

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ
(назва кафедри)

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «Визначення супровідних домішок в субстанції
декскетопрофену методом ВЕРХ».

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 108М1А
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)
Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання
Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»
«Фармація»
(назва освітньої програми)
Лазебнікова Олександра Олександрівна
(прізвище та ініціали)
Керівник: проф., д.фарм.н. Вельчинська О.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)
Рецензент: професор, д.фарм.н. Карпюк У.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2024-2025 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	8
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ.....	8
1.1. Особливості хімічної будови.....	8
1.2. Біологічна активність	15
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ СУБСТАНЦІЇ ДЕКСКЕТОПРОФЕНУ	18
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості	18
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	21
ВИСНОВКИ.....	32
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	33
SUMMARY.....	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

г – грам

ГМДС – гексаметилдисилоксан

ГРХ – газо-рідинна хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамід

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

мкл – мікролітр

мкм – мікрометр

мл – мілілітр

ММ – молекулярна маса

НРФ – нерухома рідка фаза

нм – нанометр

РХ – рідинна хроматографія

см⁻¹ – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

T. кип. – температура кипіння

T. пл. – температура плавлення

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ЯМР ^1H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

BTZ - бортезоміб

$^{\circ}\text{C}$ – градуси Цельсія

Hal – галоген

Heterocycl– гетероциклічний фрагмент

J, Гц – значення константи спінової взаємодії, герци

Ph – феніл

i-Pr – ізопропіл

ВСТУП

Актуальність теми. Декскетопрофен це — синтетичний лікарський засіб, який відноситься за своєю хімічною будовою до похідних пропіонової кислоти. Декскетопрофен – це представник групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Він може застосовуватися перорально та парентерально. Молекула декскетопрофену є оптично активною, за своїм хімічним складом є правообертаючим (S(+)-ізомером) кетопрофену.

Профени є похідними 2-фенілпропанової кислоти. Їх молекули містять хіральний центр і це призводить до утворення двох енантіомерів (R і S) кожного профена. Профени доступні у вигляді їхніх рацематів, тобто рівних сумішей стереоізомерів R і S. Винятком є напроксен, який доступний у вигляді чистого S-енантіомеру.

Серед представників цього класу лікарських засобів присутні різні фенілпропіонової кислоти; фенілпропаноати; фенілпропіонати; 2-метилфенілацетати; 2-метилфенілоцтові кислоти.

На фармацевтичному ринку присутня велика кількість профенів: карпрофен; напроксен; фенпрофен; флурбіпрофен; ібупрофен; кетопрофен; тіапрофенова кислота тощо.

Найближчим хімічним аналогом Декскетопрофену є ібупрофен. Ібупрофен широко використовується як нестероїдний протизапальний, жарознижувачий і болезаспокійливий препарат. Як виявилось, він зустрічається у водних системах 47 країн, що становить загрозу для флори та фауни. Було розроблено активоване біовугілля зі шкаралупи волоського горіха (WSAB) з використанням занурення H_3PO_4 і піролізу при $450\text{ }^\circ\text{C}$ як тривимірного адсорбенту для рекультивації водним ібупрофеном. WSAB було охарактеризовано за допомогою елементного аналізу, ATR-FTIR, XRD, SEM, SEM-EDX, TEM, BET вимірювання площі поверхні та розміру пор.

Поєднання складної неконденсованої ароматичної системи, присутність енантіомерів у суміші, система спряження та наявність функціональних груп,

які здатні до гідролізу перетворюють молекулу профену на складну за своїм технологічним рівнем отримання об'єкт. Субстанція та готові лікарські хасоби профенів потребують специфічних підходів у її фармацевтичному аналізі.

Під час синтезу субстанції можливе утворення побічних продуктів реакцій і домішки, які будуть впливати на специфічну активність і ефективність дії речовини. Неприпустимі домішки у складі субстанції здатні підвищувати її токсичний вплив на організм пацієнта. Декскетопрофен має побічні ефекти: алергічні реакції, дисфункції ШКТ, порушення при сечовипусканні, анемія, розвиток жовтяниці, запаморечення, розлади зору тощо.

Неспецифіковані та неприпустимі домішки в досліджуваній субстанції, присутність яких не регламентовано Фармакопеями, призводять до складного перебігу фармацевтичного аналізу цієї субстанції.

Сучасний технологічний метод аналізу ВЕРХ субстанції Декскетопрофену дозволить зробити висновок щодо ступеню її чистоти і відповідності критеріям якості.

Мета і завдання дослідження. Дослідити чистоту субстанції Декскетопрофену методом ВЕРХ шляхом адаптування умов хроматографування та методик дослідження.

Завдання дослідження:

1. Адаптувати умови хроматографування для виконання аналізу методом ВЕРХ субстанції декскетопрофену.
2. Модифікувати методики для дослідження методом ВЕРХ субстанції декскетопрофену.
3. Провести хроматографічні дослідження випробовуваних зразків та інтерпретувати результати досліджень.

Методи дослідження. Високоєфективна рідинна хроматографія на хроматографі Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором, комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна

експериментального дослідження полягає у адаптуванні умов хроматографічного дослідження методом ВЕРХ з метою подальшої імплементації отриманих результатів у фармацевтичний аналіз субстанції Декскетопрофену, що допоможе реалізувати у майбутньому використання його для контролю якості випробовуваної субстанції.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації тези доповіді на V Науково-практичної конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» в онлайн форматі 28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна.

Структура роботи: загальну кількість сторінок – 40, кількість розділів – 3, кількість додатків – 1, кількість використаних джерел – 39.

SUMMARY

Lazebnikova Oleksandra
DETERMINATION OF ACCOMPANYING IMPURITIES IN THE
DEXKETOPROFEN SUBSTANCE BY HPLC

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: doctor of pharm.sciences, professor Welchinska O.V.

Keywords: Dexketoprofen, accompanying impurities, HPLC, pharmaceutical analysis.

Introduction. Unspecified and unacceptable impurities in the substance under study, the presence of which is not regulated by Pharmacopoeias, lead to a complicated course of pharmaceutical analysis of this substance. The modern technological method of HPLC analysis of the Dexketoprofen substance will allow us to draw a conclusion about the degree of its purity and compliance with quality criteria.

Materials and methods. Research object is dexketoprofen substance, standard samples. Research subject: implementation of HPLC method to pharmaceutical analysis of profenes substance. Methods: HPLC (Agilent 1260 Infinity II chromatograph with UV detector), computer analysis using the OpenLab CDS program.

Results. The conditions for HPLC chromatography of the dexketoprofen substance were developed, namely: the proposed mobile phase for the preparation of solutions (tested and compared): acetonitrile R - buffer solution R (40:60); buffer solution: 1000 ml water P, 1 ml orthophosphate acid and spectrophotometric detection at 254 nm.

Conclusions. The retention time (Rt) of Dexketoprofen (6.039 min.) and unacceptable impurities was determined chromatographically: 2 – 5.119 min., 3 – 8.503 min., 5 – 29.978 min., 8 – 9.258 min., 9 – 3.858 min., 10 – 6.920 min., among which the specified Impurity F is identified – 2.396 min. (imp.6). Chromatographically detected decomposition products of impurities A and B, among which the presence of benzoic acid, acetophenone, diphenylketone, 3-carboxydiphenylketone, acetomethylenephenone, 3-methyldiphenylketone, 3-carboxydiphenylketone, which are toxic substances, can be assumed.