



# Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом

К. В. Тарапон<sup>ID</sup>\*A,B,D, О. В. Тригубчак<sup>ID</sup>C,E,F

АТ «Фармак», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Один із ключових етапів фармацевтичної розробки – розроблення аналітичних методик для контролю якості лікарських засобів. Критичним показником якості є вміст супровідних домішок, що може збільшуватись у процесі зберігання препарату внаслідок розкладання діючої речовини, а це впливає на якість препарату.

**Мета роботи** – розробити та здійснити валідацію методики визначення супровідних домішок методом ВЕРХ у препараті з німесулідом у формі гранул для оральної суспензії, встановити нормування вмісту супровідних домішок у специфікації для контролю готового лікарського засобу.

**Матеріали та методи.** Вивчали зразок препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, виробництва АТ «Фармак». Дослідження здійснили, використавши рідинний хроматограф Agilent 1260 зі спектрофотометричним детектором. Для приготування стандартних розчинів домішок використали 2-феноксіанілін фірми Sigma-Aldrich, стандартні зразки німесуліду домішки D EP CRS та фірми LGC, німесулід для ідентифікації піків EP CRS. Для хроматографічного аналізу використовували ацетонітрил та амонію дигідрофосфат фірми Sigma-Aldrich.

**Результати.** Під час розроблення методики визначили концентрації розчинів, спосіб розчинення гранул, фільтри. Дібрали хроматографічну колонку, встановили вимоги придатності хроматографічної системи. Дослідили та врахували вплив компонентів плацебо. У процесі валідації проаналізували валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, LOD, LOQ, прецизійність, правильність, робастність. Нормування вмісту домішок встановили за рекомендаціями ICH Q3B, враховуючи дані стресових досліджень, стабільності та домішок субстанції.

**Висновки.** Розробили аналітичну методику визначення супровідних домішок у препараті з німесулідом у формі гранул для оральної суспензії. Результати валідації показали, що методика придатна для здійснення аналізу. Встановили нормування вмісту домішок для специфікації контролю готового продукту.

**Ключові слова:** аналітична хімічна методика, німесулід, метод ВЕРХ, гранули для оральної суспензії, нормування домішок, валідація.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 3(40). С. 259–265**

## Development and validation method for the determination of related substances in nimesulide granules for oral suspension

K. V. Tarapon, O. V. Tryhubchak

One of the key stages of pharmaceutical development is the development of analytical methods for quality control of medicines. The critical quality indicator is the content of related impurities, which may increase during shelf life of the product due to the degradation of the active substance, which in turn affects the quality of the product.

**The aim** of the work is to develop and validate the method for the determination of related impurities in nimesulide granules for oral suspension by HPLC method; to set the specification of finished product for related impurities.

**Materials and methods.** Sample of finish product Nimesulide, granules for oral suspension, 100 mg/2 g, it was manufactured by JSC "Farmak". The study was performed using Agilent 1260 liquid chromatograph with UV detector. 2-phenoxyaniline from Sigma-Aldrich, reference standards of nimesulide impurity D EP CRS and LGC, Nimesulide for peak identification EP CRS were used for preparation of standard impurity solutions. Acetonitrile and ammonium dihydrogen phosphate from Sigma-Aldrich were used for chromatographic analysis.

**Results.** When developing method, the concentrations of solutions, the method of dissolving granules, filters were selected. The chromatographic column was selected, the requirements for the chromatographic system suitability were set. The effect of placebo components has been studied and considered. During the validation the characteristics were studied: specificity, linearity, LOD, LOQ, precision, accuracy, robustness. The limits of the impurity content were established in accordance with the requirements of ICH Q3B

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259472>

UDC 615.281:615.453.3].07

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.3.259472](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.259472)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 259–265

**Key words:** analytical chemistry method, nimesulide, method HPLC, granules for oral suspension, limits for impurities, validation.

\*E-mail: [k.tarapon@farmak.ua](mailto:k.tarapon@farmak.ua)

Received: 21.06.2022 // Revised: 26.07.2022 // Accepted: 05.08.2022

guideline, taking into account the data of stress studies, stability and impurities of the substance.

**Conclusions.** The analytical method for the determination of related substances in finish product nimesulide granules for oral suspension was developed. The validation results showed that the method is suitable for analysis. The specification limits of finished product for related impurities were set.

**Key words:** analytical chemistry method, nimesulide, method HPLC, granules for oral suspension, limits for impurities, validation.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 259–265**

Метою сучасної фармацевтичної розробки є створення лікарських засобів (ЛЗ) відповідної якості та обґрунтування процесу їх виробництва для постійного випуску продукції з заданими функціональними характеристиками [1].

Один із ключових етапів фармацевтичної розробки – розроблення аналітичних методик для контролю якості готових лікарських засобів (ГЛЗ). Розроблений препарат має бути ефективним і безпечним, а також має забезпечувати точність дозування. Запровадження аналітичних методик, що підтверджують якість ЛЗ, гарантує дотримання цих вимог. Валідація аналітичних методик – одна з умов відповідності критеріям якості, а також можливості відтворення методик у лабораторії [2].

Вміст супровідних домішок належить до найважливіших показників якості ЛЗ. У процесі зберігання препарату може відбуватися зниження кількості діючої речовини в результаті її розкладання й утворення продуктів деградації (домішок). Це може знижувати фармакологічну активність препарату, а домішки можуть бути шкідливими для організму людини, тому нормативна документація обмежує кількість домішок у ЛЗ [3–5].

Препарат з діючою речовиною німесулід у формі гранул для оральної суспензії – один із нестероїдних протизапальних ЛЗ, що найчастіше застосовують у практиці. Його призначають для полегшення болю, запалення, лихоманки, під час терапії хронічного больового синдрому та захворювань опорно-рухового апарату [6,7].

Європейська фармакопея (ЄФ) регламентує вимоги до показника «Супровідні домішки» для субстанції німесулід [8]. Але враховуючи специфічну лікарську форму (гранули для оральної суспензії), а також особливості складу та технології розробленого препарату, необхідно було запропонувати власну методику, щоб дослідити вміст супровідних домішок у препараті на час випуску та в процесі дослідження стабільності. Сучасним методом є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [9].

## Мета роботи

Розробити та здійснити валідацію методики визначення супровідних домішок методом ВЕРХ у препараті з німесулідом у формі гранул для оральної суспензії, встановити нормування вмісту супровідних домішок у специфікації для контролю ГЛЗ.

## Матеріали і методи дослідження

Вивчали зразок препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, виробництва АТ «Фармак».

Для приготування стандартних розчинів домішок використали 2-феноксіанілін (німесулід домішка С) фірми Sigma-Aldrich, стандартний зразок німесуліду домішки D EP CRS, стандартний зразок німесуліду для ідентифікації піків EP CRS і стандартний зразок німесуліду домішки D фірми LGC.

Супровідні домішки у досліджуваних зразках визначали методом ВЕРХ за вимогами ДФУ, ЄФ (2.2.29), застосовуючи рідинний хроматограф Agilent 1260 зі спектрофотометричним детектором [8,9]. Для хроматографічного аналізу використали ацетонітрил та амонію дигідрофосфат фірми Sigma-Aldrich.

## Результати

Під час розроблення методики для визначення супровідних домішок у ГЛЗ за основу взяли методику, що описана в монографії ЄФ на субстанцію німесулід (Ph. Eur. 01/2017:1548) [8]. Враховували вплив компонентів плацебо на можливість детектування всіх продуктів розкладу, описаних для субстанції, а також домішок, що утворюються безпосередньо в процесі розкладу ГЛЗ. Під час розроблення методики для ГЛЗ необхідно було:

- за наведених у монографії умов дібрати колонку так, щоб уникнути інтерференції піків ідентифікованих домішок із компонентами плацебо;
- встановити можливість детектування всіх ідентифікованих домішок, наведених у монографії на субстанцію, під час аналізу ГЛЗ;
- розробити умови пробопідготовки, зважаючи на особливості лікарської форми (гранули для оральної суспензії) та вміст компонентів плацебо.

На початковому етапі розроблення розчин випробування готували так: наважку розтертих гранул, що відповідає 20 мг діючої речовини, поміщали в мірну колбу об'ємом 20 мл, додавали 8 мл ацетонітрилу, витримували на ультразвуковій бані протягом 10 хв і доводили водою до об'єму 20,0 мл (концентрація 1 мг/мл). Цей розчин перемішували та фільтрували через фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Визначаючи фільтр, випробували такі типи: «синя стрічка»; мембранний фільтр типу NY, 0,45 мкм; мембранний фільтр типу PTFE, 0,45 мкм; мембранний фільтр типу RC, 0,45 мкм. Застосувавши фільтр «синя стрічка», отримали не повністю прозорий фільтрат. У разі використання інших фільтрів одержали прозорий фільтрат, а власне фільтрування відбувалося швидко. Дослідження кількісного вмісту при використанні різних типів мембранних фільтрів не виявило різниці результатів, абсорбція не відбувається.

Таблиця 1. Хроматографічні колонки, що використані в процесі розроблення

Назва колонки	Параметри	Висновки
LiChrosorb RP-18	4,0 × 125 мм, розмір часток 5 мкм	Пік німесуліді домішки А має час утримування близько 1,6 хв, може інтерферувати з піками компонентів плацебо.
Nova-Pak C18	3,9 × 150 мм, розмір часток 5 мкм	Симетрія піку домішки А не відповідає вимогам (коефіцієнт симетрії ( $T_s$ ) >2).
XТerra RP-18	3,9 × 150 мм, розмір часток 5 мкм	Піки домішок німесуліді А, В, С, D, Е, F детектуються на цій колонці, мають відповідні коефіцієнти розділення. Час утримування домішки А – майже 3 хв, коефіцієнт симетрії ( $T_s$ ) = 1, піки компонентів плацебо не інтерферують із піками домішок.

Розчин порівняння (а) (для ідентифікації домішок С і D) готували аналогічно до описаного в монографії ЄФ на субстанцію: 5 мг 2-феноксіаніліну (німесуліді домішки С) розчиняли в 10 мл ацетонітрилу, доводили водою до 25,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводили рухомою фазою до об'єму 50,0 мл. До 1,0 мл розчину, що одержали, додавали вміст флакону німесуліді домішки D EP CRS, попередньо розчинений в 1,0 мл ацетонітрилу.

Розчин порівняння (с) (для ідентифікації домішок А, В, Е, F) готували аналогічно до описаного в монографії ЄФ на субстанцію: 4 мг німесуліді для ідентифікації піків EP CRS, що містить домішки А, В, Е, F, розчиняли у 4 мл ацетонітрилу, доводили рухомою фазою до об'єму 10,0 мл.

Надалі методика допрацювали в розділі приготування розчинів. Зокрема:

- змінили концентрацію розчину випробування (зменшили до 0,5 мг/мл), оскільки з'ясували, що розчин у концентрації 1 мг/мл нестійкий внаслідок випадіння в осад компонентів плацебо (протягом 1 доби);

- змінили спосіб приготування випробуваного розчину: гранули розчиняли шляхом струшування колби з розчином на термошейкері протягом 30 хв (замість використання ультразвукової бані). Незважаючи на збільшення часу пробопідготовки, експериментальним шляхом доведено: саме в разі використання такого часу й умов відбувається повне вивільнення діючої речовини з гранул;

- під час приготування розчину порівняння (а) замість використання вмісту флакону німесуліді домішки D EP CRS застосовують наважку 5 мг стандартного зразка німесуліді домішки D фірми LGC для спрощення пробопідготовки та зменшення вартості аналізу. Розчин готують так: 5,0 мг 2-феноксіаніліну (німесуліді домішки С) та 5,0 мг стандартного зразка німесуліді домішки D розчиняють у 10 мл ацетонітрилу та доводять об'єм розчину водою Р до 25,0 мл; 1,0 мл цього розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100,0 мл;

- додали розчин порівняння (b) (концентрація 0,2 %), який застосовують для розрахунку вмісту ідентифікованих і неідентифікованих домішок;

- розчин порівняння (с), що містить домішки А, В, Е, F, вилучили, оскільки за результатами стресових досліджень встановили: препарат є стабільним під дією різних стресових факторів і жодна домішка, що є продуктом деградації субстанції та наведена в монографії ЄФ, в препараті не зафіксована.

Умови хроматографування обрали аналогічно до описаних у монографії ЄФ: рухома фаза ацетонітрил – розчин рН 7.0 (1,15 г/л амонію дигідрофосфату) (35:65); швидкість рухомої фази – 1,3 мл/хв; детектування – за довжини хвилі 230 нм; об'єм проби, що вводять, – 20 мкл.

У процесі вибору оптимальної хроматографічної колонки апробували кілька колонок із різними параметрами (табл. 1).

У результаті досліджень, що здійснили, визначили оптимальну колонку для цього визначення – XТerra RP-18 розміром 3,9 × 150 мм із розміром часток 5 мкм.

Визначили такі параметри придатності хроматографічної системи:

- ступінь поділу піків німесуліді домішки С і німесуліді домішки D на хроматограмі розчину порівняння (а) становить не менше ніж 2;

- відносне стандартне відхилення площ піків німесуліді, розраховане з хроматограм розчину порівняння (b), має становити не більше ніж 3 %.

Відносний час утримування домішок щодо піка німесуліді (час утримування – майже 5 хв) становить для домішки С близько 2,4 хв, для домішки D – майже 3,5 хв.

Хроматограми розчину порівняння (а) (для ідентифікації домішок С і D) і розчину випробування наведено на рис. 1, 2.

У процесі розробки з'ясували, що один із компонентів плацебо – допоміжна речовина (ароматизатор) – детектується в умовах цієї методики, час утримування – майже 12 хв (рис. 3). Тому пік цього компонента виключили під час підрахунку вмісту домішок, що наведено в методиці.

Здійснили валідацію для підтвердження відповідності методики критеріям прийнятності. Валідацію здійснили згідно з вимогами ICH Q2B [10]. У процесі валідації вивчили такі характеристики: специфічність, лінійність, межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), прецизійність, правильність, робастність. Результати валідаційних досліджень наведені в таблиці 2. Виявили, що всі названі валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності, методика придатна для здійснення аналізу.

Для забезпечення регуляторної відповідності нормування вмісту ідентифікованих, неідентифікованих і суми домішок у специфікації встановили за рекомендаціями ICH Q3B [11], враховуючи дані стресових досліджень, нормування домішок у субстанції та прискорені дослідження стабільності.

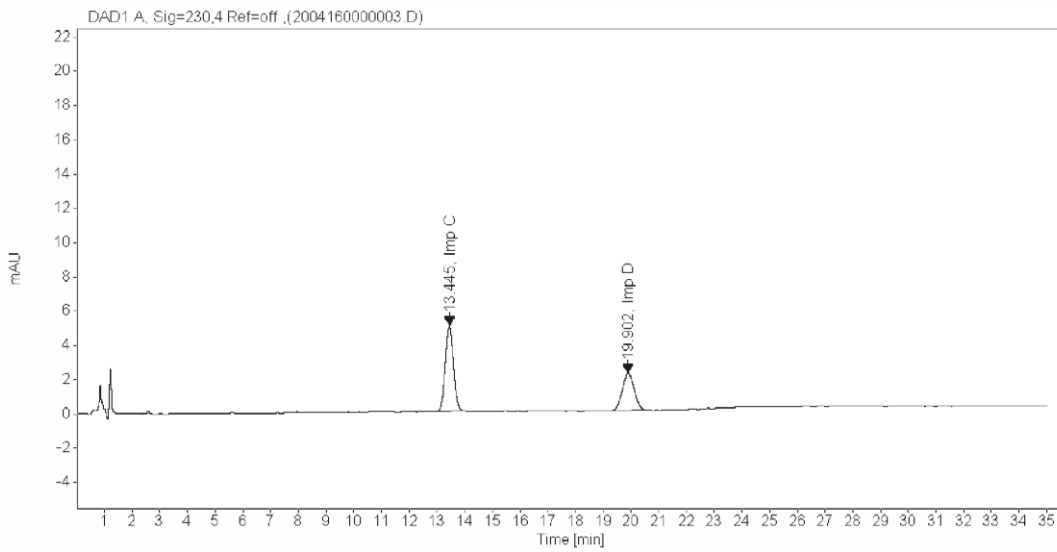


Рис. 1. Хроматограма розчину порівняння (а) (для ідентифікації домішок С і D).

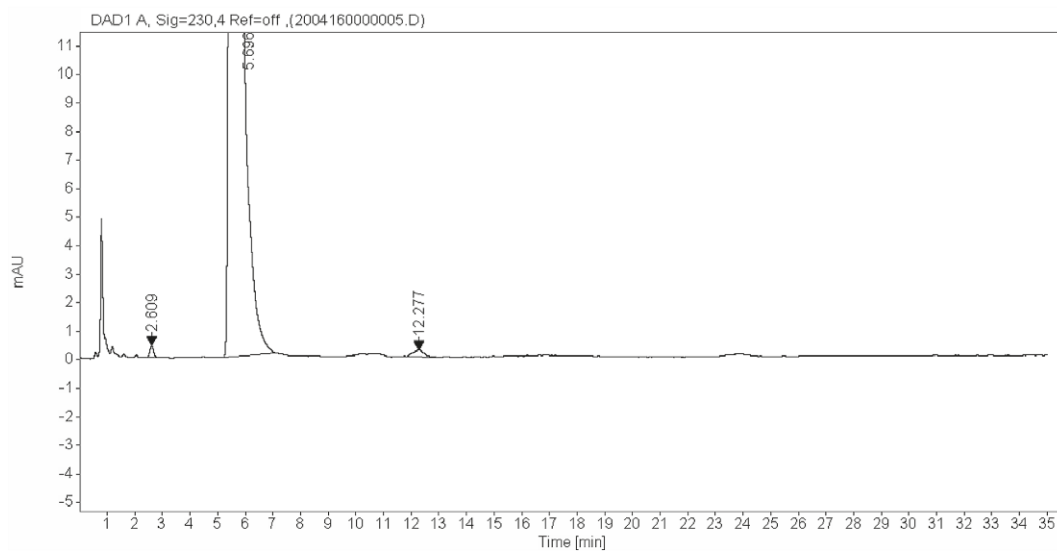


Рис. 2. Хроматограма розчину випробування.

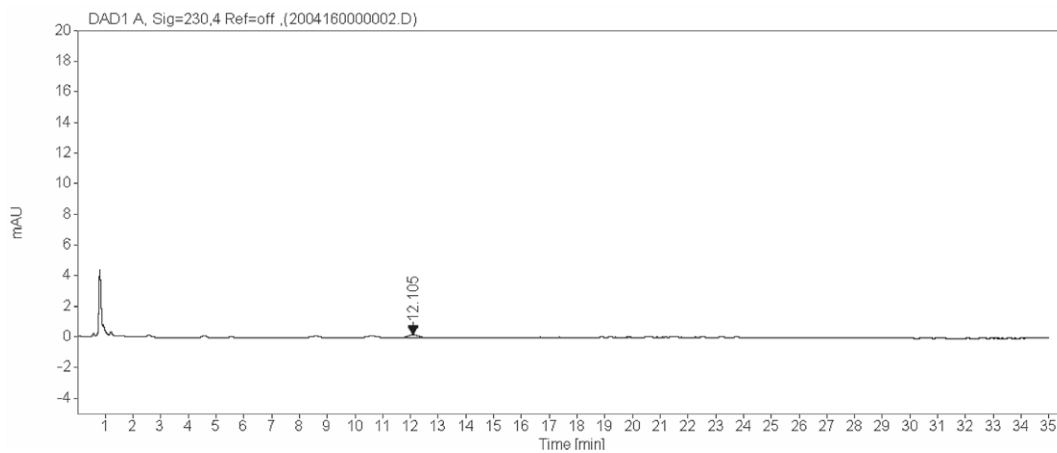


Рис. 3. Хроматограма розчину плацебо.

Таблиця 2. Результати валідації методики визначення супровідних домішок у препараті Німесулід, гранули для оральної суспензії

Валідаційна характеристика	Критерій прийнятності	Результати
Специфічність	Не має бути інтерференції піків досліджуваних домішок С і D з піком німесуліду, піками з компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази	Не виявили інтерференцію піків досліджуваних домішок С і D з піком німесуліду, піками з компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази
Лінійність	Коефіцієнт кореляції $R \geq 0,995$ . Вільний член лінійної залежності для регресійної прямої $ A  \leq 5,0 \%$ . Відносний фактор відгуку RRF (%) – 95–105 %	$R = 0,9996$ $A (\%) = 1,79267$ RRF (%): 96,63–101,80
Межа виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ)	За будь-якою одиночною домішкою: $LOQ_{Single\ imp} \leq 0,50 \times 0,20 (\%) = 0,10 \%$ у перерахунку на німесулід	$LOD_{Single\ imp} = 0,007 \%$ $LOQ_{Single\ imp} = 0,022 \%$
Прецизійність		
Придатність хроматографічної системи	Коефіцієнт розділення піків німесуліду домішки С і німесуліду домішки D $\geq 2,0$ ; Відносне стандартне відхилення (RSD), %, розраховане для площ піків німесуліду за паралельними хроматограмами розчину порівняння (b) $\leq 3,0 \%$	Коефіцієнт розділення = 9,6 RSD = 0,4 %
Збіжність	RSD $\leq 10,0 \%$	<10,0 %
Внутрішньолабораторна прецизійність	RSD результатів аналізу для ВЛП має становити $\leq 15,0 \%$	RSD <15,0 %
Правильність	Середнє значення правильності визначення вмісту домішок С і D за кожним концентраційним рівнем має становити 90,0–110,0 %; Загальне за всіма трьома концентраційними рівнями значення правильності визначення вмісту домішок С і D має дорівнювати 90,0–110,0 %	Правильність аналітичної методики є достатньою
Робастність		
Стабільність розчинів	Варіабельність, розрахована для площі піка німесуліду в кожній часовій точці щодо площі піків у точці «0», має бути $\leq  10  \%$	Розчини стабільні за кімнатної температури протягом 24 годин
Надійність хроматографічної процедури: - швидкість потоку рухомої фази; - температура термостата хроматографічної колонки; - склад рухомої фази.	Відхилення співвідношення площ піків F щодо початкових умов має становити $\leq 10,0 \%$	Допустимі зміни швидкості потоку рухомої фази мають становити 1,26–1,34 мл/хв; Допустимі зміни температури термостата колонки мають становити 24,0–26,0 °C; Допустимі зміни складу рухомої фази мають становити 32,5–37,5 % вмісту ацетонітрилу

Згідно з рекомендаціями ICH Q3B, виходячи з максимальної добової дози препарату (200 мг), вміст ідентифікованих домішок у препараті має становити не більше ніж 0,5 %, неідентифікованих – не більше ніж 0,2 %. Не враховують домішки концентрацією менше ніж 0,1 %.

Відомо, що продуктами деградації ГЛЗ можуть бути домішки С (2-phenoxyaniline) і D (4-nitro-2-phenoxyaniline) [12–14]. Вміст цих домішок також збільшується в процесі стресових досліджень (під впливом луку). Тому саме їх вирішили ідентифікувати в ГЛЗ, незважаючи на те, що їх майже не було в розробленому препараті на час випуску.

Нормування цих домішок, відповідно до монографії ЄФ на субстанцію, становить не більше ніж 0,15 % кожної [8]. Отже, в ГЛЗ на час випуску встановлено ліміт домішки С – не більше ніж 0,2 %, D – не більше ніж 0,2 %. Результати прискорених досліджень стабільності не показали збільшення домішок С і D, тому нормування не більше ніж 0,2 % кожної встановлено і в процесі зберігання препарату.

Неідентифіковані домішки нормують за рекомендаціями ICH Q3B – не більше ніж 0,2 % [11]. Сума домішок, що встановили, – не більше ніж 1,0 %. У розрахунок не включали піки контрольного розчину, піки з відносним часом утримування до 0,3 хв і пік з відносним часом утримування майже 12 хв (піки плацебо). Не враховували домішки в концентрації менше ніж 0,1 %.

## Обговорення

У процесі розроблення методики визначення супровідних домішок у препараті методом ВЕРХ апробували та визначили оптимальні умови для детектування домішок, що належать до субстанції німесуліду, а також продуктів розкладу ГЛЗ. Валідація підтверджує відповідність методики критеріям прийнятності, методика є придатною для здійснення аналізу.

Встановили, що основними продуктами розкладу німесуліду є домішки С і D. Проте їхній вміст, а також концентрація інших неідентифікованих домішок у досліджених зразках препарату на час його випуску доволі

низький або нижчий від встановленої межі детектування. У разі збільшення вмісту домішок у процесі зберігання їхній кількісний вміст буде визначений за допомогою цього методу.

## Висновки

1. Розробили аналітичну методику визначення супровідних домішок методом ВЕРХ для препарату з діючою речовиною німесулід у формі гранул для оральної суспензії. Під час розроблення методики визначили концентрації розчинів діючої речовини та стандартних розчинів, спосіб розчинення гранул, фільтри. Встановили умови хроматографування, визначили хроматографічну колонку та вимоги щодо придатності хроматографічної системи. Дослідили та врахували вплив компонентів плацебо.

2. Здійснили валідацію методики, вивчили основні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, LOD, LOQ, прецизійність, правильність, робастність. Методика придатна для визначення супровідних домішок у цьому ГЛЗ.

3. Визначили склад і нормування ідентифікованих домішок у препараті. Встановили нормування вмісту неідентифікованих домішок і суми домішок для специфікації ГЛЗ відповідно до вимог ICH Q3D, враховуючи дані, що одержали в результаті досліджень із примусової деградації та прискореної стабільності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Таракон К. В., експерт сектора міжнародної регуляції, відділ фармацевтичної регуляції, АТ «Фармак», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4792-5313](https://orcid.org/0000-0002-4792-5313)

Тригубчак О. В., д-р фарм. наук, доцент, старший інженер технологічної лабораторії, відділ технологічної розробки, АТ «Фармак», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9140-3064](https://orcid.org/0000-0001-9140-3064)

## Information about authors:

Tarapon K. V., expert of the international regulation sector, Department of Pharmaceutical Regulation, JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine.

Tryhubchak O. V., PhD, DSc, Associate Professor, Senior Engineer of the Technological Laboratory, Department of Technological Development, JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine.

## Список літератури

- [1] ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Step 5 (EMA/CHMP/167068/2004). European Medicines Agency, 2017. 24 p. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
- [2] Берест Г. Г., Лукіна І. А., Бігдан О. А. *Фармацевтичний аналіз лікарських засобів*: навч. посіб. Ч. 2. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 96 с.
- [3] Гуреева С. М., Кондратова Ю. А. Вивчення стабільності лікарського засобу Антраль, таблетки, вкриті оболонкою. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 70-76.
- [4] Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, Annex 2. *WHO Technical Report Series*, No. 953. Geneva: World Health Organization, 2009. P. 87-130.

- [5] ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. Step 5 (CPMP/ICH/367/96). European Medicines Agency, 2020. 32 p. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical_en.pdf)
- [6] Efficacy and Safety of Nimesulide in the Complex Treatment of Patients with Knee and Hip Osteoarthritis / A. E. Pikhak, A. Garg, N. Gupta et al. *EC Orthopaedics*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 12-18.
- [7] Зазірний І. М. Ефективність застосування препарату Німедар не поступається ефективності застосування препарату Німесил в ортопедичній практиці (проспективне дослідження). *Травма*. 2018. Т. 19, № 6. С. 19-27. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.19.2018.152217>
- [8] European Pharmacopoeia Commission, & European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Monograph No. 453 Nimesulide (01/2017:1548). *European Pharmacopoeia*, 10th ed., Supplement 10.7. Council of Europe, 2010.
- [9] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- [10] Guideline for Industry. ICH Q2B Validation of Analytical Procedure: Methodology. FDA, 1996. 13 p. URL: <https://www.fda.gov/media/71725/download>
- [11] ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products. Step 5 Note for Guidance on Impurities in New Drug Products (CPMP/ICH/2738/99), European Medicines Agency, 2006. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf)
- [12] Kovaříková P., Mokry M., Klimes J. Photochemical stability of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2003. Vol. 31, Iss. 4. P. 827-832. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00659-3](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00659-3)
- [13] Analytical method development and validation for the impurities of formulated nimesulide granules by RP-HPLC method / G. U. Kiran, B. M. Gurupadaya, S. G. Keshava et al. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 11, Iss. 3. P. 8294-8299.
- [14] Quantification and in silico toxicity assessment of nimesulide and its related substances / N. N. M. Nagalakonda, R. S. Ananthula, K. P. C. Susarla et al. *Journal of Chromatographic Science*, 2017. Vol. 55, Iss. 5. P. 508-517. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx003>

## References

- [1] European Medicines Agency. (2017). ICH Guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical Development. Step 5 (EMA/CHMP/167068/2004). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
- [2] Berest, H. H., Lukina, I. A., Bihdan, O. A. (2017) *Farmatsevtichnyi analiz likarskykh zasobiv* [Pharmaceutical analysis of drugs] (Vol. 2). Zaporizhzhia: ZDMU. [in Ukrainian].
- [3] Gureyeva, S. M., Kondratova, Yu. A. (2016) Vyvchennia stabilnosti likarskoho zasobu Antral, tabletky, vkryti obolonkoiu [Stability studying of antral film-coated tablets]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (2), 70-76. [in Ukrainian].
- [4] World Health Organization (2009). Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, Annex 2. In *WHO Technical Report Series*, No. 953.
- [5] European Medicines Agency (2020). ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. Step 5 (CPMP/ICH/367/96). [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical_en.pdf)
- [6] Pikhak, A. E., Garg, A., Gupta, N., Khandarkar, S., & Akku, S. (2018). Efficacy and Safety of Nimesulide in the Complex Treatment of Patients with Knee and Hip Osteoarthritis. *EC Orthopaedics*, 9(1), 12-18.
- [7] Zazirnyi, I. M. (2018). Efektyvnist zastosuvannia preparatu Nimedar ne postupaetsia efektyvnosti zastosuvannia preparatu Nimesil v ortopedychnii praktytsi (prospektyvne doslidzhennia) [The effectiveness of Nimedar is not inferior to the effectiveness of Nimesil in orthopedic practice (prospective study)]. *Travma*, 19(6), 19-27. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.19.2018.152217>

- [8] European Pharmacopoeia Commission, & European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Monograph No. 453 Nimesulide (01/2017:1548). In *European Pharmacopoeia*, 10th ed., Supplement 10.7; Council of Europe: Strasbourg, 2010.
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [10] FDA. (1996). Guideline for Industry. ICH Q2B Validation of Analytical Procedure: Methodology. <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/1-12-5.pdf>
- [11] European Medicines Agency. (2006). ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products. Step 5 Note for Guidance on Impurities in New Drug Products (CPMP/ICH/2738/99). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf)
- [12] Kovaříková, P., Mokry, M., & Klimeš, J. (2003). Photochemical stability of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31(4), 827-832. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00659-3](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00659-3)
- [13] Kiran, G. U., Gurupadayya, B. M., Keshava, S. G., Jakkam, R., Dahake, M. N., & Eedara, S. R. (2020). Analytical method development and validation for the impurities of formulated nimesulide granules by RP-HPLC method. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 11(3), 8294-8299.
- [14] Nagulakonda, N. N. M., Ananthula, R. S., Susarla, K. P. C., Krishnamurthy, T., & Gollapalli, N. R. (2017). Quantification and in silico toxicity assessment of nimesulide and its related substances. *Journal of Chromatographic Science*, 55(5), 508-517. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx003>