

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗІНЧЕНКО ІГОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 615.454.07:[615.212+615.262.1]

**АНАЛІТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ,
ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ
М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З КЕТОПРОФЕНОМ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (м. Харків) та в Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» Національної академії наук України (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»)

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник
БЕЗУГЛА ОЛЕНА ПЕТРІВНА,
ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»,
м. Харків, завідувач лабораторії технології та аналізу
лікарських засобів

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри заводської технології ліків;

доктор фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник
ЛЕОНТЬЄВ ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ,
ДП «Український науковий фармакопейний центр якості
лікарських засобів», м. Харків,
заступник директора з наукової роботи та
начальник відділу валідації та стандартних зразків.

Захист відбудеться «17» грудня 2020 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «16» листопада 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) широко застосовують у медицині при запальних захворюваннях опорно-рухової системи, зокрема, для боротьби з болем у суглобах і м'язах [Derry S. et al., 2015, 2016, 2017]. НПЗЗ застосовують тривалий час, що при системному впливі на організм призводить до частих побічних ефектів [Zeng C. et al., 2018]. Перспективним є наскірне застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ) з НПЗЗ, при якому відбувається їх трансдермальний транспорт. При цьому вміст НПЗЗ в суглобах і м'язах виявляється високим, а рівень їх надходження до системного кровообігу – низьким [Benson H.A., Watkinson A.C., 2012], що сприяє ефективній протизапальній і аналгетичній дії при низькій частоті та виразності побічних ефектів [Honvo G. et al., 2019].

Одним з найбільш застосовуваних НПЗЗ у формі гелів є кетопрофен [Sarzi-Puttini P., 2013], який вважається особливо ефективним при лікуванні остеоартриту (ОА) [Rother M., Conaghan P. G., 2013]. Номенклатура МЛЗ з кетопрофеном в Україні обмежена монопрепаратами. Відсутні гелі з декскетопрофеном, що виявляє більш ефективну аналгетичну дію ніж кетопрофен [Sjövall S. et al., 2015]. На відміну від інших НПЗЗ в Україні не зареєстровані комбіновані препарати з кетопрофеном, в той час як для лікування ОА потрібні МЛЗ, що містять кетопрофен і глюкозамін [Давішня Н. В., 2016]. Відсутні комбіновані МЛЗ з кетопрофеном, метилсаліцилатом (МС) та/або ментолом [Державний реєстр лікарських засобів України, 2019].

Специфічні вимоги до стандартизації гелів кетопрофену були обмежені монографією «Ketoprofen gel» Британської Фармакопеї [British Pharmacopoeia, 2016], що передбачала граничне визначення домішок кетопрофену методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), у тому числі лише однієї ідентифікованої домішки – кетопрофену етилового естеру (КЕЕ). Кетопрофен є органічною кислотою й може утворювати естери з іншими допоміжними і лікарськими речовинами, але дослідження щодо утворення, визначення та стандартизації таких домішок не проводяться, що стримує розробку комбінованих МЛЗ з кетопрофеном. В специфікаціях на МЛЗ з кетопрофеном нормують різні профілі домішок і різні межі рН, що потребує наукового пояснення. Кетопрофен може утворювати естери з пропіленгліколем (ПГ), але в специфікаціях на МЛЗ, що містять кетопрофен разом з ПГ, такі ідентифіковані домішки не нормують.

Тому актуальною проблемою є аналітичні дослідження з фармацевтичної розробки, оптимізації методів контролю та стандартизації МЛЗ з кетопрофеном.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертацію виконано за планом науково-дослідних робіт (НДР) ДП «ДНЦЛЗ»: договорами з ВАТ «Фармак» № 26-2/12 «Розробка та дослідження препарату Кетопрофен – аналога препарату Кетонал гель 2,5 %» та № 26-1/12 «Розробка та дослідження препарату модифікованого генеріку Кетопрофен + метилсаліцилат + ментол», договорами з ЗАТ «ФармФірма «Сотекс» № 2710-2011-И «Исследование лекарственного препарата Кетопрофен + Глюкозамин крем-гель» та № Г-1-2014 «Экспериментальное поисковое исследование по выбору оптимального состава геля декскетопрофена с показателями специфической фармакологической активности», а також за планом НДР ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України: договором з ЗАТ «ФармФірма «Сотекс»

№ 03501-09-17-УС «Изучение стабильности препарата Фламадекс, гель для наружного применения в ламинатных тубах», договором з ПАТ «Фармак» № 50-12/18 «Вдосконалення технології препарату Зумба гель з метою підвищення його стабільності» (№ державної реєстрації 0118U002299), темою «Створення сучасних основ одержання та аналізу речовин і компонентів матеріалів фармацевтичного призначення» (№ державної реєстрації 0119U100727).

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – розробка методик контролю якості, аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки і стандартизація м'яких лікарських засобів з кетопрофеном або декскетопрофену трометамолом для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухової системи.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування НПЗЗ при місцевій терапії запальних захворювань опорно-рухової системи, а також стандартизації та властивостей МЛЗ з НПЗЗ, зокрема, з кетопрофеном і декскетопрофену трометамолом; обґрунтувати вибір напрямів досліджень;

- розробити або удосконалити методики ідентифікації та кількісного визначення в МЛЗ кетопрофену та декскетопрофену, продуктів їх розкладання, підсилувачів проникнення й деяких лікарських речовин; провести валідацію методик;

- дослідити вплив стресових факторів на стабільність кетопрофену та декскетопрофену в розчинах і утворення продуктів їх розкладання;

- дослідити умови утворення в розчинах естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками, молекули яких містять гідроксильну(і) групу(и);

- розробити підходи до ідентифікації та кількісного визначення в гелях естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками й естерів кетопрофену з левоментолом;

- дослідити утворення продуктів розкладання діючих речовин в крем-гелі, що містить кетопрофен, метилсаліцилат і левоментол, залежно від рН і розподілу кетопрофену між дисперсною фазою та дисперсійним середовищем;

- обґрунтувати підхід до оцінки однорідності розподілу лікарських і допоміжних речовин в м'яких лікарських засобах;

- здійснити аналітичний супровід етапів фармацевтичної розробки та стандартизацію препаратів: *Кетопрофен гель 2,5 %*, *Декскетопрофен гель 2,5 %*, *Кетопрофен + Глюкозамін крем-гель*, *Кетопрофен + Метилсаліцилат + Левоментол крем-гель*; розробити на препарати відповідні реєстраційні документи.

Об'єкт дослідження – аналітичний супровід фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів, а також наукове обґрунтування методик контролю якості, стандартизація препаратів та розроблення реєстраційної документації.

Предмет дослідження – фізико-хімічні та хімічні властивості кетопрофену й декскетопрофену трометамолу, методики аналізу цих діючих речовин і продуктів їх розкладання, а також фармацевтична розробка та стандартизація препаратів у формі гелів або крем-гелів з цими діючими речовинами.

Методи дослідження. Для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин і супровідних домішок використовували методи високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), газової хроматографії (ГХ) та/або абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) і видимій областях. Супровідні домішки кетопрофену до-

сліджували методом рідинної хроматографії / мас-спектрометрії, а макрогол 400 – методом газової хроматографії / мас-спектрометрії. Синтезовані естери кетопрофену досліджували методом термогравіметричного аналізу на вміст летких домішок, а естер кетопрофену та макро голу 400 (КМ400Е) – також методом спектрометрії ядерного магнітного резонансу (ЯМР). Реологічні дослідження гелів і крем-гелів проводили методом ротаційної віскозиметрії. Розмір частинок і розподіл частинок за розмірами визначали методами оптичної мікроскопії та лазерної дифракції. рН вимірювали потенціометрично. Валідацію аналітичних методик та статистичну обробку результатів експерименту проводили за вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ). Для виготовлення експериментальних зразків гелів використовували турбінну мішалку, для виготовлення лабораторних серій препаратів – вакуумний реактор-гомогенізатор, для подрібнення дисперсної фази суспензій – диспергатор типу ротор-статор.

Наукова новизна отриманих результатів. Удосконалено методики аналізу кетопрофену й декскетопрофену, а також їх супровідних домішок методом ВЕРХ в ізократичному режимі елюювання, що дозволяє визначати їх за одних хроматографічних умов і в тому самому розчині.

Розширені наукові поняття про вплив стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену та утворення домішок в їх розчинах, а також про утворення в розчинах естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками. Показано, що розкладання відбувається під впливом УФ та денного світла й залежить від рН розчинника (рухомої фази), а вміст естерів зростає зі зниженням рН розчинів, підвищенням температури, подовженням часу зберігання, залежить від природи розчинника та числа гідроксильних груп в його молекулі.

Обґрунтовано підхід до ідентифікації естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками або левоментолом методом ВЕРХ з використанням мас-детектора та діодно-матричного детектора, а також до їх кількісного визначення методом ВЕРХ з використанням стандартного зразка (СЗ) кетопрофену. Запропоновано визначати вміст естерів з урахуванням коефіцієнту перерахунку або за вмістом кетопрофену в естері. Розроблено нову коректну методику визначення естерів кетопрофену з макро голом 400 або з левоментолом у режимі градієнтного елюювання.

Вперше досліджено вплив рН і розподілу кетопрофену в крем-гелі на утворення продуктів розкладання кетопрофену, левоментолу й метилсаліцилату при зберіганні.

Удосконалено науковий підхід до оцінки однорідності МЛЗ.

Вперше розроблено лікарський препарат, що містить 2,5 % декскетопрофену у формі гелю, який захищено Євразійським патентом № 028759.

Удосконалено склад допоміжних речовин в препараті, який містить 2,0 % кетопрофену та 5,0 % глюкозаміну гідрохлориду в формі крем-гелю, що підвищило його стабільність. На препарат отримано патент РФ на винахід № 2685436.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препарат *НОБІ ГЕЛЬ*[®] *гель 2,5 %* і реєстраційні документи на нього. Препарат зареєстровано наказом МОЗ України № 453 від 18.05.2016 (р. № UA/15144/01/01) і впроваджено в серійне виробництво на ПАТ «Фармак».

Розроблено препарат *Фламадекс*[®] *гель 2,5 %* і реєстраційні документи на нього; завершено клінічні випробування, препарат знаходиться на етапі реєстрації.

Здійснено аналітичний супровід фармацевтичної розробки комбінованого препарату *Зумба гель*, що містить 2,5 % кетопрофену, 5,0 % левоментолу та 10,0 % метилсаліцилату, і розроблено реєстраційні документи. Завершено клінічні випробування, препарат знаходиться на етапі реєстрації.

Здійснено аналітичний супровід фармацевтичної розробки комбінованого препарату *Сустагард® Плюс крем-гель*, що містить 2,0 % кетопрофену та 5,0 % глюкозаміну гідрохлориду, та розроблено реєстраційні документи на цей препарат.

У зв'язку з дослідженням домішок розроблено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.9-2014 «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах», затверджену наказом МОЗ України від 28.11.2014 р. № 903.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено інформаційно-патентний пошук і аналіз даних наукової літератури, проведено розробку та валідацію аналітичних методик, аналітичні дослідження щодо фармацевтичної розробки і стандартизації препаратів, а також вивчення їх стабільності. Естери кетопрофену синтезовано спільно з к. хім. н. Семененко О. М., аналіз на леткі домішки проведено спільно з к. фіз.-мат. н. Ващенко О. В., аналіз методом ЯМР – спільно з к. біолог. н. Мусатовим В. І., аналіз методом рідинної хроматографії / мас-спектрометрії – спільно з Кудрісом І. В., аналіз макромолекули методом ГХ / мас-спектрометрії – спільно з к. хім. н. Власенко Г. С.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Безуглою О. П., Ляпуновим М. О., Ляпуновим О. М., Брильовою К. Ю., Лисокобилкою О. А., Лібіною В. В., Столпером Ю. М., Ляпуновою А. М., Кудрісом І. В., Антіповою О. Є., Баулою О. П., Нагорною О. О. Співавторами є науковий керівник і науковці, спільно з якими проведені дослідження та редагування робіт. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать зазначені в дисертації результати досліджень і творчий доробок. Постановка мети й завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Співавтори наукових праць не захищали дисертацій, що стосуються теми цієї дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали дисертації викладено й обговорено на Міжнародному науковому конгресі «Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology» (Львів, 2015), Київській Конференції з аналітичної хімії «Сучасні тенденції» (Київ, 2015), II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015), VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами даної дисертації опубліковано 15 наукових праць: 8 статей (з них 4 – у наукових виданнях України, в тому числі 2 – у фаховому науковому виданні, рекомендованому МОН України, та 3 – у фахових наукових закордонних виданнях), 2 патенти, 4 матеріали або тези доповідей та 1 Настанова МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 331 сторінці машинопису, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 166 сторінок. Робота містить 78 таблиць і 118 рисунків. До списку використаних джерел внесено 193 найменування (122 – латиницею, 71 – кирилицею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано вибір теми дослідження, зазначено зв'язок роботи з темами НДР, сформульовано мету й завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також указано застосовані методи. Зазначено наукову новизну й практичну значимість результатів роботи. Визначено особистий внесок здобувача, указано наукові форуми, де відбулася апробація результатів НДР, структуру та обсяг дисертації.

У розділі 1 «**Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування**» проаналізовані та узагальнені дані наукової літератури щодо застосування НПЗЗ для лікування запальних захворювань опорно-рухової системи. Показано, що НПЗЗ при системному впливі й тривалому застосуванні викликають побічні ефекти. Доцільним є наскірне застосування МЛЗ, що сприяє трансдермальному транспорту й виявленню протизапальної та анальгетичної дії НПЗЗ в суглобах і м'язах при низькому рівні їх вмісту в системному кровообігу. Для цього широко застосовують МЛЗ з кетопрофеном, серед яких відсутні гелі з декскетопрофеном та комбіновані препарати. Вимоги до стандартизації гелів кетопрофену, а також МЛЗ з іншими НПЗЗ щодо супровідних домішок та меж рН є обмеженими й суперечливими, що обумовлює необхідність відповідного наукового обґрунтування та оптимізації методів контролю якості. Важливою є однорідність розподілу НПЗЗ в МЛЗ, але підхід до оцінки однорідності є некоректним у Фармакопеї США та відсутнім в інших провідних фармакопеях і ДФУ.

У розділі 2 «**Об'єкти, матеріали та методи досліджень**» наведено та обґрунтовано загальну методологію досліджень, основу на гармонізованих нормативних документах (НД) МОЗ України, міжнародних та європейських НД.

Наведено характеристику об'єктів досліджень та/або посилання на джерела літератури щодо кетопрофену, декскетопрофену трометамолу, левоментолу, метилсаліцилату, інших діючих речовин, а також відповідних допоміжних речовин, зокрема, карбомерів, органічних лугів, гідрофільних неводних розчинників, поверхнево-активних речовин (ПАР) тощо. Указано, що об'єктами досліджень були модельні розчини й зразки препаратів, а також туби алюмінієві та туби ламінатні.

Зазначені або описані фізичні, фізико-хімічні, аналітичні та технологічні методи досліджень і відповідні прилади та обладнання. Указано стандартні зразки (СЗ), які використовували в роботі. Описано методику визначення розчинності кетопрофену та методику кількісного визначення пенцикловіру в кремі, що була необхідна для оцінки однорідності розподілу дисперсної фази суспензії в МЛЗ, а також наведені результати валідації цієї методики. Описано методики синтезу кетопрофену або декскетопрофену левоментолових естерів (КЛЕ або ДКЛЕ), естеру кетопрофену й діетиленгліколю моноетилового етеру (ЕКДГМЕ), КМ400Е. Описано методики: дослідження макрогелів 400 методом ГХ/мас-спектрометрії, естерів кетопрофену методами ВЕРХ/мас-спектрометрії, термогравіметричного аналізу (ТГА), ВЕРХ, ГХ та ЯМР. Зазначено, що статистичну обробку результатів досліджень проводили за вимогами ДФУ.

У розділі 3 «**Розробка та валідація аналітичних методик**» наведені розроблені або удосконалені аналітичні методики та результати їх валідаційних досліджень. Наведені методики: 1) визначення вмісту кетопрофену в розчинах методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) і видимій областях (для дослідження його розчинності); 2) ідентифікації та кількісного визначення кетопрофену й граничного ви-

значення супровідних домішок методом ВЕРХ в гелі кетопрофену, що дозволило визначати кетопрофен і домішки за одних хроматографічних умов (рН рухомої фази 4,0); 3) ідентифікації та кількісного визначення декскетопрофену й супровідних домішок методом ВЕРХ в гелі декскетопрофену, що дозволило визначати декскетопрофен і домішки за одних хроматографічних умов (рН рухомої фази 2,5) з одним випробовуваним розчином; 4) ідентифікації та граничного визначення методом ВЕРХ супровідної домішки R(-)-енантіомеру кетопрофену в гелі декскетопрофену для ідентифікації препарату й уникнення його фальсифікації; 5) ідентифікації та кількісного визначення кетопрофену й метилсаліцилату методом ВЕРХ, а також 6) визначення левоментолу методом газової хроматографії (ГХ) в комбінованому препараті в формі крем-гелю; 7) визначення в гелі етанолу (96 %) методом ГХ з використанням 1-пропанолу R як внутрішнього стандарту.

На рис. 1 наведені репрезентативні хроматограми, отримані за методикою (3) кількісного визначення супровідних домішок кетопрофену методом ВЕРХ в режимі ізократичного елюювання, а в табл. 1, 2, 3 і 4 – дані щодо відповідності валідаційних характеристик критеріям прийнятності.

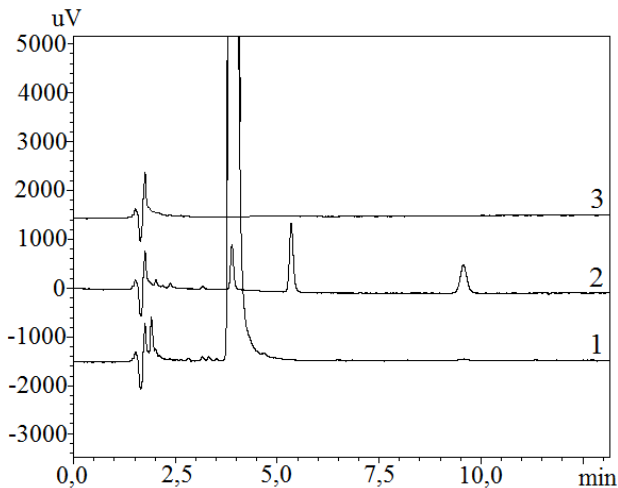


Рис. 1 Хроматограми, отримані за методикою (3) кількісного визначення супровідних домішок декскетопрофену методом ВЕРХ в режимі ізократичного елюювання: випробовуваного розчину (1), розчину порівняння (2), розчину «плацебо» (3)
Примітка. Пік з $R_t \approx 3,9$ хв відповідає декскетопрофену, пік з $R_t = 5,36$ хв – кетопрофену домішки А, пік з $R_t = 9,61$ хв – КЕЕ

Таблиця 1

Результати аналізу модельних розчинів, що містять кетопрофен, кетопрофену домішку А та КЕЕ у відповідних діапазонах, їх статистична обробка й оцінка

Показники та критерії прийнятності. Кількість розчинів (n = 9).	Знайдено у % до введеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$			
	Кетопрофен 0,05-0,25 %	Домішка А 0,05-0,25 %	КЕЕ 0,05-1,00 %	КЕЕ 1,0-5,0 %
Середнє значення (Z_{cp})	99,58 %	99,83 %	100,36 %	100,46 %
$\delta = Z_{cp} - 100 $	0,42 %	0,17 %	0,36 %	0,46 %
RSD_z	2,473 %	1,499 %	1,761 %	2,277 %
$\Delta_z = t(95\%, n - 1) \cdot RSD_z$	4,60 %	2,79 %	3,28 %	4,23 %
Δ_{As}	5,0 %			
$\Delta_z \leq 5,0\%$	4,60 < 5,0	2,79 < 5,0	3,28 < 5,0	4,23 < 5,0
1. $\delta \leq \Delta_z : \sqrt{n}$	0,42 < 1,53	0,17 < 0,93	0,36 < 1,09	0,46 < 1,41
2. $\delta \leq 0,32 \cdot 5,0\%$	0,42 < 1,60	0,17 < 1,60	0,36 < 1,60	0,46 < 1,60
Оцінка методики:	Коректна	Коректна	Коректна	Коректна

Таблиця 2

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайдених концентрацій кетопрофену, домішки А й КЕЕ від їх введених концентрацій та їх оцінка

Параметри та критерії	Кетопрофен 0,05-0,25 %	Домішка А 0,05-0,25 %	КЕЕ 0,05-0,25 %	КЕЕ 1,0-5,0 %
b	0,98973	1,01353	0,99704	0,99115
S_b	0,01351	0,01078	0,00467	0,01966
α	0,27343	-0,89593	0,22357	0,94422
S_α	1,09470	0,86570	1,17454	1,68631
S_0	1,31536	1,04022	2,38452	1,99972
S_0/b	1,32901	1,02633	2,39160	2,01758
r	0,9994	0,9996	0,9999	0,9986
$\alpha \leq \Delta_\alpha = 1,8946 \cdot S_\alpha$	0,273 < 2,07	0,896 < 1,64	0,224 < 2,23	0,944 < 3,20
$\alpha \leq 2,13$	0,273 < 2,13	0,896 < 2,13	0,224 < 2,13	0,944 < 2,13
$S_0/b \leq \Delta_{As} : 1,8946$	1,329 < 2,64	1,026 < 2,64	2,392 < 2,64	2,018 < 2,64
r :	0,9994 > 0,9982	0,9996 > 0,9982	0,9999 \geq 0,9999	0,9986 > 0,9970
Оцінка методики:	Коректна	Коректна	Коректна	Коректна

Таблиця 3

Розрахунок параметрів внутрішньолабораторної прецизійності для методики визначення кетопрофену, домішки А та КЕЕ у відповідних діапазонах

Показники	Знайдено у % до введеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$							
	Кетопрофен 0,05-0,25 %		Домішка А 0,05-0,25 %		КЕЕ 0,05-0,25 %		КЕЕ 1,0-5,0 %	
Середнє, %	99,58	100,16	99,83	101,15	100,36	100,59	100,46	100,34
Z_{intra} , %	99,87		100,49		100,48		100,40	
S_z , %	2,473	1,898	1,499	1,989	1,761	1,013	2,276	1,900
$SD_{z-intra}$, %	2,158		1,840		1,398		2,035	
Δ_{intra} , %	3,75		3,20		2,43		3,54	
Оцінка Δ_{intra} :	3,75 < 5,0		3,20 < 5,0		2,43 < 5,0		3,54 < 5,0	
Оцінка методики	Коректна		Коректна		Коректна		Коректна	

Таблиця 4

Розрахунок і оцінка стабільності розчинів кетопрофену та домішок

Речовина	Z_{first}	Z_{last}	$ \Delta Z_i $	$ \Delta Z_i \leq \sqrt{2} \cdot \max \Delta_{As}$	Висновок
Кетопрофен (0,05-0,25 %)	104,86	99,04	5,82	5,82 < 7,07	Стабільні
Домішка А (0,05-0,25 %)	97,99	101,42	3,43	3,43 < 7,07	Стабільні
КЕЕ (0,05-1,00 %)	100,58	99,39	1,19	1,19 < 7,07	Стабільні
КЕЕ (1,0-5,0 %)	98,18	101,26	3,08	3,08 < 7,07	Стабільні

За результатами валідаційних досліджень доведена специфічність зазначених методик. Наведені дані щодо відповідності методик кількісного визначення критеріям прийнятності до збіжності, правильності й лінійності, а у разі методик визначення домішок – критеріям прийнятності до внутрішньолабораторної прецизійності, стабільності розчинів, межі кількісного визначення (МКВ) та межі виявлення (МВ).

Досліджено вплив стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену в розчинах. Показано, що вони стабільні в кислому й лужному середовищах, при температурі 60 °С і під впливом перекису водню. Критичним для їх стабільності є опромінення УФ світлом, під дією якого утворюються кетопрофену домішка А та неідентифіковані домішки (НІД) тим більше, чим триваліше опромінення (табл. 5, рис. 2). Профіль домішок, що утворюються під впливом УФ світла, є однаковим для кетопрофену й декскетопрофену, а також при застосуванні як змішаних розчинників рухомих фаз з рН 4,0 і 2,5. Але розкладання обох речовин відбувається інтенсивніше при використанні розчинника з рН = 4,0 (рис. 2). НІД утворюються також під впливом денного світла, від якого розчини слід захищати під час аналізу. Встановлено, що кетопрофену домішка С не є продуктом розкладання.

Таблиця 5

Результати аналізу розчинів кетопрофену (КН) й декскетопрофену (ДКН) в змішаному розчиннику ацетонітрил для хроматографії Р – буферний розчин рН 2,5 (550 : 450) після опромінювання цих розчинів УФ світлом

Час впливу УФ світла, хв	Площа піка КН	Зменшення вмісту КН, %	Площа піка ДКН	Зменшення вмісту ДКН, %
0	6531177	0	7000349	0
1	6426583	-1,60	6877431	-1,76
3	6308163	-3,41	6705545	-4,21
5	6239862	-4,46	6499566	-7,15
10	5563892	-14,81	5435829	-22,35
20	4656369	-28,71	4501726	-35,69
30	3985024	-38,98	3987295	-43,04

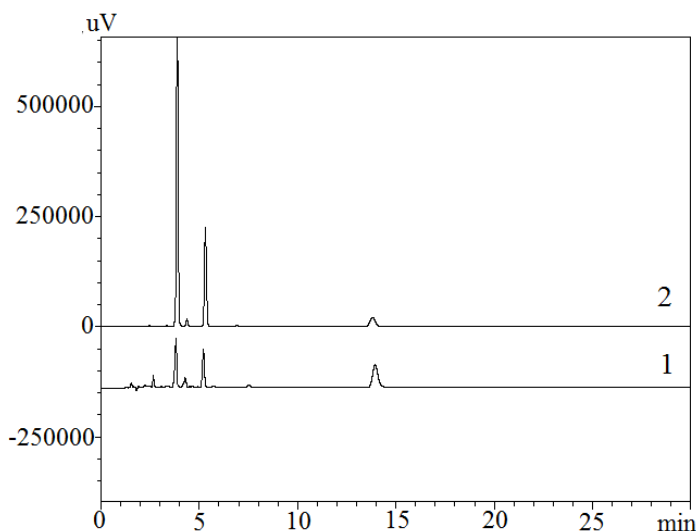


Рис. 2 Хроматограми розчинів кетопрофену, отримані в умовах кількісного визначення супровідних домішок, після опромінення розчинів УФ світлом протягом 20 хв:

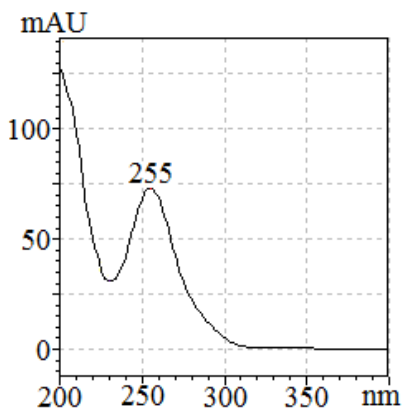
1) розчину у рухомій фазі з рН = 4,0;
2) розчину у рухомій фазі з рН = 2,5
Примітка. Пік з $R_t \approx 3,9$ хв відповідає кетопрофену, пік з $R_t \approx 5,3$ хв – кетопрофену домішці А ($RR_t \approx 1,4$); піки з R_t близько 2,7 хв, 4,4 хв, 6,9 хв, 7,5 хв та 14,4 хв відповідають неідентифікованим домішкам (НІД)

У розділі 4 «Дослідження розподілу лікарських речовин в МЛЗ і визначення продуктів їх розкладання» наведено результати досліджень взаємодії кетопрофену з етанолом, пропіленгліколем (ПГ), гліцерином, діетиленгліколю моноетиловим етером (ДГМЕ), в молекулах яких є гідроксильні групи. Кетопрофен утворює з цими розчинниками естери, вміст яких збільшується зі зниженням рН розчинів від 7,0 до 3,0, залежить від природи розчинників і кількості гідроксильних груп в їх молекулах. З утворенням естерів в розчинах зменшується вміст кетопрофену. Тривале зберігання розчинів при підвищеній температурі сприяє утворенню як естерів, так і кетопрофену домішки А, вміст якої не залежить від розчинників і рН (табл. 6). УФ спектри естерів кетопрофену ідентичні УФ спектру кетопрофену й мають максимум оптичного поглинання за довжини хвилі 255 нм (рис. 3). Встановлено, що кетопрофен не взаємодіє з *N*-метилпіролідом (*N*-МП) і диметилсульфоксидом (ДМСО).

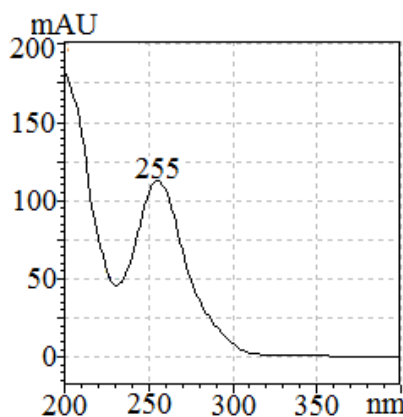
Таблиця 6

Дослідження утворення естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками в модельних розчинах з різними рН при температурі 60 °С протягом 12 тижнів

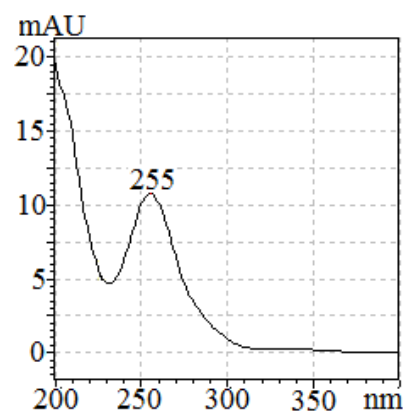
Розчинник	рН	М. м. естеру, а. о. м.	λ_{\max} , нм	Зменшення вмісту кетопрофену, %	Вміст естерів, %	Вміст кетопрофену домішки А, %
Етанол (96 %)	3,0	Один пік: 282	255	25,12	23,22	0,91
	5,0			3,52	2,39	0,85
	7,0			1,35	0,11	0,87
ПГ	3,0	Два піки: 312, 312	255	20,98	18,13	0,78
	5,0			2,68	1,52	0,92
	7,0			1,08	0,21	0,85
Гліцерин	3,0	Два піки: 329, 329	255	22,69	20,42	0,86
	5,0			8,24	6,71	0,89
	7,0			3,56	3,01	0,87
ДГМЕ	3,0	Один пік: 370	255	5,21	3,93	0,91
	5,0			2,68	2,38	0,89
	7,0			1,01	1,32	0,87



А



Б



В

Рис. 3 Репрезентативні УФ спектри в максимумах піків на хроматограмах модельних розчинів: А – кетопрофену; Б – КЕЕ; В – КПГЕ

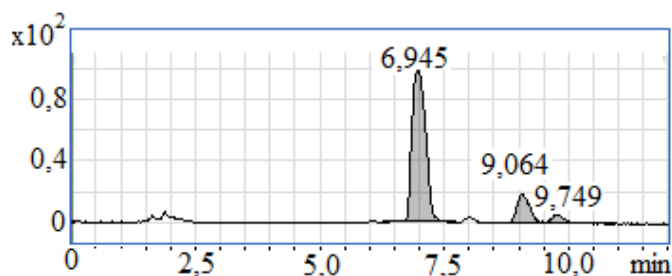


Рис. 4

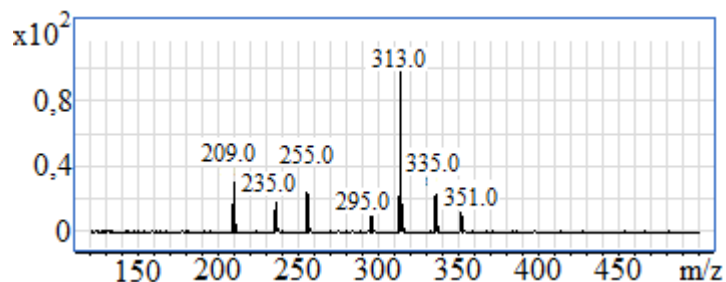


Рис. 5

Рис. 4 Хроматограма модельного розчину кетопрофену (А), що містить 35 % ПГ, отримана в режимі сканування мас в діапазоні 120 – 500 m/z , де пік з $R_t = 6,945$ хв відповідає кетопрофену, а два піки з $R_t = 9,064$ хв і $R_t = 9,749$ хв – двом КПГЕ

Рис. 5 Мас-спектр піка з $R_t = 9,064$ хв (рис. 4) з М. м. = 313 а. о. м.

Кетопрофен утворює з ПГ два естери з однаковими М. м. = 312 а. о. м. Два піки на хроматограмі (рис. 4) пояснюються тим, що утворення естерів відбувається за двома різними гідроксильними групами ПГ. За двома різними гідроксильними групами утворюються також естери кетопрофену з гліцерином (табл. 6)

Обґрунтовано підходи до ідентифікації естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками методом ВЕРХ з використанням діодно-матричного детектора (рис. 3 і 6) й мас-детектора (рис. 4 і 5), а також до їх кількісного визначення. Естери кетопрофену з етанолом, ПГ, ДГМЕ і гліцерином кількісно визначали методом ВЕРХ за методикою (3) в режимі ізократичного елюювання (див. хроматограму на рис. 6).

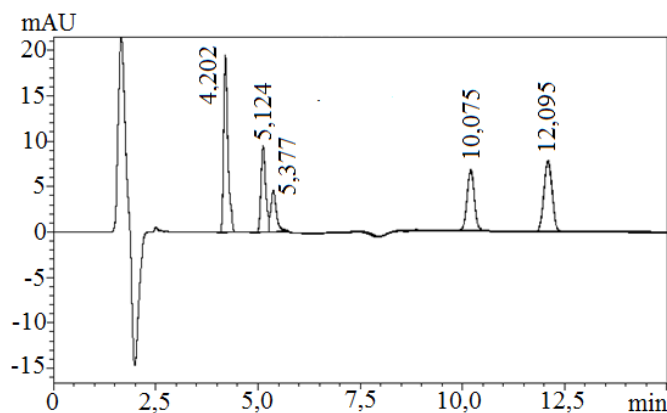


Рис. 6 Хроматограма модельного розчину, де пік з $R_t = 4,202$ хв відповідає кетопрофену, піки з $R_t = 5,124$ хв і $5,377$ хв – естерам кетопрофену і ПГ, пік з $R_t = 10,075$ хв – естеру кетопрофену і ДГМЕ, пік з $R_t = 12,095$ хв – кетопрофену етиловому естеру

Для обґрунтування підходу до визначення естерів кетопрофену з левоментолом і кетопрофену з макроголом 400 за описаною в літературі методикою (Dhokchawle B. V. et al., 2016) синтезовано КЛЕ та КМ400Е. Утворення КЛЕ було підтверджено методом ВЕРХ/мас-спектрометрії, а КМ400Е – ^1H ЯМР-спектрами.

Попередньо методом ГХ/мас-спектрометрії було встановлено, що макрогол 400 містить олігомери зі ступенем оксіетилювання від 3 до 12, вміст яких проходить через максимум залежно від їх молекулярної маси. Для синтезу використано макрогол 400 з середньою М. м. = 383,50 а. о. м. Оцінено чистоту синтезованого КМ400Е, в якому вміст домішок становив: кетопрофену за методом ВЕРХ 0,029 %, макроголів за методом ГХ 5,81 %, летючих домішок за методом ТГА 3,5 %. Оцінено чистоту синтезованого КЛЕ, в якому вміст домішок становив: кетопрофену за методом ВЕРХ 0,03 %, левоментолу за методом ГХ < 0,03 % (МВ), летючих домішок за методом ТГА 1,0 %.

Для КМ400Е і КЛЕ було розроблено методики їх ідентифікації та кількісного визначення (8) на хроматографі з діодно-матричним детектором в режимі градієнтного елюювання. Піки КМ400Е та КЛЕ можна ідентифікувати за УФ спектрами поглинання з $\lambda_{\max} \approx 255$ нм, що характерні для кетопрофену, та за відносним часом утримування піків, а кількісно визначати з використанням СЗ кетопрофену. Коректність цієї методики було встановлено за результатами дослідження збіжності, правильності, лінійності, внутрішньолабораторної прецизійності, робастності, стабільності модельних розчинів, МКВ і МВ. На рис. 7 і 8 представлені репрезентативні хроматограми, отримані за цією методикою.

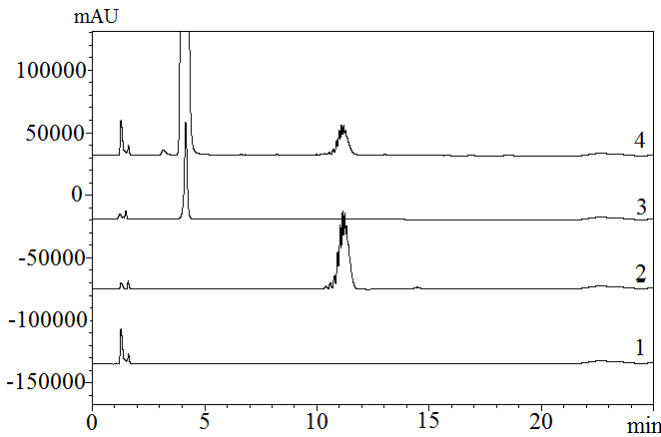


Рис. 7

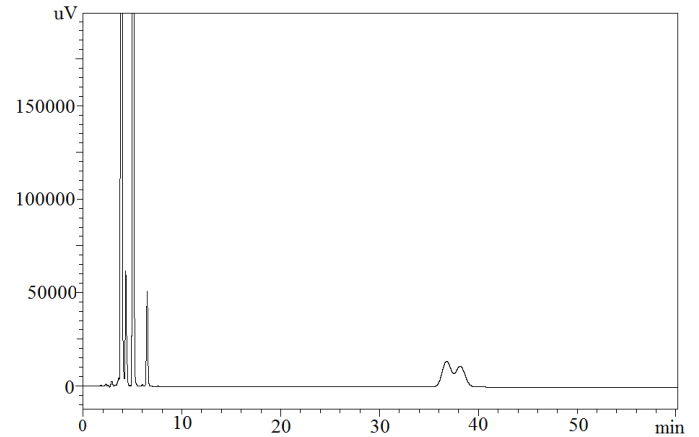


Рис. 8

Рис. 7 Хроматограми розчину плацебо (1), розчину КМ400Е (2), розчину СЗ кетопрофену (3), випробуваного розчину крем-гелю № 1 (4), отримані в умовах визначення супровідної домішки КМ400Е

Рис. 8 Хроматограма розчину крем-гелю, де піки з $R_t = 36,88$ хв і $R_t = 38,33$ хв відповідають двом естерам енантіомерів кетопрофену з левоментолом

Кетопрофен утворює естери з різними за молекулярною масою олігомерами макрогелю 400, але КМ400Е на хроматограмі відповідає один пік з $RR_t \approx 3,0$ (чистота піка 1,00000) (рис. 7). Два піки КЛЕ на хроматограмі (рис. 8) відповідають двом естерам з однаковими молекулярними масами, що утворює левоментол з різними енантіомерами кетопрофену. Це підтверджується тим, що естер декскетопрофену та левоментолу елюється одним піком, що відповідає піку з більшим часом утримування на хроматограмі розчину КЛЕ.

Показано, що можна визначати вміст естеру з урахуванням коефіцієнту перерахунку, що розраховують за співвідношеннями факторів відгуку (табл. 7 і 8) або питомих показників поглинання розчинів кетопрофену й естеру (табл. 8), або молекулярних мас естеру та кетопрофену; ці співвідношення приблизно збігаються (табл. 8). Вміст естеру можна також визначати за вмістом кетопрофену в естері без коефіцієнта перерахунку, що зручно при визначенні балансу мас. За вмістом кетопрофену раціонально визначати вміст КМ400Е, оскільки це суміш речовин. Розраховане співвідношення середньої молекулярної маси моноестерів і молекулярної маси кетопрофену приблизно відповідає співвідношенню питомих показників поглинання розчинів кетопрофену та КМ400Е (табл. 8), що свідчить про утворення переважно моноестерів.

Таблиця 7

Результати аналізу розчинів, що містять від 1,0 % до 5,0 % кетопрофену (КН) і КПГЕ від номінального вмісту кетопрофену в випробуваному розчині

С КН, мкг/мл	Введено КН, мкг	S піка КН	Фактор відгуку, мВ•с/мкг	С КПГЕ, мкг/мл	Введено КПГЕ, мкг	S піка КПГЕ	Фактор відгуку, мВ•с/мкг	К
1,2420	0,01242	34283	2760306	1,2114	0,01211	27349	2257636	1,223
1,7388	0,01739	50286	2891994	1,6960	0,01696	38906	2294040	1,261
2,4840	0,02484	68926	2774799	2,4228	0,02423	54681	2256934	1,229
3,2292	0,03229	91183	2823702	3,1496	0,03150	71672	2275562	1,241
3,7260	0,03726	104929	2816130	3,6342	0,03634	82058	2257938	1,247
4,4712	0,04471	119385	2670089	4,3610	0,04361	93117	2135202	1,251
4,9680	0,04968	136392	2745411	4,8456	0,04846	106310	2193949	1,251
5,7132	0,05713	154080	2696912	5,5724	0,05572	119594	2146169	1,257
6,2100	0,06210	174496	2809919	6,0570	0,06057	134730	2224368	1,263
<i>Середнє</i>			2776585				2226867	1,247
<i>RSD</i>			2,4541				2,5454	1,1026
<i>Δ, %</i>			4,56				4,73	2,05

Примітка. С – концентрація, S – площа піка, К – коефіцієнт перерахунку, розрахований за співвідношенням факторів відгуку

Таблиця 8

Молекулярні маси кетопрофену та його естерів, питомі показники поглинання їх розчинів і коефіцієнти перерахунку (К), а також співвідношення між чисельними значеннями цих характеристик для кетопрофену й для кожного з його естерів

Речовина	М. м., а. о. м.	М. м. естеру : М. м. КН	$A_{1\text{см}}^{1\%}$	$A_{1\text{см}}^{1\%}$ КН : $A_{1\text{см}}^{1\%}$ естеру	К
Кетопрофен (КН)	254,29		661,11		
КЕЕ	282,33	1,110	595,70	1,110	1,160
КПГЕ	312,36	1,228	536,94	1,231	1,247
ЕКДГМЕ	370,45	1,457	457,47	1,445	1,562
КМ400Е	619,77	2,437	287,53	2,299	
КЛЕ	392,56	1,544	440,20	1,502	1,459

Встановлено, що як співрозчинник кетопрофену в препараті *Сустагарт® Плюс крем-гель* разом з *N*-метилпіролідом слід використовувати макрогол 400, а не ПГ, оскільки препарат при цьому за кількісним вмістом кетопрофену і домішки КМ400Е відповідає вимогам специфікації протягом двох років (табл. 9). При використанні ПГ замість макро голу 400 вміст домішок естерів кетопрофену з ПГ виявлявся в 8,1 разів більшим ніж вміст домішки КМ400Е (за кетопрофеном) (табл. 9). В крем-гелі після 2-х років зберігання при температурі 25 °С не виявлено кетопрофену домішки А (МВ = 0,005 %).

**Результати аналізу крем-гелів з різними складами розчинників
після довгострокового зберігання при температурі (25±2) °С**

Крем-гель і розчинник, що утворює естери	Термін зберігання, місяці	Вміст (С) кетопрофену, мг/г			Вміст домішок естерів, %
		після виготовлення	після зберігання	різниця у вмісті, %	
№ 1 з макроголом 400	18	19,5	19,05	2,31	2,44
№ 1 з макроголом 400	24	19,5	18,83	3,44	3,28
№ 2 з ПГ	18	19,0	15,21	19,95	19,79
№ 2 з ПГ	24	19,0	13,90	26,84	26,57

Примітка. 1. Вміст кетопрофену має бути від 21,5 до 18,5 мг/г, а вміст естеру ≤ 4,0 %

Досліджено розчинність кетопрофену в змішаних розчинниках *N-МП – макрогол 400 – вода*, а також фізичну стабільність розчинів кетопрофену та глюкозаміну гідрохлориду. Обрано оптимальний склад дисперсійного середовища комбінованого препарату *Сустагард® Плюс крем-гель* та температурний діапазон його зберігання, що забезпечують розчинений стан зазначених діючих речовин.

В емульсіях типу м/в, що містять 2,5 % кетопрофену, 10 % метилсаліцилату і 5 % левоментолу, локалізація кетопрофену залежить від наявності органічного луку і рН. У разі кислого середовища кетопрофен розчиняється в гідрофобній дисперсній фазі емульсії (суміші МС і левоментолу), а при нейтралізації кетопрофену трометамолом він переважно розчиняється у водному середовищі і частково в гідрофобній фазі (табл. 10). В гелях з рН до 5,5 трометамол нейтралізує карбомер, що підвищує їх уявну в'язкість (рис. 9). При підвищенні рН понад 5,5 трометамол утворює сіль з кетопрофеном, що сприяє його розчиненню у водному середовищі, незалежно від способу введення кетопрофену (табл. 10). При цьому уявна в'язкість гелів зменшується (рис. 9).

Таблиця 10

Розподіл кетопрофену в емульсіях

Спосіб введення кетопрофену	рН емульсії	Кількість кетопрофену, % від 2,5 г	
		в водному середовищі	в гідрофобній фазі
Розчинення як солі у воді	7,25	92,30 %	7,70 %
Розчинення у гідрофобній фазі	3,81	0,85 %	99,15 %
Розчинення у гідрофобній фазі	7,30	90,53 %	9,47 %

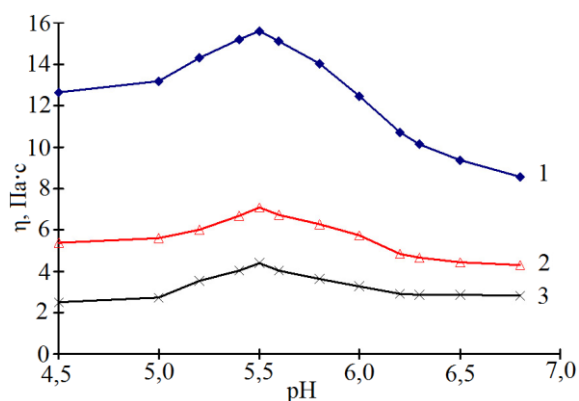


Рис. 9 Залежність уявної в'язкості (η) крем-гелів від рН при температурі 25 °С і градієнтах швидкості зсуву (D_r) 14,6 с⁻¹ (1), 41,6 с⁻¹ (2), 82,3 с⁻¹ (3)

В крем-гелі, що містить 2,5 % кетопрофену, 10 % метилсаліцилату й 5 % левоментолу, швидкість утворення та вміст естерів кетопрофену з левоментомом і гідрофільними розчинниками виявляються меншими при рН = 6,8 і введенні кетопрофену як солі трометамолу в дисперсійне середовище крем-гелю (рис. 10, табл. 11). Однак при рН 6,8 утворюються три продукти розкладання метилсаліцилату (рис. 10 і 11), вміст яких зростає при зберіганні (табл. 11). Щоб уникнути розкладання метилсаліцилату, слід нормувати рН близько 5,5 і розчиняти кетопрофен у гідрофобній фазі крем-гелю. При цьому слід використовувати розчинники без гідроксильних груп, що обмежує профіль домішок естерами енантіомерів кетопрофену з левоментомом.

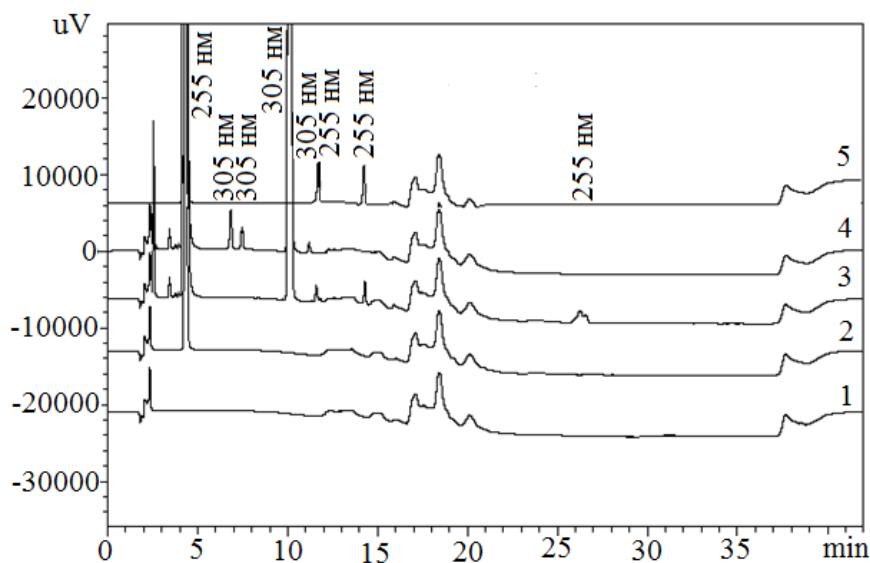


Рис. 10 Хроматограми розчинника (1); розчину порівняння кетопрофену (2); розчинів крем-гелів з рН = 5,5 (3) і рН = 6,8 (4) після 3 місяців зберігання при температурі $(25\pm 2)^\circ\text{C}$; розчину порівняння кетопрофену ПГ естеру й кетопрофену ДГМЕ естеру (5)

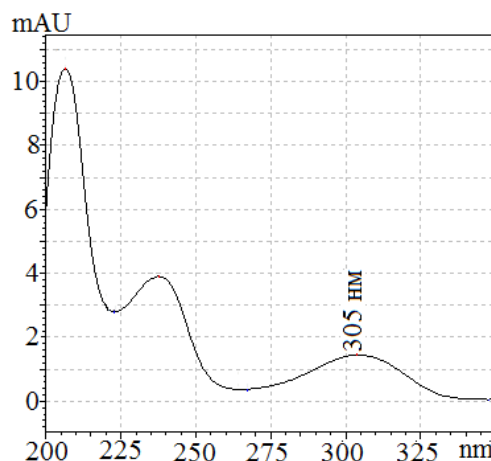
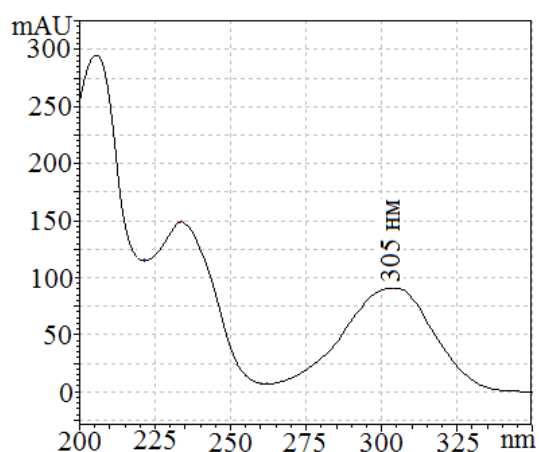


Рис. 11 Репрезентативні УФ спектри в максимумах піків: А – метилсаліцилату (рис. 10, хроматограма 4, $R_t \approx 10,5$ хв); Б – домішки метилсаліцилату (рис. 10, хроматограма 4, $R_t \approx 6,8$ хв)

Піки домішок кетопрофену на хроматограмах ідентифікували за характерними УФ спектрами поглинання з $\lambda_{\text{max}} = 255$ нм (рис. 3), за відносними часами утримування та за збігом часів утримування піків на хроматограмах випробовуваних розчинів і розчину порівняння (5) (рис. 10). Піки домішок метилсаліцилату на хроматограмах ідентифікували за характерними УФ спектрами поглинання з $\lambda_{\text{max}} = 305$ нм (рис. 11).

Вміст домішок кетопрофену й метилсаліцилату в крем-гелях з різними рН після зберігання при температурі (25±2) °С

рН	Вміст супровідних домішок (продуктів розкладання), %					
	кетопрофену			метилсаліцилату		
	Rt = 11,6 хв КПГЕ	Rt = 14,3 хв ЕКДГМЕ	Rt = 26,4 хв КЛЕ	Rt = 6,8 хв НІД	Rt = 7,4 хв НІД	Rt = 11,1 хв НІД
	Зберігання протягом 3 місяців					
рН 5,5	0,17	0,17	0,29	< МВ	< МВ	< МВ
рН 6,8	< МВ	< МВ	< МВ	0,16	0,09	0,15
	Зберігання протягом 12 місяців					
рН 5,5	0,58	0,60	0,93	< МВ	< МВ	< МВ
рН 6,8	0,12	0,16	0,35	1,00	0,60	0,41

Запропоновано визначення терміну «однорідність МЛЗ»: «Однорідність МЛЗ – це така ідентичність їх кількісного складу, структури і властивостей по всьому об'єму, при якій відмінності в кількісному складі, структурі і властивостях в різних ділянках цього об'єму є недостовірними або статистично незначущими». Обґрунтовано підхід для оцінки однорідності розподілу лікарських і допоміжних речовин в МЛЗ, оснований на збіжності результатів їх кількісного визначення в серії відібраних проб. Для характеристики збіжності використано відносний довірчий інтервал, що не має перевищувати максимально допустимого невизначеність результатів аналізу, яка є критерієм прийнятності (табл. 12). Додатковою умовою має бути відповідність кількісного вмісту речовини в кожній пробі вимогам специфікації.

Таблиця 12

Результати кількісного визначення кетопрофену (КН), переважно розчиненого в дисперсній фазі, в 9 пробах крем-гелю, їх статистична обробка та оцінка

№ проби	Вміст КН в пробі, мг/г	Вміст КН в пробі, % (нормалізовані значення)
1	25,13	100,52
2	25,67	102,68
3	25,39	101,56
4	25,61	102,44
5	25,38	101,52
6	25,47	101,88
7	25,28	101,12
8	25,39	101,56
9	25,44	101,76
<i>Середнє</i>	25,42	101,67
	RSD _z	0,6352 %
	$\Delta_z = t(95\%, 9 - 1) \cdot RSD_z = 1,8595 \cdot 0,6352\%$	1,18 %
	Оцінка збіжності: $\Delta_z \leq \Delta_{As} = 1,6\%$ (при $V = \pm 5,0\%$)	1,18 % < 1,6 %
	Висновок про розподіл	Однорідний

Розроблений підхід до визначення однорідності застосовано до МЛЗ, в яких досліджувані речовини знаходилися у вигляді істинних розчинів, дисперсних фаз емульсій типу м/в або суспензій (приклад оцінки див. в табл. 12). Для оцінки однорідності корисним є також порівняння отриманих результатів зі збіжністю методики.

У розділі 5 «Аналітичний супровід фармацевтичної розробки, стандартизація та дослідження препаратів кетопрофену й декскетопрофену в формі гелів» наведені результати досліджень з обґрунтування складів та виробничих процесів двох препаратів у формі гелів, один з яких містить 2,5 % кетопрофену, а інший – 2,5 % декскетопрофену трометамолу (в перерахунку на декскетопрофен), їх стандартизації та вибору первинних пакувальних матеріалів (алюмінієвих або ламінатних туб).

Розроблено препарат *НОБІ ГЕЛЬ® гель 2,5 %*. За результатами досліджень розчинності кетопрофену та його солей, реологічних властивостей і рН гелів обґрунтовано склад таких допоміжних речовин, як троламін і Carborol® Ultrez 21 Polymer. Досліджено взаємодію кетопрофену та етанолу при різних рН гелю, обґрунтовано показники якості препарату, зокрема профіль і вміст домішок, межі рН та структурної в'язкості. Розроблено та оцінено виробничий процес, що дозволяє запобігати утворенню продуктів розкладання кетопрофену та забезпечує однорідність розподілу в гелі кетопрофену й етанолу. Обґрунтовано надлишок етанолу 3,0 % у складі на серію.

На препарат *НОБІ ГЕЛЬ® гель 2,5 %* розроблено відповідну реєстраційну документацію. Препарат зареєстровано наказом МОЗ України від 18.05.2016 № 453 (№ UA/15144/01/01) і впроваджено в промислове виробництво.

Розроблено препарат *Фламадекс® гель 2,5 %*. За результатами досліджень реологічних властивостей і рН гелів обґрунтовано склад таких допоміжних речовин, як тетрагідроксипропіл етилендіамін і Carborol® Ultrez 21 Polymer. Обґрунтовано показники якості препарату; показано, що при рН препарату від 6,5 до 7,5 в процесі зберігання майже не утворюється домішка КЕЕ (рис. 12), а реологічні властивості гелів мало відрізняються (рис. 13). Розроблено та оцінено виробничий процес, що не призводить до утворення продуктів розкладання кетопрофену (рис. 12) і забезпечує однорідність розподілу в гелі декскетопрофену, ДМСО і етанолу. Для оцінки якості препарату розроблено методику одночасного визначення етанолу та ДМСО методом ГХ і показано, що розроблена методика відповідає критеріям прийнятності щодо специфічності, лінійності, збіжності та правильності (рис. 14, табл. 13 і 14). Обґрунтовано надлишок етанолу 4,0 % у складі на серію.

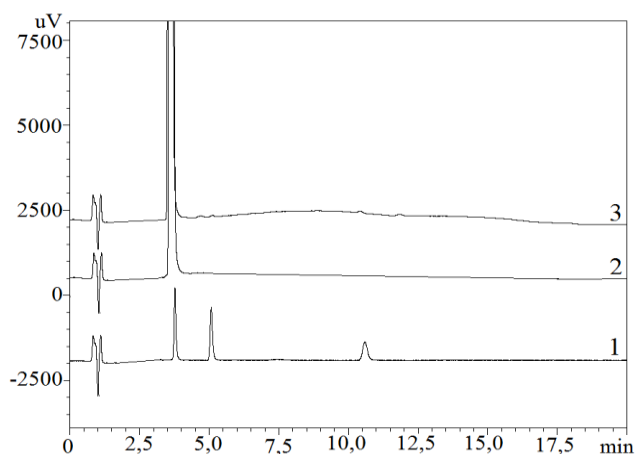


Рис. 12 Хроматограми, отримані в умовах визначення супровідних домішок: *розчину порівняння* (1), *випробовуваних розчинів після виготовлення препарату* (2) та *після його зберігання при температурі (25±2) °C протягом 24 місяців* (3)

Примітка. Піки з $Rt \approx 3,9$ хв відповідають декскетопрофену; на хроматограмі 1 пік з $Rt \approx 5,4$ хв ($RRt = 1,39$) відповідає домішці А, пік з $Rt \approx 10,6$ хв ($RRt = 2,72$) – КЕЕ

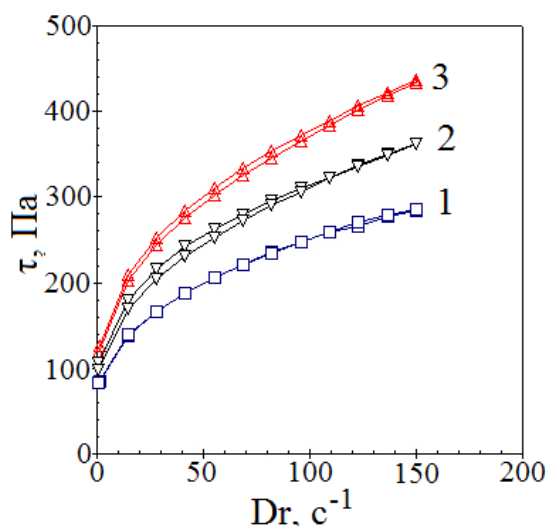


Рис. 13 Реограми препарату Фламадекс® гель 2,5 % при температурі 25 °С і різних рН: 1 – рН = 6,5, 2 – рН = 7,0, 3 – рН = 7,5
Примітка. Гелі містять 1,3 % Carborol® Ultrez 21 Polymer

На препарат Фламадекс® гель 2,5 % розроблено реєстраційні документи. Препарат успішно пройшов клінічні випробування й знаходиться на етапі реєстрації. Склад і спосіб виготовлення препарату захищені Євразійським патентом № 028759.

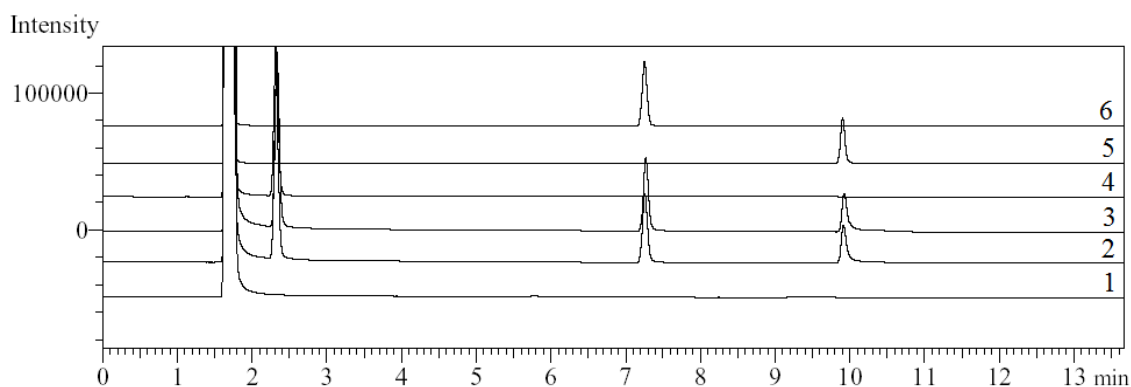


Рис. 14 Хроматограми, отримані за методикою кількісного визначення етанолу й ДМСО: розчину плацебо (1), розчину порівняння (2), випробовуваного розчину (3), розчину етанолу (4), розчину ДМСО (5), розчину бутанолу (внутрішнього стандарту) (6)

Примітка. Відносно $Rt_{\text{бутанолу}} \approx 7,26$ хв $RRt_{\text{етанолу}} = 0,32$ і $RRt_{\text{ДМСО}} = 1,37$

Таблиця 13

Метрологічні характеристики лінійної залежності ($Y_i = b \cdot X_i + a$) знайдених концентрацій етанолу й ДМСО від їх введених концентрацій та їх оцінка

Параметри й критерії прийнятності	Метрологічні характеристики та їх оцінка	
	Етанол	ДМСО
b	0,96068	1,00297
S_b	0,00318	0,0198
a	3,829	-0,276
$\alpha \leq (0,32 \cdot \Delta_{As}) : (1 - X_{\min} : 100) = 5,12$	$ 3,829 < 5,12 $	$ -0,276 < 5,12 $
S_a	0,32344	1,99384
S_0	0,12422	0,76592
$S_0/b \leq \Delta_{As} : t(95 \%, n - 2) = 1,69 \%$	$0,129 < 1,69 $	$0,764 < 1,69 $
r	1,0000	0,9986
$r \geq 0,9924$	$1,0000 > 0,9924$	$0,9986 > 0,9924$

Результати аналізу модельних розчинів, що містять від 80 % до 120 % етанолу й ДМСО, їх статистична обробка та оцінка

Показники й критерії прийнятності	Знайдено у % до введеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$	
	Етанол	ДМСО
Середнє значення ($n = 9$) (Z_{cp})	99,93 %	100,02 %
Відносне стандартне відхилення (RSD_z)	0,5412 %	0,7135 %
$\Delta_z = t(95 \%, n - 1) \cdot RSD_z = 1,8595 \cdot RSD_z$	1,01 %	1,33 %
Оцінка збіжності ($B = 10 \%$): $\Delta_z \leq 3,2 \%$	1,01 % < 3,2 %	1,33 % < 3,2 %
Систематична похибка $\delta = Z_{cp} - 100 $	0,07 %	0,02 %
Оцінка правильності: $\delta \leq \Delta_z : \sqrt{n}$	0,07 % < 0,34 %	0,02 % < 0,44 %

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені результати НДР з розробки й валідації аналітичних методик визначення кетопрофену, декскетопрофену, їх супровідних домішок, а також метилсаліцилату, левоментолу, етанолу та ДМСО, що входять до складу розроблених МЛЗ. Визначені умови утворення продуктів розкладання кетопрофену й декскетопрофену, розроблені підходи до їх ідентифікації та кількісного визначення, а також оцінки однорідності МЛЗ. За результатами досліджень здійснено аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки, оптимізацію методів контролю якості та стандартизацію чотирьох препаратів з кетопрофеном або декскетопрофену трометамолом у формі гелів і крем-гелів. Препарат *НОБІ ГЕЛЬ® гель 2,5 %* зареєстровано МОЗ України та впроваджено у виробництво. Результати роботи можуть бути використані в різних областях медицини і при фармацевтичній розробці МЛЗ з іншими НПЗЗ.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури показано, що перспективним є місцеве лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату з застосуванням МЛЗ, що містять НПЗЗ, зокрема, кетопрофен. Виявлено недоліки номенклатури МЛЗ з кетопрофеном і незадовільний рівень стандартизації МЛЗ із НПЗЗ, зокрема, гелів кетопрофену в Британській Фармакопеї та специфікаціях на окремі препарати. Визначено необхідність наукового обґрунтування для підвищення рівня стандартизації гелів з кетопрофеном, розробки нових методик аналізу кетопрофену та його домішок і розширення номенклатури МЛЗ з кетопрофеном і декскетопрофену трометамолом.

2. Розроблено або удосконалено: методику визначення кетопрофену в розчинах методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях; методики ідентифікації та кількісного визначення в гелях кетопрофену або декскетопрофену й супровідних домішок методом ВЕРХ, що дозволяють визначати їх в однакових хроматографічних умовах або в однакових умовах і в одному випробовуваному розчині; методику визначення в гелі *R(-)-*енантіомеру кетопрофену методом ВЕРХ; методики ідентифікації та кількісного визначення кетопрофену й метилсаліцилату методом ВЕРХ і левоментолу методом ГХ в комбінованому препараті в формі крем-гелю; методики визначення в гелях етанолу (96 %), а також етанолу та ДМСО методом ГХ. За результатами валідації показана коректність розроблених методик.

3. Досліджено вплив стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену в розчинах. Показано, що ці речовини стабільні в кислому й лужному середовищах, при підвищеній температурі 60 °C та під впливом перекису водню. Критичним для їх стабільності є опромінення розчинів УФ світлом, під дією якого утворюються продукти розкладання (кетопрофену домішка А та неідентифіковані домішки). Розкладання залежить від часу УФ опромінення та рН розчинів. Неідентифіковані домішки утворюються також під впливом денного світла, від якого розчини слід захищати під час аналізу. Кетопрофену домішка С не є продуктом розкладання.

4. Встановлено, що кетопрофен утворює в розчинах естери з гідрофільними розчинниками: етанолом, ПГ, гліцерином, ДГМЕ та макроголом 400, – в молекулах яких є гідроксильні групи. Вміст таких естерів збільшується зі зниженням рН розчинів від 7,0 до 3,0, залежить від природи розчинників і кількості гідроксильних груп в їх молекулах. Відповідно до кількості утворених естерів в розчинах зменшується вміст кетопрофену. Тривале зберігання розчинів при підвищеній температурі сприяє утворенню як естерів, так і кетопрофену домішки А, на вміст якої розчинники й рН не впливають. Кетопрофен не взаємодіє з *N*-МП і ДМСО, в молекулах яких відсутні гідроксильні групи.

5. Обґрунтовано підходи до ідентифікації естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками або з левоментолом методом ВЕРХ з використанням мас-детектора і діодно-матричного детектора, а також до їх кількісного визначення методом ВЕРХ з використанням СЗ кетопрофену. Запропоновано визначати вміст естерів з урахуванням коефіцієнту перерахунку, що розраховують за співвідношеннями факторів відгуку або питомих показників поглинання розчинів кетопрофену й естеру, або молекулярних мас естеру та кетопрофену. Вміст естеру можна також визначати за вмістом кетопрофену в естері без коефіцієнту перерахунку. Розроблено нову методику визначення естерів кетопрофену з макроголом 400 або з левоментолом в режимі градієнтного елюювання з використанням СЗ кетопрофену, коректність якої доведено результатами валідації.

6. В крем-гелі, що містить 2,5 % кетопрофену, 10 % метилсаліцилату та 5 % левоментолу, досліджено утворення продуктів розкладання при рН 5,5 і 6,8, що обумовлюють різну локалізацію кетопрофену в дисперсній фазі й дисперсійному середовищі емульсії типу м/в. Показано, що швидкість утворення та вміст естерів кетопрофену є меншими при рН = 6,8 і введенні кетопрофену як солі трометамолу в дисперсійне середовище крем-гелю. Однак при рН = 6,8 утворюються три продукти розкладання метилсаліцилату, вміст яких зростає при зберіганні. Щоб уникнути розкладання метилсаліцилату, кетопрофен слід розчиняти в дисперсній фазі та нормувати рН близько 5,5. При цьому слід використовувати гідрофільні розчинники без гідроксильних груп, що обмежить профіль домішок естерами енантіомерів кетопрофену з левоментолом.

7. Запропоновано визначення терміна «однорідність м'яких лікарських засобів». Обґрунтовано підхід для оцінки однорідності розподілу лікарських і допоміжних речовин в МЛЗ, оснований на збіжності результатів їх кількісного визначення в серії відібраних проб. Для характеристики збіжності використано відносний довірчий інтервал, що не має перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу, яка є критерієм прийнятності. Визначено однорідність МЛЗ, в яких досліджувані речовини були у вигляді істинних розчинів, дисперсних фаз емульсій і суспензій. Додатковою умовою була відповідність вмісту речовини нормам специфікації в кожній пробі.

8. Здійснено аналітичний супровід фармацевтичної розробки і стандартизацію: препарату *НОБІ ГЕЛЬ®* гель 2,5 %, що містить 2,5 % кетопрофену, він зареєстрований (№ UA/15144/01/01) і впроваджений у виробництво; препарату *Фламадекс®* гель 2,5 %, що містить 2,5 % декскетопрофену і знаходиться на етапі реєстрації; препарату *Зумба гель*, що містить 2,5 % кетопрофену, 10 % метилсаліцилату і 5,0 % левометолу, він пройшов клінічні випробування і знаходиться на етапі реєстрації; препарату *Сустагард®* Плюс крем-гель, що містить 2,0 % кетопрофену і 5,0 % глюкозаміну гідрохлориду. На препарати розроблено відповідні реєстраційні документи.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ляпунов Н. А., Зинченко И. А., Безуглая Е. П. Оценка однородности распределения лекарственных и вспомогательных веществ в мягких лекарственных средствах. *Фармаком*. 2015. № 2. С. 33–40. (Особистий внесок – виконав дослідження, брав участь в обґрунтуванні підходу до оцінки однорідності та підготовці статті).

2. Зинченко И. А., Ляпунов Н. А. Аналитические методики определения декскетопрофена и сопутствующих примесей в геле: валидация и применение на этапе разработки препарата. *Фармаком*. 2015. № 3/4. С. 12–20. (Особистий внесок – виконав дослідження, узагальнив результати, брав участь у підготовці статті).

3. Зинченко И. А., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Валидация аналитической методики количественного определения примесей кетопрофена методом жидкостной хроматографии. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 25–32. (Особистий внесок – виконав дослідження, узагальнив результати, брав участь у підготовці статті).

4. Зинченко И. А., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Исследование образования примесей кетопрофена в модельных растворах. *Фармаком*. 2017. № 4. С. 16–22. (Особистий внесок – виконав дослідження, узагальнив результати, підготував статтю).

5. Ляпунов Н. А., Зинченко И. А., Безуглая Е. П. Идентификация и количественное определение сложных эфиров кетопрофена. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2018. Т. 41. № 3, сентябрь. С. 473–483. (Особистий внесок – виконав дослідження, брав участь в обґрунтуванні підходу до визначення домішок кетопрофену та підготовці статті).

6. Лабораторное оборудование на этапе фармацевтической разработки мягких лекарственных средств / Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Ляпунов А. Н., Зинченко И. А., Брылёва Е. Ю., Лысокобылка А. А. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019. Т. 8. № 1. С. 29–36. (Особистий внесок – розробив аналітичну методику, дослідив однорідність крему, брав участь у підготовці статті).

7. Влияние распределения кетопрофена в крем-гелях на образование примесей / Ляпунов Н. А., Зинченко И. А., Безуглая Е. П., Лысокобылка А. А. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019. Т. 8. № 2. С. 55–64. (Особистий внесок – виконав дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

8. Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая соль декскетопрофена, и способ её получения / Ляпунов Н. А., Ляпунов А. Н., Зинченко И. А., Безуглая Е. П., Либина В. В. : Евразийский патент № 028759. № 201691842 ; заявл. 13.10.2016 ; опубл. 29.12.2017. 15 с. (Особистий внесок – виконав аналітичні дослідження, брав участь у складанні заявки на винахід).

9. Трансдермальний препарат для лечения и профилактики болезней суставов и мягких тканей / Безуглая Е. П., Зинченко И. А., Ляпунов Н. А., Столпер Ю. М. : пат. № 2685436 РФ. № 2018122768 ; заявл. 22.06.2018 ; опубл. 18.04.2019. Бюл. № 11. (*Особистий внесок – виконав аналітичні дослідження, брав участь у патентно-інформаційному пошуку і складанні заявки на винахід*).

10. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии / Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Зинченко И. А., Ляпунов А. Н., Столпер Ю. М. Фармацевтическая отрасль. 2014. № 5 (46) октябрь. С. 22–33. (*Особистий внесок – узагальнив проблему аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки, виконав аналітичні дослідження, брав участь у підготовці статті*).

11. Zinchenko I. A., Bezuglaya E. P., Lyapunova A. N. New Approach to the Content Uniformity Evaluation of Semi-Solid Preparations. *Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology: Proceedings of International Scientific Congress, Lviv, Ukraine, 29 September – 2 October 2015*. Lviv : Lviv Polytechnic National University, 2015. P. 118–119.

12. Зінченко І. О., Ляпунов М. О., Безугла О. П. Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки гелів кетопрофену. *Київська Конференція з аналітичної хімії. Сучасні тенденції: тези доповідей, Київ, 7-9 жовтня 2015*. Київ, 2015. С. 113.

13. Ляпунов А. Н., Зинченко И. А., Безуглая Е. П. Оценка однородности мягких лекарственных средств. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, Україна, 12-13 листопада 2015 р.* Харків, 2015. С. 350.

14. Исследование образования сопутствующих примесей в растворах и гелях кетопрофена / Зинченко И. А., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Кудрис И. В. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України у 2 т. Т. 1.* Харків, Україна, 13-16 вересня 2016 р. Харків: НФАУ, 2016. С. 186–187.

15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.9:2014. Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах / М. Ляпунов, О. Антіпова, О. Баула, О. Нагорна, О. Безугла, І. Зінченко. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2016 // Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. Т. 1. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2016. С. 337–372. (*Особистий внесок – брав участь у перекладі, науково-технічному редагуванні, складанні настанови*).

АНОТАЦІЯ

Зінченко І. О. Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки, оптимізація методів контролю якості та стандартизація м'яких лікарських засобів з кетопрофеном. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2020.

Розроблено методики визначення кетопрофену, декскетопрофену та продуктів їх розкладання методом ВЕРХ, а також метилсаліцилату методом ВЕРХ, ле-

воментолу, етанолу та ДМСО методом ГХ. Коректність методик доведена за результатами валідації. Методом ВЕРХ досліджено вплив стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену, а також досліджено утворення естерів кетопрофену в розчинах з гідрофільними розчинниками, в молекулах яких є гідроксильна(і) група(и), та з левоментолом. Розроблено методику визначення естерів кетопрофену з макрогіолом 400 або левоментолом методом ВЕРХ в режимі градієнтного елюювання. Коректність методики доведена за результатами валідації. Обґрунтовано підхід до ідентифікації та кількісного визначення естерів кетопрофену. Обґрунтовано підхід до оцінки однорідності розподілу речовин в МЛЗ. Здійснено аналітичний супровід фармацевтичної розробки і стандартизацію препарату *НОБІ ГЕЛЬ® гель 2,5 %*, що зареєстрований МОЗ України (UA/15144/01/01) і впроваджений у виробництво, препаратів *Фламадекс® гель 2,5 %* і *Зумба гель*, що пройшли клінічні випробування і знаходяться на етапі реєстрації, та препарату *Сустагард® Плюс крем-гель*. На препарати розроблені реєстраційні документи.

Ключові слова: кетопрофен, гель, фармацевтична розробка, препарат, естер, методика, валідаційні дослідження, стандартизація, однорідність.

АННОТАЦИЯ

Зинченко И. А. Аналитическое обеспечение фармацевтической разработки, оптимизация методов контроля качества и стандартизация мягких лекарственных средств с кетопрофеном. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2020.

Диссертация посвящена разработке и валидации методик идентификации и количественного определения кетопрофена, декскетопрофена и продуктов их разложения, а также методик анализа некоторых других лекарственных веществ и усилителей проникновения (этанола и ДМСО), аналитическому обеспечению фармацевтической разработки монопрепаратов и комбинированных препаратов с этими веществами в форме гелей и крем-гелей, а также стандартизации препаратов.

Разработаны методики: определения кетопрофена в растворах методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ и видимой областях; идентификации и количественного определения в гелях кетопрофена и декскетопрофена и сопутствующих примесей методом ВЭЖХ, позволяющие определять их в одинаковых хроматографических условиях или в одинаковых условиях и в одном испытуемом растворе; определения в геле R-(–)-энантиомера кетопрофена методом ВЭЖХ; идентификации и количественного определения кетопрофена и метилсалицилата методом ВЭЖХ, а также левоментола методом ГХ в комбинированном препарате в форме крем-геля; определения этанола (96 %), а также этанола и ДМСО в гелях методом ГХ. По результатам валидации показана корректность разработанных методик.

Исследовано влияние стрессовых факторов на стабильность кетопрофена и декскетопрофена в растворах. Показано, что эти вещества стабильны в кислой и щелочной средах, при повышенной температуре 60 °С и под влиянием перекиси водорода. Критичным для их стабильности является облучение растворов УФ светом,

под действием которого образуются неидентифицированные примеси (НИП) и кетопрофена примесь А. Профиль примесей, образующихся при УФ облучении, одинаков для кетопрофена и декскетопрофена, а также при использовании смешанных растворителей с рН 4,0 и 2,5, однако разложение этих веществ происходит более интенсивно в растворителе с рН = 4,0. НИП образуются также под влиянием дневного света, от которого растворы следует защищать во время анализа. Кетопрофена примесь С не является продуктом разложения.

Установлено, что кетопрофен образует в растворах сложные эфиры с этанолом, пропиленгликолем, глицерином, диэтиленгликоля моноэтиловым эфиром и макроголом 400, которые имеют в молекулах гидроксильные группы. Содержание сложных эфиров увеличивается со снижением рН растворов от 7,0 до 3,0, зависит от природы растворителей и количества гидроксильных групп в их молекулах. В растворах с увеличением содержания сложных эфиров уменьшается содержание кетопрофена. Длительное хранение растворов при повышенной температуре способствует образованию как сложных эфиров, так и кетопрофена примеси А, на содержание которой растворители и рН не влияют. Кетопрофен не взаимодействует с *N*-метилпирролидоном и ДМСО, в молекулах которых отсутствуют гидроксильные группы.

Обоснованы подходы к идентификации сложных эфиров кетопрофена с растворителями или левоментолом методом ВЭЖХ с использованием масс-детектора и диодно-матричного детектора, а также к их количественному определению методом ВЭЖХ с использованием стандартного образца (СО) кетопрофена. Предложено определять содержание сложных эфиров с учётом коэффициента пересчёта, рассчитанного по соотношению факторов отклика или удельных показателей поглощения растворов кетопрофена и сложного эфира, или молекулярных масс сложного эфира и кетопрофена. Содержание сложного эфира можно определять также по содержанию в нём кетопрофена без коэффициента пересчёта, что удобно для подведения баланса масс. Разработана новая методика определения сложных эфиров кетопрофена с макроголом 400 или левоментолом в режиме градиентного элюирования с использованием СО кетопрофена, корректность которой доказана при её валидации.

В крем-гелях, содержащих 2,5 % кетопрофена, 10 % метилсалицилата (МС) и 5 % левоментола, исследовано образование продуктов разложения при рН 5,5 и 6,8, обуславливающих разную локализацию кетопрофена в дисперсной фазе и водной среде эмульсии типа м/в. Показано, что скорость образования и содержание сложных эфиров кетопрофена оказываются меньше при рН = 6,8 и введении кетопрофена как соли трометамола в водную среду крем-геля. Однако при рН = 6,8 образуются три продукта разложения МС, содержание которых возрастает при хранении. Чтобы избежать разложения МС, кетопрофен следует растворять в дисперсной фазе и нормировать рН ~5,5. Следует использовать растворители без гидроксильных групп, что ограничит профиль примесей сложными эфирами энантиомеров кетопрофена с левоментолом.

Предложено определение термина «однородность мягких лекарственных средств (МЛС)». Обоснован подход к оценке однородности распределения лекарственных и вспомогательных веществ в МЛС, основанный на сходимости результатов их количественного определения в серии отобранных проб. Для характеристики сходимости использован относительный доверительный интервал, который должен быть меньше

максимально допустимой неопределённости результатов анализа, являющейся критерием приемлемости. При оценке однородности полезно сравнить полученные результаты со сходимостью методики. Дополнительным условием должно быть соответствие количественного содержания анализируемого вещества *в каждой пробе* нормам спецификации. Определена однородность и качество МЛС, в которых исследуемые вещества находились в виде истинных растворов, дисперсных фаз эмульсий и суспензий.

Осуществлено аналитическое сопровождение фармацевтической разработки и стандартизация: препарата *НОБИ ГЕЛЬ*[®] *гель 2,5 %*, содержащего 2,5 % кетопрофена, который зарегистрирован МЗ Украины (UA/15144/01/01) и внедрён в промышленное производство; препаратов *Фламадекс*[®] *гель 2,5 %*, содержащего 2,5 % декскетопрофена, и *Зумба гель*, содержащего 2,5 % кетопрофена, 10 % метилсалицилата и 5,0 % левоментола, которые прошли клинические испытания и находятся на этапе регистрации, препарата *Сустагард*[®] *Плюс крем-гель*, содержащего 2,0 % кетопрофена и 5,0 % глюкозамина гидрохлорида. На препараты разработаны регистрационные документы.

Ключевые слова: кетопрофен, гель, фармацевтическая разработка, препарат, сложный эфир, методика, валидация, стандартизация, однородность.

SUMMARY

Zinchenko I. O. Analytical support for pharmaceutical development, optimization of quality control methods and standardization of the semi-solid preparations with ketoprofen. – The manuscript.

Thesis for the candidate of pharmaceutical sciences degree in specialty 15.00.03 – Standardization and Organization of Manufacture of Medicinal Products. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

Analytical procedures for identification and assay of ketoprofen, dexketoprofen and products of their decomposition by HPLC as well as methylsalicylate by HPLC, levomentol, ethanol and DMSO by GC were developed. The correctness of the procedures was proved by the validation results. The effect of stress factors on the stability of ketoprofen and dexketoprofen was investigated by HPLC, as well as the formation of ketoprofen esters in solutions with hydrophilic solvents, whose molecules contain hydroxyl group(s), and with levomenthol was studied. The procedures for identification and assay of ketoprofen esters with macrogol 400 and levomentod by HPLC with gradient elution were developed. The correctness of the procedures was proved by the validation results. The approach to the identification and assay of ketoprofen esters was substantiated. The approach to estimation of homogeneity of substances distribution in semi-solid preparations was substantiated. Analytical support of pharmaceutical development and standardization of *NOBI GEL*[®] *gel 2,5 %* (Ministry of Health of Ukraine (UA/15144/01/01) registered this product, its manufacture was started), *Flamadex*[®] *gel 2,5 %* and *Zumba gel* (the clinical trials of these products were successful, they are in the registration phase) as well as of *Sustagard*[®] *Plus cream-gel*. Registration documents were developed for these medicinal products.

Key words: ketoprofen, gel, pharmaceutical development, medicinal product, ester, procedure, validation, standardization, uniformity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

а. о. м.	—	атомна одиниця маси
ВЕРХ	—	високоєфективна рідинна хроматографія
ГХ	—	газова хроматографія
ДГМЕ	—	діетиленгліколю моноетиловий естер (2-2(етокси)етанол)
ДКЛЕ	—	декскетопрофену левоментоловий естер
ДКН	—	декскетопрофен
ДМСО	—	диметилсульфоксид
ДФУ	—	Державна Фармакопея України
ЕКДГМЕ	—	естер кетопрофену та діетиленгліколю моноетилового етеру
КЕЕ	—	кетопрофену етиловий естер
КЛЕ	—	кетопрофену левоментоловий естер
КН	—	кетопрофен
КПГЕ	—	кетопрофену пропіленгліколевий естер
КМ400Е	—	естери кетопрофену та макроголу 400
м/в	—	масло/вода
МВ	—	межа виявлення
N-МП	—	N-метилпіролідон
МКВ	—	межа кількісного визначення
МЛЗ	—	м'які лікарські засоби
МС	—	метилсаліцилат
НД	—	нормативний документ або нормативна документація
НДР	—	науково-дослідна робота
НІД	—	неідентифікована домішка
НПЗЗ	—	нестероїдні протизапальні засоби
ОА	—	остеоартрит
ПАР	—	поверхнево-активна речовина
ПГ	—	пропіленгліколь
СЗ	—	стандартний зразок;
ТШХ	—	тонкошарова хроматографія
УФ	—	ультрафіолетовий
ЯМР	—	ядерний магнітний резонанс
D_r	—	градієнт швидкості зсуву
RRt	—	relative retention time (відносний час утримування)
RSD	—	relative standard deviation (відносне стандартне відхилення)
Rt	—	retention time (час утримування)
η	—	ув'язкість
τ_r	—	напруга зсуву