

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
КЕТОПРОФЕНУ В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)-02б
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Милана СОЧНОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент
Ольга ГОРОХОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, д.фарм.н., доцент
Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

АНОТАЦІЯ

У роботі наведено розробку методики проведення контролю якості готового парентерального лікарського засобу. Підбрано умови спектрофотометричного кількісного визначення кетопрофену середовище розчинення, аналітична довжина хвилі, при якій спостерігається підпорядкування стандартних розчинів закону Бугера-Ламберта-Бера та визначений кількісний вміст діючої речовини методом стандарту і методом питомого показника поглинання, величина якого знайдена експериментально.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Зміст роботи викладений на 46 сторінках машинописного тексту, що містить 9 таблиць, 8 рисунків, 1 схему та 1 діаграму.

Ключові слова: кетопрофен, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці, розчин для ін'єкцій.

ANNOTATION

This work describes the development of the method for quality control of the parenteral drug. The conditions for spectrophotometric quantitative determination of ketoprofen were selected: the dissolution medium, the analytical wavelength, at which the subordination of standard solutions to the Bouguer-Lambert-Beer law is observed, and the quantitative content of the active substance was determined by the method of the standard and the method of the specific absorbance, the value of which was found experimentally.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references. The content of the work is presented on 46 pages of typewritten text, which contains 9 tables, 8 figures, 1 diagram, 1 schema.

Key words: ketoprofen, absorption spectrophotometry in the ultraviolet, injection solution.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. КЕТОПРОФЕН, ВЛАСТИВОСТІ, ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ, МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ	8
1.1 Вибір об'єкту дослідження	9
1.2 Фармакологічні властивості кетопрофену розчину для ін'єкцій	13
1.3 Способи отримання кетопрофену	15
1.4 Фармакопейні методи ідентифікації субстанції кетопрофену	17
1.5 Фармакопейні методи кількісного визначення субстанції кетопрофену	19
1.6 Методи аналізу лікарських форм, що містять кетопрофен	20
Висновки	25
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1 Характеристика спектрофотометричного методу аналізу	26
2.2 Методики кількісного визначення кетопрофену в досліджуваній лікарській формі	29
2.2.1 Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- і видимій ділянках, метод стандарту	29
2.2.2 Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- і видимій ділянках, метод питомого показника поглинання	30
Висновки	30
РОЗДІЛ III. РОЗРОБКА МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОПРОФЕНУ В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ (Експериментальна частина)	31

3.1 Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення кетопрофену	32
3.2 Порівняння двох методів аналізу за збіжністю результатів	42
Висновки	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	46
ДОДАТКИ	50

ВСТУП

Актуальність теми. Відмінності в гастротоксичності та ризик розвитку серцево-судинних ускладнень визначаються не стільки селективністю до ЦОГ-2, скільки дозою конкретного нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ), тривалістю його використання, супутніми захворюваннями даного пацієнта, станом його шлунково-кишкового тракту та одночасне застосування з препаратами інших фармакологічних груп. Кетопрофен є одним із найкращих серед НПЗЗ за загальним профілем безпеки (включаючи низький ризик гастротоксичності) та співвідношенням «побічні ефекти/ефективність». Це дозволяє рекомендувати кетопрофен як один із препаратів вибору при всіх традиційних показаннях для НПЗЗ.

Кетопрофен – зручний та ефективний анальгетик, який використовується як для усунення гострого, так і для тривалого контролю хронічного болю. Сприятливі фармакологічні властивості цього препарату визначають його переваги в порівнянні з іншими популярними НПЗЗ.

Наявність в арсеналі лікаря повного спектра лікарських форм суттєво полегшує індивідуальний вибір стратегії знеболювальної терапії у конкретній клінічній ситуації. Так, у деяких випадках для отримання максимально швидкого ефекту в початковій терапії може бути виправдане застосування парентеральних форм кетопрофену з наступним швидким переходом на пероральний прийом, а за його неможливості – використання ректальних свічок.

Системне застосування кетопрофену може поєднуватись з його локальним нанесенням у вигляді гелю. Локальні форми можуть бути єдиним можливим методом проведення терапії кетопрофеном у тому випадку, якщо його системне застосування неможливе через високий ризик специфічних побічних ефектів, характерних для НПЗЗ.

Мета дослідження. Метою роботи є розробка методики кількісного визначення кетопрофену в парентеральній лікарській формі.

Завдання дослідження. Розробка методики контролю якості кетопрофену і можливість використання в фармацевтичній практиці досягалась в наступній послідовності:

1. Розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, показань та фармакологічної дії нестероїдних протизапальних засобів.
2. Розглянути способи синтезу, фізико-хімічні властивості та методи аналізу кетопрофену в субстанції та в моно- та багатокомпонентних лікарських засобах.
3. Розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення кетопрофену.
4. Перевірити придатність запропонованої методики для проведення визначення кількісного вмісту кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

Об'єкт дослідження. Як об'єкт дослідження обраний лікарський засіб Кетонал® розчин для ін'єкцій 100 мг/2 мл ампула 2 мл, виробництва Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія.

Предмет дослідження. Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій «Кетонал» спектрофотометричним методом.

Методи дослідження. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій ділянках, статистичний аналіз результатів хімічного експерименту, валідація аналітичних методик і випробувань.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена спектрофотометрична методика контролю якості може застосовуватися для подальшого аналізу кетопрофену в парентеральній лікарській формі для кількісного визначення з розрахунком вмісту діючої речовини як методом стандарту, так і методом питомого показника поглинання.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на секційному засіданні кафедри

фармацевтичної хімії в рамках III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних літературних джерел. Зміст роботи викладений на 46 сторінках машинописного тексту, що містить 9 таблиць, 8 рисунків, 1 схему та 1 діаграму.

РОЗДІЛ І

КЕТОПРОФЕН, ВЛАСТИВОСТІ, ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ, МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Біль за визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) – це «неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з дійсним або потенційним ушкодженням та описується в термінах цього ушкодження» [1,2]. Почуття болю виникає при подразненні больових рецепторів та проведенні больових імпульсів у центральну нервову систему. Больовий синдром у післяопераційному періоді до сьогодні залишається однією з пріоритетних проблем ведення пацієнтів, тому що він погіршує прогноз відновлення та знижує комплаєнтність, тому для хірурга контроль болю – першорядне завдання після операції. Також слід пам'ятати, що больовий синдром, що не купується, часто переходить у хронічний біль, лікування якого важче, довше і дорожче. Питання оптимізації післяопераційного знеболювання є актуальним з погляду якнайшвидшого вирішення клінічних завдань, мінімізації ускладнень та побічних ефектів.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) широко використовуються для лікування гострого, хронічного болю та запалення в клінічній практиці. Крім анагетичної, НПЗЗ мають протизапальну та жарознижувальну дії. Ці ефекти роблять НПЗЗ корисними для лікування болю в м'язах, дисменореї, артриту, лихоманки, подагри, мігрені, а також використовують як опіодні зберігаючі агенти в деяких випадках гострої травми. Механізмом дії НПЗЗ є пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який бере участь у біосинтезі простагландинів і тромбоксану. НПЗЗ, як правило, діють шляхом блокування вироблення простагландинів через інгібування двох ферментів циклооксигенази. Простагландіни є ключовими факторами багатьох клітинних процесів, таких як цитопротекція шлунково-кишкового тракту, гемостаз і тромбоз, запалення, ниркова гемодинаміка, обмін хряща та

ангіогенез. Протягом останнього десятиліття зріс інтерес до різних ефектів НПЗЗ.

Дослідження показали, що понад 30 мільйонів людей у всьому світі приймають НПЗЗ на день. Препарати даної терапевтичної групи дозволяють швидко домогтися полегшення страждань від болю та покращення якості життя хворого. У той же час, неконтрольоване використання НПЗЗ може призвести до недостатньої ефективності цих ліків, а також розвитку небезпечних ускладнень, що загрожують життю пацієнта [3-5].

НПЗЗ розподіляють:

- за хімічною структурою – арилкарбонові кислоти (похідні саліцилової кислоти – кислота ацетилсаліцилова, похідні антранілової кислоти – кислота мефенамова), арилалканові кислоти (похідні арилоцтової кислоти – диклофенак натрію, похідні гетерооцтової кислоти – кеторолак, похідні індол-інденоцтової кислоти – індометацин, суліндак, етодолак, похідні арилпропіонової кислоти – ібупрофен, напроксен, кетопрофен), енолікові кислоти (похідні піразоліну – фенілбутазон, метамізол, оксиками – піроксикам, мелоксикам);
- тривалістю і силою протизапального, анальгезивного ефекту – із вираженою протизапальною активністю (саліцилати, піразолідини, похідні індолоцтової кислоти, похідні фенілоцтової кислоти, оксиками, алканони, похідні пропіонової кислоти, похідні сульфонанлідів); зі слабкою протизапальною активністю (похідні антранілової кислоти, піразолони, похідні параамінофенолу, похідні гетероарилоцтової кислоти);
- селективністю, впливом на метаболізм суглобового хряща та ін. [6,7].

1.1 Вибір об'єкту дослідження

Кетопрофен був синтезований компанією Rhone-Poulenc Research Laboratories (Париж, Франція) у 1967 році та схвалений для клінічного

використання у Франції та Сполученому Королівстві у 1973 році. Пізніше він був схвалений FDA для лікування остеоартриту та ревматоїдного артрити.

Кетопрофен швидко завоював репутацію ефективного та надійного анальгетика. Високий знеболюючий потенціал кетопрофену пояснюють особливостями його молекули. Ліпофільність та відносно невеликі розміри кетопрофену дозволяють йому легко проникати в осередки запалення (наприклад, в синовіальну порожнину при артриті), створюючи там високу концентрацію діючої речовини. Центральний механізм його анальгетичної дії полягає у блокуванні передачі больового сигналу на рівні задніх рогів спинного мозку [8].

Кетопрофен відноситься до класу НПЗЗ похідних пропіонової кислоти. Особливості фармакологічних властивостей молекули кетопрофену визначили можливість створення широкого спектру лікарських форм, для використання у різних клінічних ситуаціях, за яких у принципі можливе використання НПЗЗ. Різноманітність форм створює широкі можливості для вибору способу лікування пацієнта при різних клінічних ситуаціях [9].

Для визначення об'єкту дослідження, нами був здійснений аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів, що містять у своєму складі кетопрофен (табл.1.1) [10].

Таблиця 1.1

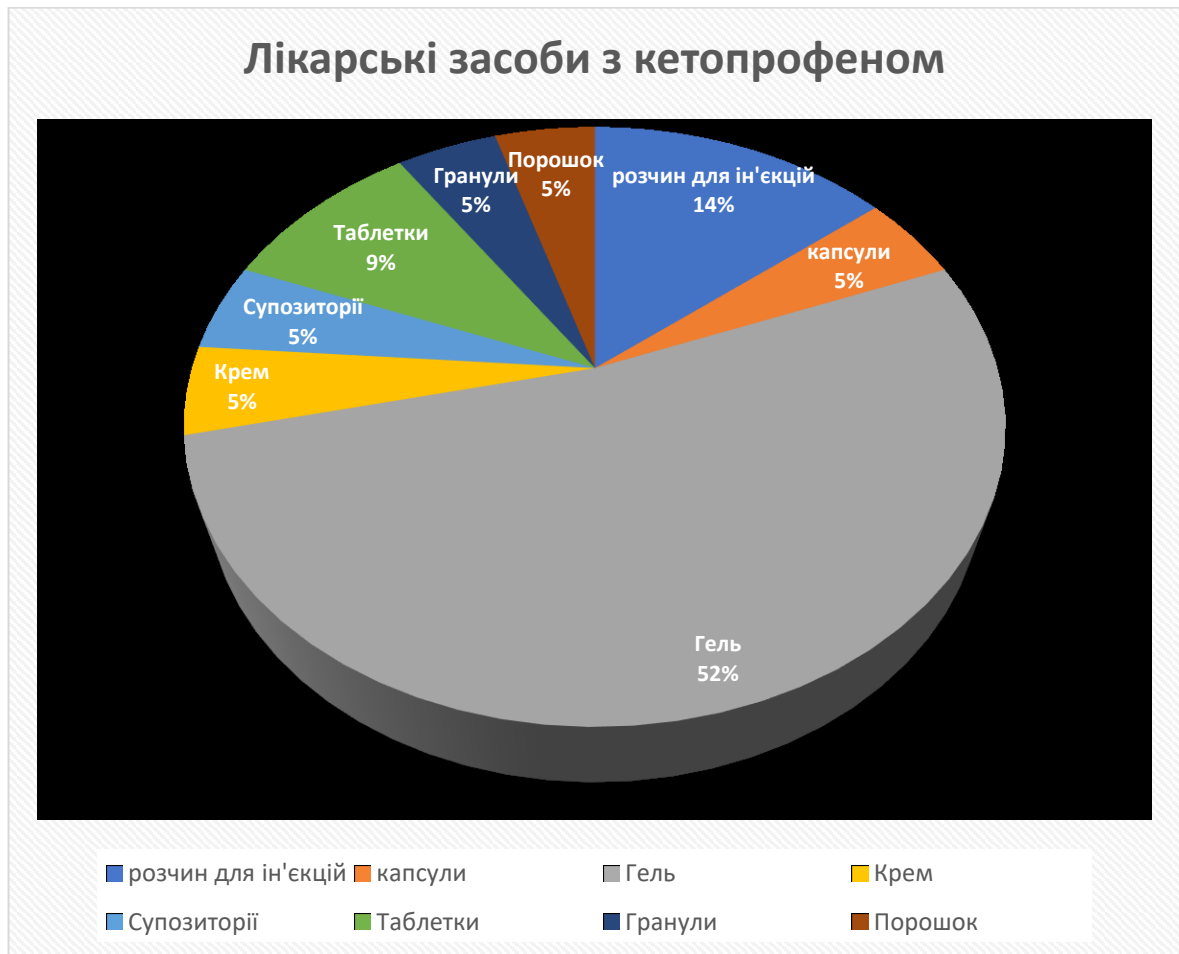
Аналіз фармацевтичного ринку

Назва/лікарська форма	Склад діючої речовини	Виробник
Артокол розчин для ін'єкцій	2 мл розчину містять кетопрофену 100 мг	К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія
Кетонал® розчин для ін'єкцій	2 мл розчину містять кетопрофену 100 мг	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія
Кетопрофен-ВМ розчин для ін'єкцій	2 мл препарату містять кетопрофену 100 мг	ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина
Кетонал® ДУО капсули з модифік. вивіл.	1 капсула містить кетопрофену 150 мг	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія
Артокол гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	К.О. СЛАВІЯ ФАРМ С.Р.Л., Румунія

Продовження таблиці 1.1

Валусал® гель	1 г гелю містить 25 мг кетопрофену	АТ Талліннський фармацевтичний завод, Естонія АТ "Гріндекс", Латвія
Кетогель - Здоров'я гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
Кетонал® гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина
Кетум-Гель гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	Метро Фармасютикалз Пвт. Лтд., Індія
Нобі Гель® гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	АТ "Фармак", Україна
Ультрафастин гель	1 г гелю містить 25 мг кетопрофену лізинової солі	Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА", Польща
Ф-Гель® гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
Фастофен гель	1 г гелю містить: кетопрофену 25 мг	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
Фастум® Гель гель	1 г гелю містить кетопрофену 25 мг	А. Менаріні Мануфактурінг Логістикс енд Сервісес С.р.Л., Італія
Форт-Гель гель	1 г гелю містить 0,025 г кетопрофену	ТОВ "Тернофарм", Україна
Кетонал® крем	1 г крему містить кетопрофену 50 мг	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина
Кетонал® супозиторії	1 супозиторій містить кетопрофену 100 мг	С.К. Сандоз С.Р.Л., Румунія
Кетонал® Форте таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить кетопрофену 100 мг	Лек С.А., Польща
Ультрафастин таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить кетопрофену 100 мг	Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща
Кетонал® Рапід гранули для орального розчину	1 саше містить кетопрофену лізинової солі 80 мг	Файн Фудс & Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А., Італія
Фастенал порошок для орального розчину	1 двороздільне саше містить кетопрофену лізинової солі 80 мг	СПЕШЛ ПРОДАКТС ЛАЙН С.П.А., Італія

У відсотковому співвідношенні лікарські засоби з кетопрофеном представлені на діаграмі 1.1.



Діаграма 1.1 Лікарські засоби з кетопрофеном

Згідно діаграми 1.1 52% це гелі з кетопрофеном, 14% - розчини для ін'єкцій, лікарські форми: таблетки, капсули, гранули, порошок, крем, супозиторії в середньому займають до 10% фармацевтичного ринку лікарських засобів з кетопрофеном, що зареєстровані в Україні.

Британська фармакопея та Державна фармакопея України [11,12] містять монографію на кетопрофен, гель. Тому актуальним для фармацевтичного аналізу є розробка методик контролю якості кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

1.2 Фармакологічні властивості кетопрофену розчину для ін'єкцій

Кетонал® розчин для ін'єкцій 100 мг/2 мл ампула 2 мл

Кетопрофен відноситься до фармакотерапевтичної групи – нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Кетопрофен. Код АТХ М01А Е03 [13].

Фармакодинаміка. Кетопрофен є нестероїдним протизапальним засобом, що має анальгезуючу, протизапальну та жарознижувальну дію. При запаленні кетопрофен інгібує синтез простагландинів і лейкотрієнів, гальмуючи активність циклооксигенази та частково — ліпооксигенази, також він інгібує синтез брадикініну і стабілізує лізосомальні мембрани. Чинить центральний та периферичний знеболювальний ефект та усуває прояви симптомів запально-дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату. У жінок кетопрофен зменшує симптоми первинної дисменореї внаслідок інгібування синтезу простагландинів.

Фармакокінетика. Абсорбція. Середня концентрація кетопрофену в плазмі крові становить $26,4 + 5,4$ мкг/мл через 4–5 хвилин після внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язового введення. Біодоступність кетопрофену становить 90%. У більшості пацієнтів після внутрішньом'язового введення кетопрофен виявляється у крові через 15 хвилин, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2 години. Біодоступність кетопрофену у вигляді розчину для ін'єкцій знаходиться у лінійній залежності від величини дози препарату.

Розподіл. Ступінь зв'язування з білками — 99%. Об'єм розподілення — 0,1–0,2 л/кг. Кетопрофен проникає у синовіальну рідину. Через 3 години після введення 100 мг кетопрофену його концентрація у плазмі крові становить приблизно 3 мкг/мл, а концентрація у синовіальній рідині — 1,5 мкг/мл. Хоча концентрація кетопрофену в синовіальній рідині дещо нижча, ніж у плазмі крові, вона стабільніша (через 9 годин концентрація кетопрофену в плазмі крові становить 0,3 мкг/мл, а в синовіальній рідині — 0,8 мкг/мл), тому больовий синдром та скутість суглобів зменшується на тривалий час.

Стабільна концентрація кетопрофену в плазмі крові досягається протягом 24 годин після введення. У пацієнтів літнього віку стабільна концентрація кетопрофену в плазмі крові досягається через 8,7 години і становить 6,3 мкг/мл. Кумуляція кетопрофену в тканинах не спостерігається. Після внутрішньом'язового введення кетопрофену в дозі 100 мг його концентрація у сироватці крові та цереброспінальній рідині виявлялась через 15 хвилин. Пікова концентрація кетопрофену в плазмі крові досягалася протягом 2 годин (1,3 мкг/мл).

Метаболізм і виведення. Кетопрофен інтенсивно метаболізується у печінці за допомогою мікросомальних ферментів. З організму виводиться у вигляді кон'югата з глюкуроною кислотою. Період напіввиведення становить 2 години. До 80% введеної дози кетопрофену виводиться із сечею, як правило (понад 90%) у вигляді глюкуроніду, приблизно 10% — з фекаліями. У пацієнтів із порушенням функції нирок виведення кетопрофену уповільнено, період напіввиведення збільшується на 1 годину. У пацієнтів із порушенням функції печінки кетопрофен може накопичуватися у тканинах. У пацієнтів літнього віку метаболізм і виведення кетопрофену уповільнюються, однак це має клінічне значення тільки при порушенні функції нирок. На рис.1.1 показані продукти метаболізму кетопрофену [14].

Показання до застосування: захворювання суглобів: ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба). Больовий синдром: люмбаго, посттравматичний біль у суглобах, м'язах; післяопераційний біль; болі при метастазах пухлин у кістки; альгодисменорея [13].

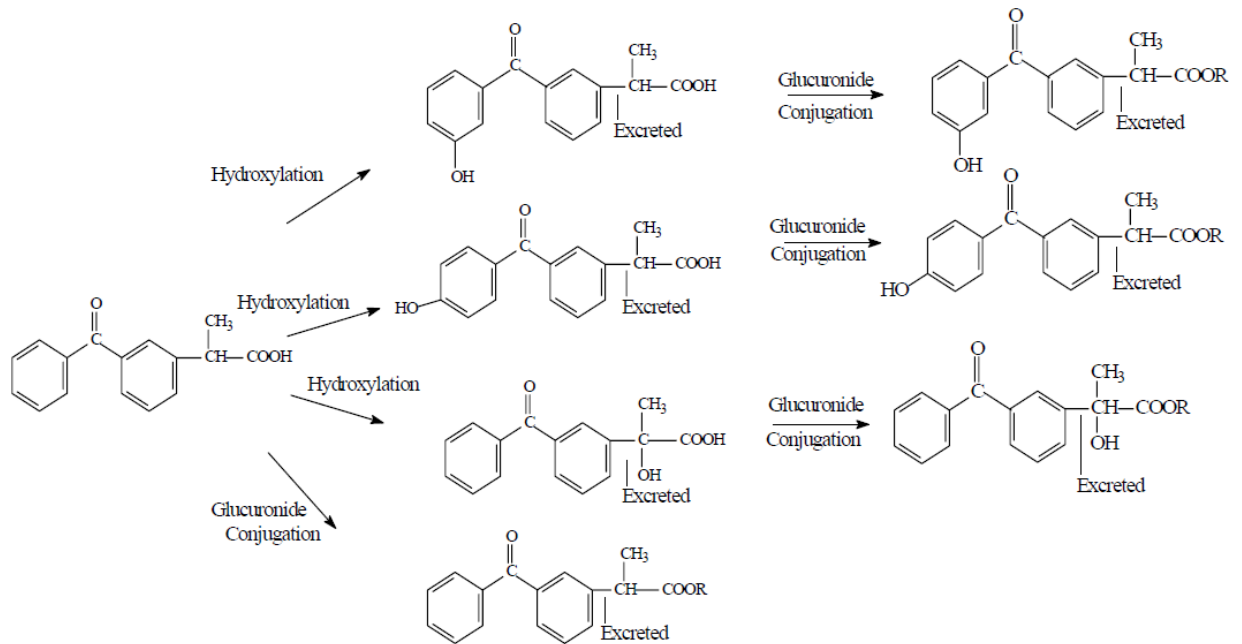
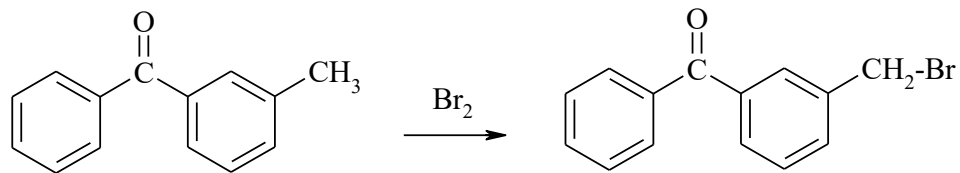


Рис.1.1 Метаболізм кетопрофену

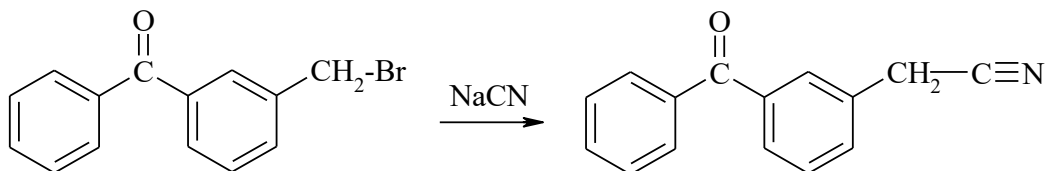
1.3 Способи отримання кетопрофену

Кетопрофен синтезують з 3-метилбензофенону, який підвергають бромованню з отриманням 3-бромметилбензофенону.

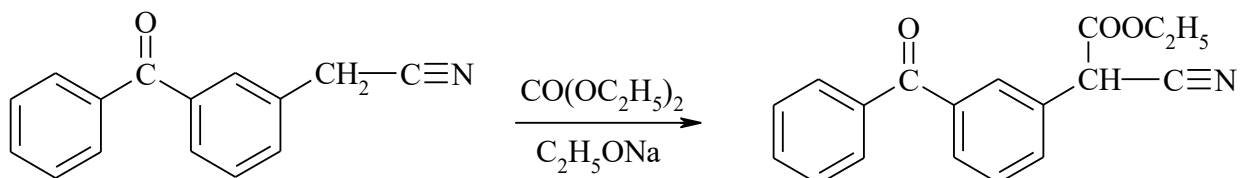


3-бромметилбензофенон

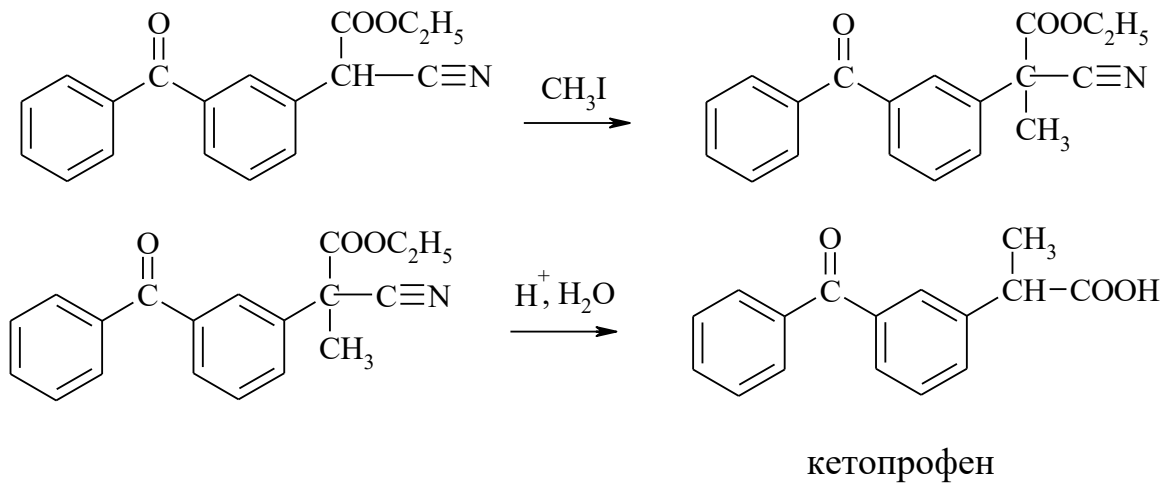
3-бромметилбензофенон взаємодіє з натрієм ціану та отримують 3-ціанометилбензофенон, який вступає в реакцію з диетиловим естером вугільної кислоти в присутності натрію етилату.



3-ціанометилбензофенон



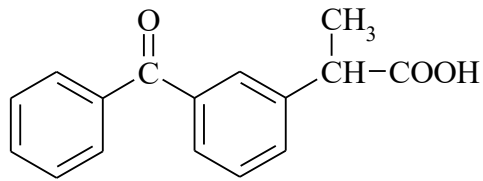
Утворюється похідне ціаноцтового естеру, який алкілюють метилом йодистим, отриманий продукт піддають кислотному гідролізу з отримання кетопрофену [15].



Кетопрофен

Ketoprofenum

Ketoprofen



$C_{16}H_{14}O_3$

М.м. 254.3

(2*RS*)-2-(3-Бензоїлфеніл)пропанова кислота

Кетопрофен має один асиметричний вуглець, хіральний центр, який дає початок двом енантіомерам R (-) і S (+). Стереохімію кетопрофену можна побачити на рис 1.2.

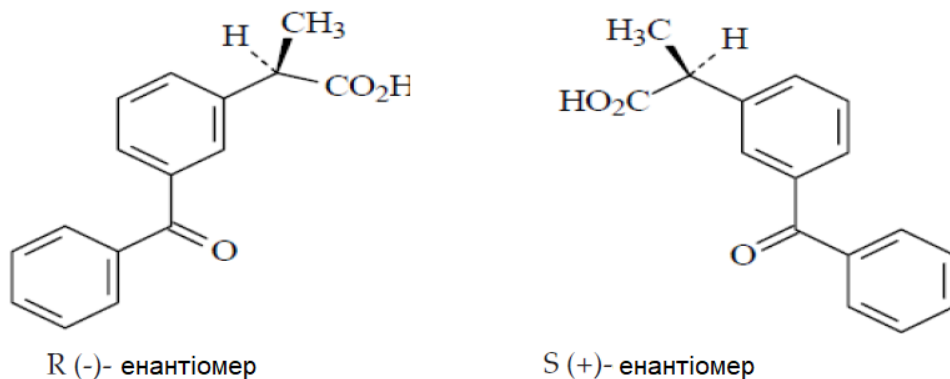


Рис.1.2 Стереохімія кетопрофену

Обидва енантіомери мають різну біологічну активність. Кетопрофен проявляє енантіомерну селективність, лише S (+)-енантіомер відповідає за фармакологічні та фармакодинамічні ефекти. R (-)-енантіомер є терапевтично менш активним або неактивним. У той же час, неактивний R (-)-енантіомер може зазнати конфігураційної інверсії в активний енантіомер у присутності деяких ферментів і мікроорганізмів. Було виявлено, що це метаболічне перетворення також дає деякі залишки профену в жирових тканинах шляхом реакції комплексу R (-)-енантіомер–фермент з ендогенними триацилгліцеридами. R (-)-енантіомери не здатні інгібувати ЦОГ-активність. Вони можуть впливати на несприятливі шлунково-кишкові ефекти, спричинені рацемічними формами. R (-)-енантіомери можуть індукувати зміни функцій нейтрофілів і кишкової проникності [16].

Кетопрофен представляє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору; практично не розчинний у воді, легко розчинний в ацетоні, етанолі (96 %) і метиленхлориді [11,17-20].

1.4 Методи ідентифікації субстанції кетопрофену

Європейська фармакопея (European Pharmacopoeia), Британська фармакопея (British pharmacopoeia), Американська фармакопея (The United States Pharmacopoeia), Японська фармакопея (Japanese Pharmacopoeia), Державна фармакопея України містять монографію на субстанцію кетопрофена, згідно якої ідентифікацію проводять наступними методами [11,17-20]:

1. Визначення температури плавлення (має бути від 94⁰ до 97⁰С).
2. Визначення оптичної густини в області від 230 нм до 350 нм методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках. Абсорбційний максимум має бути за довжини хвилі 255 нм. Питомий показник поглинання у максимумі має становити від 615 до 680.

Японська фармакопея [19] та Американська фармакопея [18] пропонують визначати спектр поглинання розчину кетопрофену в метанолі та

порівнювати спектр із еталонним спектром: обидва спектри мають демонструвати подібну інтенсивність поглинання на однакових довжинах хвиль (Рис.1.3).

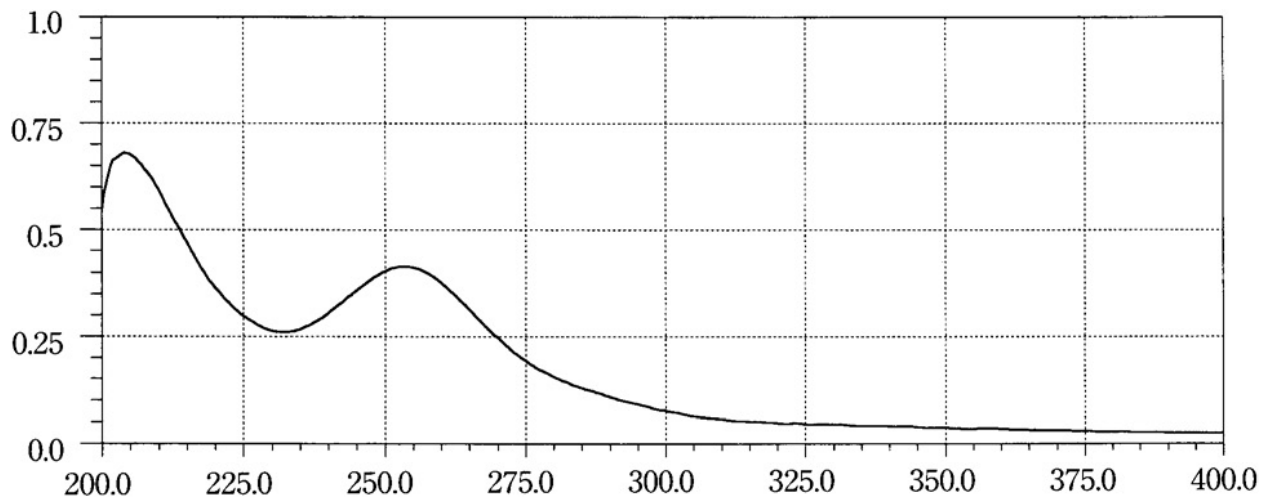


Рис.1.3 УФ-спектр поглинання розчину кетопрофену в метанолі

3. Для ідентифікації також використовують метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці. Ідентифікацію проводять шляхом порівняння спектру випробовуваної субстанції зі спектром, одержаним для фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) (Рис.1.4).

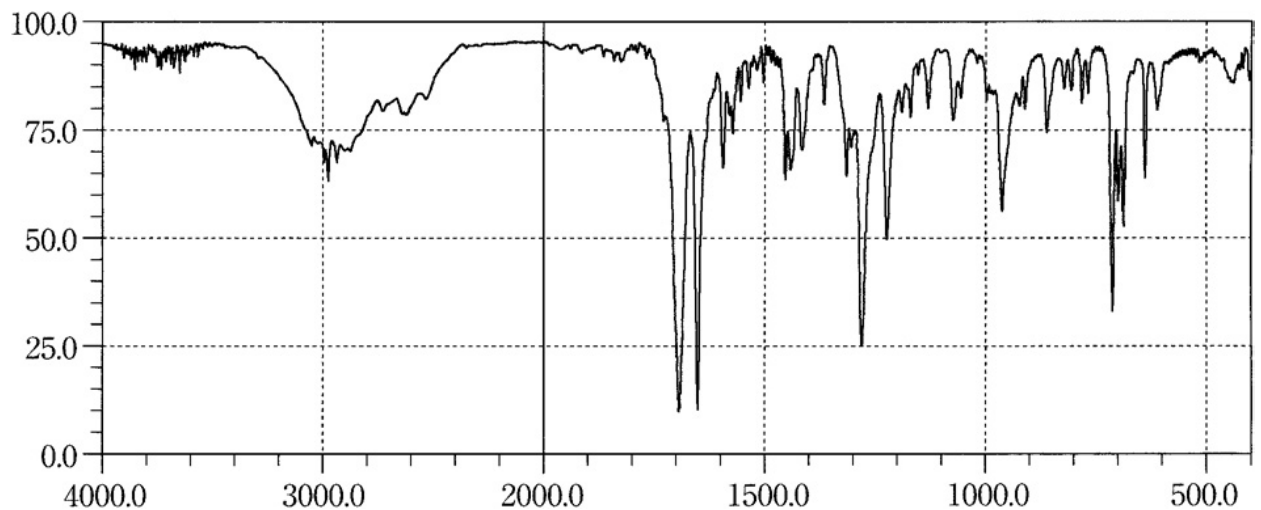


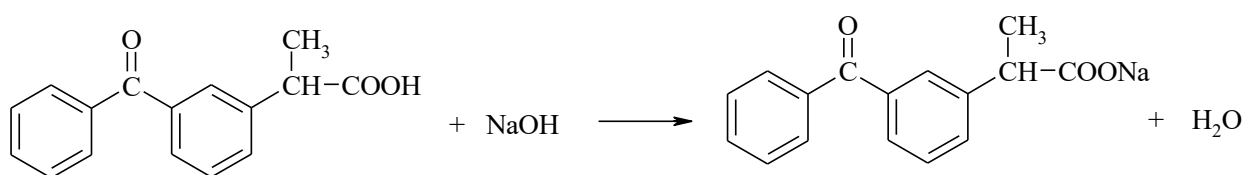
Рис. 1.4 ІЧ-спектр кетопрофену ФСЗ

4. Для ідентифікації кетопрофену методом тонкошарової хроматографії, зразок досліджуваної субстанції та ФСЗ кетопрофену попередньо розчиняють в ацетоні. Перед хроматографуванням розчини речовин, що аналізують,

наносять на ТШХ пластинку із шаром силікагелю GF₂₅₄P. Рухома фаза: оцтова кислота льодяна – метиленхлорид – ацетон (1:49:50). Після висушування на повітрі, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм [11,17,19,20].

1.5 Фармакопейні методи кількісного визначення субстанції кетопрофену

Згідно вимог фармакопеї [11,17,19,20] кількісно кетопрофен визначають методом алкаліметрії в суміші спирту та води і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично.



Американська фармакопея [18] використовує індикаторний метод алкаліметрії для кількісного підтвердження субстанції кетопрофену. Субстанцію розчиняють в спирті, титрують 0.1М розчином натрію гідроксиду, використовуючи феноловий червоний у якості індикатору. Паралельно проводять контрольний дослід.

1.6 Методи аналізу лікарських форм, що містять кетопрофен

Доступні лікарські форми кетопрофену для перорального, шкірного, ректального або внутрішньовенного введення.

Згідно вимог Британської фармакопеї [11] для ідентифікації капсул з кетопрофеном знімають інфрачервоний спектр поглинання кристалів та порівнюють його зі спектром ФСЗ. Для чого попередньо вміст капсули, що містить 0,5 г кетопрофену, збовтують з хлороформу, фільтрують, випарюють насухо та викликають кристалізацію тривалим дряпанням скляною паличкою по стінці контейнера.

Для кількісного визначення капсул з кетопрофеном використовують метод спектрофотометрії. Попередньо вміст 20 капсул, що містять 50 мг кетопрофену, розчиняють в метанолі. Вимірюють оптичну густину

отриманого розчину при максимумі при 258 нм. Для обчислення використовують значення питомого показника поглинання 662 у максимумі при 258 нм [11].

Кетопрофен має карбоксильну функціональну групу в своїй хімічній структурі, завдяки чому він розчиняється у водному розчині гідроксидів і карбонатів лужного металу. Кетопрофен розчиняється у NaHCO_3 з утворенням вуглекислого газу та натрієвої солі препарату, який розчинний у воді (схема 1.1).

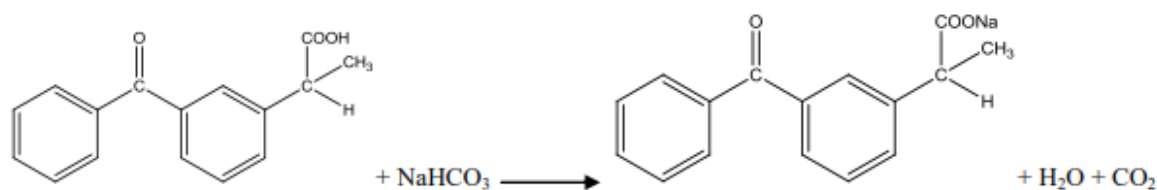


Схема 1.1 Солюбілізація кетопрофену

Таким чином, ця реакція має перевагу солюбілізації лікарського засобу, а також для ідентифікації препарату на карбоксильну функціональну групу. Крім того, кетопрофен з його розширеною хромофорною системою вважається хорошим кандидатом для аналізу за допомогою УФ-спектрофотометрії з високою чутливістю. Авторами [21] був розроблений УФ-спектрофотометричний метод з використанням 1М NaHCO_3 як розчинника для аналізу кетопрофену в твердих лікарських формах (таблетки та капсули). Кетопрофен демонстрував максимальне поглинання при 260 нм. Встановлено, що метод лінійний в діапазоні концентрацій 2,5-15 мкг/мл ($R^2 = 0,998$) з низькими значеннями межі виявлення та кількісного визначення (0,78 мкг/мл, 2,35 мкг/мл).

Іншим варіантом покращення розчинності кетопрофену було застосування суміші солюбілізаторів – 15% цитрату натрію, 8% ПЕГ 400 і 7% полівінілпіролідину. Поглинання досліджуваного розчину вимірювали при довжині хвилі 256 нм. При аналізі таблеток було доведено, що розчинність

кетопрофену зросла в 30 разів у змішаних розчинниках порівняно з дистильованою водою [22].

Для кількісного визначення кетопрофену було ефективно застосовано методи нормальної та похідної ІЧ спектроскопії (FTIR). Аналіз FTIR для зразків проводили за допомогою FTIR-спектроскопії (Shimadzu, FTIR-8400) у діапазоні частот від 400 см^{-1} до 4000 см^{-1} з використанням просторових комірок для рідких зразків. Нормальний ІЧ-спектр кетопрофену використовувався для кількісного визначення в залежності від вимірювання значень пропускання карбонільної групи при хвильових числах 1710 см^{-1} і 1666 см^{-1} . Тоді як у першій похідній ІЧ аналіз залежить від вимірювання амплітуд при хвильовому числі 1718 см^{-1} , 1705 см^{-1} , 1670 см^{-1} , 1660 см^{-1} і 1651 см^{-1} [23].

Метод високоефективної рідинної хроматографії з УФ-детектуванням запропонований для визначення вмісту кетопрофену в таблетках з використанням етанол-фосфатного буфера (рН = 6,0, 80:20) [24].

Метод рідинної хроматографії з оберненою фазою (RP-LC) розроблений для визначення кетопрофену в капсулах. Хроматографічне розділення було досягнуто на колонці LiChrosorb C18, 250 мм x 4,6 мм, 5 мкм при довжині хвилі детектора 230 нм і швидкості потоку 1,0 мл/хв. Рухома фаза складалася з метанолу, 0,1 М амоній-ацетатного буфера рН 6,9, ацетонітрилу та тетрагідрофурану (73:20:5:2); час утримання кетопрофену становив 3,49 хв (рис.1.5) [25].

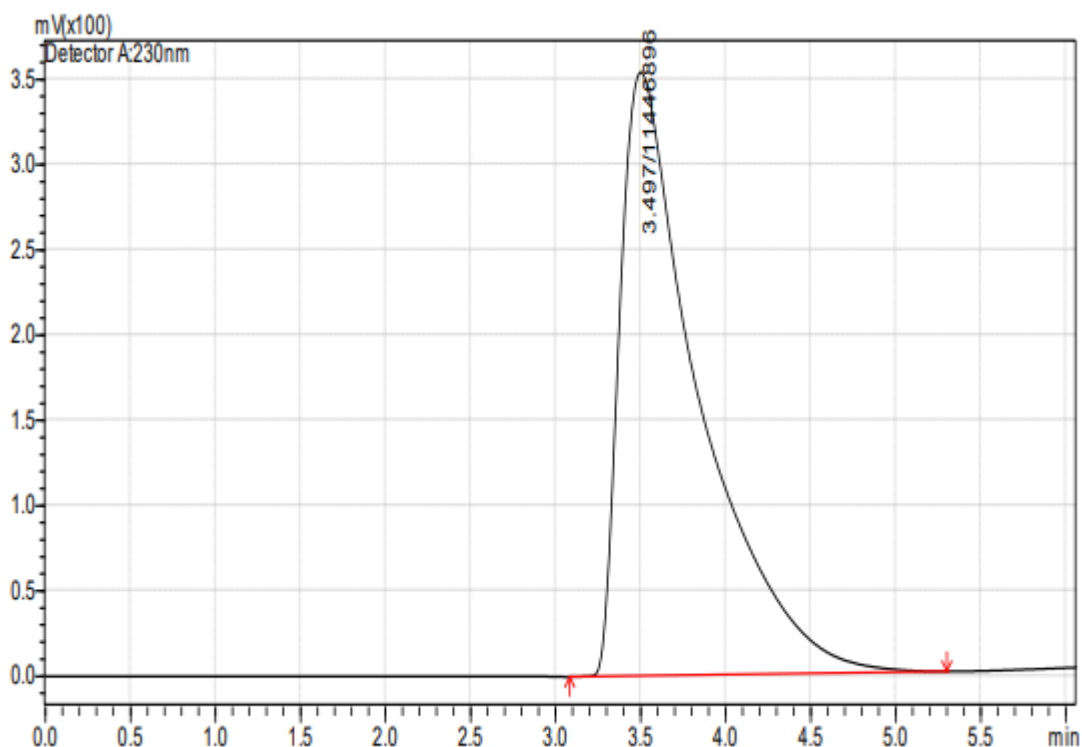


Рис.1.5 Хроматограма аналізу кетопрофену СЗ

Для визначення кетопрофену в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, було розроблено метод рідинної хроматографії з цвіттеріонною гідрофільною взаємодією (ZIC-HILIC). Розділення проводили за допомогою градієнтного елюювання сумішшю ацетонітрилу та ацетатного буфера при довжині хвилі детектування ультрафіолету (УФ) 255 нм на колонках ZIC-HILIC-1 та ZIC-HILIC-4, створених самостійно. Гідрофільність кетопрофену підтверджено шляхом вивчення його поведінки з різними ацетатними буферами, пропорціями ацетонітрилу та значеннями рН. Механізм поділу заснований на розподілі кетопрофену в гідрофобній взаємодії [26].

Американська фармакопея [18] містить монографію на капсули пролонгованого вивільнення з кетопрофеном, згідно якої для ідентифікації кетопрофену використовують метод УФ-спектрофотометрії метод стандарту. Для кількісного визначення кетопрофену в капсулах фармакопейним методом є метод хроматографії. Хроматографічні умови: рухома фаза: ацетонітрил-вода-льодяна оцтова кислота (90:110:1), УФ-детектування при 254 нм.

Для визначення кетопрофену в таблетках і ін'єкційних розчинах, запропонований метод, що заснований на його гасильному ефекті, спричиненому флуоресценцією квантових точок CdTe, модифікованих меркаптопропіоною кислотою. За оптимізованих умов метод був лінійним у діапазоні 7,5–100 мкг/мл, з межею виявлення 2,3 мкг/мл і відносними стандартними відхиленнями менше 2% [27].

Британська фармакопея для якісного та кількісного визначення кетопрофену у гелі використовує метод рідинної хроматографії. Хроматографічну процедуру проводять з використанням колонки з нержавіючої сталі (25 см × 4,6 мм), нерухома фаза – силікагель для хроматографії октадецилсилільний (5 мкм), рухома фаза з швидкість потоку 2 мл на хвилину, що містить метанол (40%), ацетонітрил (60%) і 0,5% ацетату амонію, рН якого доведено до 5,9 азотною кислотою розведеною та довжина хвилі детектування 254 нм [11,12]. При кількісному визначенні час утримування основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

Було розроблено високоефективний рідинний хроматографічний метод для одночасного аналізу кетопрофену, метилпарабену та пропілпарабену в гелі. Хроматографічне розділення проводили на колонці C18 (250 мм × 4,6 мм, розмір частинок 5 мкм) з використанням рухомої фази метанол: вода (50:50) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі колонки 30°C з детектуванням довжина хвилі при 233 нм за допомогою фотодіодного діодного матричного детектора. Часи утримання кетопрофену (RT 4,95 хв), метилпарабену (RT 6,25 хв) і пропілпарабену (RT 9,70 хв) [28].

Метод високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (RP-HPLC) розроблений для аналізу кетопрофену у субстанції та в оптимізованому наноемульсійному гелі. Хроматографічне розділення було досягнуто на колонці Caracel Pak (Shiseido, Токіо, Японія) C18 Type MG (250 мм × 4,6 мм) з розміром частинок 5 мкм, використовуючи ізократичне

елюювання рухомої фази, що містить суміш ацетонітрилу і 0,02 М дигідрогену калію. Ортофосфатний буфер рН 3,0 (40:60) зі швидкістю потоку 1,0 мл хв⁻¹. Кількісне визначення було досягнуто за допомогою УФ-детектування при 254 нм з лінійною калібрувальною кривою в діапазоні концентрацій 0,5–60 мкг мл⁻¹ на основі площі піку [29].

Методи ВЕРХ розроблені для визначення вмісту кетопрофену та ацетату натрію (NaAc) у кетопрофені для ін'єкцій високої концентрації (5%). Для даного визначення застосовували колонку з оберненою фазою Shim-pack VP-ODS C18 (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм). Умови ВЕРХ-хроматографії для виявлення кетопрофену були такими: рухома фаза складалася з очищеної води, метилціаніду та буферного розчину дигідрофосфату калію (доведеного до рН 3,5 фосфорною кислотою) (55:43:2), зі швидкістю потоку 1,2 мл/хв. Об'єм ін'єкції становив 10 мкл, довжину хвилі виявлення фіксували на рівні 255 нм, розділення проводили при 25 °С. Для визначення ацетату натрію рухома фаза складалася з 0,07% розчину фосфорної кислоти (доведеного до рН 3,0 за допомогою натрію гідроксиду) і метанол (95:5), швидкість потоку становила 1,0 мл/хв, і 20 мкл зразка вводили в хроматографічну систему, детектування проводили при 210 нм при температурі колонки 25 °С [30].

Розроблено кетопрофено-чутливий потенціометричний датчик із пластифікованою ПВХ мембраною для виявлення та визначення кетопрофену в лікарських препаратах (RSD = 0,98 – 6,63%). Сенсор містив іонний асоціат кетопрофену з основним фуксином. Відповідь була лінійною для концентрацій кетопрофенат-аніону в діапазоні від 8×10^{-5} до 1×10^{-1} М із нахилом електродної функції, характерним для однозарядного аніону, і мінімальною концентрацією визначення аналіту 4×10^{-5} М при рН 8,0 – 11,0 [31].

Висновки

Кетопрофен є одним із препаратів вибору серед нестероїдних протизапальних засобів завдяки високій ефективності та швидкому початку дії. Аналіз фармацевтичного ринку показав, що кетопрофен в аптечних

мережах представлений такими лікарськими формами, як гель, розчин для ін'єкцій, таблетки, капсули, гранули, порошок, крем, супозиторії. Був здійснений літературний огляд методик контролю якості кетопрофену в субстанції та лікарських формах. Методики аналізу кетопрофену в субстанції та готових лікарських формах, що частіше всього застосовуються це спектрофотометричні методи, методи тонкошарової хроматографії і високоефективної рідинної хроматографії та ін.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для кількісної оцінки кетопрофена в лікарському засобі використовували метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій на видимій ділянці.

2.1 Характеристика спектрофотометричного методу аналізу

Спектрофотометричні методи використовують в аналізі лікарських засобів завдяки порівняльній доступності, дешевизні, простоті у виконанні та точності. Відомо, що більшість лікарських речовин має власне світлопоглинання в УФ області, деякі з них вступають у хімічні реакції, що призводять до утворенню забарвлених сполук. Це дозволяє розробляти нові методики, засновані на оптичних властивостях сполук і спрямованих насамперед на визначення активних компонентів без їх поділу. В результаті знижуються витрати на пробопідготовку і підвищується експресність аналізу, що дуже важливо, враховуючи збільшений потік фармацевтичної продукції, що надходить на ринок.

Пряма спектрофотометрія – найбільш простий і широко застосовуваний метод, придатний для вирішення різних завдань фармацевтичного аналізу (випробування на чистоту, ідентифікація, кількісне визначення активних компонентів та ін). За останні роки розроблено чимало методик аналізу лікарських форм та препаратів за УФ-спектрами поглинання. Спектрофотометричний аналіз відповідних сумішей може бути виконаний різними способами та залежно від характеру світлопоглинання компонентів. Найбільш простий спосіб, що застосовується при спектрах, що не перекриваються, — визначення компонентів за власним світлопоглинанням на попередньо обраних аналітичних довжинах хвиль. Так аналізують препарати, що містять одну активну речовину.

Головною перевагою спектрофотометричного аналізу є його застосування для визначення двох і більше активних компонентів препаратів складного складу без їх попереднього поділу. У разі спектрів поглинання індивідуальних сполук, що перекриваються, використовують метод Фірордта, рідше — метод вирахування оптичної густини. Точність методик, заснованих на застосуванні методу Фірордта, багато в чому залежить від правильного вибору аналітичних довжин хвиль. Очевидно зі спектру будь-якої суміші можна сформулювати не один, а кілька наборів аналітичних довжин хвиль, на яких можна вести визначення компонентів. Дані, обчислені на різних наборах аналітичних довжин хвиль, дещо відрізнятимуться між собою, але їх усереднення дозволить отримати більш точні значення концентрацій, не проводячи додаткових експериментів. Однак такий підхід, незважаючи на явні переваги, застосовується рідко [32].

Похідна спектрофотометрія. Перехід до реєстрації «похідних» спектрів веде до значного підвищення селективності за рахунок поліпшення роздільної здатності окремих смуг та зниження впливу фону. Нерідко реєстрація похідних дозволяє виключити вплив компонентів, що заважають, що входять до складу лікарських форм. Вплив супутніх речовин істотно знижується при диференціюванні поліномів $(n + 1)$ -го ступеня, що описують відповідні смуги поглинання.

Регресійний аналіз. Для знаходження концентрацій лікарських речовин останнім часом почали використовувати дані сукупних вимірювань оптичної густини аналізованої суміші у широкому діапазоні довжин хвиль. Обробку отриманих результатів у таких випадках проводять із застосуванням різних варіантів регресійного аналізу. Знаходження концентрацій у межах класичного лінійного множинного регресійного аналізу потребує вирішення перевизначеної системи рівнянь, зазвичай, методом найменших квадратів. Відомо, що метод найменших квадратів дозволяє отримувати лінійні щодо оптичної густини оцінки концентрацій з мінімальною дисперсією, якщо похибки визначення коефіцієнтів поглинання зневажливо малі, а похибки

вимірювань аналітичного сигналу випадкові. Використовують різні варіанти методу найменших квадратів: модифікований метод найменших квадратів, метод часткових найменших квадратів та ін.

Найбільш перспективним варіантом застосування регресійного аналізу вважають побудову багатовимірних градувань (метод проєкції на латентні структури). Як градувальні використовують суміші досліджуваних речовин зі змінним вмістом компонентів. У подібних випадках не потрібно визначати коефіцієнти поглинання кожної речовини, немає і необхідності у строгому виконанні основного закону світлопоглинання. Можна врахувати вплив на аналітичний сигнал всіх компонентів, що входять до складу лікарських препаратів, — як активних, так і допоміжних, якщо додавати останні в градувальні суміші. Відповідні розрахунки концентрацій можуть бути виконані лише за допомогою спеціальних комп'ютерних програм, наприклад The Unscrambler.

Спектрофотометрія у видимій області спектра.

Більшість лікарських речовин не поглинає у видимій області спектру, тому для переведення їх у пофарбовані сполуки необхідно проводити відповідні фотометричні реакції. Методики такого типу відомі досить давно і широко застосовуються у фармакопейному аналізі. Вони є більш трудомісткими, ніж методики, що ґрунтуються на вимірі власного поглинання лікарських речовин в УФ області спектру. Методики визначення лікарських речовин по світлопоглинанню у видимій області зазвичай засновані на утворенні пофарбованих комплексів зі спеціально доданим реагентом. Рідше використовується окислення лікарської речовини або її перетворення на нову форму під впливом опромінення [33-35].

2.2 Методики кількісного визначення кетопрофену в досліджуваній лікарській формі

2.2.1 Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- і видимій ділянках, метод стандарту

Випробовуваний розчин. У мірну колбу місткістю 50,0 мл вміщують 1,0 мл розчину для ін'єкцій, доводять об'єм розчину етиловим спиртом до мітки і перемішують.

1,0 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять спиртом етиловим до мітки і перемішують.

Розчин порівняння. 0,0500 г кетопрофену вміщують у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 30 мл спирту етилового 96% та доводять об'єм розчину спиртом етиловим до мітки.

1,00 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину спиртом етиловим 96% до мітки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння на спектрофотометрі при довжині хвилі 256 нм, використовуючи як розчин порівняння спирт етиловий.

Вміст кетопрофену (x) у міліграмах розраховують за формулою:

$$x_{\text{мг}} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 50,0 \cdot 1,0 \cdot 100,0 \cdot 1\% \text{СЗ} \cdot 1000}{A_0 \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 50,0 \cdot 1,0 \cdot 100,0 \cdot 100} = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot \% \text{СЗ} \cdot 10}{A_0 \cdot V_{\text{д/ан}}},$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину СЗ кетопрофену;

m_0 – маса наважки СЗ кетопрофену, г;

1,0; 50,0; 100,0 – об'єми розведення, мл;

%СЗ – заявлений вміст кетопрофену у СЗ згідно сертифікату якості, який складає 99,85%.

2.2.2 Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- і видимій ділянках, метод питомого показника поглинання

Випробовуваний розчин. У мірну колбу місткістю 50,0 мл вміщують 1,0 мл розчину для ін'єкцій, доводять об'єм розчину етиловим спиртом до мітки і перемішують.

1,0 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину спиртом етиловим до мітки і перемішують.

Компенсаційний розчин. Спирт етиловий.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 256 нм.

Вміст кетопрофену (x) у міліграмах розраховують, використовуючи розрахований питомий показник поглинання, за формулою:

$$x = \frac{A_1 \cdot 50,0 \cdot 100,0 \cdot 1000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 1,0 \cdot 100}$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання, знайдена величина якого складає 623;

1,0; 50,0; 100,0 – об'єми розведень, мл.

Висновки

1. У розділі розглянута основна характеристика і особливості застосування абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянці в фармацевтичному аналізі активних фармацевтичних інгредієнтів у субстанції та готових лікарських формах.
2. Наведені методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОПРОФЕНУ В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

(Експериментальна частина)

Об'єкт досліджування – Кетонал (розчин для ін'єкцій 100 мг/2 мл ампула 2 мл, с. KZ8142) виробництва Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт кетопрофен – синтетичний нестероїдний протизапальний засіб класу пропіонової кислоти. Кетопрофен є нестероїдним протизапальним засобом, що має анальгезуючу, протизапальну та жарознижувальну дію. При запаленні кетопрофен інгібує синтез простагландинів і лейкотрієнів, гальмуючи активність циклооксигенази та частково – ліпооксигенази, також він інгібує синтез брадікініну і стабілізує лізосомальні мембрани.

Чинить центральний та периферичний знеболювальний ефект та усуває прояви симптомів запально-дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату.



Склад

2 мл розчину містять кетопрофену 100 мг;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, спирт бензиловий, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

3.1 Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення кетопрофену

Кількісне визначення кетопрофену в субстанції згідно з ДФУ, Європейською та Британською фармакопеями проводять методом алкаліметричного титрування в середовищі суміші 96% спирту етилового і води (1:1) з потенціометричним фіксуванням [11,17,20] або з індикаторним встановленням кінцевої точки титрування (індикатор – феноловий червоний) [18]. У свою чергу для кількісної оцінки кетопрофену в готових лікарських засобів частіше застосовують фізико-хімічні методи дослідження. В монографії Британської фармакопеї кількісний вміст кетопрофену в капсулах проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в середовищі метанолу за довжини хвилі 258 нм, методом питомого показника поглинання.

Метою роботи стала розробка методики спектрофотометричного кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій, що може в подальшому використовуватися для рутинного аналізу. Нами було обрано спектрофотометричний метод, який є досить доступним і простий у виконанні, не вимагає багато часу, дає можливість витратити реактиви та досліджувані речовини у невеликій кількості.

З метою вивчення абсорбційної здатності кетопрофену, був виготовлений 0,001% спиртовий розчин стандартного зразку речовини і вилучення із лікарської форми та вивчена абсорбція в ділянці від 220 нм до 300 нм (рис. 3.1).

Як видно з рисунка 3.1, УФ-спектр 0,001% спиртового розчину СЗ кетопрофену і вилучення з лікарської форми, характеризуються наявністю максимуму поглинання при 256 нм.

Для використання максимуму поглинання при 256 нм для подальших досліджень, встановлювали підпорядкування стандартних спиртових розчинів сполуки основному закону світлопоглинання – закону Бугера-Ламберта-Бера.

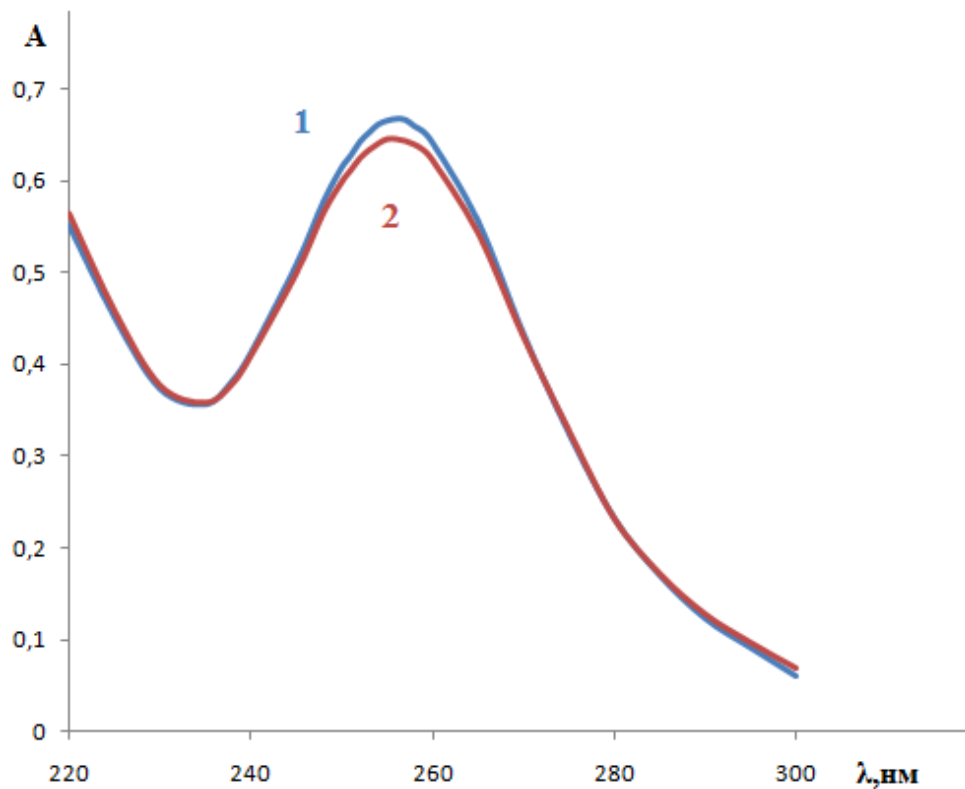


Рис. 3.1 Ультрафіолетовий спектр 0,001% спиртового розчину кетопрофену (1) і спиртового вилучення із лікарської форми (2)

Визначали оптичні густини приготовлених стандартних розчинів кетопрофену і розраховували питомі показники поглинання. Розрахунок питомого показника поглинання проводили за формулою:

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

де ε – молярний показник поглинання;

М.м. – молекулярна маса кетопрофену.

У свою чергу молярний показник поглинання розраховували за формулою:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot b,$$

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

де b – довжина оптичного шляху, в сантиметрах;

c – концентрація речовини в розчині, в молях на літр.

Методика приготування стандартних розчинів кетопрофену

0,0500 г кетопрофену вміщують у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 30 мл спирту етилового 96% та доводять об'єм розчину спиртом етиловим до мітки.

0,20 мл або 0,40 мл або 0,60 мл; або 0,80 мл; або 1,00 мл; або 1,20 мл; або 1,40 мл; отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину спиртом етиловим 96% до мітки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину отриманих розчинів на спектрофотометрі Evolution 60s при довжині хвилі 256 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння спирт етиловий 96%.

Результати визначення питомого показника поглинання ($A_{1\text{см}}^{1\%}$) наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Результати залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів кетопрофену

№ п/п	Взято, мл	Концентрація, %	Оптична густина, А	Питомий показник поглинання, $A_{1\text{см}}^{1\%}$
1	0,20	$2,00 \cdot 10^{-4}$	0,129	645
2	0,40	$4,00 \cdot 10^{-4}$	0,252	630
3	0,60	$6,00 \cdot 10^{-4}$	0,367	612
4	0,80	$8,00 \cdot 10^{-4}$	0,486	608
5	1,00	$1,00 \cdot 10^{-3}$	0,626	626
6	1,20	$1,20 \cdot 10^{-3}$	0,748	623
7	1,40	$1,40 \cdot 10^{-3}$	0,865	618

Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації спиртових розчинів кетопрофену наведено на рис. 3.2.

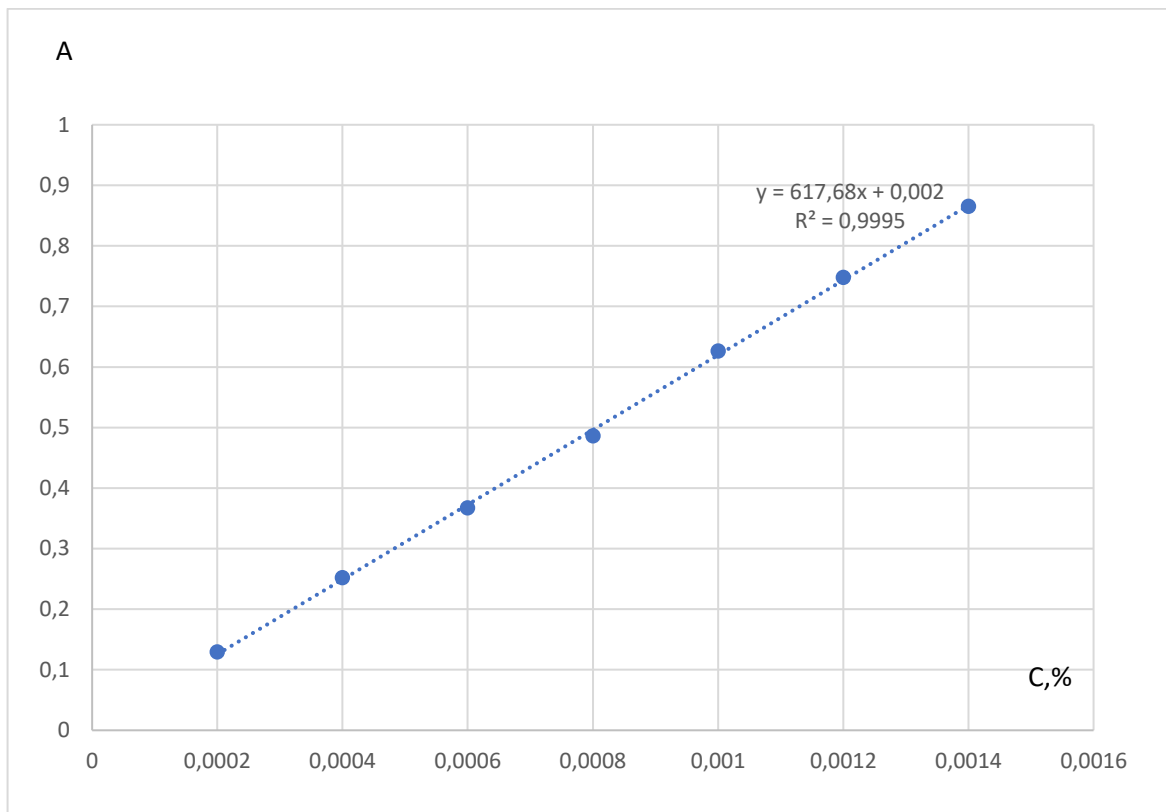


Рис. 3.2 Графік залежності оптичної густини від концентрації спиртових розчинів кетопрофену

Для подальшого використання визначеного питомого показника поглинання спиртового розчину кетопрофену за довжини хвилі 256 нм для ідентифікації та кількісної оцінки сполуки в готовому лікарському засобі, отримані результати були піддані статистичній обробці. Результати можуть бути достовірними лише у тому випадку, коли варіанти, що входять до неї, не обтяжені грубою помилкою.

Для виключення такої помилки вибірку перевіряли на однорідність [12].

Величина розмаху варіювання R (для результатів $A_{1\text{см}}^{1\%}$ у порядку зростання).

$$R = |608 - 700| = 92$$

Розрахування контрольних критеріїв для ідентифікації грубих помилок:

$$Q_1 = \frac{|608 - 612|}{37} = 0,11$$

$$Q_3 = \frac{|618 - 623|}{37} = 0,14$$

$$Q_2 = \frac{|612 - 618|}{37} = 0,16$$

$$Q_4 = \frac{|623 - 626|}{37} = 0,08$$

$$Q_5 = \frac{|626-630|}{37} = 0,11$$

$$Q_6 = \frac{|630-645|}{37} = 0,41$$

Числове значення контрольного критерію $Q(P,n)$ для довірчої ймовірності $P=95\%$ дорівнює 0,51 [12]. Вибірка має бути визнана однорідною, так як кожний з розрахованих контрольних критеріїв менший табличного значення.

Далі розраховуємо метрологічні характеристики середнього результату [12].

$$\text{Середнє значення } A_{1cm}^{1\%}: \bar{x} = \frac{\sum x_i}{10} = 623$$

$$\text{Дисперсія: } S^2 = \frac{\sum x_i^2 - n\bar{x}^2}{v} = 156,30$$

$$\text{Стандартне відхилення: } S = \sqrt{S^2} = 12,50$$

Стандартне відхилення середнього результату:

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = 4,72$$

Граничні значення довірчого інтервалу результату одиничного визначення:

$$\Delta x = t(P, v) \cdot S = 2,4469 \cdot 12,50 = 30,58$$

Граничні значення довірчого інтервалу середнього результату:

$$\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = \bar{x} \pm \frac{t(P, v) \cdot S}{\sqrt{n}} = 623 \pm 11,56$$

Відносна невизначеність середнього результату:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\% = 1,86\%$$

Метрологічні характеристики середнього результату $A_{1cm}^{1\%}$ наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Метрологічні характеристики середнього результату $A_{1cm}^{1\%}$

v	\bar{x}	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	P	t(P,v)	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon},\%$
6	623	156,23	12,50	4,72	95	2,4469	30,58	11,56	1,86

Як показали результати досліджень, питомий показник поглинання кетопрофену в спирті етиловому при довжині хвилі 256 нм складає 623 ± 12 .

Відомо, що положення максимуму поглинання та величина оптичної густини залежать від умов вимірювання і при зміні приладу можуть коливатися. Помилки приладу можна уникнути, визначивши в тих самих умовах оптичну густину стандартного розчину, що має відому концентрацію.

Для визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій спектрофотометричним методом (методом стандарту), необхідно було дослідити абсорбцію спиртового розчину лікарського препарату. Встановили, що максимумами поглинання спиртового витягу розчину для ін'єкцій характеризуються наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 256 нм і допоміжні речовини лікарської форми за цієї довжини хвилі практично не поглинають (оптична густина розчину плацебо в максимумі складає 0,001) (рис. 3.1).

Кількісний вміст кетопрофену в розчині для ін'єкцій проводили методом абсорбційної спектрофотометрії спиртового розчину за довжини хвилі 256 нм методом стандарту за методикою, наведеною в розділі 2.

Результати кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій апробована на шести зразках лікарської форми представлені у таблиці 3.3, метрологічні характеристики середнього результату у таблиці 3.4.

Запропонована методика характеризується невизначеністю середнього результату 3,90% і може бути використана для кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

Таблиця 3.3

Результати визначення кількісного вмісту кетопрофену у розчині для ін'єкцій
спектрофотометричним методом

№ п/п	Об'єм для аналізу, мл	m ₀ , г	A ₀	A ₁	Знайдено x, мг/мл	Знайдено x, мг/ 2 мл
1	1,0	0,0503	0,623	0,632	50,95	101,90
2				0,651	52,48	104,96
3				0,625	50,39	100,77
4				0,591	47,64	95,29
5				0,597	48,13	96,26
6				0,607	48,93	97,87

Таблиця 3.4

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного
кількісного визначення кетопрофену у розчині для ін'єкцій

v	\bar{x}	S ²	S	S _{x̄}	P	t(P,v)	Δx	Δ \bar{x}	$\bar{\epsilon}$,%
5	49,75	3,4103	1,8467	0,7539	95	2,5706	4,7471	1,9380	3,90

Прогноз повної невизначеності аналітичної методики

Для підтвердження коректності запропонованої методики при відтворенні в іншій лабораторії необхідний прогноз повної невизначеності методики, який розраховували враховуючи вимоги ДФУ [12].

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально допустимої невизначеності результатів аналізу і для готових лікарських засобів розраховується з урахуванням нижньої і верхньої меж допусків за формулою:

$$\Delta_{As} = \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0,32$$

Для допусків вмісту $\pm 7,5\%$ повна максимальна невизначеність результатів аналізу складає $\max \Delta_{As} \leq 2,4\%$.

Повну прогнозовану невизначеність аналітичної методики розраховують за формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}$$

У нашому випадку невизначеність кінцевої аналітичної операції розраховують відповідно до співвідношення:

$$\Delta_{FAO} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot S_{A,r}^2}{3}} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot 0,52^2}{3}} = 0,70\%$$

де S_a спектрофотометрична невизначеність оптичної густини, яка дорівнює 0,52%. Передбачається, що проводиться 3-кратне вимірювання оптичної густини випробовуваного розчину та розчину порівняння з вийманням кювети.

Таким чином, невизначеність кінцевої аналітичної операції (спектрофотометрії) дорівнює 0,70%. Тому розрахуємо невизначеність пробопідготовки, яка розрізняється для різних кількісних методик.

Прогноз невизначеності пробопідготовки

Рекомендується, щоб при розробці методик прогнозована невизначеність пробопідготовки була незначуща, тобто виконувалося співвідношення:

$$\Delta_{SP} = 0,32 \cdot \Delta_{As} = 0,32 \cdot 2,4 = 0,768\%$$

Розрахунки проводили за співвідношенням $\Delta_{SP} = \sqrt{\sum_i^n \Delta_{V,i}^2}$, виходячи з розрахункової формули методики аналізу і використовуючи підхід та граничні невизначеності мірного посуду, які наведені в [12] (див. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань, Табл. 4).

За запропонованою методикою кількісного визначення розрахунок невизначеності пробопідготовки (табл. 3.5) проводили, використовуючи наступну розрахункову формулу:

$$x_{\text{мг/мл}} = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 50,0 \cdot 1,0 \cdot 100,0 \cdot 1000}{A_o \cdot V_{\text{д/ан}} \cdot 50,0 \cdot 1,0 \cdot 100,0}$$

Таблиця 3.5

Розрахунок невизначеності пробопідготовки кількісного визначення

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність
<i>Розчин порівняння</i>		
1. Взяття наважки СЗ кетопрофену	$m_{\text{ст}}$	$0,20\text{мг}/50\text{мг} \cdot 100\% = 0,40\%$
2. Доведення до об'єму в мірній колбі 50,0 мл	50,0	0,17%
3. Взяття аліквоти піпеткою 1,0 мл	1,0	0,98%
4. Доведення до об'єму в мірній колбі 100,0 мл	100,0	0,12%
<i>Випробовуваний розчин</i>		
5. Взяття аліквоти ін'єкційного розчину	1,0	0,98%
6. Доведення до об'єму в мірній колбі 50,0 мл	50,0	0,17%
7. Взяття аліквоти піпеткою 1,0 мл	1,0	0,98%
9. Доведення до об'єму в мірній колбі 100,0 мл	100,0	0,12%

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,40^2 + 0,17^2 + 0,98^2 + 0,12^2 + 0,98^2 + 0,17^2 + 0,98^2 + 0,12^2} = 1,77\%$$

Повна невизначеність запропонованої аналітичної методики становить:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,77^2 + 0,70^2} = 1,90\% \leq \max \Delta_{As} = 2,40\%.$$

Як видно, прогнозована повна невизначеність результатів методики кількісного визначення не перевищує критичного значення (2,40%) і методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Як метод порівняння використовували метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, що ґрунтується на кількісному визначенні кетопрофену з розрахунком вмісту діючої речовини методом питомого показника поглинання.

Результати кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій наведені у таблиці 3.6, метрологічні характеристики середнього результату у таблиці 3.7.

Таблиця 3.6

Результати визначення кількісного вмісту кетопрофену в розчині для ін'єкцій методом питомого показника поглинання

№ п/п	Об'єм для аналізу, мл	$A_{1\text{см}}^{1\%}$	A_1	Знайдено x , мг / 1 мл	Знайдено x , мг / 2 мл
1	1,0	623	0,632	50,72	101,44
2			0,651	52,25	104,49
3			0,625	50,16	100,32
4			0,591	47,43	94,86
5			0,597	47,91	95,83
6			0,607	48,72	97,43

Таблиця 3.7

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного методу кількісного визначення кетопрофену у розчині для ін'єкцій ($A_{1\text{см}}^{1\%}$)

ν	\bar{x}	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	P	$t(P,\nu)$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon},\%$
5	49,53	3,3804	1,8386	0,7506	95	2,5706	4,7263	1,9295	3,90

Дані таблиці 3.7 свідчать про те, що відносна невизначеність середнього результату (3,90%) і може бути використана для кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

3.2 Порівняння двох методів аналізу за збіжністю результатів

На підставі отриманих статистичних даних порівнюємо спектрофотометричний в ультрафіолетовій області метод кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій методом стандарту і методом питомого показника поглинання за відтворюваністю (табл. 3.8).

Додатково для порівняння методик розраховуємо критерій Стьюдента t :

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

$$t_1 = 0,33$$

$$t_2 = 1,21$$

Оскільки t_1 і t_2 менше табличного значення, що дозволяє вважати результати вибірки вільними від систематичної похибки.

Знаходимо числове значення критерію Фішера:

$$F(99\%, 5, 5) = 10,97$$

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2} = \frac{3,4103}{3,3804} = 1,01 < F_{\text{табл.}}$$

Отже, при $P = 99\%$ гіпотезу про розходження дисперсій S_1 і S_2 слід визнати статистично вірогідною.

Результати, одержані з використанням першої та другої методик, є правильними, тобто вони не обтяжені систематичною похибкою і за відтворюваністю обидві методики практично однакові.

Отже, за збіжністю методи кількісного визначення кетопрофену у розчині для ін'єкцій (абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці метод стандарту та абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці метод питомого показника поглинання) можна визнати однаковими та рекомендувати їх для використання у фармацевтичному аналізі.

Таблиця 3.8

Порівняння методів спектрофотометричного кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій за збіжністю результатів ($P = 95\%$, $t(P, \nu) = 2,5706$)

Вибірка	$\mu, \text{мг}$	ν	$\bar{x}, \text{мг}$	S	P	$t(P, \nu)$ (табл.)	Δx	ε	$t_{\text{вир}}$	$F(P_1, \nu_1, \nu_2)$ (табл.) P=99%	$F_{\text{вир}}$	δ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	50,0	5	49,75	1,8467	95	2,5706	4,7471	9,54	0,33	10,97	1,01	-
2	50,0	5	49,53	1,8386	95	2,5706	4,7263	9,54	0,62			

Висновки

1. Підібраний розчинник, аналітична довжина хвилі і визначений питомий показник поглинання ($A_{1\text{см}}^{1\%} 623 \pm 12$) кетопрофену в спирті етиловому при довжині хвилі 256 нм.
2. Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій. Розраховані метрологічні характеристики спектрофотометричної методики, відносна невизначеність окремого визначення становить 9,54%.
3. Встановлено, що розраховане значення повної невизначеності пробопідготовки кінцевої аналітичної операції та повної невизначеності методики аналізу не перевищує максимально допустимих критеріїв.
4. Проведено кількісне визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці за довжині хвилі 256 нм з розрахунком вмісту діючої речовини методом стандарту і методом питомого показника поглинання.
5. Порівняння двох методик аналізу кетопрофену в розчині для ін'єкцій (абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці метод стандарту та абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці метод питомого показника поглинання) можна визнати однаковою та рекомендувати їх для кількісного визначення лікарського засобу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Для обрання об'єкту дослідження проаналізована фармакологічна група – нестероїдні протизапальні засоби.
2. За даними літератури вивчені фізико-хімічні властивості, методи аналізу, фармакологічна активність та застосування у медичній практиці кетопрофену.
3. Розроблено методику спектрофотометричного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій за власним світлопоглинанням спиртового розчину за довжини хвилі 256 нм, яка метрологічно атестована та має достатню ступінь достовірності.
4. Встановлено, що розраховане значення повної невизначеності пробопідготовки кінцевої аналітичної операції та повної невизначеності запропонованої методики аналізу не перевищує максимально допустимих критеріїв.
5. Визначений кількісний вміст кетопрофену в розчині для ін'єкцій запропонованим спектрофотометричним методом за власним поглинанням методом стандарту та методом питомого показника поглинання.
6. Порівняльна характеристика методів аналізу показала, що збіжність обох методик можна визнати однаковою і вони можуть використовуватися в аналізі кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Macintyre P.E., Scott D.A., Schug S.A. et al. Acute pain management: scientific evidence [Systematic reviews and meta-analyses]. 3rd edition. 2010.
2. Lisowska B., Kosson D., Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair // *Drug design, development and therapy*. 2018. Vol. 12. P. 1809-1814.
3. Gunaydin C., Bilge S.S. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level // *The Eurasian journal of medicine*. 2018. Vol. 50 (2). P. 116-121.
4. Dwivedi A.K., Gurjar V., Kumar S., Singh N. Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Drug discovery today*. 2015. Vol. 20 (7). P. 863-873.
5. Ho K. Y., Gwee K. A., Cheng Y. K. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice // *Journal of pain research*. 2018. Vol. 11. P. 1937-1948.
6. Фармацевтична енциклопедія.
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati#list>
7. Ghlichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 31613522.
8. Мамчур В.И. Современные возможности концепции эффективного обезболивания // *Неврологія. Погляд фахівця*. 2016. №8 (381). С. 62-63.
9. Пчелинцев М.В. «Три кита» препарата Кетонал® (кетопрофен): универсальность молекулы, особенности клинической фармакологии и анальгетический потенциал // *Аптеки Казахстана*. 2018. №2 (26). С. 38-43.

10. Державний реєстр лікарських засобів України. Інформаційний фонд - <http://www.drlz.com.ua/>
11. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. London, 2013. Vol. 1. P. 10952. <http://www.vek-com.ru/78022.html>
12. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп.1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. С. 304-305.
13. Компендіум. Джерело: <https://compendium.com.ua/dec/563462/111068/>
14. Miles, S. Ketoprofen, Marshall University, Joan C. School of Medicine, Huntington, USA, 2007.
15. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. М. : Медицинское информативное агентство, 2004. С. 72.
16. Rençber S., Karavana S. Y., Özyazıcı M. Bioavailability File: Ketoprofen // *FABAD J. Pharm. Sci.* 2009. Vol. 34. P. 203-216.
17. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. Vol. 2. P. 2218-2219.
18. The United States Pharmacopoeial Convention, United States Pharmacopoeia – 36 National Formulary 33, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2015, p. 4038-4040.
19. The Japanese Pharmacopoeia 15 ed. 2006. P. 796-797.
20. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. С. 354-357.
21. Hassan A. A., Shantier S. W., Gad-kariem E. A. Development and Validation of UV-Visible Spectrophotometric Method for Estimation of Ketoprofen in Capsule and Tablet Dosage Forms // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research.* 2019. Vol. 08 (01). P. 1865-1870.

22. Vittal G.V., Deveswaran R., Bharath S., Basavaraj B.V., Madhavan V. Development of an analytical method for spectrophotometric estimation of Ketoprofen using mixed co solvency approach // *Int J Pharm Sci Res.* 2012. Vol. 3 (4). P. 1053-1056.
23. Azeez A. M., Fakhre N. A. Determination of ketoprofen in tablet dosage forms by derivative IR spectroscopy // *Egyptian Journal of Chemistry.* 2022. Vol. 65 (1). P. 215-219.
24. Naid T., Syukur W. R., Ilyas A., Dali S., Hamzah B. Validation of analysis method for determining ketoprofen concentration in pharmaceutical dosage form using high performance liquid chromatography // *European Journal of Chemistry.* 2013. Vol. 4 (1). P. 58-60.
25. Tsvetkova B., Peikova L. HPLC determination of ketoprofen in tablet dosage forms // *Trakia Journal of Sciences.* 2013. Vol. 11 (1). P. 55-59.
26. Waheb A.A., Rasheed A.S., Hassan M.J. Quantification of ketoprofen in film-coated tablets using hydrophilic interaction liquid chromatography-Ultraviolet spectrometry // *Egyptian Journal of Chemistry.* 2022. Vol. 65 (9). P. 1-4.
27. Molina-García L., Santos J.L., Ruiz-Medina A., Llorent-Martínez E.J. Determination of ketoprofen based on its quenching effect in the fluorescence of quantum dots // *Journal of food and drug analysis.* 2013. Vol. 21 (4). P. 426-431.
28. Sadanshio P.P., Wankhede S.B., Chaudhari P.D. A validated stability-indicating HPLC method estimation of ketoprofen in the presence of preservative in the bulk drug and formulated gel // *World Journal of Pharmaceutical Research.* 2015. Vol. 4 (3). P. 947-966.
29. Srivastava M., Kohli K., Ali M. Stability indicating RP-HPLC method for analysis of ketoprofen in bulk drug and eugenol containing nanoemulsion gel (NEG) formulation using response surface methodology // *Current Pharmaceutical Analysis.* 2014. Vol. 10 (2). P. 135-144.

30. Zhang S., Wang J., Chen Y. et al. Determination of Ketoprofen and Sodium Acetate in High Concentration of Ketoprofen Injection by HPLC // *Latin American Journal of Pharmacy*. 2017. Vol. 36 (3). P. 448-455.
31. Kormosh Z., Matskiv E., Kormosh N. et al. Potentiometric Sensor for Ketoprofen Determination // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022. Vol. 55 (12). P. 1412-1415.
32. Vlasova I. V., Shilova A. V. Binary mixtures spectrophotometric analysis modeling according Firordt's method / International Congress on Analytical Sciences ICAS-2006. Moscow, 2006. P. 534.
33. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств». Харьков: изд. «НТМТ». Т. 3. 2011. С. 934-1063.
34. Борщевский Г.И., Гризодуб А.И., Шевина В.Л. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения суммарных препаратов в варианте калибровочного графика // *Фармаком*. 2013. № 3. С. 24-33.
35. Гризодуб А.И., Евтифеева О.А., Проскурина К.И., Безумова О.В. Стандартизованная процедура валидации спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в варианте метода показателя поглощения // *Фармаком*. 2014. № 1. С. 29-39.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Сочнова М. В.,
Криванич О. В.,
Бевз О. В.**

**Наукові керівники:
Бевз Н. Ю.,
Горохова О. В.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОПРОФЕНУ В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Сочнова М. В.¹, Криванич О. В.², Бевз О. В.¹

Наукові керівники: Бевз Н. Ю.¹, Горохова О. В.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

nata.bevz.60@gmail.com

Вступ. Кетопрофен – нестероїдний протизапальний засіб, що відноситься до класу похідних пропіонової кислоти. Історія застосування в медичній практиці розпочалась в ХХ столітті і використовувався для лікування остеоартриту та ревматоїдного артрити.

Кетопрофен швидко завоював репутацію ефективного та надійного анальгетика. Високий знеболюючий потенціал кетопрофену пояснюють особливостями його молекули. Ліпофільність та відносно невеликі розміри молекули кетопрофену дозволяють йому легко проникати в осередки запалення, створюючи там високу концентрацію діючої речовини. Центральний механізм його анальгетичної дії полягає у блокуванні передачі больового сигналу на рівні задніх рогів спинного мозку.

Особливості фармакологічних властивостей молекули кетопрофену визначили створення широкого спектру лікарських форм, для використання у різних клінічних ситуаціях, за яких можливе використання нестероїдних протизапальних засобів. На сьогодні на фармацевтичному ринку України лікарські засоби кетопрофену представлені у формі розчинів для ін'єкцій, капсул з модифікованим вивільненням, гелів, таблеток, порошків та гранул. Різноманітність форм створює широкі можливості для вибору способу лікування пацієнта при різних клінічних ситуаціях. Дані аналізу ринку підтвердили, що найбільше лікарських засобів кетопрофену представлені в формі гелю та розчинів для ін'єкцій.

Британська фармакопея та Державна фармакопея України містять монографію на кетопрофен, гель. Актуальним для фармацевтичного аналізу є розробка методик контролю якості кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

Мета дослідження. Метою роботи є розробка методики спектрофотометричного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій, що може в подальшому використовуватися в рутинному аналізі. Нами було обрано спектрофотометричний метод, який є доступним і простим у виконанні, експресним, економічним та екологічним, так як дає можливість витратити реактиви та досліджувані речовини у невеликій кількості.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження було обрано лікарський засіб «Кетонал®», розчин для ін'єкцій, 100мг/2мл по 2 мл в ампулі, виробництва Лек Фармацевтична компанія д.д., на замовлення Сандоз Фармасьютікалз д.д. Проведення спектрофотометричного визначення проводили з приготовленого метанольного розчину препарату у концентрації діючої речовини 0,01 мг/мл.

Результати дослідження. Проведення дослідження розпочинали з підбору розчинника та оптимальної концентрації з використанням стандартного зразку кетопрофену. В якості розчинника був обраний метанол, максимум випробовуваного розчину в обраному середовищі спостерігався при довжині хвилі 256 нм. Підпорядкованість розчинів основному закону світлопоглинання в максимумі виконується в діапазоні концентрацій речовини від 0,002 мг/мл до 0,014 мг/мл. Обрана довжина хвилі є аналітичною і може використовуватись для

Секція 3
«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ»

проведення ідентифікації та кількісного визначення кетопрофену. Результати кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій апробована на шести зразках лікарської форми. Кількісний вміст кетопрофену в 2 мл лікарського засобу становить 99,50 мг з невизначеністю середнього результату 3,90%, що задовольняє вимогам ДФУ та збігається з даними, зазначеними на упаковці.

Висновки. Запропоновано експресний, чутливий спектрофотометричний метод визначення кетопрофену в лікарській формі – розчин для ін'єкцій, який не потребує спеціальної пробопідготовки зразка, великої кількості реактивів та дороговартісного обладнання і дає обґрунтування для можливості використання в контролі якості досліджуваного лікарського засобу на всіх етапах виробництва, зберігання та реалізації.

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ПРОПРАНОЛОЛУ В УКРАЇНІ ТА ПОЛЬЩІ

Шкльода А. В.

Науковий керівник: Гарна Н. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

garnayan@ukr.net

Вступ. У Державній стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року, яка затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 5.12.2018 р. № 1022 зазначено, що невід'ємною складовою державної політики є гарантування доступності та раціонального використання ефективних та безпечних лікарських засобів (ЛЗ) належної якості.

Пропранолол належить до групи неселективних блокаторів β -адренорецепторів. У 1988 р. британський вчений Джеймс Вайт Блек отримав Нобелівську премію з медицини за дослідження пропранололу та впровадження у клінічну практику нового класу ЛЗ для лікування ішемічної хвороби серця.

В умовах військового стану, економічної кризи доступність ЛЗ для населення є одним з ключових питань для фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розглядає питання доступності ЛЗ у двох аспектах – соціально- економічну та фізичну. Соціально-економічна доступність ЛЗ передбачає формування відповідних умов для придбання ЛЗ кожним громадянином за власні кошти або за рахунок державного бюджету. Належний рівень соціально-економічної доступності ЛЗ забезпечує якість й ефективність лікування і профілактики захворювань населення, а також запобігає розвитку ускладнень та хронічних форм захворювання. Однак, крім соціально-економічної, важливе значення має фізична доступність, яка визначає пропозицію населенню якісних ліків у потрібній кількості й асортименті, що реалізується за допомогою власного виробництва ЛЗ, їх імпорту та системи реалізації. Відповідно до положень Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. №123/96-ВР ЛЗ допускаються до медичного застосування після їх державної реєстрації.

Мета дослідження. Порівняльний аналіз показників фізичної доступності пропранололу в Україні та Польщі на основі даних Державних реєстрів ЛЗ.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармацевтичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії
Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
«24» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Милани СОЧНОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій»
керівник кваліфікаційної роботи: Ольга ГОРОХОВА, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: фармакологічні властивості, способи отримання, методи ідентифікації та кількісного визначення кетопрофену, спектрофотометричний метод аналізу.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розглянути та узагальнити дані наукової літератури щодо застосування, показань та фармакологічної дії нестероїдних протизапальних засобів; розглянути способи синтезу, фізико-хімічні властивості та методи аналізу кетопрофену в субстанції та в моно- та багатокомпонентних лікарських засобах; розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення кетопрофену; перевірити придатність запропонованої методики для проведення визначення кількісного вмісту кетопрофену в розчині для ін'єкцій.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 9, рисунків – 8, схем – 1, діаграм - 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ольга ГОРОХОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	Вересень 2022	Вересень 2022
2	Ольга ГОРОХОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	Жовтень 2022	Жовтень 2022
3	Ольга ГОРОХОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	Листопад 2022	Листопад 2022

7. Дата видачі завдання: «24» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літературних даних про способи отримання, методи ідентифікації та кількісного визначення кетопрофену. Написання розділу 1.	Вересень 2022	виконано
2	Характеристика спектрофотометричного методу аналізу.	Жовтень 2022	виконано
3	Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій.	Листопад 2022	виконано
4	Порівняння двох методів аналізу за збіжністю результатів	Грудень 2022	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Милана СОЧНОВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Ольга ГОРОХОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Сочнова Милана Володимирівна	Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій	Development of the quantitative determination method of ketoprofen in the solution for injections	доц. Горохова О. В.	доц. Подольський І. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 110448 від «22» грудня 2022 р.**

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Сочної Милани Володимирівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій / Development of the quantitative determination method of ketoprofen in the solution for injections», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

10%

19%

ВІДГУК

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

Милани СОЧНОВОЇ

**на тему: «Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в
розчині для ін'єкцій»**

Актуальність теми. Розробка методів кількісного визначення концентрації лікарських речовин у розчинах для ін'єкцій є важливою для забезпечення безпеки та ефективності цих лікарських засобів. Кетопрофен – нестероїдний протизапальний препарат, який широко використовується для лікування болю та запалення, тому експериментальні дослідження нових методик аналізу даного АФІ є актуальним питанням.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Розроблена спектрофотометрична методика контролю якості може застосовуватися для подальшого аналізу кетопрофену в парентеральній лікарській формі для кількісного визначення.

Оцінка роботи. Робота виконана на сучасному рівні. Використані здобувачем методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та складають основу основних елементів фармацевтичного аналізу кетопрофену. Робота Милани Сочнової виконана на належному рівні, відповідно до вимог щодо написання кваліфікаційних робіт. Об'єм експериментальних досліджень та аналіз отриманих даних дозволили їй вирішити всі поставлені перед нею задачі. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на секційному засіданні кафедри фармацевтичної хімії в рамках III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science».

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Милани Сочнової може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник _____ Ольга ГОРОХОВА

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Милани СОЧНОВОЇ

на тему: «Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в
розчині для ін'єкцій»

Актуальність теми. Ін'єкційна форма кетопрофену використовується для лікування післяопераційного болю, зубного болю та гострих захворювань опорно-рухового апарату та інших станів. Запропоновані спектрофотометричні методики кількісного визначення кетопрофену в даній лікарській формі з розрахунком вмісту діючої речовини як методом стандарту, так і методом питомого показника поглинання можуть в подальшому використовуватись в фармацевтичному аналізі.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних теоретичних підходів до аналізу сучасної наукової літератури та сучасних методів аналізу для проведення експериментальних досліджень для досліджуваного АФІ.

Пропозиції автора з теми дослідження. Милана Сочнова здійснила огляд літературних джерел та узагальнила в кваліфікаційній роботі дані про методи аналізу кетопрофену, на основі яких було здійснено рішення про методи. Які розроблені і описані в експериментальній частині.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Методики кількісного визначення кетопрофену розроблені спектрофотометричним методом - метод стандарту, метод питомого показника поглинання та можуть застосовуватись для подальшого аналізу кетопрофену в розчині для ін'єкцій.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає.

Загальний висновок і оцінка роботи. Об'єм проведених теоретичних та експериментальних досліджень, а також сучасні методи, що застосовуються для контролю якості АФІ дозволили Милані Сочновій вирішити всі поставлені перед нею завдання. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт магістерського ступеня та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

«15» грудня 2022 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 6
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 20 грудня 2022 р.

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіт про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Милани СОЧНОВОЇ, студентки фармацевтичного факультету на тему: «Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.х.н. Ольга ГОРОХОВА.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Милани СОЧНОВОЇ до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. _____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
(підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Милана СОЧНОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка методики кількісного визначення кетопрофену в розчині для ін'єкцій»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Милана СОЧНОВА виконала кваліфікаційну роботу в повному обсязі у визначені терміни, оформила її належним чином у відповідності до вимог НФаУ. Кваліфікаційна робота Милани Сочнової може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ГОРОХОВА

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

20 грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 09 » _____ лютого _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/