдина. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2005. – 592 с.
2. Фармацевтична хімія; підручник для студ. вищ. фармац.навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акред. Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. проф. Безуглого П.О. – Вінниця: Нова Книга. – 2011. – 560 с.
3. *Pandey Sh.* A novel spectroscopic method for the estimation of ketoprofen in tablet dosage form using hydrotropic solubilization phenomenon. / Sh. Pandey, R.K. Maheshwari // *World Applied Sciences Journal* – 2008. – Vol. 11 (12). – P. 1524-1527.
4. *El-Saharty Y. S.* Simultaneous determination of hyoscyne butylbromide and ketoprofen in pharmaceutical preparations by spectrophotometric and liquid chromatographic methods / El-Saharty Y.S, Metwally F.H., Refaat M., El-Khateeb S.Z. // *Journal of AOAC International* – 2007. – Vol. 90 (1). – P. 102-112.
5. *Kormosh Z.* Spectrophotometric determination of ketoprofen and its application in pharmaceutical analysis / Z. Kormosh, I. Hunka, Y. Basel. // *Acta Poloniae Pharmaceutica* – 2009. – Vol. 66 (1). – P. 3-9.
6. *Maheshwari R. K.* Quantitative determination of ketoprofen bulk drug using sodium salt of aspirin as hydrotropic solubilizing agent / R.K. Maheshwari, M. Singh // *Asian Journal of Chemistry* – 2008. – Vol. 20 (6). – P. 4922-4924.
7. *El-Brashy A.* Kinetic Spectrophotometric Method for The Determination of Ketoprofen in Pharmaceuticals and Biological Fluids International / A. El-Brashy, M. Eid, W. Talaat // *Journal of Biomedical Science* – 2006. – Vol. 2 (4). – P. 406-413.
8. Патент № 34776 України. Спосіб екстракційно-фотометричного визначення кетопрофену / Ж. О. Кормош, І. П. Гунька // Заявник та патентовласник Волинський державний університет імені Л. Українки. – Заявлено 04.03.2008. Опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16.
9. *Salma M.* Terbium sensitized luminescence for the determination of ketoprofen in pharmaceutical formulations / M. Salma, Z. Al-Kindy, Z. Al-Harasi, O. Suliman, A. Al-Hamadi, A. Pillay. // *Journal of Fluorescence* – 2008. – Vol. 19 (2). – P. 249-255.
10. *Kaczmarek M.* Chemi luminescence determination of ibuprofen and ketoprofen using the Fenton system in the presence of europium (III) ions / M. Kaczmarek, S. Lis. // *Analytical Methods* – 2012. – Vol. 4 (7). – P. 1964-1967.

11. *Kormosh Z.* Potentiometric determination of ketoprofen and piroxicam at a new PVC electrode based on ion associates of rhodamine 6G / Z. Kormosh, I. Hunka, Y. Basel, O. Matviychuk // *Materials Science and Engineering* – 2010. – Vol. 0 (7). – P. 997-1002.
12. *Tsvetkova B.* HPLC Determination of ketoprofen in tablet dosage forms / B. Tsvetkova, L. Peikova // *Trakia Journal of Sciences* – 2013. – Vol. 11 (1). – P. 55-59.
13. *Satyanarayana M. V.* Simultaneous determination of thiocolchicoside and ketoprofen in bulk and pharmaceutical formulations by validated stability indicating RP-HPLC method / M.V. Satyanarayana, T.N.V.S.S. Satyadev, M. Nageswara Rao, V. Anuradha // *American Journal of Pharm Tech Research* – 2014. – Vol. 4(3). – P. 181-192.
14. *Shaalán R. A.* Simultaneous determination of hyoscine, ketoprofen and ibuprofen in pharmaceutical formulations by HPLC-DAD / R.A. Shaalan, R.S. Haggag, S.F. Belal, M. Agami // *Journal of Applied Pharmaceutical Science* – 2013. – Vol. 3 (07). – P. 38-47.
15. *Maslarska V.* Stability indicating HPLC method for simultaneous determination of ketoprofen and methylparaben in gels / V. Maslarska // *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* – 2014. – Vol. 3 (2). – P. 571-576.
16. *Mohammad A.* Identification of ketoprofen in drug formulation and spiked urine samples by micellar Thin Layer Chromatography and its quantitative estimation by High Performance Liquid Chromatography / A. Mohammad, S. Sharma, S. Bhawani // *International Journal of PharmTech Research*. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 89-96.
17. *Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* 2-е вид., т.2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2014. – с. 354.
18. *European Pharmacopoeia (Eur. Ph.).* 8-th Ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016.
19. *The British Pharmacopoeia (BP), Intern. Ed.* London: H.M. Stationary Office, 2013.
20. *United States Pharmacopoeia, USP 40-NF35 Convention Inc.,* Rockville, : The United States Pharmacopoeial Convention, 2016.
21. *Дворкин В. И.* Метрология и обеспечение качества количественного химического анализа / В.И. Дворкин. – М.: Химия, 2001. – 263 с.
22. *Гармаш А. В.* Метрологические основы аналитической химии / А. В. Гармаш, Н.М. Сорокина. – М.: Изд-во МГУ, 2005. – 42 с.

Рецензенти: М. В. Ридчук, к. х. н., н. с., Національна референс-лабораторія з контролю залишкових кількостей діючих речовин ветеринарних препаратів та кормових добавок;

Л. В. Вронська, к. х. н., доцент кафедри фармації ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»