

Зміст

До 80-річчя з дня народження Спіридонова В.М.	5
До 80-річчя з дня народження Драника Л.І.	7
<u>До введення у дію Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Котова Е.Е., Количев І.О., Шишко Т.В., Котов А.Г., Кошовий О.М.</i>	
Питання введення до ДФУ національної монографії «Чорниці пагони».....	9
<u>Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості</u>	
<i>Леонтьєв Д.Д., Котов А.Г., Леонтьєв Д.А.</i>	
Розробка методики ідентифікації харчових барвників Е104, Е110, Е129, Е133, Е171 в оболонках капсул.....	15
<u>Фітохімічні дослідження</u>	
<i>Литвиненко В.І., Попова Т.П., Попова Н.В., Георгієвський В.П.</i>	
До питання про ізосаліпурпозид-стандарт у контролі сировини та фітопрепаратів з цмину піщового	23
<u>Аналітичний огляд</u>	
<i>Блажеєвський М.Є.</i>	
Застосування дериватизації за допомогою реакцій окиснення надкислотами у фармацевтичному аналізі	28
<i>Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Григор'єва О.В., Георгієвський Г.В., Шубертова З., Шімкова Я.</i>	
Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах	41
<u>Фармако-економічні та маркетингові дослідження</u>	
<i>Убогов С.Г., Ветютнева Н.О., Федорова Л.О.</i>	
Інтегративний підхід до побудови моделі забезпечення якості лікарських засобів під час реалізації та медичного застосування	46
<i>Говоруха М.О.</i>	
Деякі питання підвищення кваліфікації з фармацевтичного менеджменту	51
<u>Медичне та фармацевтичне право, судова фармація</u>	
<i>Шаповалов В.В. (мол.), Куликова О.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О.</i>	
Вивчення доступності наркотичних анагетичних лікарських засобів для хворих на онкологічні захворювання в Україні з позиції судової фармації	54

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н., професор Півень О.П.; к.фарм.н., с.н.с. Зінченко О.А.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Боярська В.О., Лук'янова І.С., Лук'янова О.С., Вовк О.Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 4 від 19.09.2016.
 - Підписано до друку 27.09.16. Тираж 500 прим.
-

Содержание

К 80-летию со дня рождения Спиридонова В.Н.	5
К 80-летию со дня рождения Драника Л.И.	7
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Котова Э.Э., Кольчев И.А., Шишко Т.В., Котов А.Г., Кошевой О.Н.</i> Вопросы введения в ГФУ национальной монографии «Черники побег»	9
<u>Стандартизация лекарственных средств и валидация методов контроля качества</u>	
<i>Леонтьев Д.Д., Котов А.Г., Леонтьев Д.А.</i> Разработка методики идентификации пищевых красителей E104, E110, E129, E133, E171 в оболочках капсул.....	15
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Литвиненко В.И., Попова Т.П., Попова Н.В., Георгиевский В.П.</i> К вопросу об изосалипурпозиде-стандарте в контроле сырья и фитопрепаратов из бессмертника песчаного	23
<u>Аналитический обзор</u>	
<i>Блажеевский Н.Е.</i> Применение дериватизации посредством реакций окисления пероксикислотами в фармацевтическом анализе	28
<i>Гузъ Н.И., Корытнюк Р.С., Григорьева О.В., Георгиевский Г.В., Шубертова Э., Шимкова Я.</i> Подходы к количественному определению 5-оксиметилфурфурола в лекарственных средствах и пищевых продуктах	41
<u>Фармако-экономические и маркетинговые исследования</u>	
<i>Убогов С.Г., Ветютнева Н.А., Федорова Л.А.</i> Интегративный подход к построению модели обеспечения качества лекарственных средств при реализации и медицинском применении	46
<i>Говоруха М.А.</i> Некоторые вопросы повышения квалификации по фармацевтическому менеджменту.....	51
<u>Медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация</u>	
<i>Шаповалов В.В. (мл.), Куликова О.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А.</i> Изучение доступности наркотических анальгетических лекарственных средств для больных онкологическими заболеваниями в Украине с позиции судебной фармации	54

К 80-летию со дня рождения Спиридонова Владимира Николаевича



Спиридонов Владимир Николаевич (31.08.1936, Керчь) — доктор фармацевтических наук (1988 г.), профессор (1992 г.), профессор кафедры косметологии и аромологии НФаУ (2004 г.).

Окончил первую Московскую медицинскую академию (1958 — 1959 гг.), учился на военно-фармацевтическом факультете при ХФИ (1954 — 1957 гг.).

Работал в ХНИХФИ (ныне — ГП «ГНЦЛС»): лаборант (1958 — 1959 гг.), химик (1959 — 1960 гг.), младший научный сотрудник (1960 — 1970 гг.), старший научный сотрудник (1970 — 1978 гг.), заведующий лабораторией детских лекарственных форм ГП «ГНЦЛС» (1978 — 1999 гг.).

В 1977 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Получение и химическое исследование флавонолов листьев каштана конского».

В 1988 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Химическое изучение и получение растительных препаратов венотонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других компонентов».

В 1992 г. Спиридонову В.Н. присвоено звание профессора.

На протяжении 1999 — 2004 гг. Владимир Николаевич работал на кафедре косметологии и

аромологии Национального фармацевтического университета.

За свою трудовую деятельность Спиридонов В.Н. работал над научными исследованиями в области получения, химического исследования и организации производства растительных субстанций и лекарственных препаратов на их основе, в т.ч. и для применения в педиатрии.

В качестве научных достижений Владимира Николаевича стоит отметить, что под его руководством и при его участии были впервые разработаны методология и селективный способ хроматографического разделения близких по структуре соединений на колонках полиамидного сорбента при элюировании их неполярными растворителями, которые широко применяют в фитохимических исследованиях ученые Украины и стран ближнего зарубежья. Из лекарственных растений получены около 40 соединений различных классов, установлена структура этих соединений и на их основе созданы оригинальные препараты («Флавозид», «Эсфлазид» и др.) и разработаны новые технологические процессы производства («Фламин», «Эсцин» и др.).

Спиридонов В.Н. возглавлял государственную комплексную программу по созданию и внедрению в производство детских лекарственных препаратов (внедрено в производство около 60 наименований препаратов (гранулы флакумина, силибора, фламина, калефлона, фурадонина, фуразолидона и др.), а также упаковочных и дозирующих устройств к ним).

Владимир Николаевич является автором более 100 научных работ, в том числе 16 патентов. Подготовил 6 кандидатов наук.

Коллективы ГП «ГНЦЛС», ГП «Фармакопейный центр», сослуживцы сердечно поздравляют юбиляра со славной датой и желают здоровья и счастья в жизни.

Коллектив редакции журнала «Фармаком»

**К 80-летию со дня рождения
Драника Леонида Ивановича
(28.08.1936 – 15.09.1998)**



Драник Леонид Иванович родился 28 августа 1936 г. в с. Колонтаев Краснокутского района Харьковской области в семье рабочего. Окончил школу в 1954 году в г. Петровске Саратовской области.

С октября 1954 г. по июнь 1955 г. работал паяльщиком на номерном заводе в Харькове. В 1955 г. Леонид Иванович поступил на военно-фармацевтический факультет при Харьковском фармацевтическом институте. В 1957 г. в связи с расформированием факультета перевелся в ХФИ и закончил заочное отделение фармацевтического факультета Первого Московского ордена Ленина и Трудового Красного Знамени медицинского института им. И.М. Сеченова (МОЛМИ) в 1960 г.

С 1959 г. Драник Л.И. работал в ХНИХФИ (ныне — ГП «ГНЦЛС») сначала лаборантом, с 1960 г. химиком, с 1961 г. — младшим научным сотрудником. В 1967 г. защитил диссертацию на тему «Получение и химическое изучение полифенольных соединений листьев артишока» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. В 1970 г. Леонид Иванович был избран на должность старшего научного сотрудника. Работал в лаборатории фитохимии

(зав. лабораторией — д.х.н. Колесников Д.Г.) под руководством д.фарм.н. Владимира Тимофеевича Чернобая, а затем в лаборатории фитохимических производств (зав. лабораторией — д.фарм.н. Прокопенко А.П.).

В 1978 году назначается заведующим лабораторией мягких лекарственных форм ГНЦЛС.

За время работы в фитохимических лабораториях Леонид Иванович участвовал в создании ряда препаратов — анетина, даукарина (из плодов моркови), силибора (из плодов расторопши), сколимина (из листьев артишока), ГСО силидианина. В период с 1981 г. под руководством Л.И. Драника в новой лаборатории разработаны и внедрены в производство: мазь преднизолоновая, мазь «Синаflan», мазь гепариновая, мазь «Эспол» (Горьковский ХФЗ), мазь «Сульфодекортем», линимент «Синаflan» (Бакинский ХФЗ), раствор пинабина на кукурузном масле (ПО «Татхимфармпрепараты»), препарат «Иодиол» (Борисовский ХФЗ) и др.

За период до 1992 г. Леонид Иванович опубликовал более 110 научных работ, получил 14 авторских свидетельств, подготовил четверых кандидатов наук (Демяненко В.Г., Долганенко Л.Г., Сенников Г.А., Мжаванадзе В.В.).

Драник Леонид Иванович проявил себя как опытный фитохимик, который исследовал карденолиды джута (строфантин), кумарины и фурукумарины (цикорий), флавоноиды и гидроксикоричные кислоты (артишок, ромашка и др.), флаволигнаны (расторопша), участвовал в разработке многих технологических процессов в фитохимических производствах (экстракция сжиженными газами), а в последние годы активно включился в разработки и внедрение процессов производства мягких лекарственных форм на многих заводах Украины, России, Белоруси и других стран СНГ и имел значительный и неиспользованный в полной мере творческий потенциал в научной и организационной работе.

Сотрудники ГП «ГНЦЛС», ученики и сослуживцы навсегда сохраняют память о грамотном, уникальном коллеге и душевном товарище Леониде Ивановиче Дранике.

До введення у дію Державної Фармакопеї України

УДК 615.322:615.451.16:582.688.3

Котова Е.Е., Количев І.О., Шишко Т.В., Котов А.Г., Кошовий О.М.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Національний фармацевтичний університет

Питання введення до ДФУ національної монографії «Чорниці пагони»

Показана доцільність стандартизації національної сировини пагонів чорниці звичайної. Проведено порівняльний аналіз показників якості лікарської рослинної сировини листя та пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.), описаної у монографії Німецького фармацевтичного кодексу (DAC) і тимчасовій фармакопейній статті (ТФС) 42-1609-86. Досліджено 6 зразків чорниці звичайної пагонів щодо відповідності їхньої якості вимогам DAC і ТФС. Розроблено методику кількісного визначення біологічно активних речовин пагонів чорниці звичайної, за основу якої взято уніфіковану методику ДФУ «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині». На основі проведених досліджень розроблено проект національної монографії ДФУ «Чорниці пагони».

Ключові слова: чорниці звичайної пагони, стандартизація, ідентифікація, кількісне визначення, проект монографії, Державна Фармакопея України.

Чорниця звичайна (*Vaccinium myrtillus* L., род. брусничні — *Vacciniaceae*) користується популярністю в офіциальній та народній медицинах [1]. У Державній Фармакопеї України описані чорниці плоди (*Myrtilli fructus*) [2].

На території України чорниця звичайна зростає у дикому вигляді. Поширена у хвойних, змішаних і листяних лісах Карпат, на Поліссі, у Волинському лісостепу, в західній частині Західного лісостепу, зрідка у східній частині Лівобережного лісостепу. Росте переважно на вологих лісових ґрунтах та по схилах гір, утворюючи зарості [3].

У медицині широко застосовують листя та пагони чорниці звичайної. Лікарська рослина сировина (ЛРС) пагонів чорниці складається із суміші цілих або ламаних верхівок пагонів, окремих стебел, листків, рідше — бутонів, квіток і плодів.

Основна терапевтична активність пагонів чорниці — в'язуча, цукрознижувальна та протизапальна. Пагони чорниці застосовуються при хворобах шлунково-кишкового тракту, при цукровому діабеті, циститах, хворобах печінки, легенів, а також місцево при лікуванні опіків, виразок, стоматитів і гінгівітів [3, 4].

Фармакологічна дія пагонів чорниці звичайної зумовлена різноманітним складом біологічно активних речовин (БАР) фенольної природи: дубильні речовини (епікатехін, галокатехін, епігалокатехін); флавоноїди (кемпферол, рутин, астрагалін, кверцетин, гіперозид, ізокверцитрин, авікулярин); антоціани (ціанідин, дельфінідин, петунідин); фенолкарбонові кислоти та їх похідні (хлорогенова, кавава, хінна кислоти); гідрохінон та арбутин [5, 6, 7, 8].

У Німеччині офіциальною ЛРС є листя чорниці звичайної (монографія Німецького фарма-

цевтичного кодексу (DAC) «Heidelbeerblätter»). У деяких країнах СНД чинною є тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) 42-1609-86, в якій описані пагони чорниці звичайної [9, 10].

На території України зареєстровано 4 препарати («Чорниці пагони», збір «Арфазетин», збір «Садіфіт» (ЗАТ «Ліктрави», Житомир, Україна); збір «Арфазетин» (ЗАТ «Фармацевтична фабрика "Віола"», м. Запоріжжя, Україна)) на основі ЛРС пагонів чорниці, що використовуються при цукровому діабеті II типу (у складі комплексної терапії) [11]. Усі вони вітчизняного виробництва, що створює передумови для розробки монографії для цієї ЛРС.

Метою даної роботи є дослідження показників якості використовуваної в Україні ЛРС пагонів чорниці звичайної для розробки проекту монографії ДФУ.

Для досягнення даної мети потрібно було вирішити такі завдання: провести порівняльний аналіз показників якості ЛРС пагонів та листя чорниці звичайної за монографією DAC «Heidelbeerblätter» та ТФС 42-1609-86; дослідити якість вітчизняної сировини на відповідність вимогам нормативних документів і на підставі цих досліджень розробити проект національної монографії ДФУ «Чорниці пагони», враховуючи підходи до стандартизації, описані у вищезазначених нормативних документах, та порядок розробки монографій на ЛРС [12].

Результати порівняння вимог щодо якості сировини наведено у Табл. 1.

При порівнянні даних, наведених у Табл. 1, з'ясовано таке:

— розділ «Визначення»: монографія DAC як ЛРС визначає висушені цілі або подрібнені листки, ТФС — суміш цілих або ламаних верхівок пагонів, окремих стебел довжи-

Таблиця 1

Результати порівняння вимог щодо якості сировини листя та пагонів чорниці звичайної

Показники якості	Монографія «Heidelbeerblätter», Німецький фармацевтичний кодекс	ТФС 42-1609-86
Визначення	Висушені цілі або ламані листки <i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Суміш цілих або ламаних верхівок пагонів, окремих стебел довжиною до 150 мм, листків, рідше бутонів, квіток і плодів <i>Vaccinium myrtillus</i> L.
Властивості	Сировина має гіркувато-в'язучий смак.	Сировина має слабкий в'язучий смак.
Зовнішні ознаки — макроскопія	Листя довжиною до 2 см, шириною до 1.5 см, яйцевидне, тупе на вершині, основа злегка серцеподібна або округла. Молоде листя від світло-зеленого до зеленого кольору, деяке коричневе, перетинчасте, тонке, старі листки темніші і мають більш міцну структуру. Жилкування проходить на верхній частині листа мало, з нижньої сторони воно більш помітне. Край листа рубчасто-пилчастий. Черешки дуже короткі, товщиною близько 0.5 мм, від зеленого до коричневого кольору.	Стебла гостроробристі, зелені. Листки короткочерешкові, тонкі, яйцевидні або еліптичні, по краю дрібнопилчасті, з обох боків слабоопушені. Квітки поодинокі, пониклі, з кувшинчасто-шаровидним віночком з відігнутими зубцями. Плід — чорна або сизувата шароподібна ягода.
Мікроскопія	<i>Переглядають під мікроскопом подрібнену на порошок сировину (710).</i> Порошок бурувато-зеленого кольору. У порошок виявляються: фрагменти верхньої епідерми листка з основних клітин із дещо звивистими тонкими оболонками; фрагменти нижньої епідерми листка з основних клітин із більш звивистими оболонками та продихових апаратів парацитного типу (2.8.3); зрідка покривні одноклітинні волоски, вкриті бородавчастою кутикулою; зрідка ізольовані залозисті волоски із багатоклітинною 2-рядною ніжкою та багатоклітинною булавоподібною голівкою; численні фрагменти судинно-волокнистих пучків листків, оточених кристалоносною обкладкою.	<i>Переглядають під мікроскопом подрібнену на порошок сировину.</i> У порошок виявляються: фрагменти епідерми стебла з прямостінних клітин різної форми, клітини верхнього та нижнього епідермісу звивисті. Продихи аномоцитного типу. По жилкам та на крайових зубчиках розташовані булавовидні залозки з багатоклітинною дворядною ніжкою та овальною багатоклітинною голівкою. Вздовж жилок з нижньої сторони листка присутні кристалоносні обкладки, а з верхнього боку — одноклітинні товстостінні волоски з грубою бородавчастою поверхнею.
Ідентифікація	<i>Ідентифікація С. Метод ТШХ.</i> — розчин порівняння: гіперозид, кофейна к-та, рутин; — рухома фаза: етилацетат Р – вода Р – кислота мурашина безводна Р – кислота оцтова безводна Р (72:14:7:7); — пробіг: 15 см; — розчинник: метанол; — виявлення: аміноетилловий ефір дифенілборної кислоти Р, макрогол 400 Р та нагрівання при 100-105 °С; — переглядання через 30 хв в УФ-світлі.	<i>Наявність губильних речовин.</i> Змочування розчином залізоамонійних квасців, з'являється чорно-зелене забарвлення.
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 10.0 %.	Не більше 13 %.
Загальна зола	Не більше 6.0 %.	Не більше 4 %.
Зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті	—	Не більше 0.6 %.

Таблиця 1 (продовження)

Показники якості	Монографія «Heidelbeerblätter», Німецький фармацевтичний кодекс	ТФС 42-1609-86
Сторонні домішки	Не більше 5 % коричневих стебел; не більше 2 % сторонніх домішок.	Не більше 70 % стебел, у тому числі відділених при аналізі; не більше 3.5 % почорнілих листків та інших частин рослини.
Органічна домішка	—	Не більше 2 %.
Мінеральна домішка	—	Не більше 0.5 %.
Кількісне визначення	Не менше 3.0 % танінів, у перерахунку на пірогалол і суху сировину.	Не менше 3.5 % дубильних речовин методом титриметрії.

- ною до 150 мм, листків, рідше бутонів, квіток і плодів. Таким чином, ці документи описують різні види сировини. У DAC зазначено, що даний вид рослини належить до родини *Ericaceae*, а у ТФС (відповідно до правил Міжнародного кодексу ботанічної номенклатури) — до родини *Vacciniaceae*;
- розділ «Властивості»: DAC і ТФС характеризують сировину смаком — в'язучий;
 - розділ «Зовнішні ознаки — макроскопія»: у монографії DAC наводиться детальний опис якісних і кількісних морфологічних ознак пластинки листка та черешка. ТФС дає детальний опис якісних і кількісних морфологічних ознак листків та стебел, до цього додається, що як домішки можуть бути наявні квітки та плоди;
 - розділ «Мікроскопія»: у монографії DAC аналізується здрібнена на порошок сировина, описуються продихові апарати (парацитного типу), використовується сучасна їх класифікація. У ТФС описуються мікроскопічні ознаки фрагментів стебел, листки, зазначаються продихи аномоцитного типу;
 - розділ «Ідентифікація»: відповідно до монографії DAC, ідентифікацію ЛРС проводять також і методом ТШХ із використанням стандартних зразків (гіперозид, кофейна кислота, рутин). За ТФС ідентифікацію ЛРС проводять за допомогою якісної реакції на дубильні речовини із залізоамонійними квасцями;
 - показник якості ЛРС «Сторонні домішки»: у DAC нормується вміст сторонніх домішок та коричневих стебел. За вимогами ТФС — вміст стебел, почорнілих листків, інших частин рослини, органічної домішки та мінеральної домішки;
 - показники якості ЛРС «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола» у DAC та ТФС нормуються по-різному. Показник якості «Зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті» у DAC не описаний;

— розділ «Кількісне визначення»: за ТФС у сировині кількісний вміст нормується вмістом дубильних речовин, які визначають методом титрування, а за монографією DAC — танінами, у перерахунку на пірогалол і суху сировину методом СФ.

Отже, після попереднього аналізу документів ми пропонуємо у монографію, що розробляється, включити: розділи «Визначення», «Властивості», «Зовнішні ознаки — макроскопія» — відповідно до ТФС; розділ «Мікроскопія» — відповідно до ТФС та DAC (тип продихового апарату — парацитний); розділ «Ідентифікація» — відповідно до DAC; показник якості ЛРС «Сторонні домішки» — відповідно до ТФС; показники якості ЛРС «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола», «Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті» — відповідно до ТФС; розділ «Кількісне визначення» — відповідно до DAC.

Дослідження сировини

Об'єкти дослідження: ЛРС пагонів чорниці звичайної, отримана від різних фармацевтичних підприємств України, а також зібрана у різних областях країни — Львівській, Житомирській, Івано-Франківській — протягом 2015 року. Реєстраційні номери RS 668-673 (зразки 1-6 відповідно).

Результати аналізу досліджуваних зразків ЛРС за деякими показниками якості відповідно до вимог DAC і ТФС наведені в Табл. 2.

Усі проаналізовані зразки сировини відповідали вимогам ТФС за розділами «Визначення» та «Властивості».

Макроскопічні дослідження сировини показали, що всі проаналізовані зразки відповідали вимогам ТФС і не відповідали вимогам DAC за морфологічними ознаками.

Аналіз мікроскопічних особливостей 6 зразків здрібненої на порошок сировини чорниці звичайної пагонів (355) (ДФУ, 2.9.12) проводили під мікроскопом, використовуючи хлораль-

гідрату розчин Р. У всіх аналізованих зразках виявлено всі діагностичні мікроструктури, описані у ДАС і ТФС.

Ідентифікацію методом тонкошарової хроматографії проводили відповідно до монографії ДАС, використовуючи ФСЗ ДФУ гіперозиду, кавової кислоти та рутину. Після обприскування пластинки розчинами аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р, макроголу 400 Р при перегляді пластинки в УФ-світлі ідентифікують зони на рівні зон гіперозиду та кофейної кислоти, а також інтенсивну жовто-оранжеву зону вище зони рутину та нижче зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння. На Рис. 1 наведено типову хроматограму випробовуваного розчину чорниці звичайної пагонів, одержану в результаті досліджень. На підставі проведеного аналізу всіх зразків сировини роз-

роблено розділи «Ідентифікація А, В та С» для проекту монографії.

Результати визначення сторонніх домішок та часток показали, що всі проаналізовані зразки відповідали вимогам ТФС. Дані наведені у Табл. 3.

За показниками «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола» та «Зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті» всі проаналізовані зразки відповідали вимогам ДАС і ТФС. Дані наведені у Табл. 2.

Кількісне визначення. За основу при розробці методики визначення танінів було взято методику ДФУ, що описана у розділі 2.8. «Методи фармакогнозії», а саме 2.8.14. «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині» [13]. Дана методика використовується у 12 монографіях ДФУ на різні види ЛРС [14].

Таблиця 2

Результати аналізу зразків пагонів чорниці звичайної за вимогами ДАС і ТФС

Показники	Нормування	Номер зразка					
		1	2	3	4	5	6
Визначення	Відповідно до ТФС	+	+	+	+	+	+
Властивості	Відповідно до ТФС	+	+	+	+	+	+
Зовнішні ознаки — макроскопія	Відповідно до ДАС	—	—	—	—	—	—
	Відповідно до ТФС	+	+	+	+	+	+
Мікроскопія	Відповідно до ДАС	+	+	+	+	+	+
	Відповідно до ТФС	+	+	+	+	+	+
Ідентифікація методом ТШХ	Відповідно до ДАС	+	+	+	+	+	+
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 13 %	6.9 %	7.4 %	8.5 %	7.1 %	8.2 %	7.9 %
Загальна зола	Не більше 4 %	3.7 %	3.7 %	2.9 %	3.6 %	4.3 %	4.3 %
Зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті	Не більше 0.6 %	0.08 %	0.29 %	0.18 %	0.10 %	0.17 %	0.05 %
Вміст суми поліфенолів	Не менше 4.0 %	5.00 %	4.80 %	6.67 %	7.71 %	4.40 %	6.63 %
Вміст танінів у перерахунку на пірогалол	Не менше 2.0 %	2.39 %	2.28 %	4.06 %	3.53 %	2.24 %	3.13 %

Примітки:

«+» — відповідає вимогам;

«—» — не відповідає вимогам.

Таблиця 3

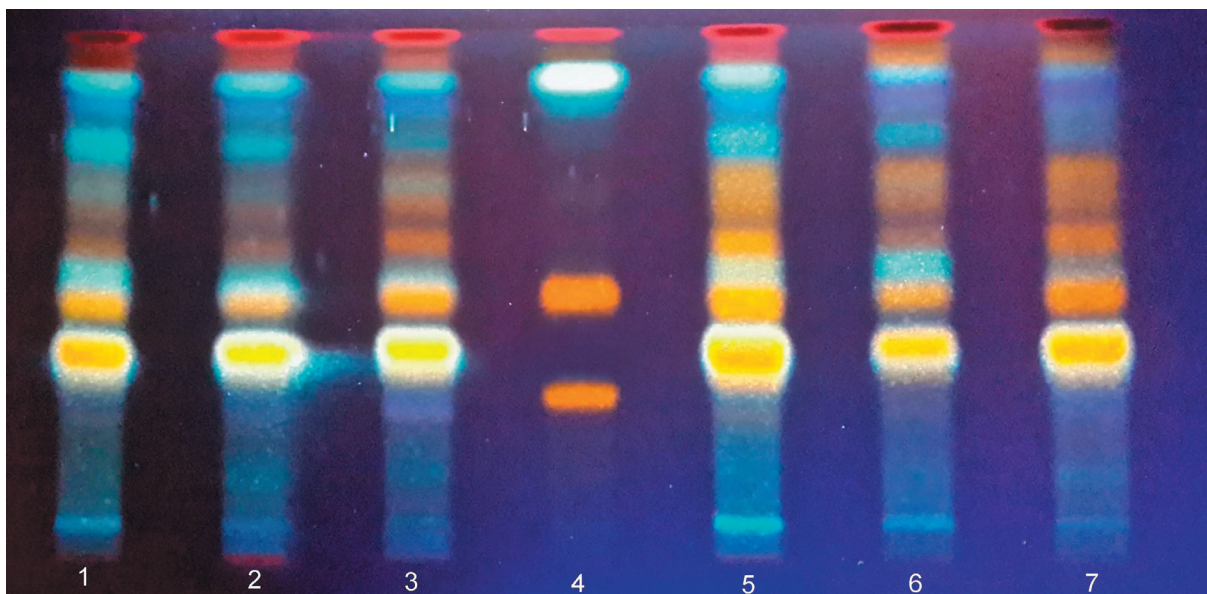
Дані щодо вмісту сторонніх домішок в ЛРС пагонів чорниці за вимогами ТФС

Зразок	Відповідно до ТФС			
	Стебел — не більше 70 %	Почорнілих листків та інших частин рослини — не більше 3.5 %	Органічної домішки — не більше 2 %	Мінеральної домішки — не більше 0.5 %
1	64 %	1 %	1.5 %	0 %
2	48 %	3.5 %	2 %	0 %
3	65 %	1 %	2 %	0 %
4	67 %	2 %	0 %	0 %
5	64 %	3.5 %	1.8 %	0 %
6	70 %	3 %	2 %	0 %

У результаті проведених досліджень випробовуваних зразків чорниці звичайної пагонів за описаною методикою було встановлено, що спектр поглинання випробовуваного розчину має такий самий максимум за довжини хвилі 760 нм, що і спектр поглинання стандартного розчину пірогалолу (Рис. 2), що дозволило зробити висновок про специфічність методики визначення вмісту танінів у разі її використання для сировини пагонів чорниці. За даною методикою вміст танінів, які є поліфенолами,

що адсорбуються шкірним порошком, визначають за різницею вмісту суми поліфенолів та поліфенолів, що не адсорбуються шкірним порошком. Дана методика є фармакопейною та уніфікованою, її характеристики вивчалися при розробці монографій на різні види ЛРС [14], зокрема монографії ДФУ «Калини кора» [15]. У монографіях ДФУ на ЛРС, в яких регламентується кількісний вміст танінів, дана методика застосовується в діапазоні вмісту танінів від 1 % до 7 %. Отримані нами дані вмісту танінів у

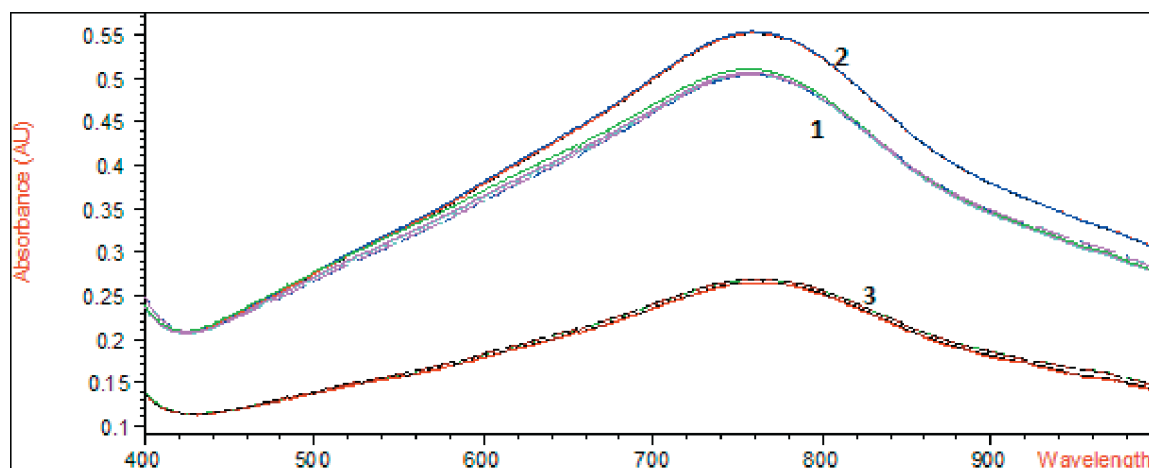
Рисунок 1



Хроматограма в умовах проведення аналізу при перегляді в УФ-світлі

1, 2, 3, 5, 6, 7 — хроматограми випробовуваних розчинів чорниці звичайної пагонів;
4 — хроматограма розчину порівняння рутину, гіперозиду та кавової кислоти.

Рисунок 2



Типові спектри поглинання, отримані при проведенні кількісного визначення танінів:

- 1 — спектри поглинання стандартного розчину пірогалолу;
- 2 — спектри поглинання розчинів, одержаних із чорниці пагонів при визначенні суми поліфенолів;
- 3 — спектри поглинання розчинів, одержаних із чорниці пагонів при визначенні суми поліфенолів, що не адсорбуються шкірним порошком.

проаналізованих зразках пагонів чорниці знаходяться у даному діапазоні.

Результати визначення танінів за розробленою методикою у 6 зразках сировини наведено у Табл. 2.

За результатами проведених досліджень було запропоновано в проект національної монографії ДФУ «Чорниці пагони» включити методу кількісного визначення танінів, у перерахунку на пірогалол, із регламентацією «не менше 2.0 %» (виходячи із отриманих результатів аналізу різних серій сировини та з урахуванням можливої мінливості вмісту танінів). Обговорюється доцільність стандартизації сировини чорниці пагонів за кількісним вмістом суми поліфенолів.

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз показників якості ЛРС листя та пагонів чорниці звичайної, що описана у ДАС і ТФС. Досліджено якість пагонів чорниці на відповідність зазначеним вище нормативним документам.

2. Розроблено методу кількісного визначення БАР чорниці пагонів, за основу якої узято уніфіковану методу ДФУ «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині».

3. На основі проведених досліджень розроблено проект національної монографії ДФУ «Чорниці пагони»^N.

ЛІТЕРАТУРА

1. Энциклопедия лекарственных растений. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Мартин, 2004. — 310 с.
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т.3. — 492-494 с.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения и их химический состав, использование. Семейства *Ericaceae*. — Л.: Наука, 1990. — С. 45-47.
4. Растительные лекарственные средства / Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др.: Под ред. Н.П. Максютин. — К.: Здоров'я, 1985. — С. 235-234.
5. Троян А.В., Борух И.Ф. Биологически активные вещества дикорастущих ягод Карпат. — Тр. 3-го Всесоюз. семинара по биологически активным веществам плодов и ягод, Свердловск, 1968. — С. 224-229.
6. Бандюкова В.А., Оганесян Э.Т. Распространение флавоноидов в некоторых семействах высших растений: *Ericaceae*. — Растит. ресурсы, 1973. — Т. 9, Вып. 2. — С. 297-303.
7. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / Под ред. академика НАН Украины В.П. Георгиевского и профессора Ф.А. Конева. — ООО «РИГЕР», 1996. — 29-52 с.
8. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды / В.И. Литвиненко // Технология и стандартизация лекарств / Сб. науч. тр. — Т. 1. — Харьков. — 1996. — С. 103-153.
9. Heidelbergblätter / Deutscher Arzneimittel Codex. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag. — Band II, 2011. — H-058.
10. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб: Спецлит, 2004. — 551-554 с.
11. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2270 с.

12. Котов А.Г. Фармакопейные аспекты стандартизации качества лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе: автореф. дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.03 / А.Г. Котов. — Харьков, 2013. — 40 с.

13. 2.8.14. Визначення танінів у лікарській рослинній сировині // 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», 2015. — Т. 1. — С. 383-384.

14. Котова Е.Е. Систематизація фармакопейних вимог до методів контролю якості лікарської рослинної сировини. Уніфіковані спектрофотометричні методики / Котова Е.Е., Котов А.Г. // Фармаком. — 2014. — № 4. — С. 22-34.

15. Котов А.Г. Питання введення до ДФУ національної монографії «Калини кора» / Котов А.Г., Шишко Т.В., Котова Е.Е., Вовк О.Г. // Фармаком. — 2016. — № 1. — С. 14-22.

УДК 615.322:615.451.16:582.688.3

Резюме

Котова Э.Э., Колычев И.А., Шишко Т.В., Котов А.Г., Кошевой О.Н.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Национальный фармацевтический университет

Вопросы введения в ГФУ национальной монографии «Черники побегов»

Показана целесообразность стандартизации отечественного сырья побегов черники обыкновенной. Проведен сравнительный анализ показателей качества лекарственного растительного сырья листьев и побегов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), описанного в монографии Немецкого фармацевтического кодекса (ДАС) и временной фармакопейной статье (ВФС) 42-1609-86. Исследованы 6 образцов побегов черники обыкновенной на соответствие их качества требованиям ДАС и ВФС. Разработана методика количественного определения биологически активных веществ побегов черники обыкновенной, за основу которой взята унифицированная методика ГФУ «Определение таннинов в лекарственном растительном сырье». На основе проведенных исследований разработан проект национальной монографии ГФУ «Черники побегов»^N.

Ключевые слова: черники обыкновенной побегов, стандартизация, идентификация, количественное определение, проект монографии, Государственная Фармакопея Украины.

UDC 615.322:615.451.16:582.688.3

Summary

Kotova E.E., Kolychev I.O., Shishko T.V., Kotov A.G., Koshovy O.M.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Kharkiv The National University of Pharmacy

Questions the introduction into the SPU of the national monograph «Bilberry shoots»

In medicine and pharmacy widely used fruits and shoots of bilberry usual. Decoction of the fruit is used as an astringent in colitis, diarrhea and enterocolitis. Shoots of bilberry used in diseases of the gastrointestinal tract and diabetes. Pharmacological action shoots of bilberry normal structure caused by a variety of biologically active substances. Pharmacological action shoots blueberry caused by a variety of biologically active substances: tannins (epicatechin, galocatechin, epigallocatechin); flavonoids (kaempferol, rutin, astragaline, quercetin, hyperoside, izokvertsyttrin, avikulyaryn); anthocyanins (cyanidin, delphinidin, petunidin); phenolcarboxylic acids and their derivatives (chlorogenic, caffeic, quinic acid); hydroquinone and arbutin.

In Ukraine registered 4 drugs based on blueberry shoots used in diabetes type II. They domestic production, which creates prerequisites for the development of monographs for medicinal plants.

The expediency of standardizing bilberry raw material. A comparative analysis of the indicators of quality of medicinal plants bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) described in the monograph of the German Pharmaceutical Codex (DAC) and temporary pharmacopoeia article (TPA) 42-1609-86.

Six samples investigated bilberry shoots to meet their quality requirements of DAC and TPA. A method for the quantitative determination of biologically active substances bilberry shoots, which is taken as a basis for a unified methodology for SPU «Determination of tannins in herbal drugs». Based on these studies developed a draft national monograph SPU «Blueberry shoots».

Keywords: bilberry shoots, standardization, monograph, identification, quantification, the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Котова Еліна Едуардівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К.фарм.н. (2005).

Колічев Ілля Олександрович. Мол. наук. співр. сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Шишко Тетяна Валеріївна. Мол. наук. співр. сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Котов Андрій Георгійович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д.фарм.н. (2014).

Кошовий Олег Миколайович. Д.фарм.н. (2013), доцент (2011), завідувач кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (2013).

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 543.06:664-035.67

Леонтьев Д.Д., Котов А.Г., Леонтьев Д.А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Разработка методики идентификации пищевых красителей E104, E110, E129, E133, E171 в оболочках капсул

Показана целесообразность оптимизации разработки методик с целью одновременной идентификации максимального набора пищевых красителей, входящих в состав конкретного лекарственного средства. Для оболочек твердых капсул «socos» size 0 yellow/brown ораче разработаны методики идентификации пищевых красителей E104, E110, E129, E133 и E171, основанные на комбинации применения цветной реакции, абсорбционной спектрофотометрии в УФ- и видимой областях и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Данные методики позволяют устранить мешающее влияние матрицы образца и оптимизированы для максимально удобного определения указанного набора красителей в данных капсулах.

Ключевые слова: пищевые красители, идентификация, оболочки капсул, оптимизация разработки методики.

Задача по разработке методик для идентификации пищевых красителей (ПК) в оболочках капсул в Украине является актуальной. Так, согласно [1], в приложении 1 «Стандартные требования к досье, сопровождающему заявку на получение торговой лицензии» в модуле 3 «Химическая, фармацевтическая и биологическая информация о лекарственных средствах, содержащих химические и/или биологические действующие вещества» в пункте 3.2.2.4 указана необходимость контроля вспомогательных веществ, к которым относятся ПК.

В приложении 4 к пункту 6.1 «Порядок проведения экспертизы материалов на лекарственные

средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов о внесении изменений в регистрационные материалы на протяжении действия регистрационного свидетельства» в пункте Е «Методы контроля готового лекарственного средства (контрольные испытания готовой продукции)» указано, что вспомогательные вещества настолько, насколько это необходимо, подвергаются тестам на тождественность [2]. Одной из причин обязательной идентификации красителей в лекарственных средствах (ЛС) является исключение риска для пациента

использования запрещенных красителей недобросовестным производителем.

Как правило, при изготовлении ЛС применяется несколько ПК, имеющих различную природу [3, 4]. Различные ПК могут иметь разное соотношение концентраций для различных ЛС. Кроме того, конкретные вспомогательные вещества вносят помехи в определение ПК. УФ-спектры красителей могут быть совершенно различными для разных выбранных условий анализа (в первую очередь — значение pH растворителя). Все это не позволяет разработать единую методику для одновременной идентификации всех ПК и универсальную — для всех ЛС [4]. С целью экономии приборного времени, реактивов и времени аналитика целесообразно разрабатывать методики, позволяющие иден-

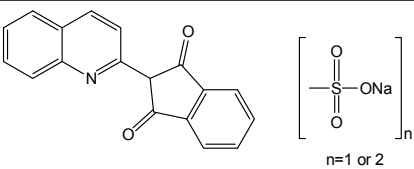
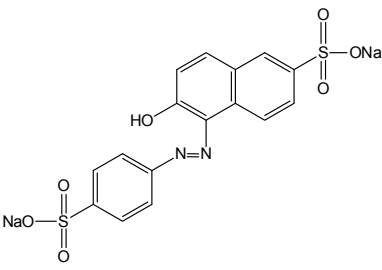
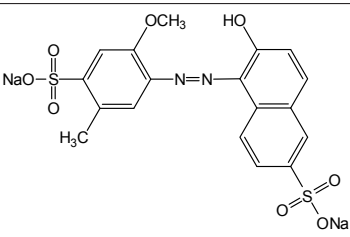
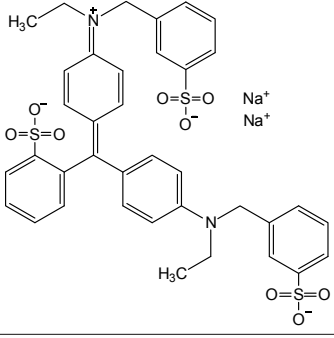
тифицировать как можно больше красителей за один анализ.

Для разделения и идентификации пищевых красителей применяются электрохимические методы анализа — электрофорез, полярография, хроматографические методы — тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), а также методы, основанные на фиксации электромагнитного и корпускулярного излучения [5-8]. Для лабораторий, анализирующих ЛС, наиболее доступными и наиболее эффективными для совместного определения красителей являются методы ВЭЖХ, ТСХ и УФ-спектроскопия [4].

Цель работы — разработка методик идентификации ПК в капсулах. Как объект иссле-

Таблица 1

Пищевые красители, входящие в состав капсул [3]

Наименование красителя	Структурная формула	Присутствие в капсуле
Желтый хинолиновый E104		Корпус, крышечка
Желтый «Солнечный закат» E110		Крышечка
Красный «Очаровательный» E129		Корпус
Бриллиантовый синий E133		Корпус
Диоксид титана E171	TiO ₂	Корпус, крышечка

дования были выбраны желатиновые капсулы «socosco» size 0 yellow/brown opaque.

Методы исследования

Адсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях [9], ТСХ [10] и ВЭЖХ [11].

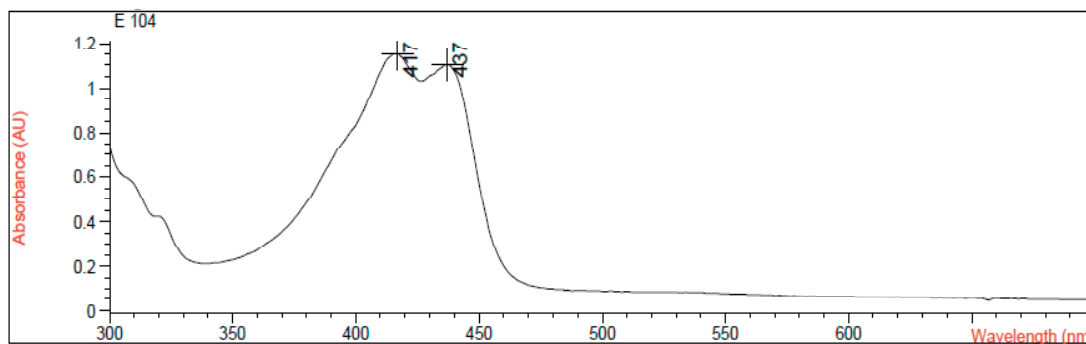
Результаты

В представленных капсулах содержатся 5 различных ПК, остальной объем капсулы составляет желатин. Крышечка капсулы ярко-желтого цвета, корпус капсулы — темно-коричневого. Краткая характеристика красителей и характер распределения их по капсуле представлены в Табл. 1.

Для данного объекта анализа идентификация может проводиться исключительно с использованием нескольких методик — с различной пробоподготовкой и различной конечной аналитической операцией. При разработке методик была использована разработанная нами ранее методология выбора метода анализа [4].

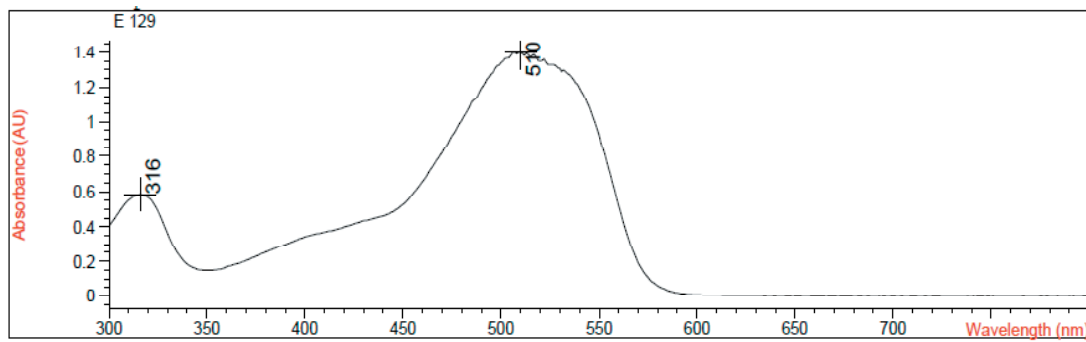
Идентификация титана диоксида в корпусе и в крышечке капсул. Титана диоксид целесообразно определять отдельной методикой ввиду его неорганической природы. За основу была взята методика идентификации данного вещества из Государственной Фармакопеи Украины — цветная реакция титана диоксида с перекисью водорода [12]. Однако желатин и

Рисунок 1



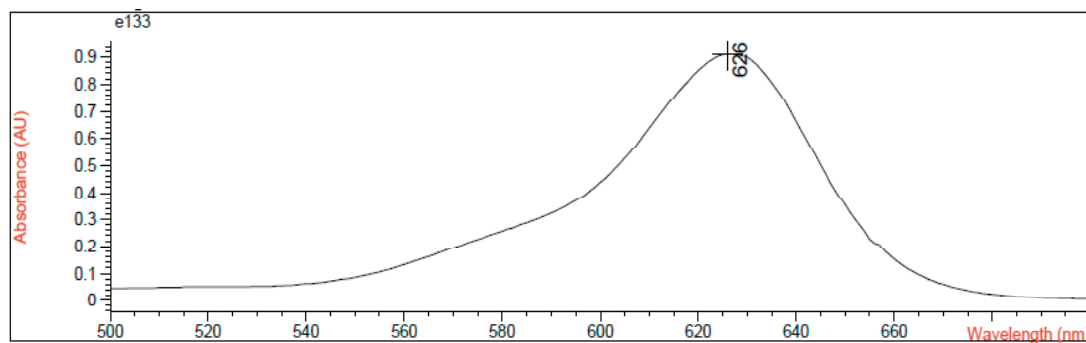
УФ-спектр раствора красителя хинолиновый желтый

Рисунок 2



УФ-спектр раствора красителя красный «Очаровательный»

Рисунок 3



УФ-спектр раствора красителя бриллиантовый синий

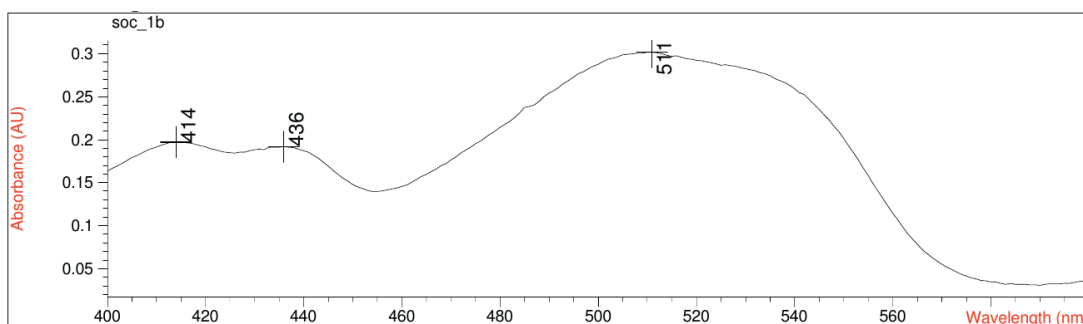
другие ПК препятствуют определению, т. к. в получившихся окрашенных непрозрачных растворах невозможно увидеть изменение цвета раствора. Из этого следует, что конечная аналитическая операция, используемая для ПК как индивидуального вещества, может быть непригодна для идентификации ПК в готовых лекарственных средствах (ГЛС) ввиду влияния других компонентов (плацебо) и нуждаться в принципиальной корректировке.

Ввиду устойчивости титана диоксида к нагреванию и окислению предложено желатин и ПК органической природы удалять методом полного окисления — нагреванием с кислотой и последующим выдерживанием в муфельном

шкафу при высокой температуре до полного озоления. Далее пробоподготовка полученного остатка производится согласно методике ГФУ. Такой же обработке подвергался образец плацебо, который показывал отрицательный результат теста. Тем самым доказано, что для данных капсул разработанная методика специфична по отношению к данному красителю.

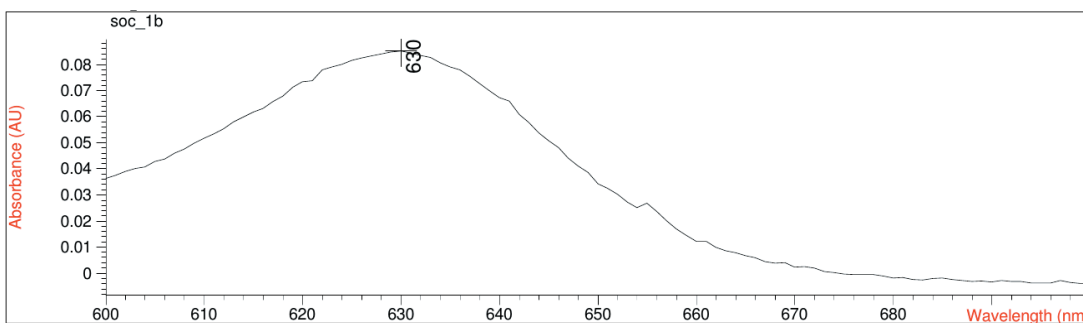
Идентификация органических ПК в корпусе капсулы. При растворении в воде корпуса капсулы (как и крышечки) образуется гомогенная непрозрачная окрашенная жидкость, оставляющая пленочный налет на стенках. Данный раствор непригоден для методов УФ-спектроскопии и ВЭЖХ. Применение метода ТСХ также по-

Рисунок 4



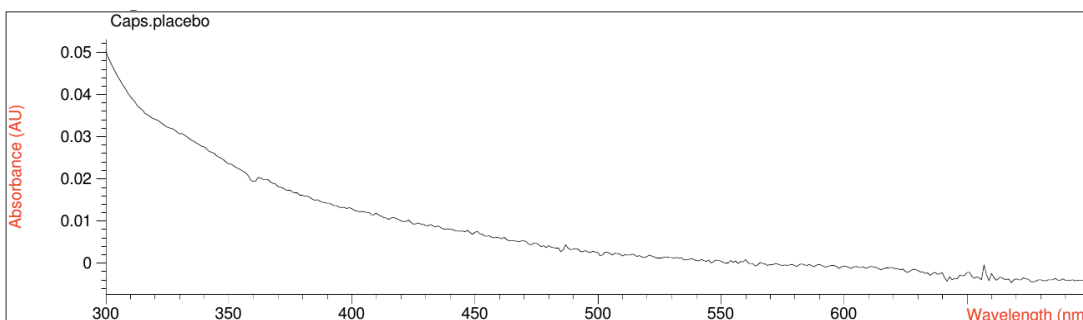
УФ-спектр испытуемого раствора в области 400-600 нм для идентификации красителей хинолиновый желтый и красный «Очаровательный»

Рисунок 5



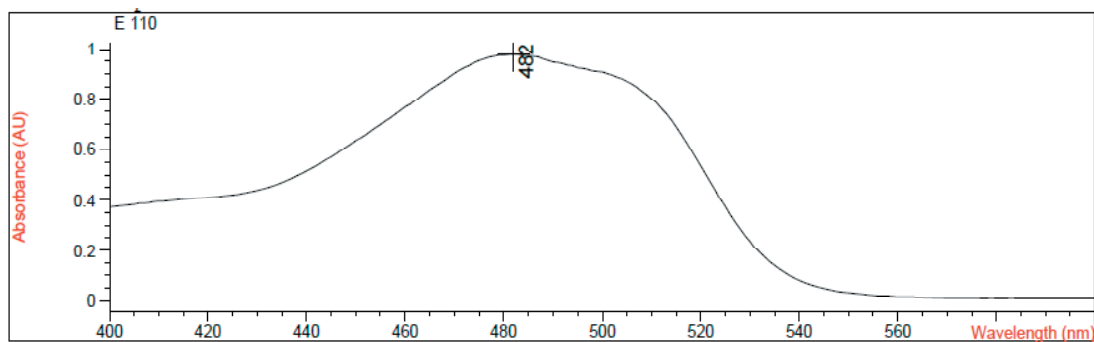
УФ-спектр испытуемого раствора в области 600-700 нм для идентификации красителя бриллиантовый синий

Рисунок 6



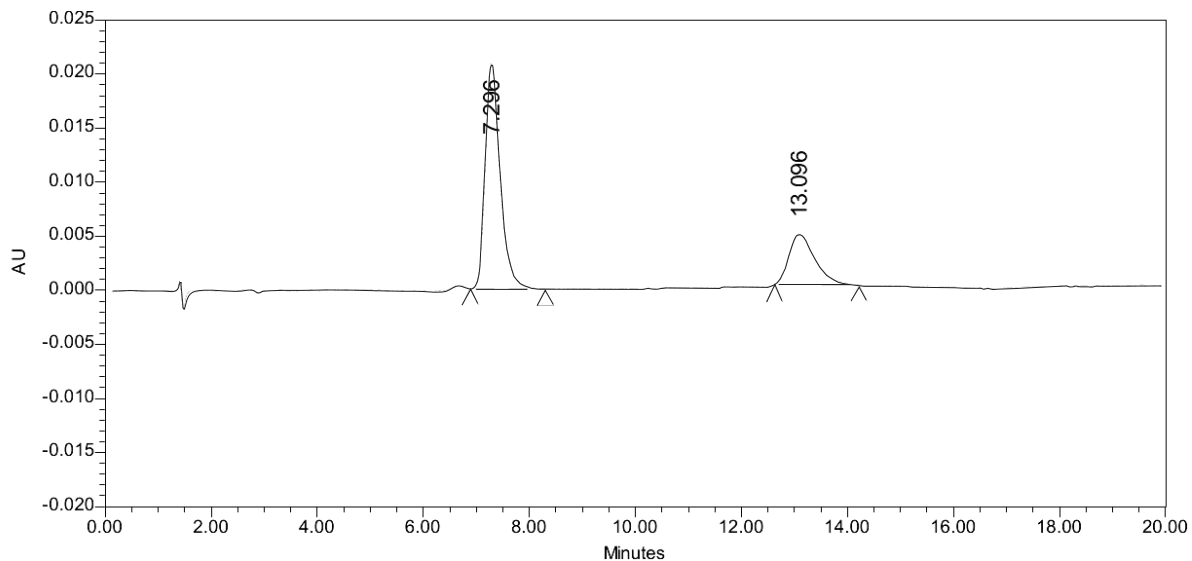
УФ-спектр раствора плацебо

Рисунок 7



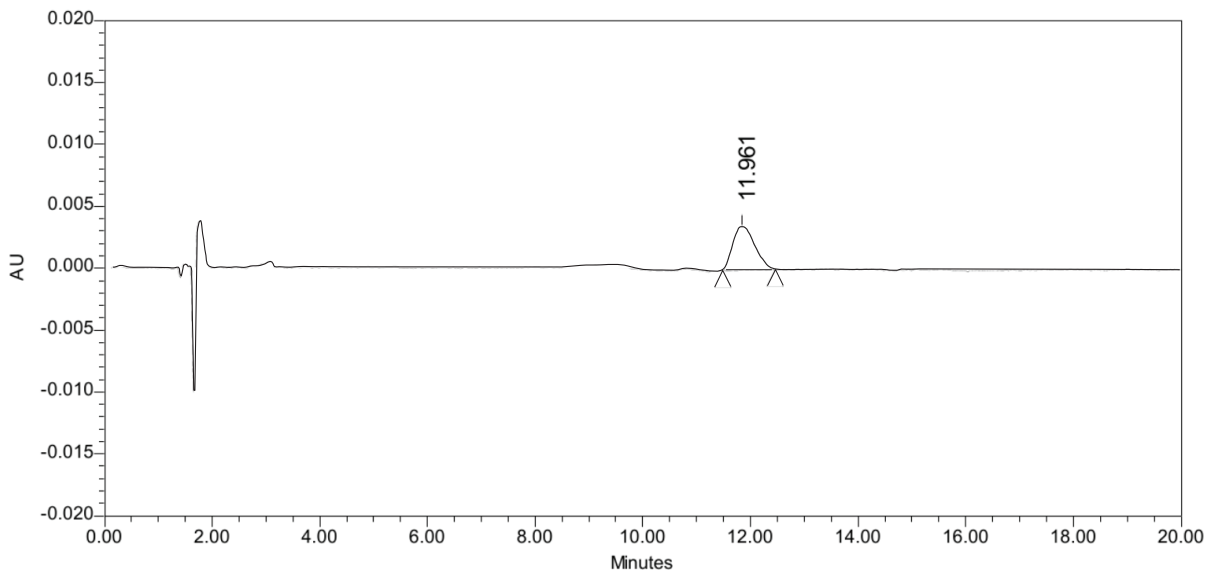
УФ-спектр раствора красителя желтый «Солнечный закат»

Рисунок 8



Хроматограмма раствора сравнения красителя хинолиновый желтый

Рисунок 9

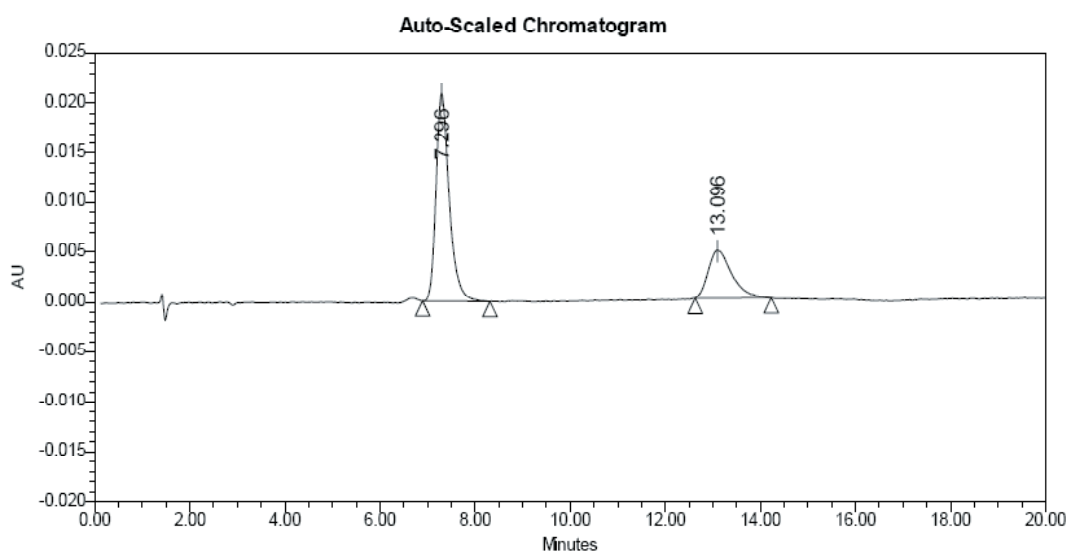


Хроматограмма раствора сравнения красителя желтый «Солнечный закат»

казало непригодность данного раствора — нанесенный на пластину, он оставался на старте и препятствовал движению растворителя по пластине. В данном случае также невозможна разработка универсальной методики определения данного набора красителей для любых ГЛС, разработка методики определяется конкретным составом ГЛС. Для определения ПК было необходимо удалить желатин из раствора. Фильтрация такого раствора через бумажный фильтр неэффективна — желатин проходит сквозь фильтр; фильтрация через

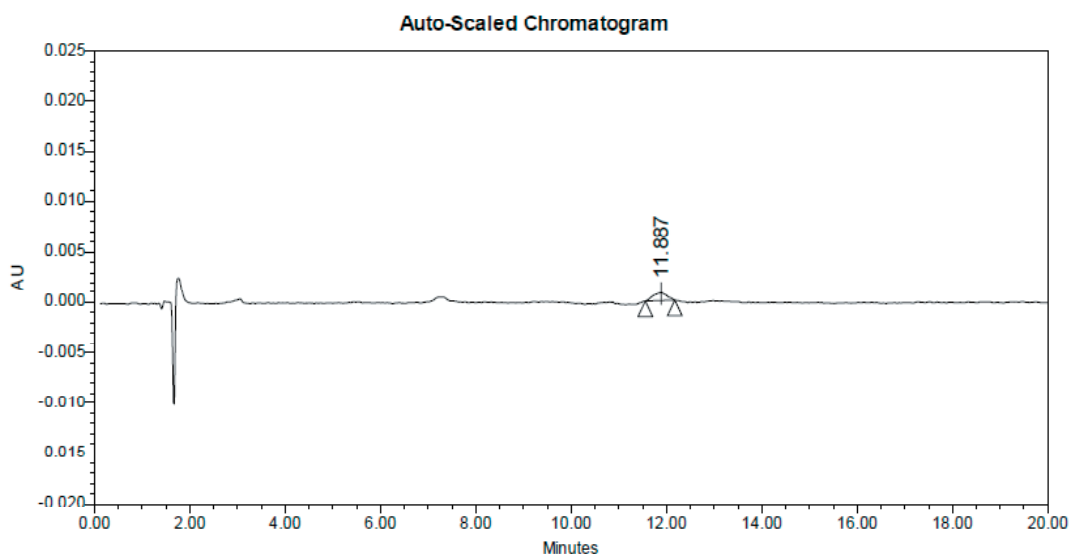
стеклянный либо нейлоновый фильтр приводит к частичной потере ПК на фильтре и быстрому закупориванию пор предполагаемо желатином. Центрифугирование раствора также не принесло результатов — раствор после центрифугирования остается однородным. По итогам поставленных экспериментов методом освобождения от желатина был выбран метод осаждения. Также было отмечено, что последующее охлаждение полученного раствора способствует более полному осаждению желатина. Охлажденные растворы фильтровали

Рисунок 10



Хроматограмма испытуемого раствора при длине волны 420 нм для идентификации красителя хинолиновый желтый

Рисунок 11



Хроматограмма испытуемого раствора при длине волны 482 нм для идентификации красителя желтый «Солнечный закат»

через бумажный фильтр. Полученные растворы достаточно интенсивно окрашены и прозрачны, что делает их пригодными для методов УФ-спектроскопии и ВЭЖХ. Ввиду значительного отличия для данного растворителя формы спектров и максимумов поглощения ПК, присутствующих в корпусе капсулы (см. Рис. 1-3), за основу был взят метод УФ-спектроскопии как наименее затратный.

Концентрации данных красителей в испытуемом растворе приемлемы для совместного определения без дополнительных разведений. УФ-спектры испытуемого раствора приведены на Рис. 4-5. Видно, что ввиду пологости спектров красителей красный «Очаровательный» и бриллиантовый синий наблюдаются небольшие флуктуации максимума, однако спектр имеет характерную форму. Незначительные отличия в максимумах красителя хинолиновый желтый связаны с наложением спектров красителей друг на друга. Также был приготовлен раствор плацебо, в состав которого входил желатин и титана диоксид; УФ-спектр раствора плацебо представлен на Рис. 6.

На основании приведенных данных доказано, что для данных капсул разработанная методика специфична по отношению к данным ПК.

Идентификация органических ПК в крышечке капсулы. В крышечке капсулы используются ПК органической природы хинолиновый желтый и желтый «Солнечный закат». Максимумы поглощения этих ПК различаются (см. Рис. 1, 7). Однако для данного объекта анализа форма спектра этих ПК и их относительная концентрация не позволяют использовать метод УФ-спектроскопии для совместного определения. Это связано с тем, что ввиду малой концентрации красителя желтый «Солнечный закат» его максимум спектра не наблюдается на фоне ярко выраженного спектра ПК хинолиновый желтый. Таким образом, совместное определение красителей в растворе становится невозможным, необходимо отделение красителей друг от друга.

Ввиду малой концентрации одного из красителей (желтый «Солнечный закат») метод ТСХ также не применим для идентификации данного красителя — не хватает чувствительности человеческого глаза, а при увеличении количества пробы, наносимой на пластину, происходит т. н. «перегрузка пластины пробой», что не позволяет ПК двигаться по пластине. Поэтому для совместной идентификации данных ПК была разработана методика ВЭЖХ. Поскольку необходимо идентифицировать оба красителя, несмотря на возможность иденти-

фикации ПК хинолиновый желтый методом УФ-спектроскопии (его спектр ярко выражен), целесообразно проводить его совместную идентификацию с ПК желтый «Солнечный закат» из одного испытуемого раствора методом ВЭЖХ. Как и для корпуса капсул препятствующий идентификации желатин удаляется методом осаждения. В данном случае желатин и титана диоксид удаляются в большей степени не из-за препятствования ими определению аналитов, а для максимального сохранения работоспособности хроматографической колонки. Были разработаны следующие условия хроматографирования: колонка размером 0.125 м × 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным; температура колонки — 30 °С; подвижная фаза: 1 г/л раствор тетрабутиламония гидроксида рН 3.0 — метанол (60:40 (об/об)); скорость подвижной фазы — 1.0 мл/мин, детектирование спектрофотометрически при максимумах поглощения определяемых ПК. Хроматограммы испытуемых растворов и растворов сравнения приведены на Рис. 8-11.

Как показано в Табл. 1, ПК хинолиновый желтый представляет собой смесь двух солей, поэтому он выходит в виде двух пиков с одинаковым спектром. Спектры, снятые в максимумах пиков, подтверждают специфичность методики, при необходимости могут быть использованы при идентификации красителей как дополнительное подтверждение их подлинности. Доказано, что разработанная методика специфична по отношению к данным ПК.

Для разработанных методик была проведена валидация. Данным вопросам будут посвящены последующие публикации.

Выводы

Разработаны методики, позволяющие идентифицировать ПК, используемые в составе капсул «сосесо» size 0 yellow/brown opaque. Методики специфичны по отношению к этим ПК и позволяют провести идентификацию с минимальными затратами приборного времени, реактивов и времени аналитика. Данные методики валидированы и могут использоваться для идентификации ПК в данных капсулах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Директива 2003/63/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 25 июня 2003 г.
2. Приказ МЗ Украины № 460 от 23.07.2015 г. «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу»

[Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150723_0460.html.

3. Смирнов Е.В. Пищевые красители. Справочник / Е.В. Смирнов. — СПб: Профессия, 2009. — 352 с.

4. Котов А.Г. Разработка методологии выбора метода анализа для идентификации пищевых красителей / А.Г. Котов, Д.А. Леонтьев, Д.Д. Леонтьев, А.И. Гризодуб // Фармаком. — 2011. — № 4. — С. 38-44.

5. Пат. № 2177150 Российская Федерация, МПК G01N30/94. Способ разделения и идентификации пищевых синтетических красителей / Малахова И.И., Красиков В.Д., Пацовский А.П., Кулев Д.Х.; заявл. 07.12.1999; опубл. 20.12.2001.

6. Смирнов Ю.Н. Определение синтетических красителей в напитках методом быстрой высокоэффективной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс] / Ю.Н. Смирнов // ЗАО «ЭПАК-Сервис». — 2011. — Режим доступа: <http://www.epac-service.ru/analiticheskie-obzory/opredelenie-sinteticheskikh-krasiteley-v-napitkah-metodom-bystroyi-vysoko-ffektivnoy-jidkostnoy-hr/>.

7. ГОСТ Р 52470-2005. Продукты пищевые. Методы идентификации и определения массовой доли синтетических красителей в алкогольной продукции. — Введ. 2005-12-29. — М.: Стандартинформ, 2005. — 22 с.

8. Руководство Р 4.1.1672-03. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. — Введ. 2003-06-30. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. — 240 с.

9. 2.2.25. Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. — Т. 1. — С. 76-81.

10. 2.2.27 Тонкошарова хроматографія // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. — Т. 1. — С. 82-84.

11. 2.2.29 Рідинна хроматографія // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. — Т. 1. — С. 86-88.

12. Титану діоксид // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. — Т. 2. — С. 622-623.

УДК 543.06:664-035.67

Леонтьев Д.Д., Котов А.Г., Леонтьев Д.А.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Розробка методики ідентифікації харчових барвників E104, E110, E129, E133, E171 в оболонках капсул

Показана доцільність оптимізації розробки методик з метою одночасної ідентифікації максимального набору харчових барвників, які входять до складу конкретного лікарського засобу. Для оболонок твердих капсул «socesco» size 0 yellow/brown opaque розроблено методики ідентифікації харчових барвників E104, E110, E129, E133 та E171, які засновані на комбінації використання кольорової реакції, абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій областях та вискоэффективної рідинної хроматографії. Дані методики дозволяють усунути заважаючий вплив матриці зразку та оптимізовані для максимально зручно-

го визначення зазначеного набору харчових барвників у даних капсулах.

Ключові слова: харчові барвники, ідентифікація, оболонки капсул, оптимізація розробки методики.

UDC 543.06:664-035.67

Summary

Leontiev D.D., Kotov A.G., Leontiev D.A.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Kharkiv

Development of identification methods of food colorants E104, E110, E129, E133, E171 in capsule shells

The practicality of the optimization of methods' development aimed at simultaneous identification of maximal outfit of food colorants included as a compound of a particular medical agent is shown. Auxiliary substances which are used during the production of a shell of a medical agent, exert versatile interfering influence on the determination of food colorants. UV-spectrums of colorants can be totally different for various chosen conditions for analysis. This does not afford to develop the single method for simultaneous identification of all food colorants and the universal one for all medical agents. With the purpose of saving instrument time, chemical agents and the analyst's time, it is effective to develop such methods, which allow to identify as much colorants as possible during one analysis. As an object of the research gelatin capsules «socesco» size 0 yellow/brown opaque were chosen. For laboratories analyzing medical agents, the most available and effective for simultaneous identification of colorants, are the HPLC, TLC и UV-visible spectroscopy methods, for that reason the analysis method development was conducted for these methods. In consideration of multi-agent composition of capsule cap body, for the chosen object of the analysis the identification can be done exceptionally using several methods — with various sample preparation and final analytic operation. Identification methods of the following colorants were developed by us: Quinoline yellow (E104), Sunset yellow FCF (E110), Allura Red AC (E129), Brilliant Blue (E133) and titanium dioxide (E171) in firm capsule caps «socesco» size 0 yellow/brown opaque. The methods are based on the combination of using color test and absorption spectrophotometry in UV-perceptible area for capsule bodies, colour test and highly-effective liquid chromatography for capsule caps. The introduced methods afford to remove the interfering influence of the sample matrix and optimized for maximal ease of determination of the particular outfit of colorants in particular caps.

Keywords: food colorants, identification, capsule shells, optimization of method development.

Леонтьев Денис Дмитриевич. Научн. сотр. ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Котов Андрей Георгиевич. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Д.фарм.н. (2014).

Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Начальник отдела валидации и стандартных образцов, зам. директора по науке ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (2005). Д.фарм.н. (2016).

Фітохімічні дослідження

УДК 615.322:615.072:615.244

Литвиненко В.И., Попова Т.П., Попова Н.В., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Национальный фармацевтический университет

К вопросу об изосалипурпозиде-стандарте в контроле сырья и фитопрепаратов из бессмертника песчаного

Подлинность и доброкачественность соцветий и препаратов бессмертника песчаного в Украине и других странах определяют по содержанию флавоноидов. Установлено, что для этого используют стандартные вещества изосалипурпозид, кверцетин или рутин. В Украине разработана технология получения стандарта изосалипурпозид и методы анализа сырья и препаратов с количественным определением активных веществ в пересчете на изосалипурпозид. Результаты анализа подлинности и качества образцов изосалипурпозид (основного вещества — не менее 97 %, примесей (гелихризина) — не более 2.5 %), проведенного с применением комплекса физико-химических методов, подтверждают, что наработанные серии изосалипурпозид можно рекомендовать для аттестации в качестве фармакопейного стандартного образца Государственной Фармакопеи Украины.

Ключевые слова: изосалипурпозид, бессмертник песчаный, стандартный образец, лекарственное растительное сырье.

Бессмертник песчаный — *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. — является одним из известных и перспективных источников препаратов желчегонного, гепатопротекторного, антиоксидантного, противовоспалительного действия. Фармакопейное сырье этого растения — соцветия — используют для изготовления сборов, настоев и отваров, настойки, жидкого и сухого экстрактов, препаратов аренарина и фламина. Бессмертник песчаный входит в число гомеопатических лекарственных растений, а также в состав сбора по прописи М.Н. Здренко [1, 2, 3].

Основными действующими веществами сырья и препаратов бессмертника песчаного являются флавоноиды, среди которых преобладающим считается халконовый гликозид изосалипурпозид (изогелихризин) — 6-О-β-D-глюкопиранозид 2,4,6,4'-тетрагидрокси-халкон. Выделены и идентифицированы флавононы: нарингенин, салипурпозид или гелихризин (5-О-β-D-глюкопиранозид нарингенина) как изомер изосалипурпозид, 7-О-β-D-глюкопиранозид нарингенина (прунин); флавоны: апигенин (5,7,4'-тригидроксифлавонол), лютеолин (5,7,3',4'-тетрагидроксифлавонол) и их 7-О-β-D-глюкозиды, а также 3,5-дигидрокси-6,7,8-триметоксифлавонол; флавонолы: кемпферол (3,5,7,4'-тетрагидроксифлавонол), кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонол) и их 3-О-глюкозиды. Среди других фенольных соединений установлено наличие кумаринов: умбеллиферон, скополетин, эскулетин; гидроксикоричных кислот: кофейная, феруловая и др.; фталидов: 5,7-дигидроксифталид, 5-гидрокси-7-метоксифталид, 7-гидрокси-5-метоксифталид и

7-О-глюкозид последнего, а также α-пирановые производные (аренол и гомоаренол), обуславливающие желтую окраску листочков обертки корзинок соцветия. Кроме того, соцветия и препараты бессмертника богаты полисахаридами (гомогалактоуран, пектиновая кислота и др.), органическими кислотами и их солями с минеральными соединениями [1, 3-8].

В наших работах по получению препаратов бессмертника (А.с. СССР № 309709 и № 587940) достигали выхода фламина от 3.0 % до 5.0 %, а экстракта сухого — до 20 %. Фламин содержал не менее 70 % суммы фенольных соединений в пересчете на государственный стандартный образец (ГСО) изосалипурпозид, а в сухом экстракте бессмертника — до 9 % [1, 2, 8-13].

Качество сырья и препаратов бессмертника регламентируют Государственная Фармакопея (ГФ) СССР XI изд., ГФ Российской Федерации 13-го изд., ГФ Республики Беларусь, Фармакопея Германии (Табл. 1) с использованием изосалипурпозид, кверцетина и рутина в качестве стандартов [2, 14-16].

Флавоноиды соцветий бессмертника в ГФ Республики Беларусь определяют в пересчете на ГСО кверцетина или рутина в форме комплексов с алюминия хлоридом. При этом содержание флавоноидов в сырье определяют в пределах (0.4-0.6) %. В ГФ РФ 13-го изд. включено определение флавоноидов в сырье бессмертника спектрофотометрическим методом, в пересчете на изосалипурпозид, в виде комплекса с алюминия хлоридом при максимуме поглощения 418 нм. Содержание халконов определяется в пределах 3 % [1, 2, 9, 11, 15, 16].

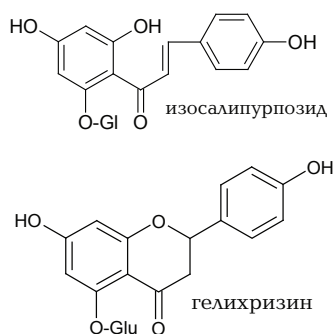
Таблица 1

Фармакопейные показатели качества цветков бессмертника

Фармакопей	Показатель качества
ГФ СССР, XI изд.	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид должно быть не менее 6 %
ГФ РФ, 13-е изд.	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид должно быть не менее 6 %
ГФ Республики Беларусь	Не менее 2.5 % суммы флавоноидов в пересчете на рутин
Фармакопея Германии	Содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин должно быть не менее 0.5 %

По предложению сотрудников ГНЦАС в частную статью ГФ XI на цветки бессмертника песчаного в качестве количественного определения было включено определение содержания суммы флавоноидов — не менее 6 % в пересчете на изосалипурпозид [2].

Рисунок 1



Структурные формулы изосалипурпозид и гелихризина

Впервые изосалипурпозид был выделен (и установлена его структура) французскими химиками из коры ивы пурпурной *Salix purpurea*, благодаря чему и получил тривиальное название, а термин «изогелихризин» предложили польские исследователи, которые выделили данное соединение из соцветий *Helichrysum aeneum* (Рис. 1) [4, 6-8, 10].

Целью работы является анализ современного состояния оценки качества сырья и препаратов бессмертника песчаного и исследование показателей качества отечественных образцов изосалипурпозид-стандарта для гармонизации требований законодательной базы Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) с требованиями ведущих фармакопей мира.

Методы анализа

Тонкослойная хроматография

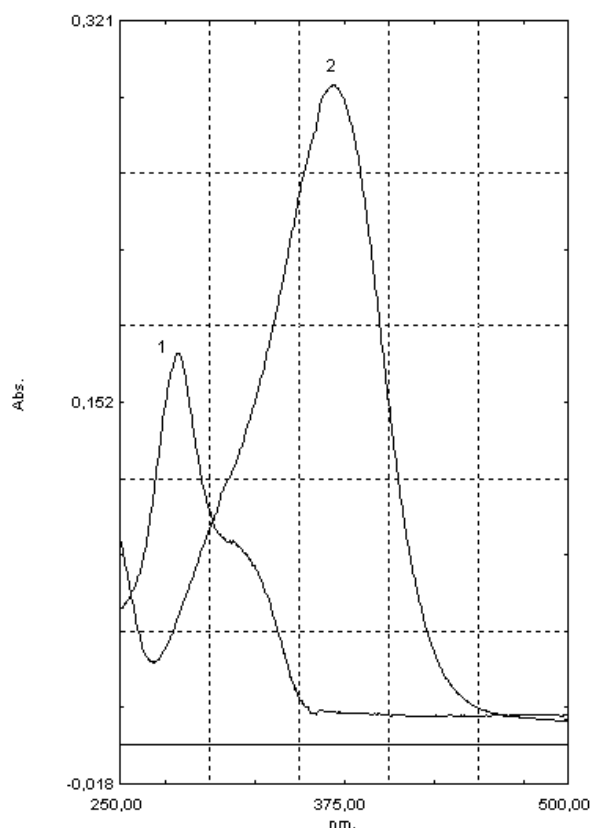
Для анализа использовали образцы серий изосалипурпозид-стандарта (ВФС 42-36-72), полученные по соответствующей технологии (серии 080613, 060613, 070613, 030613, 050613, 020613, 010613). Изосалипурпозид-стандарт

представляет собой мелкокристаллический порошок ярко-желтого цвета, без специфического запаха. Порошок легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, очень мало растворим в воде (Табл. 2).

Идентификацию халкона в образцах серий устанавливали с помощью хроматографического анализа и ряда физико-химических методов; результаты исследований представлены в Табл. 2 и на Рис. 2-4.

Для хроматографического анализа растворяли 1 мг отечественного изосалипурпозид-стандарта в 1 мл метанола. На хроматографическую пластинку (Silicagel 60F₂₃₄, фирма Merck)

Рисунок 2



УФ-спектры гелихризина (1) (max 271 нм, c = 106.4 мкг/мл) и изосалипурпозид (2) (max 372 нм, c = 109.2 мкг/мл)

Таблица 2

Физико-химические характеристики изосалипурпозида

Параметры	Характеристика	
Внешний вид	Кристаллы оранжевого цвета состава C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	
Температура плавления	169-171 °С (смесь хлороформа и метанола)	
УФ-спектр (этанол)	λ _{max} 371 нм	
Спектр 1 Н-ЯМР (200 МГц, дейтероацетон)	δ, м.д.: 14.12 (с, Н-21), 8.15 (д, 16 Гц, Н-β), 7.76 (д, 16 Гц, Н-α), 7.75 (д, 9 Гц, Н-2.6), 6.92 (д, 9 Гц, Н-3.5), 6.32 (д, 2 Гц, Н-51), 6.05 (д, 2 Гц, Н-31), 5.22 (д, 7 Гц, Н-11), 3.2-4.8 (м, 6Н глюкозы)	
Потенциометрия	рК _а : в воде — 7.67; в метаноле — 11.66; в ацетоне — 12.90; в диметилфталамиде — 13.15; в диметилсульфоксиде — 13.28	
Хроматографическая характеристика (ТСХ)	Хроматографическая система: этилацетат — метанол — вода (77:13:10)	Хроматографическая система: хлороформ — спирт — вода (26:16:3)
	Основное пятно: R _f = 0.48-0.50, следовые количества примеси салипурпозида (гелихризина), R _f = 0.63	Основное пятно: R _f = 0.50, следовые количества примеси салипурпозида (гелихризина), R _f = 0.60.

или хроматографическую бумагу FN 11 наносили полосками по 20 мкл каждого раствора образцов серий. Хроматографирование проводили в камере с использованием ряда систем растворителей. Хроматограмму высушивали на воздухе, изучали в видимом и УФ-свете и проявляли с помощью хромогенных реактивов. На хроматограммах растворов образцов серий было обнаружено два пятна, одно из которых — доминирующее (соответствовало изосалипурпозиду), второе — слабо проявляющееся (соответствовало гелихризину). Результаты отражены в Табл. 2.

Количественный анализ

Анализ содержания изосалипурпозида и примесей в исследуемых образцах ГСО изосалипурпозида проводили методом ВЭЖХ. Данная методика была воспроизведена на жидкостном хроматографе фирмы Waters с ручным инжектором Rheodyne 7725i с дальнейшей компьютерной обработкой результатов исследования с использованием программы «Мультихром для Windows». Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора Waters 2487, λ = 302 нм. Хроматографическая колонка из нержавеющей стали, размер 0.25 м × 4.0 мм, заполненная октадецилсиликагелем Kromasil 100 C18 с размером частиц 5 мкм, или аналогичная, удовлетворяющая требованиям пригодности хроматографической системы; подвижная фаза: ацетонитрил — вода — уксусная кислота (25:75:1); скорость подвижной фазы — 1.0 мл/мин; температура колонки — 30 °С. Уравновешивали колонку подвижной фазой в течение около 45 мин.

Параллельно 5 мкл раствора ГСО изосалипурпозида хроматографируют, как описано выше. Проводят определение высоты пика изосалипурпозида и рассчитывают среднюю высоту пика по результатам 3 определений. Определя-

ют время выхода и идентифицируют пик изосалипурпозида на хроматограмме испытуемого раствора. Измеряют высоту пика изосалипурпозида на хроматограмме и рассчитывают среднюю высоту пика по трем параллельным определениям. Содержание изосалипурпозида и примеси в ГСО изосалипурпозида показано в Табл. 3.

Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ требований ряда фармакопей свидетельствует о том, что для анализа цветков и препаратов бессмертника песчаного следует использовать халконовый глюкозид — изосалипурпозид-стандарт (изогелихризин) — 6-О-β-D-глюкопиранозид 2,4,6,4'-тетрагидроксиалкон, который может содержать примесь гелихризина.

2. Результаты физико-химического и хроматографического анализа отечественных образцов изосалипурпозида-стандарта показывают, что данный стандарт соответствует требованиям, предъявляемым к ФСО.

3. ВЭЖХ-анализ образцов изосалипурпозида свидетельствует, что содержание основного вещества составляет не менее 97 %, а примеси гелихризина — не более 2.0 %.

4. Нарботанный из отечественного сырья соцветий бессмертника изосалипурпозид достаточно хорошо охарактеризован и объективно позволяет контролировать качество сырья и препаратов, поэтому его можно рекомендовать для аттестации в качестве ФСО ГФУ.

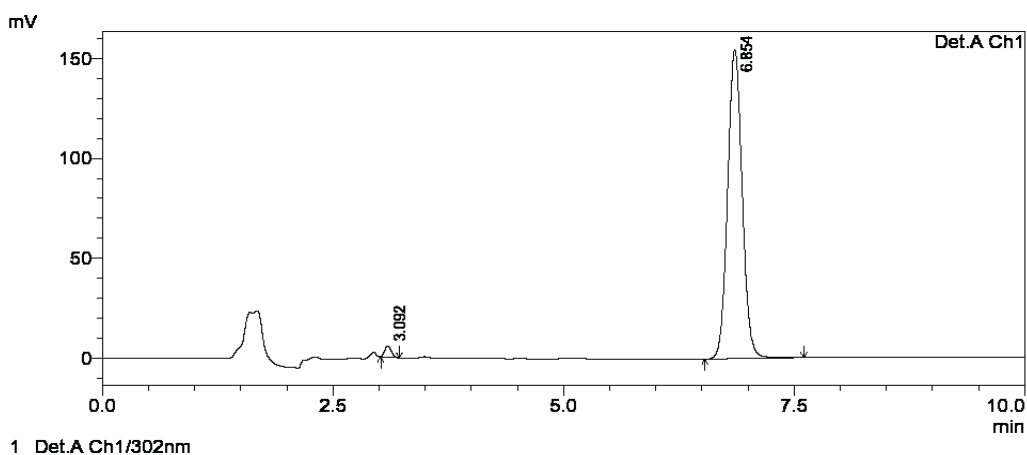
ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко. — Харьков: СПДФО Мосякин В.Н., 2008. — 510 с.
2. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.

3. Цмини: ботанічна характеристика, хімічний склад, застосування / В.І. Литвиненко, Н.В. Попова, О.О. Волькович // Фармаком, 2001. — № 1. — С. 9-15.
 4. Harborne J.B. The flavonoids / J.B. Harborne, T.J. Mabry, H. Mabry. — London: Chapman and Hall, 1975. — 1200 p.
 5. Куркина А.В. Исследование компонентного состава цветков *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. — Химия раст. сырья, 2011. — № 2. — С. 113-116.
 6. Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications / Ed. Oyvind M. Andersen, Kenneth R. Markham. — N-Y: CRC Press; Taylor & Francis Group, 2006. — 1212 p.

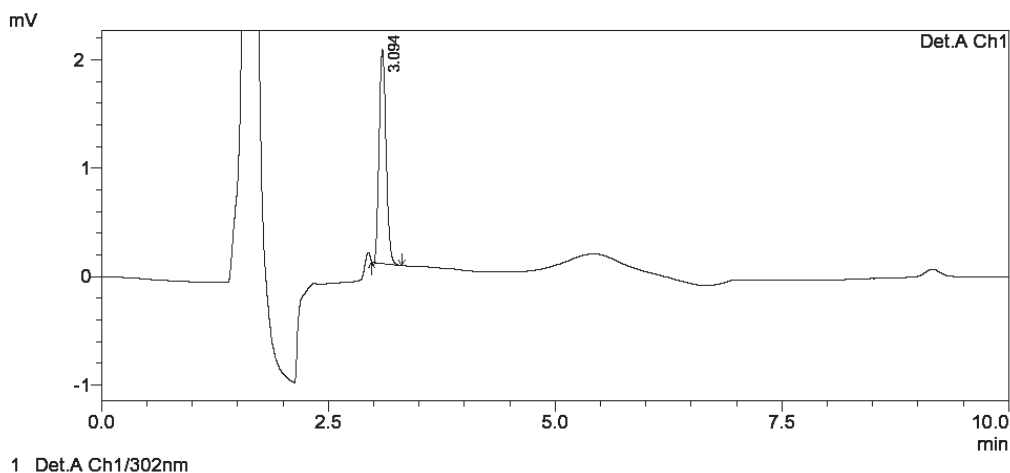
7. Harborne J.B. Phytochemical dictionary: a handbook of biological compounds from plants / J.B. Harborne, H. Baxter, G.P. Moss. — Second edition. — London: Taylor&Francis Ltd, 1999. — 961 p.
 8. Попова Т.П., Литвиненко В.І. Ізогеліхризин судить цмину // Фармац. журнал. — 1993. — № 1. — С. 60-65.
 9. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитриук. — Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1990. — 333 с.
 10. Попова Т.П., Литвиненко В.І. Флавоноиды ивы пурпурной // Новые лекарственные препараты из растений

Рисунок 3



Хроматограмма испытываемого раствора изосалипурпоза, серия 080613

Рисунок 4



Хроматограмма раствора гелихризина

Таблица 3

Состав изосалипурпоза-стандарта

Номер серии изосалипурпоза	Содержание, %	
	изосалипурпоза	гелихризина
080613	97.80	2.20
060613	98.05	1.95
050613	97.90	2.10
070613	98.10	1.90
010613	97.85	2.15
030613	98.15	1.85

- Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. — Томск. — 1989. — Вып. 2. — С. 138.
11. Литвиненко В.И. К вопросу оценки качества соцветий бессмертника песчаного и препаратов из него / В.И. Литвиненко, Н.В. Попова, В.П. Георгиевский // Аналітична хімія у фармації, 2016. — С. 109-111.
12. Георгиевский В.П. Исследование физико-химических свойств флавоноидов, кумаринов и антрахинонов с целью разработки методов анализа некоторых фитохимических препаратов: дис. ... доктора фарм. наук / Харьков, 1980. — 420 с.
13. Тонкослойная хроматография. Глава 2 / Георгиевский В.П., Куликов А.Ю., Георгиевский Г.В. // Аналітична хімія в створенні, стандартизації і контролі якості лікарських засобів (в 3 томах) / Под ред. В.П. Георгиевського. — Том 2: Хроматографічні методи аналізу. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 2. — С. 566-569.
14. Deutsches Arzneibuch 2. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2002.
15. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». — 1-е изд., — Минск, 2006. — Т. 1. — 1345 с. — Минск, 2007. — Т. 2— 471 с.
16. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] / Федеральная электронная медицинская библиотека. Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 13-е изд., 2015. — Т. 3. — 1294 с. — Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/#2.

УДК 615.322:615.072:615.244

Резюме

Литвиненко В.І., Попова Т.П., Попова Н.В., Георгієвський В.П. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» Національний фармацевтичний університет

До питання про ізосаліпурпозид-стандарт у контролі сировини та фітопрепаратів з цмину піскового

Справжність і доброякісність суцвіть і препаратів цмину піскового в Україні та інших країнах визначають за вмістом флавоноїдів. Встановлено, що для цього використовують стандартні речовини ізосаліпурпозид, кверцетин або рутин. В Україні розроблена технологія отримання стандарту ізосаліпурпозиду та методи аналізу сировини і препаратів з кількісним визначенням активних речовин у перерахунку на ізосаліпурпозид. Результати аналізу справжності та якості зразків ізосаліпурпозиду (основної речовини — не менше 97 %, домішок (геліхризину) — не більше 2.5 %), проведеного із застосуванням комплексу фізико-хімічних методів, підтверджують, що напрацьовані серії ізосаліпурпозиду можна рекомендувати для атестації як фармакопейний стандартний зразок Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: ізосаліпурпозид, цмин пісковий, стандартний зразок, лікарська рослинна сировина.

UDC 615.322:615.072:615.244

Summary

Litvinenko V.I., Popova T.P., Popova N.V., Georgievskiy V.P. State Enterprise «State Scientific Center for Drugs and Medical Products», Kharkiv National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

On the izosalipurposide-standards in the control of raw materials and phytopreparations from *Helichrysum arenarium*

The identity and quality of immortelle's inflorescence and drugs in Ukraine and other countries determined by flavonoids. It was found that for this purpose izosalipurposide, quercetin and rutin are used. In our country, the technology of preparation and methods of analysis of herbal materials and drugs of immortelle with the help of specific chalcone — izosalipurposide were developed.

Izosalipurposide standard is a crystalline powder of yellow color without a specific smell. The powder is well soluble in alcohol, slightly soluble in acetone, bad soluble in water.

Identification of chalcone in a series of samples was adjusted by chromatographic analysis and a number of physico-chemical methods.

The comparative analysis of the requirements of a different Pharmacopoeias indicates that for the analysis of immortelle's (*Helichrysum arenarium*) flowers should be used izosalipurposide-standard or izohelichrisine (or 6-O-β-D-glucopyranoside 2,4,6,4'-tetrahydroxychalcon) which may contain impurity helichrisine.

The results of the physico-chemical and chromatographic analysis of samples of izosalipurposide-standard show that they meet the requirements of Pharmacopoeial reference standard (PhRS).

HPLC analysis of the samples of izosalipurposide show that the content of the basic substance is not less than 97 %, and impurity helichrisine was about (1.90-2.20) %.

Obtained from Ukrainian herbal materials immortelle's inflorescences izosalipurposide sufficiently well characterized and allows objectively monitor the quality of herbal materials and drugs, therefore it is recommended for certification like PRS of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Keywords: izosalipurposide, *Helichrysum arenarium*, reference standard, herbal drug.

Литвиненко Василь Іванович. Д.х.н., професор, зав. лабораторією хімії та технології фітохімічних препаратів ГП «ГНЦЛС».

Попова Татяна Павлівна. К.фарм.н., ст. науч. сотр. ГП «ГНЦЛС».

Попова Наталя Вячеславівна. Д.фарм.н., професор, зав. кафедрою нутриціології та фарм. броматології НФаУ.

Георгиевский Виктор Петрович. Д.фарм.н., профессор, чл.-кор. НАН України, главный научный сотрудник-консультант ГП «Фармакопейный центр».

Аналітичний огляд

UDC 543.054:615.07:54-39

Blazheyevskiy M.Ye. Blazejowski@ukr.net
National University of Pharmacy, Kharkiv

Application derivatization by means of peroxy acid oxidation reactions in pharmaceutical analysis

This article describes derivatization chemistry used in conjunction with either spectrophotometry, fluorimetry or voltammetry methods to facilitate the determination of pharmaceuticals. Generally, derivatization is used in spectrophotometry, kinetic spectrophotometry, voltammetry and fluorimetry, principally to enhance detectability. The section considers derivatization of drugs such as phenothiazine derivatives, antibiotics and alkaloids. For spectrophotometry, fluorimetry and voltammetry sections, data are included giving the structures of the more important for derivatization agents, the analytes, and the corresponding reaction products. Derivatization for spectrophotometry, fluorimetry or voltammetric methods is often directed toward sulfides, tertiary aliphatic amines, amides that are difficult to detect at low levels by absorbance, luminescence, or electrochemical means. On the oxidation by means of peroxy acids or oxone of drugs was the primary focus in this article.

Keywords: derivatization, phenothiazine, antibiotics, alkaloids, spectrophotometry, fluorimetry, voltammetry, peroxy acid, oxone, oxidation.

Derivatization in conjunction with physical-chemical methods, generally, often prior to the determination and is used principally to enhance the detectability. Prederivatization is often directed toward tertiary aliphatic amines, esters or amides that are difficult to detect at low levels by absorbance, luminescence, or electrochemical means. The desirable conditions to be met for derivatization are the reaction stoichiometry and product structure should be known, the reaction should be reasonably fast and produced quantitatively or at least reproducibly, and the derivate should be stable. One advantage of the derivatization approach is that simple equipment is commercially available to allow for the reaction chemistry to be done in the batch mode. On the oxidation by means of peroxy acids or oxone and/or perhydrolysis reactions of drugs will be the primary focus in this article. A specific examples and an overview for each of these classes reactions will be described below.

S-Oxidation by means of peroxy acid and oxone

Phenothiazine derivatives, penicillins, cephalosporins, alkaloid and other compounds

Spectrophotometric and fluorimetric methods

Spectrophotometry is probably the most convenient analytical technique for routine analysis, because of its inherent simplicity, low cost and wide availability in quality control laboratories.

Some derivatization techniques have also been reported based on the ability of drug molecules to serve as either reductant in a given reaction and to generate coloured product that can be used for quantitative or spectrofluorimetric determination. In other instances, prior conversions of drugs to species that can be involved in electrode reduction reactions are also carried out.

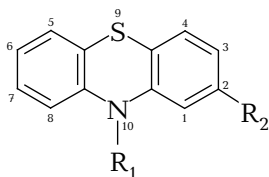
Phenothiazine derivatives (PT) (Tabl. 1) constitute one of the largest chemical classes of biological active compounds in official compendia. Phenothiazine derivatives are very important drugs which are widely used in clinical practice as tranquillizers. 2- and/or 10-disubstituted phenothiazine derivatives are interesting from analytical point of view due to their characteristic structure – the presence of chemical active sulfur and nitrogen atoms in position 5 and/or 10 and substituents in position 2 and alkylamine side chain at *N*-10 atom. They are easily oxidized by different oxidizers with formation of colored oxidation products – intermediate cation radical (II) [1].

Various oxidizing agents have been used for the spectrophotometric determination of phenothiazine derivatives, *e.g.* $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, NH_4VO_3 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, KIO_4 , KIO_3 , Br_2 , JCl , FeCl_3 , NaNO_2 , H_2O_2 , chloramine T, *p*-benzoquinone, *N*-bromosuccinimide. Oxidation reactions of phenothiazines were also used for their determination by flow-injection methods. The oxidation involves a series of one-electron steps providing free radicals and cations. In the case of more strong oxidant, the color of radical disappeared quickly due to the second step of reaction which leads to the formation of a colorless sulphoxide PT (V) (Fig. 1). This effect resulted in decrease of sensitivity of assay and reproducibility.

The use of derivative UV-spectrophotometry was proposed for the simultaneous quantification of promazine hydrochloride and promazine sulphoxide [2]. In this method, mathematical parameters were established for generating derivative spectra of the analytes. The determination of promazine hydrochloride was achieved by the first-order derivative at wavelength 268 nm, while

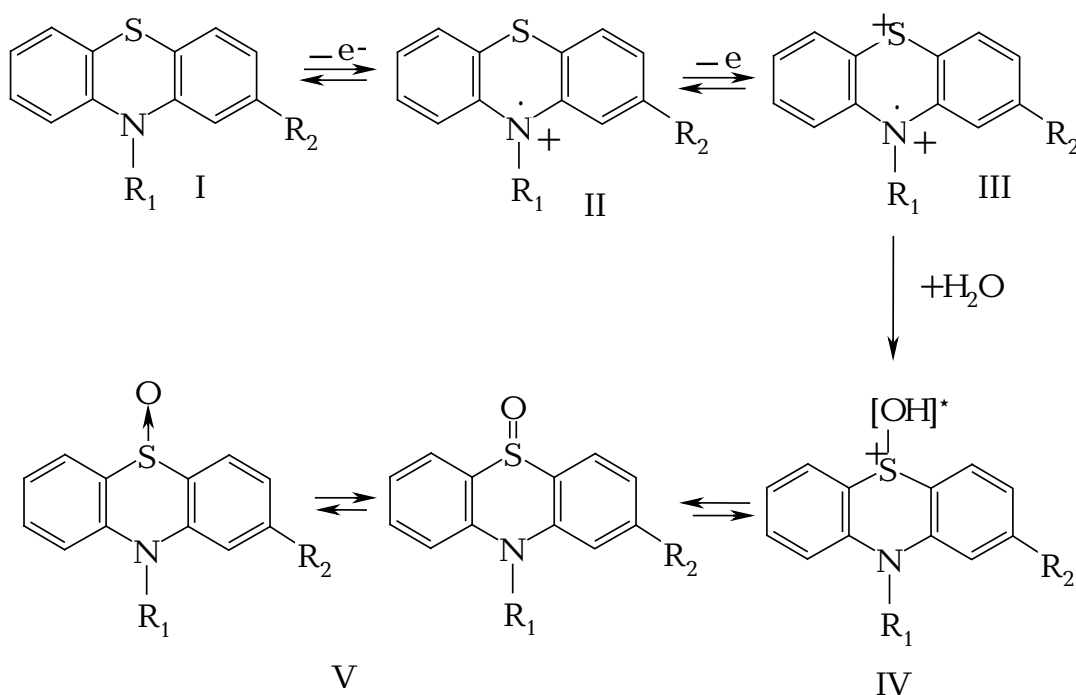
Table 1

Chemical structure of some 2- and/or 10-disubstituted phenothiazine derivatives



Preparation	Substituents		Symbol
	R ₁	R ₂	
Chlorpromazine	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-Cl	CPH
Levomepromazine	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	LMPH
Promethazine	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂	—	PMH
Ethaperazin	-(CH ₂) ₃ -N N-(CH ₂) ₂ OH	-Cl	EPH
Thioridazine	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₃	TRDH
Trifluoperazine	-(CH ₂) ₃ -N -CH ₃	-CF ₃	TFP
Ethacyzin	-C-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC(O)OC ₂ H ₅	ET

Figure 1



Oxidation processes of 2- and/or 10-disubstituted phenothiazine derivatives

the determination of promazine sulfoxide was achieved by applying the third-derivative spectrum based on measurements at wavelength in the range of 342-344 nm. The recovery of promazine hydrochloride in the presence of promazine sulfoxide ranged from 95.0 to 106.5 %. Usually, derivatization spectrophotometric methods suffer from spectrum interferences.

In another conventional spectrophotometric method [3], promethazine-HCl reacts with potassium persulphate to give a pinkish red color complex exhibiting maximum absorbance at 515 nm. The reaction is selective for promethazine-HCl, with 1 mg mL^{-1} as visual limit of identification and provides a basis for a new spectrophotometric determination method. The color forming reaction obeys Beer's Law from 0.001 to 0.125 mg mL^{-1} of promethazine-HCl. The relative standard deviation does not exceed 0.005 mg/mL . The method is successfully applied to pure and pharmaceutical formulations of promethazine-HCl. The quantitative assessment of tolerable amounts of possible interferants was also studied. The results are reproducible within $\pm 1 \%$ and in good agreement with those obtained by the standard procedure.

Aqueous and micellar catalysis of horseradish peroxidase was studied in a sequential injection system through selecting the oxidation by hydrogen peroxide of two phenothiazines: the water-soluble chlorpromazine and perphenazine, a low water soluble, micellised in a Tween 80 medium. The coloured free-radical intermediate formed was monitored spectrophotometrically at 527 nm. The system enables the determination of chlorpromazine in water and perphenazine in micellar medium up to $1.25 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, with quantification limits of 2×10^{-5} and $1.25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectively. RSD values were in both cases less than 1.6 % [4].

An original, simple and sensitive flow-injection spectroelectroanalytical method for the determination of chlorpromazine in pure form or in pharmaceutical formulations is described. The method is based on the formation of a stable cationic radical by electro-oxidation in sulfuric acid medium (0.1 mol L^{-1}), monitored in situ at $\lambda = 524 \text{ nm}$. The determination of chlorpromazine hydrochloride in pure form or in pharmaceutical formulations was explored, considering the amperometric and the absorptiometric signal. The association of these two signals enhanced the selectivity of the analysis and proved decisive when other electroactive compounds or excipients like ascorbic acid were present in the formulation. The analytical parameters have been evaluated and the results obtained using standard additions are in agreement with the reference methods [5].

A method is described for the rapid determination of phenothiazine drugs in a wide variety of pharmaceutical preparations. The drugs are determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of the sulfoxide derivative of the drug relative to the absorbance of the solution of the underivatized drug. The sulfoxide derivatives are formed rapidly and quantitatively at the room temperature by the addition of a solution of peroxyacetic acid, prepared by the slow reaction of hydrogen peroxide and glacial acetic acid on standing. The difference absorbance of the solutions is proportional to the concentration of the phenothiazine drug in the preparations and is specific for the intact drug in the presence of oxidative and photochemical decomposition products colouring agents, excipients and the most co-formulated drugs [6].

For determine the weight per ml of the oral solution of Promethazine Hydrochloride, to a weighed quantity containing 10 mg of PMT Hydrochloride add 25 ml of water and 5 ml of a 5 % w/v solution of sodium hydroxide. Extract the mixture with two 50 ml quantities of *chloroform*, shaking vigorously for 1 minute each time, evaporate the combined extracts to dryness at about $30 \text{ }^\circ\text{C}$ at a pressure of 2 kPa and dissolve the residue in sufficient 0.1 M hydrochloric acid to produce 50 ml (solution A). Dilute 10 ml of solution A to 50 ml with water (solution B). To a further 10 ml of solution A add 5 ml of *peroxyacetic acid* solution, allow to stand for 10 minutes and add sufficient water to produce 50 ml (solution C). Measure the absorbance of solution C at the maximum at 336 nm, Appendix II B, using solution B in the reference cell and measure the absorbance of solution B at the same wavelength using water in the reference cell. Repeat the procedure using a 0.02 % w/v solution of promethazine hydrochloride BP CRS in 0.1 M hydrochloric acid in place of solution A and beginning at the words «Dilute 10 ml of...». The result is not valid if the absorbance of solution B is more than 0.10 [7]. It is clearly shown that sample frequency of this method is very low, in which lengthy extraction process is implied.

Georg Diehl and Uwe Karst [8] have presented a first post-column chemical derivatization method for the liquid chromatographic determination of phenothiazines. Peroxyacetic acid is introduced as a derivatizing agent for phenothiazines, yielding the colored radical cations or fluorescent sulfoxides, depending on reaction conditions. Both reaction products were successfully employed for the detection of the phenothiazines after their liquid chromatographic separation. The fluorescence spectroscopic detection of the sulfoxides proved

to be the more robust and sensitive method. Limits of detection ranged from 4 nM for triflupromazine and trimeprazine to 300 nM for phenothiazine for the fluorescence Phenothiazines spectroscopic detection of the sulfoxide and from 0.3 μM for phenothiazine and triflupromazine to 2 μM for trifluperazine for the UV-Vis spectroscopic detection of the radical cation.

In purpose to improve analytical properties of this a spectrophotometric method a long chain aliphatic peroxy acids or oxone as oxidative reagent were proposed. It was found that diperoxyadipic acid in acidic medium quickly oxidized phenothiazines with the formation of sulfoxides phenothiazines. The proposed methods are characterized by simplicity, sensitivity, and good precision. The determination of phenothiazines by spectrophotometric method is preferable to other conventional methods because they are fast and precise (RSD values ranging from 0.6 to 2.5 %) [9]. A new method also was described for the rapid determination of phenothiazines drugs in pharmaceutical preparations. The drugs was determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of the sulphoxide derivative of the drug relative to the absorbance of the solution of the underivatized drug. The sulphoxide derivative are formed rapidly and quantitatively at room temperature by the addition of the solution of potassium peroxomonosulphate (oxone). The difference absorbance of the solution is proportional to the concentration of the phenothiazine drug in the preparation and is specific for the drug in the presence of colouring and flavouring

agents, excipients and most co-formulated drugs [10-13]. The precision (%RSD) is close to 3 %.

The optical characteristics and analytical parameters for the determination of phenothiazine drugs are summarized in Table 2.

A fluorimetric method

The oxidation of promethazine to its corresponding fluorescent sulphoxide was used to develop a kinetic fluorimetric method for the determination of the drug. The use of a stopped-flow mixing technique makes use of an oxidizing reagent unnecessary because the oxidation is rapidly carried out by dissolved oxygen. The method is simple and fast as it only requires a few seconds to obtain kinetic data which allows ready application to routine analyses. The calibration graph is linear over the range 0.5-80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ and the precision (%RSD) is close to 2 %. The method was applied to the determination of promethazine hydrochloride in two pharmaceutical preparations [14].

Recently, a new method was elaborated for quantitative determination of ethacysine hydrochloride (the diethylamino analog of ethmozine) (ET) in the form of corresponding sulfonic derivative obtained with the use of potassium peroxomonosulphate, through the spectrofluorometry ($\lambda_{\text{ex}} = 269 \text{ nm}/\lambda_{\text{em}} = 380 \text{ nm}$). Linear concentration dependence was preserved in the concentrations interval $(1-8) \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ET, $\lg I = 97047c - 0.003$ ($r = 0.999$). LOQ = $1.1 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. It was showed that in the determination of ET in the tablets 50 mg (Olainfarm, Latvia) using the developed method, RSD = 1.7 % (accuracy, $\Delta = -0.2 \%$) [15].

Table 2

Optical characteristics and analytical parameters for the determination of phenothiazine drugs

Characteristics, parameters	CPH	PMH	LMPH	EPH	TRDH
$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$	341 – 342	335 – 337	332 – 333	341 – 342	349 – 350
Molar absorptivity, $\epsilon \pm \Delta\epsilon$ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	5350 ± 300	5300 ± 100	6090 ± 300	5300 ± 300	4950 ± 400
The Beer' law limits, $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	0.35-11	0.2-11	0.6-14	0.4-10	0.9-15
Limit of quantification, LOQ, mol L^{-1}	$3.5 \cdot 10^{-6}$	$1.6 \cdot 10^{-6}$	$5.7 \cdot 10^{-6}$	$4.2 \cdot 10^{-6}$	$8.6 \cdot 10^{-6}$

Regression equation* $A = bc + a$

Regression coefficient (r)	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
Slope ($b \pm \Delta b$)/ L mol^{-1}	5350 ± 291	5293 ± 111	6088 ± 297	5304 ± 290	4952 ± 423
Intercept ($a \pm \Delta a$)	-0.00005 ± 0.02	-0.001 ± 0.0075	-0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.02	0.02 ± 0.04
Dispersion (S^2) ($n = 5-7; P = 0.95$)	$1.9 \cdot 10^3$	$2.2 \cdot 10^3$	$3.25 \cdot 10^3$	$2.0 \cdot 10^3$	$1.1 \cdot 10^3$

* $A = bc + a$, where «A» is the absorbance, «c» — concentration in mol L^{-1}

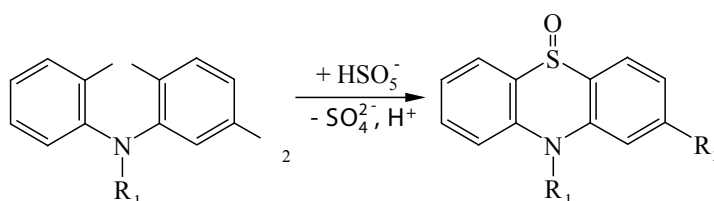
Other phenothiazines, such as Chlorpromazine, Promethazine, Perphenazine, Trifluoperazine, Thioridazine were also reactive and can be oxidized to the high fluorescent sulfoxides using peroxy acids [16] or oxone [17-22]. For TFP S-oxide the excitation and emission wave lengths were 274 and 407 nm, respectively. TFP could be determined at the $0.05\text{-}4\ \mu\text{g mL}^{-1}$ ($I_{fl} = 192.31c + 2.8$, $r = 0.999$). The RSD is $\leq 3.1\%$ for $0.2\text{-}0.5\ \mu\text{g mL}^{-1}$ Trifluoperazine.

The excitation and emission wave lengths for PMH were 317 and 375 nm, respectively. PM could

be determined at the $1\text{-}15\ \mu\text{g mL}^{-1}$ ($I_{fl} = 65.73c$, $r = 0.996$). Level in biological samples. RSD $< 0.45\%$; $\Delta = -0.22\%\dots +0.36\%$ [23].

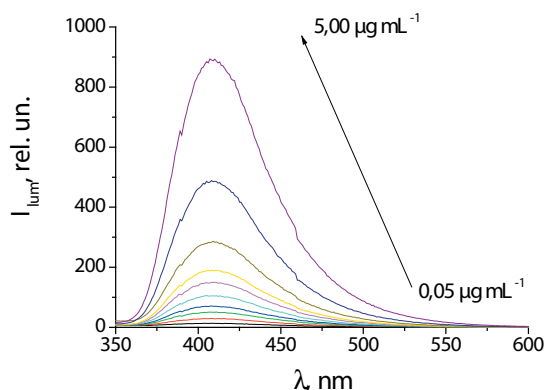
Rifampicin is oxidized with hydrogen peroxide to a product that is fluorescent in alkaline solutions. Maximum fluorescence is measured at 480 nm with an excitation wavelength of 370 nm. The lower limit of detection of rifampicin in water is $0.1\ \mu\text{g/mL}$. A microbiological assay with *Staphylococcus aureus* 560 as the assay organism verified the reliability of the fluorometric assay. The fluorimetric and microbiological assays were ap-

Scheme 1



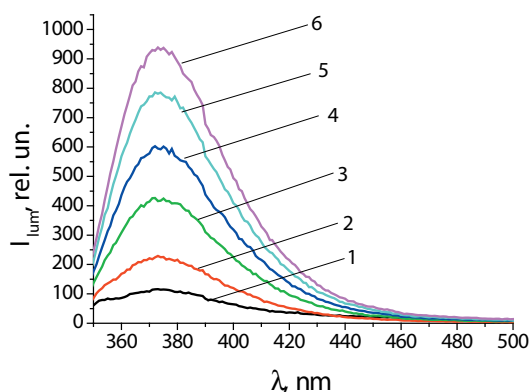
Mechanism of TFP chemical transformations by means of potassium peroxomonosulfate in acidic medium

Figure 2



Fluorescence spectra of TFP S-oxide, obtained by means of potassium peroxomonosulfate ($\lambda_{ex} = 274\ \text{nm}/\lambda_{em} = 407\ \text{nm}$)

Figure 3



Fluorescence spectra of PM S-oxide, obtaine with potassium peroxomonosulfate ($\lambda_{ex} = 317\ \text{nm}/\lambda_{em} = 375\ \text{nm}$). $c(\text{PM S-oxide}),\ \mu\text{g mL}^{-1}$: 1 - 2.1; 2 - 3; 3 - 6; 4 - 9; 5 - 12; 6 - 15

plied to the estimation of rifampicin in serum and were used to obtain concentration-time data for dogs that had been treated orally with 10 mg/kg rifampicin. Half-life of rifampicin in the dog was 8 h [24].

The highly sensitive, convenient fluorescence assay, based on the oxidation of nonfluorescent 10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine (Amplex Red) to highly fluorescent resorufin, is becoming increasingly popular for hydrogen peroxide quantitation [25].

A cathodic voltammetric method

Although the phenothiazine nucleus is not directly reducible at the d.m.e. it is susceptible to S-oxidation procedure, which can be applied to the determination of the parent compound in formulations and body fluids.

A cathodic voltammetric method has been reported that can be used to measure phenothiazine derivatives in pharmaceuticals. The oxidation of phenothiazine derivatives to its corresponding electroactive sulphoxide by diperoxydicarboxylic acids [26] or potassium peroxomonosulphate (oxone) was used to develop a voltammetric method for the determination of the drug [27-31].

The voltammetric behavior of phenothiazine derivatives, such as, chlorpromazine, promethaz-

ine, triftazine (TFP) and thioridazine in form of its S-oxides, obtained by means of diperoxy adipic or diperoxy sebacic acid as derivative reagent has been investigated in Britton-Robinson buffer with pH 2-2.5 (0.1 mol L^{-1}). It was found by applying the oscillographic polarography that chlorpromazine S-oxide, promethazine S-oxide, triftazine S-oxide and thioridazine S,S'-dioxide had well-formed reduction voltammetric waves, with the peak potential for chlorpromazine S-oxide at -865 mV , promethazine S-oxide at -937 mV , triftazine at -920 mV and for the two peaks of S,S'-dioxide thioridazine at -841 mV and at -975 mV (measured by the sum of the heights of waves in the analysis) respectively. All the calibrations were linear for PT in the concentration ranges of this assay was found to be linear ($R = 0.99$) over a concentration range $(0.1 - 0.2) \cdot 10^{-6} - (2-3) \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, the slope has been calculated and found to be in the range, $(0.11 - 1.07) \cdot 10^5 \mu\text{A L mol}^{-1}$, and 0.074 and $0.262 \cdot 10^5 \mu\text{A L mol}^{-1}$ for S,S'-dioxide thioridazine; a new unified oscillographic polarography method for the simultaneous determination of these phenothiazine derivatives is proposed, and is based on their S-oxides reduction at the M.D. electrode [32].

In works are described the evaluation of potassium peroxomonosulphate (oxone) as analytical

Table 3

Chemical formula of some penicillins

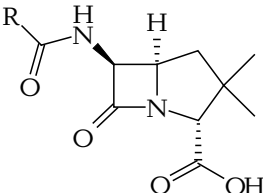
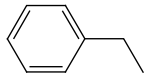
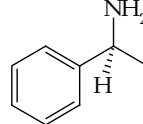
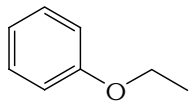
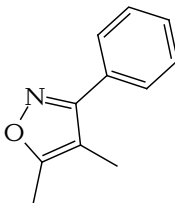
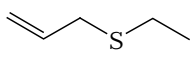
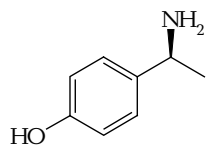
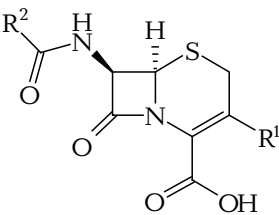
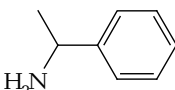
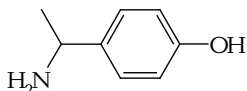
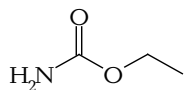
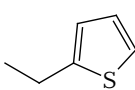
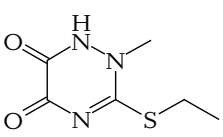
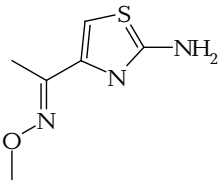
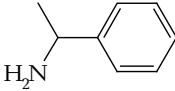
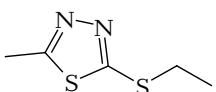
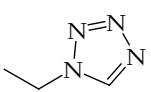
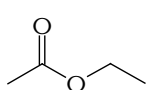
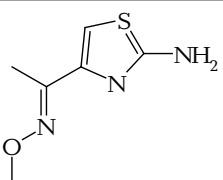
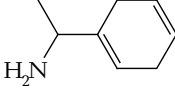
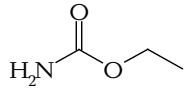
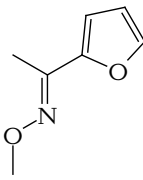
			
Name	R	Name	R
Benzylpenicillin		Ampicillin	
Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)		Oxacillin	
Penicillin O		Amoxicillin	

Table 4

Chemical formula of some of cephalosporins

		
Name	R ¹	R ²
Cefaclor	Cl-	
Cefadroxil	CH ₃ -	
Cefoxitin		
Ceftriaxone		
Cephalexin	CH ₃ -	
Cefazolin		
Cefotaxime		
Cefradine	CH ₃ -	
Cefuroxime		

derivative reagent in the development of simple, sensitive, and accurate differential pulse polarography method, for the determination of phenothiazine derivatives, such as, Chlorpromazine [33], Promethazine [34], Thioridazine [35-36] and Levomepromazine [37] in form of its S-oxides in pharmaceutical formulation. It was found by applying the differential pulse polarography method that in 0.05 mol L^{-1} sulfuric acid with Na_2SO_4 solution chlorpromazine S-oxide, promethazine S-oxide, and thioridazine S,S'-dioxide had good formed reduction voltammetric waves, with the peak potential for chlorpromazine S-oxide at -700 mV , promethazine S-oxide at -760 mV , and for the two peaks of S,S'-dioxide thioridazine at -410 mV and at -720 mV (both are analytical) respectively. The slope of the linear relationship has been calculated and found to be in the range $(1.0 - 0.18) \cdot 10^5 \mu\text{A L mol}^{-1}$ ($R = 0.998-0.980$), and $(0.18 \pm 0.03) \cdot 10^5 \mu\text{A L mol}^{-1}$ for S,S'-dioxide thioridazine at -841 mV respectively ($R = 0.980$). The methods were applied to the analysis of dosage forms with results comparable to those given by the official methods. The proposed method is simple, reliable, specific, accurate, reproducible, and highly sensitive, for the determination of PT in commercially available dosage forms.

A sensitive and reproducible differential pulse polarographic method of analysis was proposed for the etaperazin (Perphenazine) and chlorpromazine in human urine [38-39].

S-oxidation of penicillins and cephalosporins by means of the peroxy acid and oxone

Analytical applications of reactions of peroxy acid with penicillins and cephalosporins.

Lactams are cyclic amides and the most important class of drugs based on lactams are probably β -lactam antibiotics which include the families of *penicillins* and *cephalosporins*. Penicillins contain a β -lactam ring fused to a five-membered thiazolidine ring, where one of the atoms in the fully saturated ring is sulfur. On the other hand, the β -lactam in *cephalosporins* is fused to a six-membered ring. Chemical formula of some brand names of penicillins and cephalosporins are summarized in Table 3 and Table 4.

A cathodic voltammetric method has been reported that can be used also to measure penicillins and cephalosporins in pharmaceuticals.

A direct current and oscillographic polarography, and cathodic differential pulse voltammetry at the solid carbosital electrode have been used to assay the penicillins and cephalosporins in pharmaceutical dosage forms. Prior to carrying out the electrochemical measurements, the ana-

lyte is converted to its sulphoxide derivative using aliphatic diperoxy acids or KHSO_5 . The methods can be applied to a variety of dosage forms without interferences from excipients, coloring agents and flavor additives.

Method for indirect polarographic determination of ampicillin and benzylpenicillin in pharmaceutical preparations after their previous oxidation by diperoxy-carboxylic acid to the corresponding sulfoxides was developed. It was found by applying the oscillographic polarography that in Britton-Robinson buffer solution with pH 2.5 ($\text{HCl} + 0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl}$) ampicillin S-oxide and in phosphate buffer ($0.02 \text{ mol L}^{-1} \text{ K}_2\text{HPO}_4 + \text{HCl}$) of pH 4.0 benzylpenicillin S-oxide are almost stable and the observed cathodic wave with the peak potential (E_p^c) are -1.23 V for ampicillin S-oxide, -1.21 V versus SCE. The calibration curve method can be easily applied. This assay was found to be linear ($R = 0.998$) over a concentration range $(1-2) \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. The obtained results of the analysis are well-correlated with the results of the iodometric method. The relative error does not exceed 3.1 % [40].

For the first time possibility and advantages of derivatization application by means of oxidation for quantitative determination of β -lactam antibiotics were shown on the example of reaction with bromine [41]. The direct current polarographic behaviour of the bromometric oxidation product of certain penicillins has been investigated. The oxidized products give a well defined cathodic wave with $E_{1/2} = -0.6 \text{ V}$ vs saturated calomel electrode (SCE). The nature of the wave and the electrode reaction have been evaluated. A procedure was developed for investigation of the penicillins either in the pure state or in dosage forms. The results were compared with those obtained with the official methods.

The voltammetric behavior of β -lactam-based antibiotics, such as, Cephalexin and Cefazolin in form of its S-oxides, obtained by means of oxone (potassium peroxomonosulphate, KHSO_5) as derivative reagent has been investigated in acetate buffers with pH 4.5 and 4.0 respectively. It was found by applying the oscillographic polarography that both cephalexin S-oxide and cefazolin S,S'-dioxide had well-formed reduction voltammetric waves, with the peak potential for cephalexin S-oxide at -620 mV (versus SCE), and for the two peaks of S,S'-dioxide cefazolin at -800 mV (versus SCE) and at -485 mV vs. SCE (small), -915 mV versus SCE (S=O group of dihydrothiazine sulfur atom) respectively. Both the calibrations were linear for cephalexin S-oxide and cefazolin S,S'-dioxide in the concentration ranges of $(1.0 - 10.0) \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

However, the voltammetric peaks of these two drugs, seriously overlap and it is difficult to determine them individually from a response of a drug mixture. A new unified oscillographic polarography method for the simultaneous determination of these two drugs is proposed, and is based on their S-oxides reduction at the M.D. electrode [42-43]. Procedures allow to carry out quantitative determination of cephalexin in a substance ($RSD \leq 3.12\%$, $\Delta = -0.46\%$, $LOQ = 2.3 \mu\text{g mL}^{-1}$), and cefazolin sodium in powder for solution for injections preparation ($RSD \leq 1.84\%$, $\Delta = -1.1\% \dots -1.55\%$, $LOQ = 2.1 \mu\text{g mL}^{-1}$).

A new procedure for voltammetric determination of Cefotaxime powder for preparing the solution for injection in the form of the corresponding S-oxide in a weak acidic medium using potassium hydrogenperoxomonosulfate (KHSO_5) as an analytical reagent was developed. Electrochemical behavior of Cefotaxime S-oxide by differential voltammetry using carbosital electrode (CE) as working electrode was elucidated. Voltammograms of Cefotaxime S-oxide solutions for different concentrations of cephalosporins have been scanned. There are peak on the voltammetric curve of the Cefotaxime S-oxide solution at -1.3 V (versus Ag/AgCl , sat'd KCl) (the peak height was rising proportionally to Cefotaxime concentrations increase) that has been chosen as analytical. The calibration curve method can be easily applied. Linearity has been studied over the drug concentration range from $1 \cdot 10^{-4}$ to $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. The correlation coefficient is $r = 0.999$. Precision and accuracy have been studied by analyzing five replicates of the sample solutions at three concentrations levels. The relative standard deviations calculated were

below 1.75% , $\Delta = (\bar{x} - \mu) 100\% / \mu \leq -1.1\%$ indicating the excellent precision of the procedure proposed. The Limit of Detection (LOD) and the Limit of Quantification (LOQ) were calculated ($LOD = 1.2 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ and $LOQ = 4 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). The voltammetric method proposed is sensitive enough, accurate, precise, replicable and linear to enable determination of lower amounts of a drug. These advantages encourage the application of the method in the routine quality control of Cefotaxime in control and research laboratories [44].

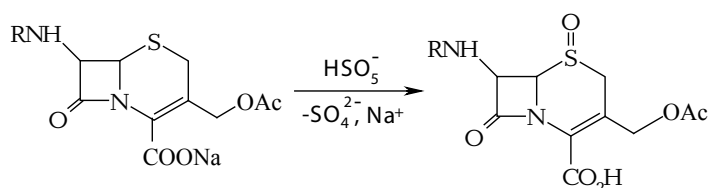
Cefotaxime is rapidly oxidisable to its sulphoxide in a quantitative yield by excess potassium hydrogenperoxomonosulfate (KHSO_5) (Scheme 2). The sulphoxide is reducible at the CE with the consumption of two electrons.

Equation of CFTM reduction on working electrode is described on Scheme 3.

A DC cathodic polarography procedure for the quantitative determination of *d*(+)-biotin as its corresponding sulphoxide obtained by potassium hydrogenperoxomonosulphate in tablets on 5 mg was developed. The calibration graph preserves the linear nature ($0.25 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_3\text{PO}_4$, pH 1.4) for measurements at a dropping mercury electrode (DME): $I (\mu\text{A}) = 1.15 \cdot 10^4 c + 0.63$, $c (\text{mol L}^{-1})$, $r = 0.996$. Parameters that affect the *d*(+)-biotin determination using this method were investigated such as content of the matrix and sample size. A recovery of *d*(+)-biotin in tablet 5 mg $RSD < 3\%$, $\Delta = 1.3\%$ ($n = 5$, $P = 0.95\%$). LOD and LOQ of $1.1 \cdot 10^{-5}$ and $3.6 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ respectively were calculated [45].

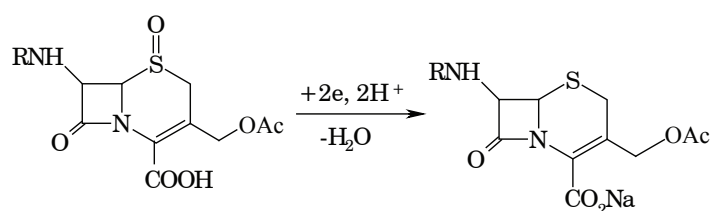
A method for the quantitative determination of the *D,L*-Methionine tablets of 0.25 g by direct

Scheme 2



Mechanism of Cefotaxime chemical transformations by means of potassium peroxomonosulfate in acidic medium

Scheme 3



Equation of CFTM reduction on working electrode

current polarography on H.D.E. as its of the corresponding sulphoxide *D,L*-Methionine obtained by KHSO_5 . Against the background of $0.2 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_3\text{PO}_4$ (pH 1.6) in the range of concentrations $2 \cdot 10^{-5} - 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ the calibration graph keeps a linear character: $I = (19.30 \pm 0.95) \cdot 10^3 c + (0.17 \pm 0.10)$, $R = 0.999$. and the magnitude of the sample on the determination of *D,L*-Methionine developed method. In determining the *D,L*-Methionine in tablets of 0.25 g average 98.8 %, $\text{RSD} < 2\%$ ($n = 7$, $P = 0.95\%$). The limit of detection (the LD) and the limit of quantitative determination (LOQ) equal to $5.48 \cdot 10^{-6}$ and $1.83 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectively [46].

Reaction of N-oxidation

N-oxidation has also been used as derivatization procedure for the determination of many pharmaceutical importance tertiary amines in formulation analysis. At first hydrogen peroxide as oxidizing agent was proposed under heating and excess of oxidizer must be deleted before analysis [47-48]. The mechanism of the reduction process was investigated using d.c. polarography and preparative micro-electrolysis.

By using the property that peroxy acid or potassium peroxomonosulphate more easily and fast can oxidize tertiary amines to produce corresponding *N*-oxides, was proposed new indirect methods for polarographic determination of polarographic inactive tertiary amines in bulk materials and pharmaceutical formulations [49-52].

The method proposed for determining many pharmaceutical importance tertiary amines by polarography is based on the reduction (in phosphate medium) of the its *N*-oxide derivatives obtained by means of diperoxy-carboxylic acid. Excess of oxidizer do not interfere in the determination of the mentioned alkaloids [49-50].

Codeine-*N*-oxide is obtained with Codeine phosphate by means of oxone (potassium peroxomonosulphate) and quantitated by differential pulse polarography by measurement of the peak current at -1.02 V (versus the saturated of KCl Ag/AgCl electrode). Alternating current voltammetry with a valve-type stationary mercury electrode in a polarographic single-drop mode was used. The method was linear over the range of $(1.0-10) \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ of pH 6.0 phosphate buffer (0.067 mol L^{-1} , $\text{K}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$, K_2SO_4); $I, \mu\text{A} = 0.168 \cdot 10^5 c + 0.02$ ($R = 0.996$). Recovery of Codeine phosphate in the «Codterpin™» tablet 0.008 g was $100 \pm 5\%$ (SD) [53-54].

A sensitive and reproducible differential pulse polarographic method of analysis also was developed for scopolamine and atropine in model solution and pharmaceuticals [51, 55].

Recently, a novel voltammetric method of local anesthetics such as lidocaine, trimecaine and mepivacaine determination has been developed. The proposed method was based on the obtaining of anesthetic *N*-oxides in oxidation reaction with further reduction of reaction product. Experimental conditions affecting quantitative yield of anesthetic *N*-oxides such as oxidation time, oxidant concentration and temperature were studied. This assay was found to be linear ($R = 0.999$) over a concentration range $n \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Calculated LOD and LOQ were found to be 0.38 and $1.14 \mu\text{g mL}^{-1}$ respectively. Sensitivity of presented method is comparable with that of chromatographic method. Overall, the developed method exhibited good selectivity towards components of pharmaceuticals and biological fluids. The proposed method was successfully applied to the analysis of studied anesthetics in different pharmaceutical samples [56]. The validation of methods of lidocaine polarographic determination in the injection solution of lidocaine hydrochloride (Corporation «Arterium» producer JSC «Halychpharm») has been carried out. The main validation parameters: robustness, linearity, accuracy as well as precision in the range of method application has been determined. The correctness of the methods of lidocaine quantitative determination in solutions for injection was confirmed using validation. The technique meets to modern requirements for methods of quantification of substances in drugs: it is characterized by low value of residual standard deviation $S_0 = 0.4383$, it is remarkable for a low detection limit (C_{\min} within $1 \cdot 10^{-6} \text{ M} - 2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$), the criterion value of linear correlation coefficients $R_c = 0.99974$ verges towards to 1. The calculated value of complete uncertainty of the results of analysis is equal $\Delta_{\text{As}} = 1.17\%$ and does not exceed the maximum permissible uncertainty of analysis results 1.6% , as well as it indicates that the sample preparation and analytical measurements of the signal do not cause a significant error in the results of the analysis. Processed technique can be used to develop of analytical normative documentation on drug, in the practice of state laboratories of drug quality control as well as factory laboratories of pharmaceutical companies. Proposed technique for sensitivity and selectivity predominates over existing titrimetric methods for anaesthetic determination, and it is more express and economically favorable than chromatographic techniques [57].

Conclusion

The spectrophotometric, fluorimetric, voltammetric and kinetic methods can be easily applied for indirect determination by means of derivatization

by peroxy acid oxidation of the investigated drugs (phenothiazines, penicillins and cephalosporins, alkaloids etc) in pure and dosage forms that do not require elaborate treatment and tedious extraction of chromophore produced. The proposed methods with use peroxy acid and oxone as derivative agents for obtain of derivatives is sensitive enough to enable determination of lower amounts of drug, these advantages encourage the application of proposed method in routine quality control of investigated drugs in industrial laboratories. Finally, method provides advantages of improving selectivity and accuracy, avoiding interference of colored and/or turbidity background of samples because it measures the increase in analytical signal (absorbencies, emission) with time against blank treated similarly and at strong dilution.

REFERENCES

1. Puzanowska-Tarasiewicz H. Efficient Oxidizing Agents for Determination of 2,10-Disubstituted Phenothiazines / H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuźmincka, J. Karpińska, K. Mielech-Lukasiewicz // *Anal. Sci.* — 2005. — V. 21. — № 10. — P. 1149-1153.
2. Karpinska J. Simultaneous quantification of promazine hydrochloride and its sulphoxide in pharmaceutical preparations // *Anal. Sci.* — 2001. — V. 17, № 2. — P. 249-253.
3. Saif M.J., Anwar J. A new spectrophotometric method for the determination of promethazine-HCl from pure and pharmaceutical preparations // *Talanta.* — 2005. — V. 6, № 5. — P. 869-72.
4. Passos Marieta L.C., M. Saraiva Lúcia M.F.S., Lima José L.F.C. Enzymatic oxidation in aqueous and micellar media based on horseradish peroxidase — hydrogen peroxide system using a SIA manifold // *Talanta.* — 2008. — V. 77, № 2. — P. 484-489.
5. Daniel Daniela, Gutz Ivano G.R. Spectroelectrochemical determination of chlorpromazine hydrochloride by flow-injection analysis // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2005. — V. 37, № 2. — P. 281-286.
6. Davidson A.G. The determination of phenothiazine drugs in the pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1976. — V. 28, № 11. — P. 795-800.
7. British Pharmacopeia. — Vol. 1-4. — London: The Stationary Office, 2009. — 10952 p.
8. Diehl G., Karst U. Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines // *J. Chromatography A.* — 2000. — V. 890, № 2. — P. 281-287.
9. Блажеєвський М.Є. Спектрофотометричне визначення 10-алкілпохідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пер-оксикислотного окислення / М.Є. Блажеєвський // *Фармац. журн.* — 2003. — № 1. — С. 64-73.
10. Шлюсар О.І. Спектрофотометричне визначення хлорпромазину гідрохлориду у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою калій пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський // *Вісник фармації.* — 2012. — № 1 (69). — С. 51-53.
11. Шлюсар О.І. Спектрофотометричне визначення тіоридазину гідрохлориду у вигляді S,S'-діоксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський // *Фармац. часопис.* — 2012. — № 3 (23). — С. 89-92.
12. Шлюсар О.І. Спектрофотометричне визначення левомепромазину у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою калій пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський // *Вісник фармації.* — 2012. — № 4 (72). — С. 34-38.
13. Шлюсар О.І. Спектрофотометричне визначення перфеназину у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський // *Фармац. журнал.* — 2012. — № 4. — С. 71-75.
14. Peña L., Gómez-Hens A., Pérez-Bendito D. Kinetic fluorimetric determination of promethazine by a stopped-flow mixing technique // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 1993. — V. 11, № 10. — P. 893-896.
15. Blazheyevskiy M.Ye. Quantitative determination of ethacysine in tablets by spectrofluorometry as its sulfone / M.Ye. Blazheyevskiy, A.O. Doroshenko, V.O. Yevtukhov // *Peer-reviewed materials digest (collective monograph) published following the results of the CXXII International Research and Practice Conference «Theoretical and applied problems of physical, mathematical and chemical sciences in the context of the social demand for the knowledge limits expansion» and I stage of the Championship in Physics and Mathematics, Chemistry, Earth and Space Sciences (London, April 27 — May 6, 2016).* — London: IASHE, 2016. — P. 11-14 (72 p.). — http://files.gisap.eu/sites/files/digest/122-123.indd_site.pdf.
16. Блажеєвський М.Є. Застосування пероксидних похідних карбонових кислот у хімічному аналізі: Блажеєвський М.Є. Дис. ... докт. хім. наук: 02.00.02. / М.Є. Блажеєвський. — Дніпропетровськ, 2006. — 524 с.
17. Шлюсар О.І. Кількісне визначення трифлюоперазину в лікарських препаратах методом спектрофлуориметрії у вигляді S-оксиду / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, Д.І. Александра // *Медична хімія.* — 2012. — Т. 14, № 2 (51). — С. 39-43.
18. Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення алкілзаміщених похідних фенотіазину методом спектрофлуориметрії у вигляді S-оксидів / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар, Д.І. Александра // *Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 вересня 2010 р.). У двох томах.* — Харків: НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 133-134.
19. Шлюсар О.І. Ідентифікація та кількісне визначення похідних фенотіазину та їх метаболітів методом спектрофлуориметрії / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, Д.І. Александра // *Актуальні питання медицини: сучасний стан та шляхи розвитку. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Львів, 23-24 березня 2012 р.).* — Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2012. — С. 76-78.
20. Шлюсар О.І. Кількісне визначення трифлюоперазину в лікарських препаратах методом спектрофлуориметрії у вигляді S-оксиду / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, Д.І. Александра // *Медична хімія.* — 2012. — Т. 14, № 2 (51). — С. 39-43.
21. Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення алкілзаміщених похідних фенотіазину методом спектрофлуориметрії у вигляді S-оксидів / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар, Д.І. Александра // *Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 вересня 2010 р.). У двох томах.* — Харків: НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 133-134.
22. Шлюсар О.І. Ідентифікація та кількісне визначення похідних фенотіазину та їх метаболітів методом спектрофлуориметрії / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, Д.І. Александра // *Актуальні питання медицини: сучасний стан та шляхи розвитку. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Львів, 23-24 березня 2012 р.).* — Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2012. — С. 76-78.
23. Шлюсар О.І. Ідентифікація та кількісне визначення похідних фенотіазину та їх метаболітів методом спектрофлуориметрії / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, Д.І. Александра // *Актуальні питання медицини: су-*

- часний стан та шляхи розвитку. Матер. міжнарод. наук.-практ. конференції (Львів, 23-24 березня 2012 р.). — Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2012. — С. 76-78.
24. Finkel J.M., Pittillo R.F., Mellett L.B. Fluorometric and Microbiological Assays for Rifampicin and the Determination of Serum Levels in the Dog // *Chemotherapy*. — 1971. — V. 16. — P. 380-388.
25. Towne V., Will M., Oswald B., Zhao Q. Complexities in horseradish peroxidase-catalyzed oxidation of dihydroxyphenoxazine derivatives: appropriate ranges for pH values and hydrogen peroxide concentrations in quantitative analysis // *Anal. Biochem.* — 2004. — V. 33, № 2. — P. 290-296.
26. Блажеєвський М.Є. Полярнографічне визначення похідних феногіазину у вигляді S-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикарбонових кислот / М.Є. Блажеєвський // *Журн. орг. фармац. хім.* — 2005. — Т. 3, Вип. 2. — С. 61-65.
27. Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення дипразину у вигляді сульфоксиду, одержаного за допомогою калій пероксомоносульфату / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар, О.П. Кисіль // *Фармац. журнал.* — 2011. — № 5. — С. 75-81.
28. Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення хлорпромазину гідрохлориду у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар, О.П. Кисіль // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 28-30.
29. Шлюсар О.І. Вольтамперометричне визначення левомепромазину гідрохлориду у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, О.П. Кисіль // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 242-244.
30. Шлюсар О.І. Вольтамперометричне визначення тiorидазину гідрохлориду у вигляді S,S'-діоксиду, добутого за допомогою калій пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, О.П. Кисіль // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 5. — С. 289-291.
31. Shlusal O.E. Voltamperometric determination of thioridazine as its sulfoxide, obtained by acid Caro / O.E. Shlusal, M.Ye. Blazheyevskiy // *Укр. журн. клін. лаб. медицини.* — 2013. — Т. 8, № 1 (А). — С. 13.
32. Блажеєвський М.Є. Полярнографічне визначення похідних феногіазину у вигляді S-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикарбонових кислот / М.Є. Блажеєвський // *Журн. орг. фармац. хім.* — 2005. — Т. 3, Вип. 2. — С. 61-65.
33. Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення хлорпромазину гідрохлориду у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар, О.П. Кисіль // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 28-30.
34. Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення дипразину у вигляді сульфоксиду, одержаного за допомогою калій пероксомоносульфату / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар, О.П. Кисіль // *Фармац. журнал.* — 2011. — № 5. — С. 75-81.
35. Шлюсар О.І. Вольтамперометричне визначення тiorидазину гідрохлориду у вигляді S,S'-діоксиду, добутого за допомогою калій пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, О.П. Кисіль // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 5. — С. 289-291.
36. Shlusal O.E. Voltamperometric determination of thioridazine as its sulfoxide, obtained by acid Caro / O.E. Shlusal, M.Ye. Blazheyevskiy // *Укр. журн. клін. лаб. медицини.* — 2013. — Т. 8, № 1 (А). — С. 13.
37. Шлюсар О.І. Вольтамперометричне визначення левомепромазину гідрохлориду у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату / О.І. Шлюсар, М.Є. Блажеєвський, О.П. Кисіль // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 242-244.
38. Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення аміназину в біологічних рідинах організму у вигляді деривату — його S-оксиду / М.Є. Блажеєвський, О.І. Шлюсар // *Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі: матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів.* Луганськ, 2012 р. — Луганськ: ЧП «Континенталь». — 2012. — С. 72-73.
39. Шлюсар О.І., Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення етаперазину в біологічних рідинах організму у вигляді деривату — його S-оксиду // *Медицина та практика: актуальні питання. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Вінниця, 6-7 грудня 2013 р.).* — Херсон: Видавничий дім «Гельветика», 2013. — С. 101-103.
40. Блажеєвський М.Є. Полярнографічне визначення пеніцилінів з використанням пероксикислотного окиснення // *Укр. хім. журнал.* — 2005. — Т. 71, № 10. — С. 90-93.
41. Rizk M., Walash M. I., Abou-Ouf A.A., Belal F. Polarographic behaviour and determination of some penicillins after bromometric oxidation // *Pharmaceutisch Weekblad.* — 1984. — V. 6, № 3. — P. 114-117.
42. Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення цефалексину методом вольтамперометрії у вигляді його сульфоксиду / М.Є. Блажеєвський, Ю.Ю. Лабузова // *Укр. мед. альманах.* — 2012. — Т. 15, № 6. — С. 27-29.
43. Blazheyevskiy N.Ye. Determination of Cefazolin by Oscillographic Polarography as Its S,S'-Dioxide / N.Ye. Blazheyevskiy, Yu.Yu. Labuzova // *Zh. Anal. Chem.* — 2014. — Т. 69, № 9. — P. 965-968.
44. Labuzova Yu.Yu. Voltammetric determination of cefotaxime using potassium peroxomonosulfate // *News of Pharmacy.* — 2015. — № 1 (81). — P. 21-24.
45. Blazheyevskiy M.Ye., Koretnik O.I. Voltammetric determination of d (+)-biotin in medications as the corresponding sulfoxide // *News of Pharmacy (Belarus).* — 2015. — № 1 (67). — P. 57-62.
46. Blazheyevskiy M.Ye. Polarographic determination of D, L-methionine in the form of the corresponding D,L-Methionine sulphoxide / M.Ye. Blazheyevskiy, O. Koretnik / *Peer-reviewed materials digest (collective monograph) published following the results of the LXXXV International Research and Practice Conference and II stage of the Championship in Medicine and Pharmaceutics, Biology, Veterinary Medicine and Agriculture (London, July 24-July 29, 2014).* — London: IASHE, 2014. — P. 49-52. — <http://gisap.eu/node/52480> (rus)].
47. Oelschläger H., Hoffmann H. Polarographische Bestimmung des Lidocains in Injection slungen // *Arch. Pharmaz.* — 1966. — V. 299, № 12. — P. 1025-1030.
48. Hoffmann H. Polarographic determination of tertiary amines using their aminoxides. 4. Quantitative analysis of various amines // *Arch. Pharm. (Weinheim).* — 1972. — V. 305, № 4. — P. 254-258.
49. Блажеєвський М.Є. Застосування аліфатичних пероксикислот як реагентів в методі непрямої полярнографії. I. Полярнографічне визначення третинних амінів у вигляді N-оксидів // *Матеріали науково-практичної конференції «Вчені України — вітчизняній фармації».* — Харків: Вид-во НФАУ, 2000. — С. 171-173.
50. Блажеєвський М.Є. Полярнографічне визначення третинних амінів у вигляді N-оксидів, одержаних за посередництвом пер оксикислот / М.Є. Блажеєвський, М.М. Кучер // *Актуальні проблеми профілактичної медицини. Збірник наук. праць.* Вип. 9. Присвячений 95-річчю від Дня народження проф. В.П. Крамаренка. — Львів. — 2011. — С. 48-52.
51. Блажеєвський М.Є. Вольтамперометричне визначення атропіну у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату / М.Є. Блажеєвський,

Я.Ю. Анацька, О.П. Кисіль // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 1. — С. 26-29.

52. Блажеєвський М.С. Вольтамперометричне визначення кофеїну фосфату в лікарських формах у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату / М.С. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька, О.П. Кисіль // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 28-30.

53. Блажеєвський М.С. Вольтамперометричне визначення кофеїну фосфату в лікарських формах у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату / М.С. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька, О.П. Кисіль // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 28-30.

54. Блажеєвський М.С. Полярнографічне визначення кофеїну у вигляді його N-оксиду / М. Блажеєвський, Я. Анацька // Збірник наукових праць: Тринадцята наукова конференція «Львівські хімічні читання — 2011». Львів, 28 травня — 1 червня 2011 р. — Львів: Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2011. — А 2. — 522 с.

55. Блажеєвський Н.Е. Непрямое полярнографическое определение алкалоидов группы тропана в виде их N-оксидов / Н.Е. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька // Современные тенденции развития криминалистики и судебной экспертизы в России и Украине: материалы междунар. науч.-практ. конф. в рамках «Российско-украинские / х криминалистические / х чтений на Слобожанщине», 25-26 марта 2011 г.: в 2 т. / отв. ред. И.М. Комаров. — Белгород: Изд-во БелГУ. — 2011. — Т. II. — С. 20.

56. Plotytsya S., Dubenska L., Blazheyevskiy M., Pysarevska S., Sarahman O. Determination of Local Anesthetics of Amide Group in Pharmaceutical Preparations by Cyclic Voltammetry // Electroanalysis. — 2016. — V. 28, № 6.

57. Плотиця С., Дубенська Л., Блажеєвський М., Сарахман О. Валідація методики полярнографічного визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. — 2016. — Вип. 54, Ч. 1. — С. 203-211.

УДК 543.054:615.07:54-39

Резюме

Блажеєвський М.С.

Національний фармацевтичний університет

Застосування дериватизації за допомогою реакцій окиснення надкислотами у фармацевтичному аналізі

У даній статті описані хімічні процеси одержання функціональних похідних лікарських препаратів, що в подальшому використовуються у спектрофотометричних, флуориметричних методах та методах вольтамперометрії з метою покращення проведення фармацевтичного аналізу. Загалом, дериватизація використовується у спектрофотометрії, кінетико-спектрофотометричних методах, вольтамперометрії та флуориметричному методі аналізу з метою збільшення чутливості аналітичного визначення. Розглянуто процеси дериватизації лікарських препаратів таких класів, як похідні фентіазину, антибіотики (пеніциліни та цефалоспорины) та алкалоїди. Стосовно спектрофотометрії,

флуориметричного аналізу та вольтамперометрії наведені дані стосовно структури продуктів реакції окиснення і застосовуваних окисників. У спектрофотометрії, флуориметрії та вольтамперометричних методах дериватизація переважно спрямована на перетворення сульфідів, третинних аліфатичних амінів, амідів, які важко напряму визначити через їхнє слабе світлопоглинання або здатність до люмінесценції чи відсутність електрохімічної активності. Цей огляд сфокусований саме на реакціях окиснення лікарських препаратів за посередництвом аліфатичних надкислот та оксону.

Ключові слова: дериватизація, фентіазини, антибіотики, алкалоїди, спектрофотометрія, флуориметрія, вольтамперометрія, пероксикислоти, оксон, окиснення.

УДК 543.054:615.07:54-39

Резюме

Блажеєвський Н.Е.

Національний фармацевтичний університет

Применение дериватизации посредством реакций окисления пероксикислотами в фармацевтическом анализе

В настоящей работе описаны химические процессы получения функциональных производных лекарственных препаратов, которые в дальнейшем используются в спектрофотометрических, флуориметрических методах и методах вольтамперометрического определения с целью улучшения проведения фармацевтического анализа. Дериватизация главным образом используется в спектрофотометрии, кинетико-спектрофотометрических методах, вольтамперометрии и флуориметрическом методе анализа с целью повышения чувствительности аналитического определения. Рассмотрены процессы дериватизации лекарственных препаратов таких классов, как производные фентиазина, антибиотиков (пенициллины и цефалоспорины) и алкалоиды. Применительно к спектрофотометрическим, флуориметрическим методам, а также вольтамперометрии приведены сведения относительно структуры продуктов реакций окисления и применяемых окислителей. В спектрофотометрии, флуориметрии и вольтамперометрических методах дериватизация главным образом направлена на трансформацию сульфидов, третичных алифатических аминов, амидов, которые трудно напрямую определять из-за их относительно слабого светопоглощения, способности к люминесценции или отсутствия электрохимической активности. Этот обзор сфокусирован на реакциях окисления посредством алифатических пероксикислот и оксона.

Ключевые слова: дериватизация, фентиазины, антибиотиков, алкалоиды, спектрофотометрия, флуориметрия, вольтамперометрия, пероксикислоты, оксон, окисление.

Блажеєвський Микола Євстахійович. Хімік-аналітик, д.х.н., професор, професор кафедри фізичної і колоїдної хімії НФаУ.

УДК 547.917:547.724:547.48

Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Григор'єва О.В., Георгієвський Г.В., Шубертова З., Шімкова Я.
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ
Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришка НАН України, Київ
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Інститут збереження біорізноманіття і біобезпеки факультету агробіології і харчових ресурсів
Словацького аграрного університету в м. Нітра

Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах

Наведено огляд літературних даних щодо аналізу методів контролю та нормування 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) у глюкозовмісних лікарських засобах (ЛЗ) і вуглеводівмісних харчових продуктах (ХП). 5-ГМФ є продуктом дегідратації деяких вуглеводів. Ця сполука є маркером якості й безпеки як ЛЗ, так і ХП. Підвищені концентрації 5-ГМФ свідчать про перегрів продуктів, їх зберігання при підвищених температурах, тривале зберігання, а також про фальсифікацію продукту. У фармацевтичній промисловості показник «5-ГМФ і споріднені сполуки» є показником якості глюкозовмісних ЛЗ для парентерального застосування, розчинів для перитонеального діалізу (ПД), а також деяких допоміжних речовин.

Існує три методи кількісного визначення 5-ГМФ в ЛЗ та ХП: колориметричний метод (метод Вінклера (Winkler method)) за довжини хвилі 550 нм, прямий спектрофотометричний метод (White method) за довжини хвилі 284 нм, а також метод високоефективної рідинної хроматографії з детектуванням проби за довжини хвилі в діапазоні 280 – 285 нм.

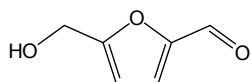
Проведене дослідження свідчить, що у багатьох країнах світу для 5-ГМФ встановлене нормування вмісту в ХП та ЛЗ, що пов'язано з токсичними властивостями цієї речовини. Відповідно до вимог монографії Європейської Фармакопеї у розчинах для ПД вміст 5-ГМФ не має перевищувати 10 мкг на 25 мг глюкози і 20 мкг на 25 мг глюкози, якщо ці розчини містять гідрокарбонати. Вміст 5-ГМФ у соках для дітей не має перевищувати 20 мг/кг, у некарамелізованій рідині на основі винограду — не більше 25 мг на кілограм вмісту загальних цукрів. Відповідно до вимог Директиви Ради Європи 2001/110/ЕС від 20.12.2001 вміст 5-ГМФ у меду не має перевищувати 40 мг/кг, а у меду з країн з тропічним кліматом — 80 мг/кг. У Туреччині вміст 5-ГМФ регламентується, зокрема, у мелясі на основі соку винограду — не більше 25 ppm, у інших мелясах (патоках) — не більше 75 ppm. Таким чином, лімітування кількості 5-ГМФ у нормативних документах свідчить про необхідність акцентувати увагу на технологічному процесі та умовах зберігання глюкозо- та фруктозо-вмісних ЛЗ та ХП, особливо на температурному факторі.

Ключові слова: 5-гідроксиметилфурфурол, глюкоза, методики аналізу, метод Вінклера.

Вступ

5-Гідроксиметилфурфурол (5-ГМФ) є продуктом дегідратації деяких вуглеводів, зокрема гексоз — глюкози, фруктози (Рис. 1). Як свідчать власні дослідження та літературні дані, вміст 5-ГМФ зростає при підвищенні температури та часу нагрівання продукту [1-6]. Тому ця сполука є основним маркером якості та безпеки як харчових продуктів (ХП), так і лікарських засобів (ЛЗ) і, відповідно, маркером належного технологічного процесу та умов зберігання. Підвищені концентрації цієї сполуки свідчать про перегрівання продуктів, їх зберігання при підвищених температурах, а також про фальсифікацію продукту [1, 3, 4, 6, 13]. При зберіганні зразків меду при температурі 30 °С накопичення 5-ГМФ у концентрації 30 мг/кг проходить протягом 100 – 300 днів [3].

Рисунок 1



Хімічна структура 5-ГМФ

У фармацевтичній промисловості показник «5-ГМФ і споріднені сполуки» є критерієм

якості глюкозовмісних ЛЗ для парентерального застосування, в яких глюкоза виступає як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) або допоміжна речовина, а також розчинів для перитонеального діалізу (ПД) [7, 8]. 5-ГМФ ідентифікований у багатьох термічно оброблених ХП, серед яких цитрусові соки, томатна паста, сиропи, джеми, хліб, газовані напої, молоко, дитяче харчування, меляси, вина, мед тощо [2, 6, 9, 10, 11].

Як свідчать результати літературного огляду, багато публікацій присвячені ідентифікації та кількісному визначенню 5-ГМФ у ХП [2, 6, 10, 13, 14, 16]. Менша кількість публікацій присвячена визначенню 5-ГМФ у ЛЗ і допоміжних речовинах для виготовлення ЛЗ, а також його біологічним властивостям [3, 4, 12, 15, 17 – 19].

Метою дослідження є аналіз публікацій та нормативних документів стосовно біологічних властивостей 5-ГМФ, ідентифікації та визначення 5-ГМФ у ХП та ЛЗ.

Матеріали та методи

5-ГМФ утворюється внаслідок деградації цукрів, зокрема відщеплення трьох молекул води від молекули глюкози або фруктози в кислому

середовищі [1]. Як свідчать власні експериментальні дані, 5-ГМФ утворюється у глюкозовмісних розчинах і в нейтральному середовищі [4, 5]. На вміст 5-ГМФ впливають час і температура обробки чи зберігання, природа вуглеводу, рН середовища, концентрація двовалентних іонів, вміст води [1, 2, 4, 5].

Як свідчать літературні дані, за величиною середньотоксичної дози ($LD_{50} = 875$ мг/кг) 5-ГМФ належить до малотоксичних сполук на основі дослідження з вивчення гострої токсичності при внутрішньоочеревинному введенні. Під впливом малих доз 5-ГМФ (1–9 мг/кг) у мишей спостерігалися підвищення рухової активності, підсилення реакції на звук, дотик і больове подразнення та агресивність. При введенні середніх доз (300–400 мг/кг) у тварин явища збудження змінювалися пригніченням: спостерігалось зниження рухової активності, посилювалось дихання, миші зберігали бокове положення. При введенні 5-ГМФ в токсичних дозах (800–900 мг/кг) смерть мишей наступала при виражених судомах протягом 5–10 хв. При проведенні дослідження з вивчення субгострої токсичності було встановлено, що 5-ГМФ впливає як на дофамінергичну, так і на адренергичну системи і має чітку центральну м- та н-холінергичну дію. Час гексеналового сну у мишей, які отримували одноразово 5-ГМФ, був дещо триваліший [12].

У публікаціях також зазначається, що 5-ГМФ проявляв слабкий канцерогенний ефект на гризунах, зокрема збільшував кількість малих аденом у кишківнику, пошкоджував ферментну активність клітин і функцію печінки. Також було заявлено про наявність мутагенного впливу 5-ГМФ на клітини бактерій та ссавців [1, 3]. 5-ГМФ у розчинах для ПД пригнічує репаративні властивості мезотелію, спричиняє деструктуризацію мезотелію, сприяє апоптозу мезотеліальних клітин [18, 19].

Люди піддаються дії 5-ГМФ через застосування ЛЗ, паління, а також через споживання вуглеводвмісних ХП [3]. Зважаючи на певну токсичність 5-ГМФ у багатьох країнах його вміст нормується в ряді ХП, а також у ЛЗ. Зокрема, відповідно до законодавства Чехії і Словенії вміст 5-ГМФ регламентується у меду — 40 мкг/кг, а в меду з країн з тропічним кліматом — 80 мг/кг. Міжнародна комісія меду (International Honey Commission (ИНС)) встановила ліміт вмісту 5-ГМФ у меду на рівні 80 мг/кг [3, 6]. У Туреччині вміст 5-ГМФ регламентується у мелясі на основі соку винограду (традиційна турецька їжа) — не більше 25 ppm, інших мелясах (патоках) — не більше 75 ppm [1, 2]. Меляса

є важливим ХП, особливо для дітей, що потребують негайного енергетичного харчування [1]. У ЄС встановлені межі вмісту 5-ГМФ у соках для дітей — не більше 20 ppm [3]. Станом на 2009 р. у Судані не були встановлені межі для кількісного вмісту 5-ГМФ в ХП [3]. Відповідно до положень Директиви Ради Європейського Союзу (ЄС) 2001/110/ЄС у меду регламентується вміст 5-ГМФ на рівні не більше 40 мг/кг, а у медах з регіонів з тропічним кліматом або сумішах цих медів — не більше 80 мг/кг [9]. Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) вміст 5-ГМФ у меду встановлено на рівні 80 ppm незалежно від країни походження [8]. Відповідно до вимог ЄС вміст 5-ГМФ не має перевищувати 25 мг на 1 кг загального вмісту цукрів у некарамелізованій рідині на основі виноградного соку [20].

У розчинах для ПД вміст 5-ГМФ не має перевищувати 10 мкг на 25 мг глюкози моногідрату і 20 мкг на 25 мг глюкози у гідрокарбонатних розчинах відповідно до вимог монографії Європейської Фармакопеї (ЄФ) на розчини для перитонеального діалізу [7].

Міжнародна комісія меду (ИНС) рекомендує три методи кількісного визначення 5-ГМФ у меду: колориметричний метод (метод Вінклера (Winkler method)), прямий спектрофотометричний метод (White method), а також метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з детектуванням проби за довжини хвилі 284–285 нм [3, 6, 14]. Відповідно до вимог фармакопей 5-ГМФ у лікарських засобах і допоміжних речовинах також визначається цими же трьома методами [7, 8, 17]. Ці три методи використовуються і для визначення 5-ГМФ у інших ХП, зокрема мелясах, винах [1, 2, 10].

Кількісне визначення 5-ГМФ методом White належить до прямого спектрофотометричного визначення. 5-ГМФ є оптично активною сполукою, спектр поглинання в ультрафіолетовій області має 2 максимуми поглинання: при 228 нм і 278–286 нм [4, 5, 15]. Молярний показник поглинання (МПП) у першому максимумі становить $\epsilon = 3000 \text{ см}^{-1} \times \text{моль}^{-1} \times \text{л}$, а при 284 нм — $\epsilon = 17\,000 \text{ см}^{-1} \times \text{моль}^{-1} \times \text{л}$. Співвідношення молярних коефіцієнтів світлопоглинання 5-ГМФ 228:284 нм становить 1/5.7. Саме це співвідношення Kjellstrand P. та співавт. використовують для визначення кількісного вмісту не тільки 5-ГМФ, а й інших продуктів деградації глюкози у розчинах для ПД [15]. Однак різні джерела наводять дещо відмінні значення МПП в другому максимумі поглинання: 16 830 за довжини хвилі 284 нм у [11], 16 830 за довжини хвилі 283 нм у [17], 18 000 за довжини хвилі 284 нм у [16].

Для меду метод White базується на визначенні оптичної густини розчину меду у воді у співвідношенні 5:50, до якого додані розчин калію фероціаніду 150 мг/мл та розчин цинку ацетату 300 мг/мл. Отриманий розчин фільтрують. По 5 мл фільтрату переносять у дві пробірки, до першої додають 5 мл води очищеної (проба), а до другої — 0.2 % розчин натрію метабісульфіту. Останній служить розчином порівняння. Вимірюють оптичну густину проби за довжини хвилі 284 нм і 336 нм. У розчині порівняння натрію метабісульфіт руйнує хромофор 5-ГМФ за довжини хвилі 284 нм. При розрахунках використовується коефіцієнт молярного світлопоглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 284 нм $\varepsilon = 16830$ або метод зовнішнього стандарту [11, 14]. Даною методикою визначається вміст 5-ГМФ у меду відповідно до вимог монографії «Мед» ДФУ [8].

Прямий спектрофотометричний метод визначення 5-ГМФ та споріднених йому сполук пропонується ДФУ для глюкози розчину для ін'єкцій або інфузій, а також глюкози та натрію хлориду розчину для ін'єкцій або інфузій. Нормування ведеться за величиною оптичної густини: оптична густина розчину, отриманого розведенням ЛЗ, що містить 1.0 г глюкози безводної, до 250 мл (для глюкози розчину для ін'єкцій або інфузій) або 500 мл (для глюкози та натрію хлориду розчину для ін'єкцій або інфузій), не має перевищувати 0.25 [8].

Метод Вінклера базується на взаємодії 5-ГМФ, п-толуїдину та барбітурової кислоти з утворенням комплексу червоного забарвлення. Оптична густина розчину вимірюється за довжини хвилі 550 нм з фіксацією максимального значення оптичної густини протягом 2–5 хв з часу додавання барбітурової кислоти [2, 7, 10, 13]. Цей метод використовується для визначення 5-ГМФ у розчинах для ПД, мелясах, меду, соках, вині тощо. Суть методу полягає у додаванні до проби розчину п-толуїдину та 0.5 % розчину барбітурової кислоти. Компенсаційний розчин містить замість барбітурової кислоти воду очищену. Розрахунок проводиться з використанням коефіцієнта перерахунку, за калібрувальною кривою або розчином 5-ГМФ у максимально допустимій концентрації (метод зовнішнього стандарту) [2, 7, 10]. У публікації М. Рора та співавт. число 19.2 використовується як фактор перерахунку [13]. У монографії ЄФ на розчини для перитонеального діалізу для визначення 5-ГМФ пропонується описана методика [7]. Але, на відміну від публікацій та регламенту Європейської комісії стосовно визначення 5-ГМФ у ХП, у фармакопейній моно-

графії не наводиться детальне приготування розчину проби та компенсаційного розчину, що створювало труднощі при апробації цієї методики на зразках розчинів для ПД власного виготовлення.

Метод ВЕРХ базується на осадженні білків та кількісному визначенні 5-ГМФ у зразку (детектування проводиться за довжини хвиль 280, 284 або 285 нм) [1, 10, 14].

При багатьох порівняльних дослідженнях кількісного визначення 5-ГМФ у меду різними методами автори зазначають розбіжності у результатах аналізу [6, 14]. Крім цього, багато авторів зазначають, що Міжнародна комісія меду не рекомендує використовувати метод Вінклера для визначення 5-ГМФ у меду у зв'язку з канцерогенними властивостями п-толуїдину та низькою точністю методу [14]. При проведенні порівняльних досліджень визначення 5-ГМФ у меду було встановлено, що результати кількісного визначення методом Вінклера і методом ВЕРХ відрізняються на 10–30 %. Як зазначають автори публікації, потрібно проводити додаткові дослідження зі встановлення чинників, які сприяють таким розбіжностям [6].

Висновок

Проведене дослідження свідчить, що у багатьох країнах світу для 5-ГМФ встановлене нормування вмісту в ХП та ЛЗ. Визначення вмісту 5-ГМФ у ЛЗ та допоміжних речовинах проводиться трьома фармакопейними методами: за абсолютним значенням його вмісту, визначеного методом Вінклера, або за оптичною густиною розчину після відповідної пробопідготовки (метод White, прямий спектрофотометричний метод), або методом ВЕРХ. Придатність кожного методу необхідно встановити на етапі фармацевтичної розробки зважаючи на відмінності у результатах кількісного визначення 5-ГМФ у меду, встановлених різними методами.

Вміст 5-ГМФ у соках для дітей не має перевищувати 20 ppm, у меду не має перевищувати 40 мг/кг (у меду з країн тропічного клімату — 80 мг/кг), у розчинах для ПД вміст 5-ГМФ не має перевищувати 10 мкг на 25 мг глюкози, у гідрокарбонатних розчинах — 20 мкг на 25 мг глюкози. У розчинах для парентерального застосування вміст 5-ГМФ нормується за значенням оптичної густини і визначається прямим спектрофотометричним методом. Таким чином, лімітування кількості 5-ГМФ у ЛЗ та ХП свідчить про необхідність акцентувати увагу на процесі стерилізації глюкозовмісних ЛЗ та термічної обробки ХП, зважаючи на токсичні властивості 5-ГМФ.

Ця стаття була підготовлена за активної участі дослідників міжнародної мережі AGROBIONET з виконання міжнародної програми «Агробіорізноманіття для покращення харчування, здоров'я та якості життя» (TRIVE ITMS26110230085) в рамках проекту AgroBioTech 26220220180. Співавтор Наталія Гудзь (51600967) врячна Вишеградському фонду за надання стипендії для проведення досліджень, у процеси виконання яких представлені результати та знаання були отримані.

ЛІТЕРАТУРА

1. Optimization of the content of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) formed in some molasses types: HPLC-DAD analysis to determine effect of different storage time and temperature levels / Omer Said Toker, Mahmut Dogan, Nevruz Berna Ersöz, Mustafa Tahsin Yilmaz // *Industrial Crops and Products*. — 2013. — Vol. 50. — P. 137-144. — Available at: http://yarbis1.yildiz.edu.tr/web/userPubFiles/stoker_213972dc5f020a8edc230889685642c2.pdf.
2. By Ilkay Tosun. Color changes and 5-hydroxymethyl furfural formation in zile pekmezi during storage / By Ilkay Tosun // *Grasas y Aceites*. — Vol. 55. — Fasc. 3 (2004). — P. 259-263.
3. Identification and Quantification of 5-Hydroxymethyl Furfural HMF in Some Sugar-Containing Food Products by HPLC / Suzan Zein ALabdeen Makawi, Mohammed Idrees Taha, Badawi Ahmed Zakaria at al. // *Pakistan Journal of Nutrition*. — 2009. — Vol. 8 (9). — P. 1391-1396.
4. Гудзь Н.И. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа / Н.И. Гудзь, Р.С. Корытнюк // *Рецепт*. — 2016. — № 1. — С. 14-25.
5. Гудзь Н.И. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатно-гідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // *Фармацевтичний журнал*. — 2008. — № 5. — С. 71-76.
6. Kmecl V. A comparison of two methods for determination of HMF in honey and bee food: HPLC method versus spectrophotometric Winkler method / V. Kmecl, M.I. Smodiš Škerl // 49th Croatian & 9th International Symposium on Agriculture. Croatia [Electronic resource]. — Access mode: http://sa.agr.hr/pdf/2014/sa2014_p0607.pdf.
7. European Pharmacopoeia 8.0, Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), 2014. — 3656 p.
8. 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. 1. — 1128 с., Т. 2. — 724 с., Т. 3. — 732 с.
9. Council Directive 2001/110/EC of 20 December 2001 relating to honey // Available at: <http://eur-lex.europa.eu/search.html?qid=1472695680066&text=2001/110/EC&scope=EURLEX&type=quick&lang=en>.
10. Commission regulation (EEC) No 000/90 of 17 September 1990 determining Community methods for the analysis of wines. — Access mode: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1473101694644&uri=CELEX:31990R2676>.
11. Keppy N.K. The Determination of HMF in Honey with an Evolution Array UV-Visible Spectrophotometer / N.K. Keppy, M.W. Allen, Ph.D., Thermo Fisher Scientific, Madison, WI, USA [Electronic resource]. — Access mode: http://www.acm2.com/prilोजना/UV-VIS_Applications/HMF%20in%20honey.pdf.
12. Волкова Л.И. Биологическая активность оксиметилфурфура / Волкова Л.И., Березовская И.В. // *Хим.-фарм. журнал*. — 1991. — № 5. — С. 14-17.
13. Study regarding the quality of honey — changes in hydroxymethylfurfuraldehyde (HMF) content of the honey from Transylvania (Romania) *Annals / M. Popa, Bostan Roxana, Varvara S. et al. // Food Science and Technology*. — 2009. — Vol. 10, Issue 2. — P. 506-509.
14. Methods for the determination of HMF in honey: A comparison / M. Zappala, B. Fallico, E. Arena, A. Verzera // *Food Control*. — 2005. — № 16. — P. 273-277. — Access mode: [file:///C:/Users/home/Downloads/Methods_for_the_determination_of_HMF_in_honey_A_co%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/home/Downloads/Methods_for_the_determination_of_HMF_in_honey_A_co%20(1).pdf).
15. Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage / P. Kjellstrand, M. Erixon, A. Wieslander et al. // *Perit. Dial. Int.* — 2004. — № 4. — P. 385-391. — Access mode: <http://www.pdiconnect.com/content/24/4/385.long>.
16. Morales F. Analysis of Hydroxymethylfurfural in thermally processed foods: Sample pre-treatment, extraction, and cleanup. — Access mode: <http://www.if.csic.es/proyectos/cost927/COST927-TS-HMF-FJM.pdf>.
17. Polydextrose [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/1896-1898%20Polydextrose.pdf>.
18. Андрусев А.М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие, и клиническая патофизиология метода (обзор литературы) / А.М. Андрусев // *Нефрология и диализ*. — 2005. — № 2. — С. 110-129.
19. Glucose degradation products increase apoptosis of human mesothelial cells / A. Amore, G. Cappelli, P. Cirina, et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — № 18. — P. 677-688. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637635>.
20. Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council establishing a common organisation of the markets in agricultural products (Single CMO Regulation) [Electronic resource]. — Access mode: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1473107272158&uri=CELEX:52011PC0626>.

УДК 547.917:547.724:547.48

Резюме

Гудзь Н.И., Корытнюк Р.С., Григорьева О.В., Георгиевский Г.В., Шубертова З., Шимкова Я.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Национальный ботанический сад им. Н.Н. Гришко НАН Украины, Киев

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Институт охраны биоразнообразия и биобезопасности факультета агробиологии и пищевых ресурсов Словацкого аграрного университета в г. Нитра

Подходы к количественному определению

5-оксиметилфурфура в лекарственных средствах и пищевых продуктах

Приведен обзор литературных данных по методам контроля и нормированию 5-оксиметилфурфура (5-ОМФ) в глюкозосодержащих лекарственных средствах (ЛС) и углеводосодержащих пищевых продуктах (ХП). 5-ОМФ является продуктом дегидратации некоторых углеводов. Это соединение является маркером качества и безопасности как ЛС, так и ХП. Повышенные концентрации 5-ОМФ свидетельствуют о перегреве продуктов, их хранении при повышенных температурах, длительном хранении, а также о фальсификации продукта. В фармацевтической промышленности показатель «5-ОМФ и родственные соединения» является показателем качества глюкозосодержащих ЛС для парентерального применения, растворов для

перитонеального диализа (ПД), а также некоторых вспомогательных веществ.

Существует три метода количественного определения 5-ОМФ в ЛС и ХП: колориметрический метод (метод Винклера (Winkler method)) при длине волны 550 нм, прямой спектрофотометрический метод (White method) при длине волны 284 нм, а также метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием пробы при длине волны в диапазоне 280 – 285 нм.

Проведенное исследование свидетельствует, что во многих странах мира для 5-ОМФ установлено нормирование содержания в ХП и ЛС, связанное с его токсическими свойствами. В соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи в растворах для ПД содержание 5-ОМФ не должно превышать 10 мкг на 25 мг глюкозы и 20 мкг на 25 мг глюкозы, если эти растворы содержат гидрокарбонаты. Содержание 5-ОМФ в соках для детей не должно превышать 20 мг/кг, некарамелизированной жидкости на основе винограда — не более 25 мг на 1 кг содержания общих сахаров. Содержание 5-ОМФ в меду не должно превышать 40 мг/кг (в меду из стран с тропическим климатом — 80 мг/кг) в соответствии с требованиями Директивы Совета Европы 2001/110/ЕС от 20.12.2001 г. В Турции содержание 5-ОМФ регламентируется, в частности, в мелассе на основе сока винограда — не более 25 ppm, других мелассах (патоках) — не более 75 ppm. Лимитирование количества 5-ОМФ в нормативных документах свидетельствует о необходимости акцентирования внимания на технологическом процессе и условиях хранения глюкозосодержащих и фруктозосодержащих ЛС и пищевых продуктов, особенно на температурном факторе, в связи с токсическими свойствами 5-ОМФ.

Ключевые слова: 5-оксиметилфурфурол, глюкоза, методики анализа, метод Винклера.

UDC 547.917:547.724:547.48

Summary

Hudz N.I., Korytniuk R.S., Grygorieva O.V., Georgievsky G.V. Schubertova Z., Schimkova J. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine Shupyk National Medical Academy of postgraduate education, Kyiv, Ukraine M.M. Gryshko National Botanical Garden of Ukraine of National Academy of Sciences, Kyiv, Ukraine State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopeial Center of Quality of Medicines», Kharkiv, Ukraine Institute of Biodiversity Conservation and Biosafety Faculty of Agrobiological and Food Resources Slovak University of Agriculture in Nitra

Approaches to determination 5-hydroxymethylfurfural in medicinal and food products

This article presents the analysis of published data on the methods of control quality and limits of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) in the dextrose-containing medicinal products and food products containing sugars. 5-HMF is the product of dehydration of some carbohydrates. This compound is a marker for the quality and safety medicinal products and food products. Elevated concentrations of 5-HMF indicate overheating of products, their storage at elevated temperatures, long storage, as well as product falsification. In the pharmaceutical industry index «5-HMF and related compounds» is an indicator of the quality medicinal products for parenteral administration containing dextrose, solutions for peritoneal dialysis as well as certain excipients.

There are three methods for the quantitative determination of 5-HMF in medicinal and food products: colorimetric

method (Winkler method) at a wavelength of 550 nm, direct spectrophotometric method (White method) at a wavelength of 284 nm, as well as the method of HPLC with detection sample at a wavelength in the range 280 – 285 nm.

The study indicates the establishment of 5-HMF limits in food products in many countries that is related to its toxicological properties. In accordance with monograph of the European Pharmacopoeia for solutions for peritoneal dialysis, 5-HMF should not exceed 10 µg to 25 mg dextrose and 20 µg to dextrose 25 mg if these solutions contain bicarbonates. The content of 5-HMF in juices for children should not exceed 20 mg/kg, in rectified concentrated grape — less than 25 mg per kg of total sugars content. The content of 5-HMF in the honey must not exceed 40 mg/kg, for honey from countries with tropical climate — 80 mg/kg in accordance with the requirements of European Council Directive 2001/110/EC of 20.12.2001. In Turkey the content of 5-HMF in molasses on the base of grape juice must be not more than 25 ppm, other molasses — not more than 75 ppm. Limiting the concentration of 5-HMF in the regulations demonstrates the need for focusing on technological processes and the conditions of storage medicinal and food products containing sugars, especially the temperature factor in connection with toxic properties of 5-HMF.

Keywords: 5-hydroxymethylfurfural, dextrose, analysis techniques, Winkler method.

The publication was prepared with the active participation of researchers of international network AGROBIONET, as a part of international program «Agricultural biodiversity to improve nutrition, health and quality of life» (TRIVE ITMS26110230085) within the project AgroBioTech ITMS 26220220180. Co-author Nataliia Hudz (51600967) is grateful to the Agency Visegrad Fund for providing a scholarship for the research, during which the presented results and knowledge in this paper were received.

Гудзь Наталія Іванівна. Доцент кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (2008). К.фарм.н. (2002).

Коритнюк Раїса Сергіївна. Професор кафедри фармацевтичної технології ліків та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти (1994). Д.фарм.н. (1992).

Григор'єва Ольга Володимирівна. Ст. науковий співробітник Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка НАН України (2014). К.б.н. (2009).

Георгієвський Геннадій Вікторович. Ст. науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України ДП «Фармакопейний центр». Д.фарм.н. (2013).

Шубертова Зузана. Дослідник Інституту збереження біорізноманіття і біобезпеки факультету агробіології і харчових ресурсів Словацького аграрного університету в м. Нітра. PhD (2014).

Шімкова Яна. Дослідник Інституту збереження біорізноманіття і біобезпеки факультету агробіології і харчових ресурсів Словацького аграрного університету в м. Нітра.

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.012.8:615.07

Убогов С.Г., Ветютнева Н.О., Федорова Л.О.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Інтегративний підхід до побудови моделі забезпечення якості лікарських засобів під час реалізації та медичного застосування

Науково обґрунтовано та розроблено модель міжгалузевої інтеграції системи забезпечення якості лікарських засобів, структурно-логічну схему інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації та медичного застосування. Згруповано комплекс універсальних стандартів і галузевих настанов, які є методологічною основою інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах оптової, роздрібною реалізації та медичного застосування. Визначено сфери застосування цих нормативних документів у рамках даної моделі.

Ключові слова: лікарські засоби, оптова та роздрібна реалізація, медичне застосування, забезпечення якості, інтегративна модель, стандарти ISO, належні практики.

Одним із важливих, соціально значущих та визначених державою напрямків розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України є створення системи забезпечення якості (СЗЯ) лікарських засобів (ЛЗ), що охоплює всі етапи життєвого циклу ЛЗ та ґрунтується на міжнародних стандартах і рекомендаціях щодо якості фармацевтичної продукції [1].

Аналіз останніх досліджень

Вітчизняними вченими (О.І. Гризодубом, В.П. Георгієвським, М.О. Ляпуновим, Ю.В. Підпружниковим, В.М. Толочком, Н.О. Ветютневою, С.М. Коваленком, А.С. Немченко, О.В. Посилкіною, С.В. Суром, В.О. Лебединцем та ін.) були проведені дослідження, присвячені науковому обґрунтуванню різних елементів СЗЯ ЛЗ на етапах їх життєвого циклу. Зокрема, науковцями досліджувалися питання стандартизації ЛЗ, підготовки фахівців з управління якістю у фармації, діяльності територіальних органів виконавчої влади у сфері контролю якості ЛЗ, функціонування систем якості ЛЗ на промислових й оптових фармацевтичних підприємствах, аптечних складах, аптеках тощо [2-8]. Подібні дослідження також проводилися російськими вченими (Р.І. Ягудіною, О.П. Арзамасцевим, А.І. Івановим, Ф.Є. Вартаняном, О.П. Мешковським, Г.О. Сбоєвим, Р.У. Хабрієвим, В.О. Внуковою, О.П. Коротовських, О.В. Неволіною та ін.).

Водночас, незважаючи на значну кількість наукових праць із зазначеної проблематики, завдання щодо вдосконалення існуючих та пошуку нових теоретико-методологічних й організаційно-методичних підходів до побудови СЗЯ ЛЗ набуває подальшої актуальності. Це пов'язано, насамперед, з процесом реформування вітчизняної галузі охорони здоров'я

та стрімкими перетвореннями у національній і світовій економіці, що прямо або опосередковано впливають на фармацевтичний сектор (глобалізація, євроінтеграція, дерегуляція, децентралізація, перехід до страхової медицини, інформатизація, інноватизація, гуманізація, екологізація тощо).

До перспективних, адаптованих до сучасних змін моделей управління якістю продукції відносять інтегровані системи менеджменту суб'єктів економіки (суб'єктів господарювання та професійної діяльності), що передбачають різні види, рівні та напрямки інтеграції ресурсів, процесів, систем й організаційних структур. Так, в Україні та країнах СНД досліджувалися питання розробки і практичного впровадження на фармацевтичних підприємствах з промислового виробництва ЛЗ інтегрованої СУЯ, що передбачає одночасне застосування універсального стандарту управління якістю ISO 9001, галузевих правил GMP та інших стандартів з окремих (екологічних, гігієнічних, соціально-етичних та ін.) аспектів управління підприємством, які впливають на якість продукції [9-11]. Обґрунтовувалися підходи до побудови інтегрованих логістичних ланцюгів для забезпечення якості та запобігання фальсифікації ЛЗ у системі управління їх поставками, а також формування фармацевтичних регіональних кластерів на основі стандартів управління якістю та принципів логістичного менеджменту і реінжинірингу [12, 13].

Проте дотепер актуальною є потреба щодо наукового обґрунтування та розробки інтегративної моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування, яка базується на комплексі взаємопов'язаних універсальних стандартів системи управління якістю та ризиками для якості

(ISO серій 9000, 10000, 31000 та ін.), галузевих правил та рекомендацій щодо забезпечення якості ЛЗ (GxP, ICH), а також стандартів інших систем управління підприємством (ISO серії 14000, OHSAS серії 18000, SA 8000 та ін.).

Метою роботи є обґрунтування інтегративного підходу до побудови моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації та медичного застосування.

Матеріали та методи досліджень

Матеріалами досліджень є наукові праці вітчизняних та зарубіжних вчених; міжнародні, європейські та національні нормативно-правові акти і нормативні документи; публічні дані центральних і територіальних органів виконавчої влади у сфері контролю якості ЛЗ, експертних установ, фармацевтичних підприємств та фахових громадських об'єднань. Для дослідження використано логічний метод, методи системного аналізу і узагальнення, а також структурно-логічне та графічне моделювання.

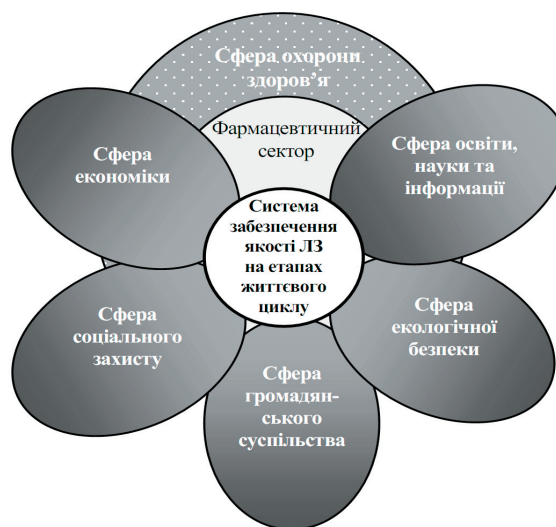
Результати досліджень та їх обговорення

Інтегративна модель забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування має наочно, цілісно та адекватно описувати всі структурно-логічні елементи і процеси забезпечення якості ЛЗ, а також враховувати всі необхідні аспекти їх належного функціонування (нормативно-правові, соціально-етичні, екологічні, санітарно-гігієнічні, фінансово-економічні, кадрово-освітні, інформаційні та ін.). Крім того, враховуючи те, що процеси забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування характеризуються організаційно-функціональною близькістю та за своєю структурою суттєво відрізняються від процесів забезпечення якості ЛЗ на етапах фармацевтичної розробки, доклінічного вивчення, клінічних випробувань та промислового виробництва, їх доцільно розглядати як цілісну модель (підсистему) в межах всеохоплюючої СЗЯ ЛЗ. Важливість розробки даної моделі зумовлена й тим, що етапи реалізації та медичного застосування ЛЗ мають виражену національну специфіку та є найбільш наближеними до кінцевого споживача (пацієнта) і наймасштабнішими за обсягами обігу порівняно з іншими етапами життєвого циклу ЛЗ, так як включають увесь наявний на національному фармацевтичному ринку асортимент ЛЗ (ЛЗ вітчизняного та імпортного виробництва, екстемпоральні ЛЗ).

Характерними ознаками інтегративної моделі забезпечення якості ЛЗ мають бути комп-

лексність, багаторівневність, багатоаспектність, а також багатовекторність інтеграції процесів забезпечення якості ЛЗ, що включає внутрішню (всередині моделі) та зовнішню інтеграцію (із зовнішнім середовищем). Зовнішнім середовищем для розроблюваної нами моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації та медичного застосування є всеохоплююча СЗЯ ЛЗ. Враховуючи зазначене, на першому етапі досліджень нами було побудовано модель міжгалузевої інтеграції СЗЯ ЛЗ, яка наочно показує інтегрування СЗЯ ЛЗ у фармацевтичний сектор системи охорони здоров'я, а також інші важливі сфери суспільного життя (економіка, соціальний захист, екологічна безпека, освіта і наука, інформація, громадянське суспільство) (Рис. 1).

Рисунок 1



Модель міжгалузевої інтеграції системи забезпечення якості лікарських засобів

На наступному етапі нами було розроблено структурно-логічну схему інтегративної моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації та медичного застосування (Рис. 2), яка містить такі елементи:

1. Зовнішнє середовище моделі — СЗЯ ЛЗ, що охоплює всі етапи життєвого циклу ЛЗ.
2. Верхній блок моделі «Нормативно-правова та методологічна основа» — показує законодавчу, нормативну і методологічну базу, на якій ґрунтується модель.
3. Центральний блок моделі, що зображує такі елементи:
 - а) вхід моделі — система якості ЛЗ підприємств, що здійснюють промислове виробництво ЛЗ відповідно до вимог GMP;
 - б) основні процеси моделі — процеси систем якості ЛЗ лікувально-профілактичних за-

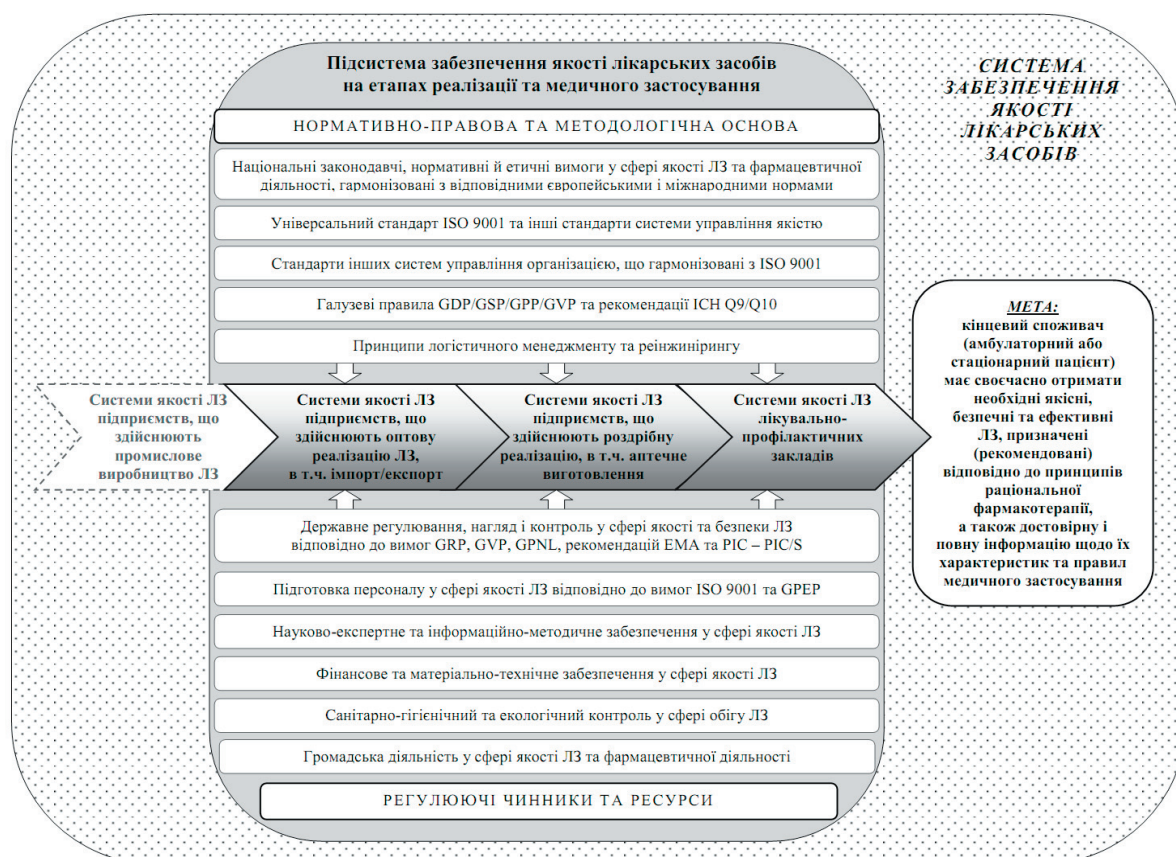
кладів та підприємств, що здійснюють оптову, роздрібну реалізацію ЛЗ, у тому числі імпорт/експорт та виготовлення в умовах аптек;

в) вихід та мета моделі — кінцевий споживач (амбулаторний або стаціонарний пацієнт), який має своєчасно отримати необхідні якісні, безпечні й ефективні ЛЗ, призначені лікарем або рекомендовані провізором відповідно до принципів раціональної фармакотерапії, а також достовірну і повну інформацію щодо їх характеристик та правил медичного застосування. Такий підхід відповідає принципам логістичного менеджменту, вимогам належних фармакотерапевтичної і публікаційної практик, належної практики промоції ЛЗ, а також споживач-орієнтованому підходу стандарту ISO 9001 та концепції «Фокус на допомозі пацієнтові», що була прийнята ВООЗ та Міжнародною фармацевтичною федерацією у 2006 році [14, 15].

4. Нижній блок моделі «Регулюючі чинники та ресурси» — показує види регулювання і контролю, а також види ресурсів, які забезпечують належне функціонування моделі.

На останньому етапі дослідження на основі аналізу міжнародної та національної нормативно-технічної бази нами було згруповано комплекс стандартів і настанов, які є методологічною основою інтегративної моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації та медичного застосування, а також визначено сфери застосування цих нормативних документів в рамках цієї моделі [16, 17]. Так, основою для обґрунтування принципів побудови, самооцінювання та постійного поліпшення систем якості ЛЗ є універсальні стандарти системи управління якістю ДСТУ ISO 9000:2007, ДСТУ ISO 9001:2015, ДСТУ ISO 9004:2012, а також галузева настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)». Обґрунтування принципів документування, реалізації фінансово-економічних переваг та навчання персоналу в умовах впровадження системи якості ЛЗ має здійснюватися на основі стандартів ДСТУ ISO/TR 10013:2003, ДСТУ ISO 10014:2008 та ДСТУ ISO 10015:2008. Основою для розробки принципів здійснення моніторингу, оцінювання результативності й ефективності та аудитів систем якос-

Рисунок 2



Структурно-логічна схема інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації та медичного застосування

ті ЛЗ є стандарти ДСТУ ISO/TR 10017:2005 та ДСТУ ISO 19011:2012. Обґрунтування принципів інтеграції систем якості ЛЗ з іншими системами управління підприємством має здійснюватися на основі стандартів ДСТУ ISO 14001:2015 (екологічне управління), ДСТУ OHSAS 18001:2010 та ДСТУ OHSAS 18002:2015 (управління гігієною та безпекою праці), SA 8000:2001 та ДСТУ ISO/CD 26000:2009 (соціальна відповідальність). Основою для розробки принципів управління ризиками для якості ЛЗ є стандарти ДСТУ ISO 31000:2014, ДСТУ ISO/TR 31004:2013, ДСТУ ІЕС/ISO 31010:2013, а також галузева настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)». Сучасні галузеві вимоги щодо забезпечення якості та безпеки ЛЗ на етапах оптової, роздрібно-реалізації і медичного застосування містяться у таких настановах: СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції (GDP)», СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 «Лікарські засоби. Належна практика зберігання (GSP)», настанова ВООЗ/МФФ «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (GPP)» (2011 р.), СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015 «Лікарські засоби. Належна практика фармаконагляду (GVP)», СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013 «Лікарські засоби. Належна регуляторна практика (GRP)», настанова ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю ліків (GPNL)» (2002 р.).

Таким чином, методологічний інструментарій вищезазначених універсальних стандартів і галузевих настанов може бути використаний як основа для обґрунтування принципів та організаційно-методичних підходів до розробки, впровадження, підтримки і постійного поліпшення систем якості ЛЗ на етапах реалізації та медичного застосування, що інтегровані з іншими системами управління підприємством та враховують всі необхідні аспекти ефективного функціонування СЗЯ ЛЗ.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Науково обґрунтовано та розроблено модель міжгалузевої інтеграції системи забезпечення якості лікарських засобів, структурно-логічну схему інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації та медичного застосування.

2. Згруповано комплекс універсальних стандартів і галузевих настанов, які є методологічною основою інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах оптової, роздрібно-реалізації та медичного застосуван-

ня. Визначено сфери застосування цих нормативних документів в рамках даної моделі.

Напрямок наших подальших досліджень є ґрунтовна розробка структурних елементів інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації та медичного застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки. — Наказ МОЗ України від 13.09.2010 № 769 (зі змінами від 30.09.2013 № 843). — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html.
2. Гризодуб А.И., Сур С.В. Проблемы качества и фальсификации лекарственных средств // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 3 (59). — С. 137 — 144.
3. Ляпунов М.О. Стандартизація фармацевтичної продукції — основа розвитку фармацевтичного сектору України / М.О. Ляпунов, О.С. Соловійов, В.В. Стеців, В.П. Георгієвський, О.П. Безугла // Аптека. — 2012. — № 825 (4). — Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/120227>.
4. Ветютнева Н.О., Паршина Н.І., Ейбен Г.С. Основні елементи системи управління якістю лікарських засобів у реалізації стратегії оптових фармацевтичних компаній // Фармац. журнал. — 2008. — № 3. — С. 4 — 9.
5. Ветютнева Н.О., Паршина Н.І., Ейбен Г.С. Особливості впровадження системи управління якістю в аптеках м. Києва // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — Київ, 2010. — Вип. 19, кн. 1. — С. 512-516.
6. Федорова Л.О., Ветютнева Н.О. Організація системи державного контролю якості лікарських засобів на територіальному рівні // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика: У 3 кн. — К., 2004. — Вип. 13, Кн. 3. — С. 245 — 251.
7. Кайдалова А.В., Коваленко С.М. Впровадження систем якості на фармацевтичних підприємствах // Запорозький мед. журн. — 2008. — № 1. — С. 155 — 158.
8. Лебединець В.О., Коваленко С.М. Розробка процесної моделі системи управління якістю фармацевтичного підприємства // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — № 6 (14). — С. 28 — 35.
9. Посилкіна О.В., Світлична К.С. Методологічні та методичні засади побудови інтегрованої системи менеджменту на фармацевтичних підприємствах // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — № 5 (7). — С. 16 — 25.
10. Шестопап О.А., Підпружников Ю.В. Побудова інтегрованої системи якості на сучасному фармацевтичному підприємстві. Повідомлення І. Аналіз стандартів та розробка настанови з якості // Вісник фармації, 2008. — № 2 (54). — С. 38 — 42.
11. Сударев И.В., Гандель В.Г. Соотношение стандартов ИСО серии 9000 и GMP при построении системы менеджмента качества на фармацевтическом предприятии // Мед. бизнес. — 2005. — № 11 (135). — С. 56 — 57.
12. Посылкина О.В., Хромых А.Г. Построение интегрированных логистических цепей для обеспечения качества биотехнологических лекарственных средств в системе управления их поставками // Фармаком. — 2012. — № 3. — С. 105 — 109.
13. Посилкіна О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В. Створення фармацевтичних кластерів в Україні на підставі логістичного менеджменту та міжнародних стандартів якості // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 3. — С. 24 — 30.
14. Убогов С.Г., Ветютнева Н.О., Пилипчук Л.Б. Обґрунтування структурної моделі забезпечення якості лікарських засобів на основі споживач-орієнтованого підходу // Фармацевтичний часопис. — 2014. — № 3. — С. 75 — 81.

15. Розвиток фармацевтичної практики. Фокус на допомозі пацієнтові: Посібник Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної фармацевтичної федерації (МФФ), редакція 2006 р. / Укр. переклад під заг. ред. В.П. Черниха [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.arteka.ua/article/19846>.

16. Стандартизація фармацевтичної продукції / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов, В. Стеців, Ю. Підпруджников. – Харків: Моріон, 2012. – 728 с.

17. Офіційний сайт ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр проблем стандартизації, сертифікації та якості». Національний фонд нормативних документів. – Режим доступу: http://uas.org.ua/index.php?option=com_content&task=section&id=11&Itemid=77.

УДК 615.012.8:615.07

Резюме

Убогов С.Г., Ветютнева Н.А., Федорова Л.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Интегративный подход к построению модели обеспечения качества лекарственных средств при реализации и медицинском применении

Научно обоснована и разработана модель межотраслевой интеграции системы обеспечения качества лекарственных средств, структурно-логическая схема интегративной модели обеспечения качества лекарственных средств на этапах реализации и медицинского применения. Сгруппирован комплекс универсальных стандартов и отраслевых руководств, являющихся методологической основой интегративной модели обеспечения качества лекарственных средств на этапах оптовой, розничной реализации и медицинского применения. Определены сферы применения этих нормативных документов в рамках данной модели.

Ключевые слова: лекарственные средства, оптовая и розничная реализация, медицинское применение, обеспечение качества, интегративная модель, стандарты ISO, надлежащие практики.

UDC 615.012.8:615.07

Summary

Ubohov S.H., Vetiutneva N.O., Fedorova L.O.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

An integrative approach to building of model of quality assurance of medicinal products in the realization and medical use

One of the important areas of the pharmaceutical sector healthcare Ukraine is to create a quality assurance system of

medicinal products, covering all stages of their life cycle. This system should be based on international standards and recommendations on the quality of pharmaceutical products.

The aim is to study integrative approach to building of model of quality assurance of medicinal products on the stages of wholesale and retail sales and medical use.

Materials research is the scientific works of domestic and foreign scientists; international, European and national regulatory documents; public data central and local executive authorities in the field of quality control of medicinal products, expert institutions, pharmaceutical companies and professional associations. Research methods are: logical, systematic and analytical, synthesis, structural and logical and graphic design.

Scientifically substantiated of model of inter-sectoral integration of quality assurance system of medicinal products, structural and logical scheme integrative model of quality assurance of medicinal products at stages of realization and medical use. Grouped set of universal standards and industry guidelines, which are the methodological basis for an integrative model of quality assurance of medicinal products at the stage of wholesale and retail sales and medical use. Defined the scope of these regulations within this model.

Keywords: medicinal products, wholesale and retail sales, medical use, quality assurance, integrative model, standards ISO, good practices.

Убогов Сергій Геннадійович. К.фарм.н. (2008). Доцент (2015). Доцент кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика (2012).

Ветютнева Наталія Олександрівна. Д.фарм.н. (1997). Професор (2001). Зав. кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика (2004).

Федорова Людмила Олександрівна. К.фарм.н. (2006). Старший викладач кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика (2011).

УДК 378.6:[615:005](477+73+4)(043.3)

Говоруха М.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Деякі питання підвищення кваліфікації з фармацевтичного менеджменту

Післядипломне навчання акумулює професійні знання та вміння, якими має оволодіти спеціаліст і в основі яких необхідно закріпити модель спеціальності «провізор». Система безперервного навчання має бути максимально наближеною до потреб спеціаліста практичної фармації.

Фармацевтичний бізнес висуває ряд вимог до управлінців. Вони повинні бути в курсі всіх складових фармацевтичного менеджменту: адміністрування, планування, організації, мотивації співробітників. Необхідність поповнення знань має реалізовуватися під час післядипломного навчання, програми якого включають питання основних напрямків роботи менеджерів. Запропоновано проект програми «Управління персоналом», який може складатися з наведених змістовних модулів: функціональні обов'язки менеджерів фармацевтичної галузі; питання спілкування та управління комунікацією; проблеми і прийняття рішень; організація, планування та контроль діяльності; управління інформацією; психологія і мотивація персоналу до виконання обов'язків; розуміння лідерства; робота в групах та командах; персонал, прийом на роботу і відбір претендентів; управління діяльністю; андрагогічні підходи у навчанні та розвитку персоналу; організаційна культура; управління змінами. Форма навчання може бути як очною, так і очно-заочною з використанням дистанційного навчання та інтернет-ресурсів. Розподіл годин на лекції, практичні заняття, семінари має бути гнучким в залежності від знань слухачів.

Передбачається, що запропонований проект програми тематичного циклу підвищення кваліфікації менеджерів фармацевтичної галузі дасть можливість отримати практичні навички у застосуванні сучасного інструментарію менеджера в управлінні своєю діяльністю і людськими ресурсами, що дасть можливість стати більш ефективним менеджером фармацевтичної галузі.

Ключові слова: фармацевтичний менеджмент, безперервна професійна освіта, підвищення кваліфікації, проект програми, управління персоналом.

Фармацевтична освіта в Україні має відповідати пріоритетам XXI ст., бути гармонізованою з міжнародними стандартами та гарантувати процес інтеграції українського суспільства у європейський та світовий цивілізаційний простір [1, 2].

Серйозним викликом сьогодення є невідповідність темпу розвитку навичок працівників порівняно з темпом виникнення змін у навколишньому середовищі. Традиційна базова і професійна освіта принципово не можуть забезпечити знаннями та вміннями на все життя у зв'язку зі стрімкими соціальними, економічними, виробничими, інформаційними змінами. Криза компетентності працівника сьогодні розглядається як одна з найважливіших ланок в ланцюзі кризових явищ.

Встановлено, що після закінчення вищого навчального закладу щороку в середньому втрачається 20 % знань. Швидке старіння знань спостерігається в різних сферах. Як показує практика, для підтримки знань на рівні вимог сучасності фахівець має не менше 4-6 годин на тиждень приділяти вивченню останніх досягнень у певній галузі.

Фармація, яка постійно розвивається як самостійна галузь у системі охорони здоров'я, вимагає наявності якісних кадрів, що досягається на додипломному і післядипломному рівні шляхом безперервного навчання. Безперервне навчання передбачає постійне професійне навчання, основною метою якого є підготовка

і перепідготовка фахівців, підвищення кваліфікації, удосконалення професійної майстерності [3].

Післядипломне навчання акумулює професійні знання та вміння, якими має оволодіти спеціаліст і в основі яких необхідно закріпити модель спеціальності «провізор». Система безперервного навчання має бути максимально наближеною до потреб спеціаліста практичної фармації. У наслідок цього підвищення кваліфікації фармацевтичних працівників може здійснюватись у різноманітних формах. Післядипломне безперервне навчання є загальнодержавною програмою підтримки необхідної кваліфікації фармацевтичних кадрів [3].

Мета

Запропонувати проект програми для курсів удосконалення фахівців за напрямками «менеджмент», «менеджер» і «робота менеджера».

Методи дослідження

Застосовано бібліосемантичний, статистичний, узагальнюючий і дискусійний методи дослідження.

Результати

Фармацевтичний бізнес висуває ряд вимог до управлінців — вони мають бути компетентними у всіх сферах фармацевтичного менеджменту: адмініструванні, плануванні, організації, мотивації співробітників [4].

На нашу думку, проект навчальної програми 2-місячного тематичного циклу удосконалення з фармацевтичного менеджменту «Управління персоналом» може складатися з наведених нижче модулів. Форма навчання може бути як очною, так і очно-заочною з використанням дистанційного навчання та інтернет-ресурсів. Навчальний план — розподіл годин на лекції, практичні заняття, семінари — має бути гнучким в залежності від знань слухачів, а з 1 вересня 2016 року розподіл годин за темами навіть у школах не є обов'язковим. Після закінчення циклу слухач отримує залік з відповідних розділів, а також посвідчення про підвищення кваліфікації.

Модуль 1. Функціональні обов'язки менеджерів фармацевтичної галузі

- 1.1. Фрагменти історії фармацевтичного менеджменту
- 1.2. Основні навички менеджера
- 1.3. Управління своїм часом

Модуль 2. Спілкування та управління комунікацією

- 2.1. Теорії, процес і навички комунікації
- 2.2. Бар'єри спілкування і психологічний клімат
- 2.3. Моделювання нових технологій спілкування

Модуль 3. Проблеми і прийняття рішень при управлінні персоналом

- 3.1. Процес вирішення проблем
- 3.2. Порівняння і вибір варіантів при прийнятті рішень
- 3.3. Моделювання вирішення проблеми

Модуль 4. Організація, планування та контроль діяльності

- 4.1. Організація, планування та контроль діяльності
- 4.2. Складнощі в реальних умовах та їх подолання
- 4.3. Інструменти оцінювання діяльності

Модуль 5. Інформація та управління нею

- 5.1. Розуміння, властивості й цінність інформації
- 5.2. Потреба в інформації
- 5.3. Інформаційні системи управління, їх удосконалення, інформаційне перевантаження

Модуль 6. Психологія і мотивація персоналу до виконання обов'язків

- 6.1. Психологічний контакт, теорії мотивації
- 6.2. Персонал і мотивація

Модуль 7. Лідерство

- 7.1. Лідерство на практиці і в контексті
- 7.2. Розвиток навичок лідерства

Модуль 8. Робота в групах і командах

- 8.1. Сучасні форми груп і команд

- 8.2. Життєвий цикл команди

- 8.3. Моделювання різних ситуацій управління процесами командної роботи та конфліктами

Модуль 9. Персонал

- 9.1. Персонал, найм на роботу і відбір
- 9.2. Вимоги до кандидатів, посадова інструкція
- 9.3. Моделювання відбіркової співбесіди і питання етики при наймі на роботу

Модуль 10. Управління діяльністю

- 10.1. Систематичне управління виконанням роботи: контроль, моніторинг і зворотній зв'язок
- 10.2. Управління діяльністю при низькій або знижувальній якості роботи
- 10.3. Проведення атестаційних співбесід

Модуль 11. Андрагогічні підходи у навчнні та розвитку персоналу

- 11.1. Мотивація і потреба у навчанні
- 11.2. Концепція безперервної професійної освіти
- 11.3. Коучинг як мистецтво, що сприяє підвищенню результативності, навчанню й всебічному розвитку особистості
- 11.4. Наставництво, особистий і професійний розвиток

Модуль 12. Організаційна культура

- 12.1. Типи і параметри організаційної культури
- 12.2. Психологічний клімат

Модуль 13. Організація і зовнішнє оточення

- 13.1. Зовнішнє оточення і його розуміння
- 13.2. Зацікавлені сторони і їхні інтереси
- 13.3. Моделювання впливу STEEP-факторів: соціальних, технологічних, економічних, політичних, екологічних або факторів навколишнього природного середовища

Модуль 14. Управління змінами

- 14.1. Плановий і стихійний підходи до різних типів змін
- 14.2. Процес змін і можливість їх здійснення

Зазначені питання вирішують менеджери середнього та вищого рівня, які прагнуть системно управляти бізнесом в цілому і окремими підрозділами зокрема, мають на меті отримати нові знання і упорядкувати попередній досвід та впевнено приймати управлінські рішення.

У результаті підвищення кваліфікації за пропонуваною програмою управлінці набувають практичних знань для того, щоб реалізувати системний підхід до управління фармацевтичним бізнесом, вибудовувати бізнес-процес та організаційну структуру під стратегічну ідею бізнесу у фармацевті, сформувати власну коман-

ду професіоналів, згуртованих навколо спільної мети; свідомо обирати власний управлінський стиль, опираючись на свої сильні сторони; професійно формулювати цілі; наділяти підлеглих повноваженнями та відповідальністю; створювати професійні взаємостосунки, побудовані на взаємній довірі, повазі та відповідальності; надавати та отримувати зворотній зв'язок; впевнено приймати оптимальні управлінські рішення у фармацевтичній галузі.

Передбачається, що запропонований проект програми тематичного циклу підвищення кваліфікації менеджерів фармацевтичної галузі дасть можливість отримати практичні навички у застосуванні сучасного інструментарію менеджера в управлінні своєю діяльністю та людськими ресурсами, дасть можливість стати більш ефективним менеджером у фармацевтичній галузі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міністерство охорони здоров'я України «Про затвердження Положення про особливості поступової освіти медичного та фармацевтичного напрямків», наказ № 35 від 24.02.2000, м. Київ.
2. Карамишев Д.В. Механізми формування системи професійної підготовки керівних кадрів галузі охорони здоров'я в Україні / Карамишев Д.В., Федан Н.М. // Теорія та практика державного управління: зб. наук. пр. — Харків: Вид-во ХарPI НАДУ «Магістр», 2011. — Вип. 3 (34). — С. 380-387.
3. Вороненко Ю.В. Современная философия трансфера знаний в последипломном медицинском образовании / Вороненко Ю.В., Минцер О.П., Иванов Д.Д. // Почки. — 2012. — № 2. — С. 5-9.
4. Сучасний стан та основні тенденції оптимізації підготовки спеціалістів з менеджменту та маркетингу для фармації / Малий В.В., Слободянюк М.М., Рогуля О.Ю. та ін. // Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: Матер. III міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 26-27 березня 2015 р. — Харків: НФаУ, 2015. — С. 3-5.

УДК 378.6:[615:005](477 + 73 + 4)(043.3)

Резюме

Говоруха М.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Некоторые вопросы повышения квалификации по фармацевтическому менеджменту

Последипломное обучение аккумулирует профессиональные знания и умения, которым должен обучиться специалист и в основе которых должна находиться модель специальности «провизор». Система непрерывного обучения должна быть максимально приближенной к требованиям специалиста практической фармации.

Фармацевтический бизнес выдвигает ряд требований к управленцам — они должны быть в курсе всех составляющих фармацевтического менеджмента: администрирования, планирования, организации, мотивации сотрудников.

Необходимость пополнения знаний должна реализовываться во время последипломного обучения, программы которого включают вопросы основных направлений работы менеджеров. Например, программа искусства принятия управленческих решений может включать общие вопросы менеджмента и особенности работы менеджеров в фарма-

ции; планирования стратегии фармацевтического бизнеса и постановки целей; совершенствования модели организации и структуры фармацевтического бизнеса; трудовых ресурсов: мотивация, лидерство и профессиональное выгорание; вопросы коммуникации и контроля.

Предложен проект программы «Управление персоналом», который может состоять из следующих модулей: функциональные обязанности менеджеров фармацевтической отрасли; вопросы общения и управления коммуникацией; проблемы и принятие решений; организация, планирование и контроль деятельности; управление информацией; психология и мотивация персонала к исполнению обязанностей; понимание лидерства; работа в группах и командах; персонал, прием на работу и отбор претендентов; управление деятельностью; андрагогические подходы в обучении и развитии персонала; организационная культура; управления изменениями.

Форма обучения может быть как очной, так и очно-заочной с использованием дистанционного обучения и интернет-ресурсов. Распределение часов на лекции, практические занятия, семинары должно быть гибким в зависимости от знаний слушателей.

Предполагается, что предложенный проект программы тематического цикла повышения квалификации менеджеров фармацевтической отрасли даст возможность получить практические навыки в применении современного инструментария менеджера в управлении своей деятельностью и человеческими ресурсами, даст возможность стать более эффективным менеджером фармацевтической отрасли.

Ключевые слова: фармацевтический менеджмент, непрерывное профессиональное образование, повышение квалификации, проект программы, управление персоналом.

UDC 378.6:[615:005](477 + 73 + 4)(043.3)

Summary

Govorukha M.O.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Some questions of improvement of qualification on pharmaceutical management

Postgraduate training accumulates professional knowledge and skills that must be taught the specialist and which should be the model of the specialty «pharmacist». A system of continuing education should be as close as possible to the requirements of specialist practical pharmacy.

Pharmaceutical business has a number of requirements to the managers they should be aware of all components of pharmaceutical management: administration, planning, organization, motivation of employees. The necessity of updating knowledge should be implemented during postgraduate training programmes which include the main activities of managers. For example, the program of art of managerial decision-making may include General management and characteristics of managers in the pharmacy; planning of pharmaceutical business strategy and goal setting; improving the model of organization and structure of the pharmaceutical business; labour resources: motivation, leadership, and professional burnout; the issues of communication and control.

The proposed project of the program «personnel management», which can consist of the following content modules: functional responsibilities of managers in the pharmaceutical industry; issues of communication and control communication; problems and decision making; organization, planning and control activities; information management; psychology and motivation of the staff to the performance of duties; understanding leadership; work groups and teams; staff recruitment and selection process; management activities; andragogic approaches in training and personnel development; organizational culture; change management. Form of teaching can be both full-time and part-time using distance learning

and Internet resources. A fixed allocation of hours to lectures, practical classes, seminars should be flexible depending on the knowledge of experts.

It is anticipated that the proposed draft program of the thematic cycle of improvement of qualification of managers of the pharmaceutical industry will provide an opportunity to again practical skills in the application of modern instrumentation Manager in the management of its activities and human resources, will provide an opportunity to become a more effective Manager in pharmacy.

Keywords: pharmaceutical management, continuous professional education, training, project program, human resource management.

Говоруха Марія Олександрівна. Здобувач кафедри організації і економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

УДК 615.212:657.447]:616–006.6:[342.951:615]

Шаповалов В.В. (мол.), Куликова О.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О.
Харківська медична академія післядипломної освіти
Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Вивчення доступності наркотичних аналгетичних лікарських засобів для хворих на онкологічні захворювання в Україні з позиції судової фармації

Наведено статистичні дані щодо поширеності злоякісних новоутворень у світі та в Україні. Проаналізовано основні законодавчі та нормативно-правові акти, що регулюють обіг аналгетичних лікарських засобів, та стан доступності таких засобів для хворих, у яких виявлено злоякісні новоутворення. На прикладах із судово-фармацевтичної практики розглянуто найбільш поширені порушення прав хворих, у яких виявлено злоякісні новоутворення, на доступність знеболювальних лікарських засобів. Проаналізовано кількість аптечних закладів Харківської області, що провадять діяльність із роздрібною торгівлю лікарськими засобами, та тих, що мають ліцензію на обіг наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів. Встановлено, що перешкодами у процесі фармацевтичного забезпечення онкохворих можуть бути висока вартість медикаменту, відсутність аптечних закладів у віддалених районах області. Запропоновано внесення редакційних змін до чинного законодавства України з метою підвищення доступності життєво необхідних лікарських засобів шляхом надання можливості часткового відшкодування вартості медикаментів за рахунок коштів місцевих бюджетів.

Ключові слова: судова фармація, злоякісні новоутворення, доступність, наркотичні аналгетичні лікарські засоби, обіг, організація фармацевтичної справи.

Упродовж останніх років злоякісні новоутворення (ЗН) стабільно займають перші місця у статистиці загальної захворюваності та смертності (летальності) населення України та більшості країн світу. Про це свідчать дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) — у світі щорічно реєструється 60 млн летальних випадків (ЛВ) від неінфекційних захворювань, що становить 63 % від усіх смертей, і насамперед, це стосується серцево-судинних, онкологічних, респіраторних захворювань, діабету та ін. [1].

Організаційно-правові дослідження свідчать про таке:

- в Україні онкологічна патологія є причиною більш ніж 15 % усіх ЛВ і поступається за цим показником лише серцево-судинним захворюванням;
- кожного року реєструється близько 160 тис. хворих з уперше виявленими ЗН;
- у 2013 р. в Україні зареєстровано 163 456 нових випадків раку, що становить 360.3 випадків на 100 тис. населення. Приріст показника порівняно з 2012 роком відзначається практично в усіх областях і склав у середньому 2.5 % [2, 3].

Пріоритетною проблемою у наданні знеболювальної допомоги, особливо пацієнтам в термінальних стадіях захворювання, є лікарське забезпечення контролю найбільш виражених симптомів, зокрема хронічного болювого синдрому. Проблема лікування ЗН є актуальною, оскільки зберігається тенденція до росту захворюваності на рак.

Вивченню організаційних заходів у системі охорони здоров'я та фармації, зокрема щодо доступності лікарських засобів (ЛЗ) різних клініко-фармакологічних (КФГ), класифікаційно-правових (КПГ) та номенклатурно-правових груп (НПГ) для хворих, присвячені роботи Пономаренка М.С., Трахтенберга І.М., Губського Ю.І., Гудзенка О.П., Немченко А.С., Мнушко З.М., Толочка В.М., Котвіцької А.А. та ін. [4-13]. Проте дотепер не проводилося організаційно-правових досліджень обігу наркотичних аналгетичних лікарських засобів (НАЛЗ) з позиції судової фармації, особливо на фоні економічної

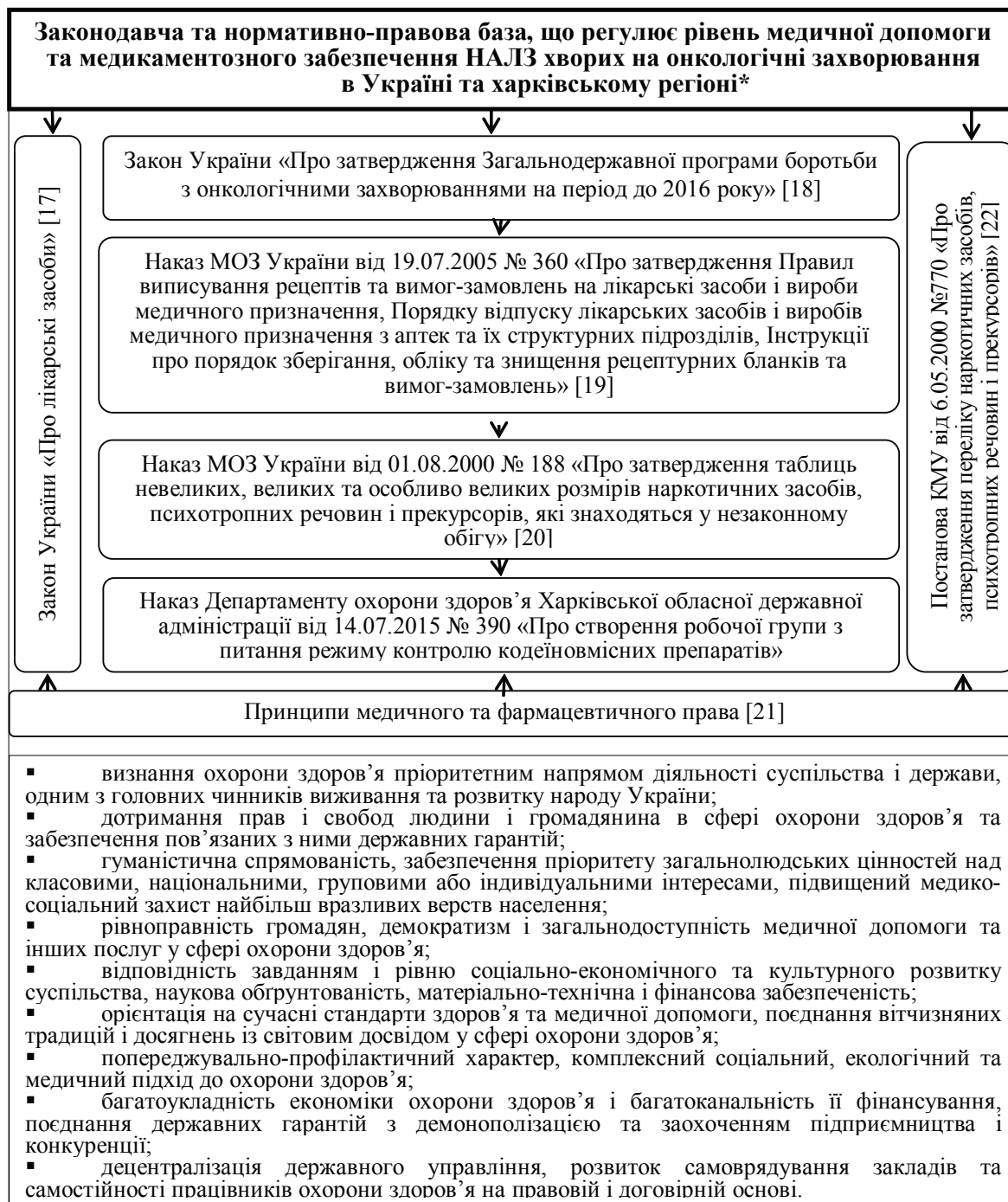
тільки в усіх областях і склав у середньому 2.5 % [2, 3].

кризи в Україні. Тому з метою удосконалення системи обігу НАЛЗ та підвищення рівня їхньої доступності для населення на загальних та пільгових умовах, на наш погляд, необхідно якісно покращити контрольньо-дозвільну систему сфери охорони здоров'я та фармацевтичної галузі [14, 15].

Мета

Метою роботи є вивчення недоліків доступності НАЛЗ для фармакотерапії хворих, у яких виявлено ЗН, в Україні шляхом узагальнення даних нормативної бази та судово-фармацевтичної практики.

Рисунок 1



*джерело: власна розробка

Матеріали та методи дослідження

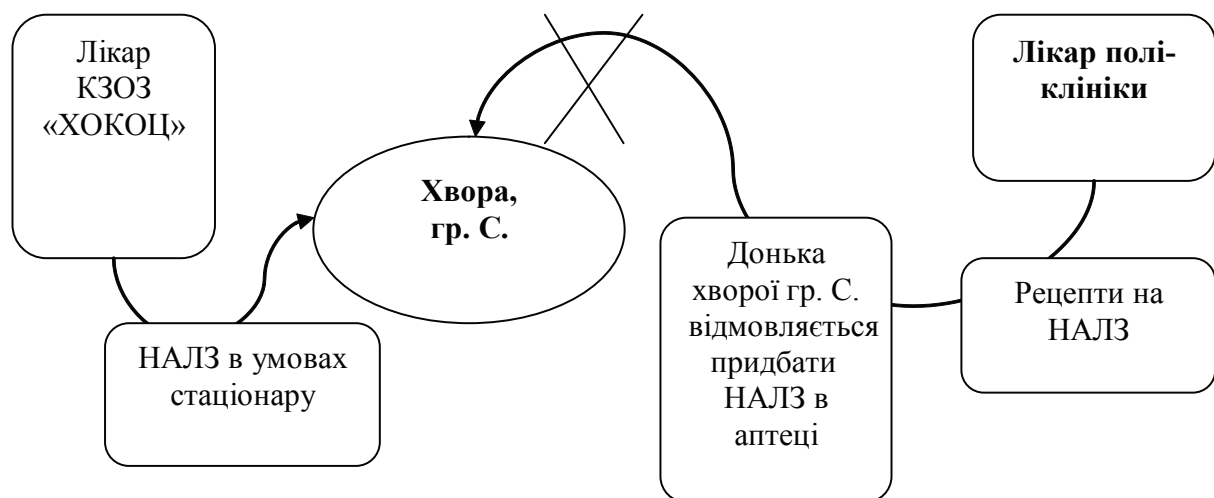
Як матеріали для дослідження було використано: закони і нормативно-правові акти України, що регулюють процедуру доступності ЛЗ для хворих, у яких виявлено ЗН; правила обігу (відпуску) НАЛЗ (в т.ч. за пільговими рецептами); приклади із судово-фармацевтичної практики (що мали місце в комунальних закладах охорони здоров'я Зміївського району Харківської області та м. Харкова) за 2014 – 2016 роки; правила ціноутворення на НАЛЗ; статистичні дані ВООЗ, МОЗ України та Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

(далі — Департамент), 78 комунальних закладів охорони здоров'я (КЗОЗ) харківського регіону щодо захворюваності на онкологічні хвороби. Під час виконання роботи використовувалися такі методи досліджень, як статистичний, порівняльний, нормативно-правовий, документальний та судово-фармацевтичний аналізи.

Результати дослідження та їх обговорення

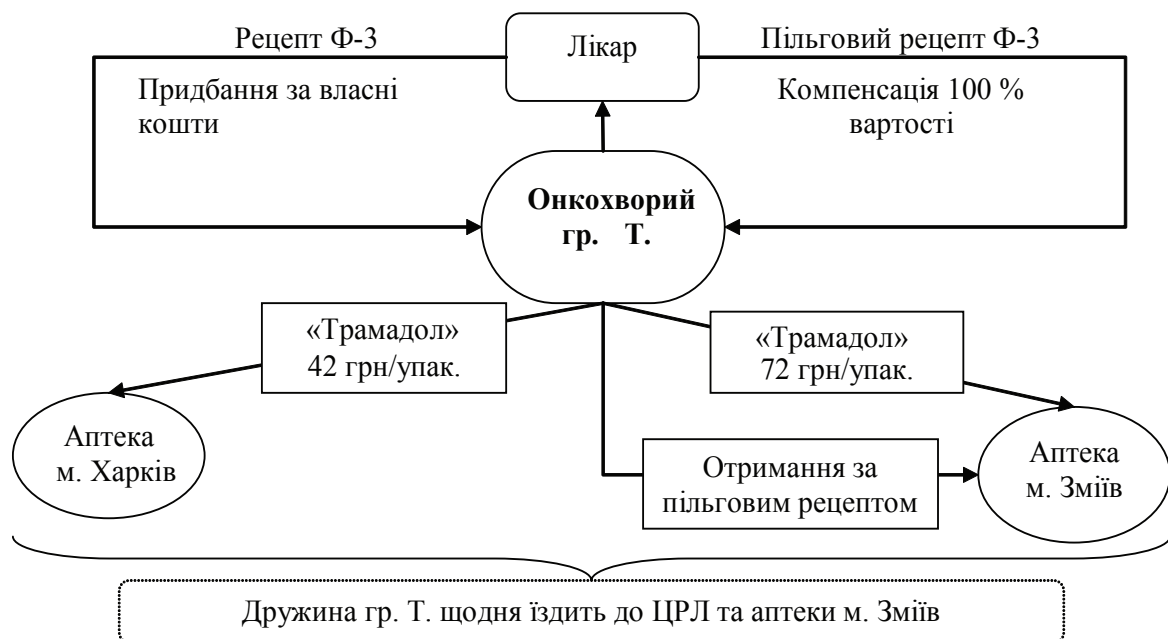
Необхідно зазначити, що важливим елементом лікування є рання діагностика захворювання, завдяки чому підвищується шанс на одужання та продовження тривалості життя. Скринінгові програми в онкології недостатньо розвинені в

Рисунок 2



Судово-фармацевтична практика: перешкоди в отриманні онкохворими життєво необхідних НАЛЗ

Рисунок 3



Судово-фармацевтична практика: зниження доступності життєво необхідних НАЛЗ для онкохворих

Україні, як зазначають Ященко Ю.Б., Ошивалова О.О. та ін., через що реєструється дуже велика частина пацієнтів, діагноз «рак» у яких встановлюють вже на III-IV стадіях [16].

З метою підвищення доступності ЛЗ всіх КФГ, КПП та НПП для хворих, у яких виявлено ЗН, органами державної та місцевої влади було розроблено та затверджено нормативно-правову базу, що регулює доступність НАЛЗ для таких хворих (Рис. 1).

Важливість підтримання належного рівня і тривалості життя онкохворих вимагає від МОЗ України своєчасної координації з регіональними Департаментами охорони здоров'я щодо централізованої закупівлі ЛЗ групи НАЛЗ [23]. Так, у 2014 р. за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» здійснено закупівлю хіміотерапевтичних ЛЗ, радіофармпрепаратів та медикаментів супроводу (НАЛЗ) для лікування онкологічних хворих на суму 277 063.6 тис. грн, із них для лікування онкологічних хворих — 173 759.12 тис. грн, для лікування онкогематологічних хворих — 43 439.79 тис. грн, для лікування хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз — 59 864.7 тис. грн.

Так, в Харківській області за 2013-2014 роки зареєстровано динаміку зниження випадків захворювань на онкологічні хвороби на 1.34 % [24].

Проведені дослідження свідчать про те, що має місце недостатній рівень організаційно-правових зусиль, які докладаються для удосконалення процедури забезпечення онкохворих життєво необхідною фармакотерапією НАЛЗ. Це підтверджується судово-фармацевтичними даними: ситуація, яка склалася у ланцюзі правовідносин «лікар – пацієнт – провізор – адвокат» виникає, коли лікарі внаслідок низького рівня професійних знань та необхідних нормативно-правових актів України не можуть забезпечити хворих на ЗН життєво необхідними НАЛЗ своєчасно та у повній мірі (в т.ч. на пільгових умовах). Перешкодою на шляху до своєчасного отримання в аптеках життєво необхідних ЛЗ для здійснення фармакотерапії, у т.ч. знеболювальної, є недостатній рівень взаємодії у ланцюзі «лікар – пацієнт та його родичі – провізор – адвокат», про що свідчать приклади із судово-фармацевтичної практики.

Приклад 1. Дочка хворої зі ЗН гр. С. відмовилась придбати НАЛЗ в аптеці, мотивуючи тим, що такі ЛЗ можуть викликати звикання (Рис. 2).

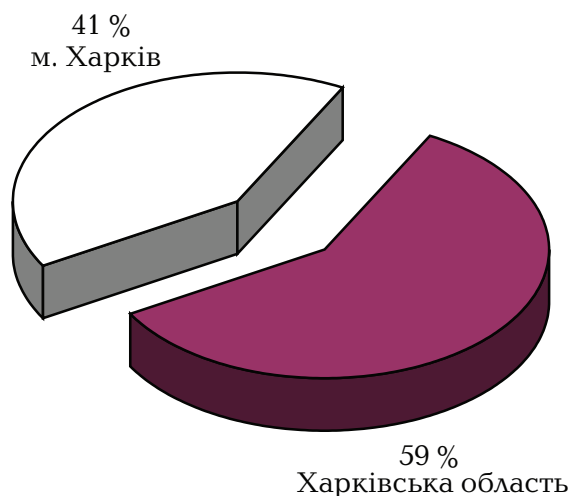
Важливим етапом у лікуванні ЗН є надання психологічної допомоги хворим, їх сім'ям, а також роз'яснювальна робота (в рамках проведення курсів тематичного удосконалення, передатестаційних циклів) з лікарями онкологічного профілю щодо необхідності дотримання законів та інших нормативно-правових актів та правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів [25, 26, 27].

Приклад 2. Гр. Т. вимушений переплачувати за НАЛЗ трамадол, вартість якого в місці проживання значно перевищує вартість в обласному центрі. Таким чином, порушується право гр. Т. на доступність необхідного НАЛЗ (Рис. 3).

У більшості випадків пацієнти із ЗН III-IV стадій є людьми пенсійного та передпенсійного віку, з тривалим больовим синдромом внаслідок прогресуючої хвороби. Наведені приклади із судово-фармацевтичної практики свідчать про часті випадки обмеження прав онкохворих пацієнтів на доступ до життєво необхідних ЛЗ. Отже, в деяких аптеках м. Харкова та області, що мають договори з КЗОЗ, є випадки обмеження прав пацієнтів пільгових категорій. Тим самим порушуються правила обігу ЛЗ різних КФГ, КПП та НПП, регламентовані постановами КМУ від 05.09.1996 № 1071, від 05.09.1996 № 1071, наказами МОЗ України від 19.07.2005 № 360, від 18.08.2014 № 574 [19, 28-30].

З метою визначення доступності НАЛЗ для хворих, у яких виявлено ЗН, що мешкають у харківському регіоні, нами було проаналізовано дані щодо кількості суб'єктів господарювання (всього 1396), які провадять діяльність з відпуску ЛЗ населенню (Рис. 4).

Рисунок 4



Співвідношення аптек міста Харкова та Харківської області

Серед обласних аптечних закладів (всього 553 суб'єкти) 96.62 % не мають ліцензії на реалізацію наркотичних ЛЗ, психотропних речовин та прекурсорів. Так, у Табл. 1 наведено розподіл наявності ліцензій у аптечних закладів за районами Харківської області.

У результаті малої кількості аптечних закладів, що мають ліцензію на обіг наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів, тяжкохворі громадяни вимушені їздити до сусідніх міст, райцентрів або обласного центру для отримання життєво необхідних НАЛЗ за рецептами лікаря, що незручно, особливо в осінньо-весняний період [31].

Слід відзначити, що на II Національному конгресі з паліативної допомоги (1-3 жовтня 2015 р.) керівництвом МОЗ було відзначено необхідність проведення імплементації медичного та фармацевтичного законодавства ЄС до українського, реформування законодавства України таким чином, щоб можна було нада-

вати медико-фармацевтичну, психологічну та соціальну допомогу в межах надання паліативної допомоги хворим, у яких виявлено ЗН, на термінальних стадіях [32, 33].

У результаті опосередкованого анкетування онкохворих та їх родичів (всього 505 респондентів), яке було проведене на території харківського регіону в 2015-2016 роках, з'ясовано, що 95 % опитаних висловлюють побажання щодо отримання додаткового лікування (наприклад, отримання ЛЗ за зниженими цінами або безкоштовно, вживання дієтичних добавок, масаж, акупресура тощо) [34].

На нашу думку, у ланцюзі «держава – регіональний КЗОЗ – пацієнт – провізор» має бути забезпечений доступ хворим, у яких виявлено ЗН, до життєво необхідних НАЛЗ у повному обсязі та постійно шляхом прийняття законів і нормативно-правових актів з боку керівництва держави, шляхом вчасного виписування пільгових рецептів з боку лікарів, відпуску ЛЗ

Таблиця 1

Розподіл ліцензіатів на провадження діяльності з обігу лікарських засобів різних класифікаційно-правових груп для онкохворих на регіональному рівні

№	Район	Ліцензія на оптову, роздрібну торгівлю лікарськими засобами, %	Ліцензія на обіг наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, %
1.	Балаклійський	2.67	5.56
2.	Барвінківський	1.04	5.55
3.	Близнюківський	0.67	5.55
4.	Богодухівський	0.96	5.55
5.	Борівський	0.37	0
6.	Валківський	1.04	0
7.	Великобурлуцький	0.81	5.55
8.	Вовчанський	1.48	0
9.	Дворічанський	0.3	0
10.	Дергачівський	2.82	0
11.	Зачепилівський	0.37	5.55
12.	Зміївський	3.11	5.55
13.	Золочівський	1.04	0
14.	Ізюмський	2.89	5.55
15.	Кегичівський	0.52	5.55
16.	Коломацький	0.22	0
17.	Красноградський	2.22	0
18.	Краснокутський	0.96	5.55
19.	Куп'янський	3.11	5.55
20.	Лозівський	3.48	5.55
21.	Нововодолазький	1.04	5.55
22.	Первомайський	1.7	5.55
23.	Печенізький	0.22	0
24.	Сахновщинський	0.81	5.55
25.	Харківський	4.74	5.55
26.	Чугуївський	2.81	5.55
27.	Шевченківський	0.66	5.55
	Всього	100.00	100.00

*джерело: власна розробка

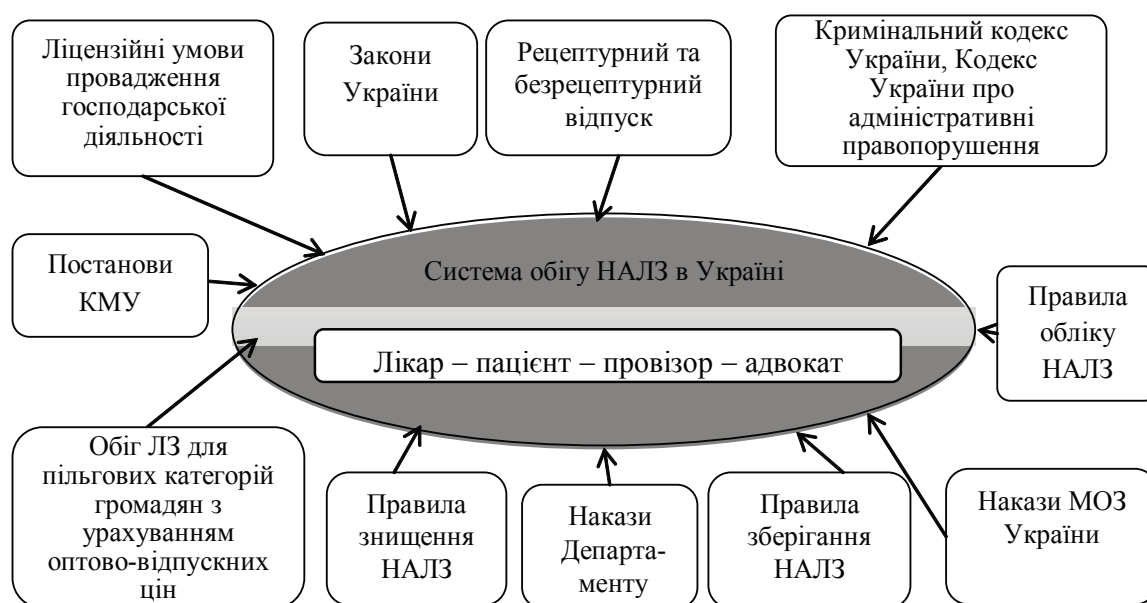
з боку провізорів. Для своєчасного, ефективного, дієвого, безперервного надання медико-фармацевтичної допомоги онкохворим в Україні необхідно оптимізувати організаційно-правову роботу за такими напрямками:

- удосконалення взаємозв'язку в ланцюзі правовідносин «лікар – онкохворий – провізор» для більш ефективної взаємодії лікаря і провізора при виписуванні пільгових рецептів і попередження ситуацій, коли ціна в аптечному закладі перевищує оптово-роздрібну ціну, зареєстровану у МОЗ України

і хворий вимушений іти до лікаря за рецептом на інший медикамент;

- виготовлення життєво необхідних ЛЗ на вітчизняних фармацевтичних фірмах та заводах (для зменшення вартості кінцевого продукту (ЛЗ)) за умови використання субстанції власного виробництва або придбаної у іноземного виробника;
- внутрішньоаптечне виготовлення необхідних ЛЗ за рецептами лікарів для хворого з урахуванням особливостей його організму та можливої взаємодії компонентів;

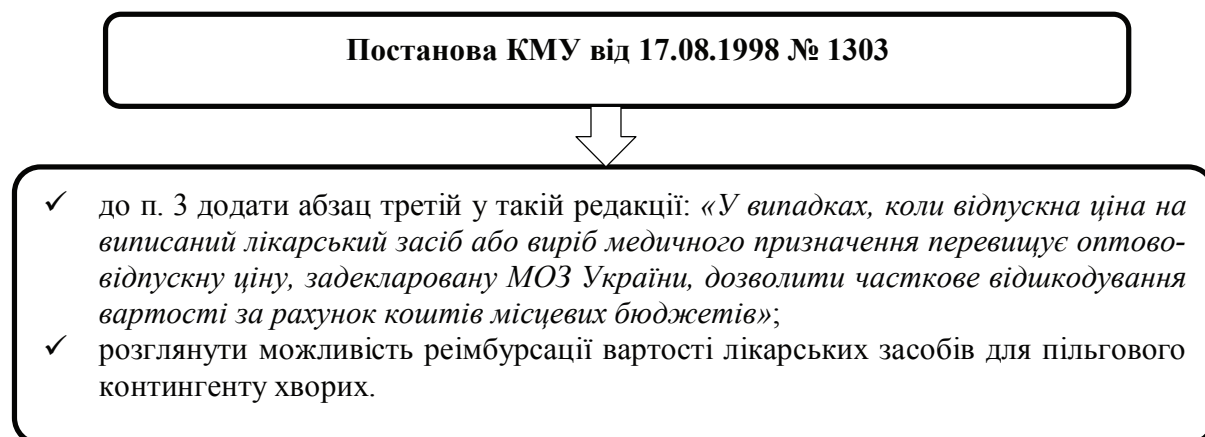
Рисунок 5



Організаційно-правова система обігу наркотичних анальгетичних лікарських засобів відповідно до вимог законодавчих та нормативно-правових актів України

*джерело: власна розробка

Рисунок 6



Нормотворчі ініціативи з підвищення рівня доступності НАЛЗ для онкохворих

*джерело: власна розробка

Таблиця 2

Робочі групи та комісії Департаменту, члени яких проводять консультативно-роз'яснювальну роботу з населенням харківського регіону

Ч.ч.	Дата та номер наказу	Назва та суть наказу
1.	№ 593 від 22.10.2014	Про створення на базі відділу фармації Департаменту «гарячої лінії» звернень громадян для роз'яснення прав громадян на доступність-життєво необхідних ЛЗ усіх нормативно-правових (рецептурні, безрецептурні) та класифікаційно-правових груп (наркотичні, одурманюючі, сильнодіючі, психотропні, ідкі, вибухові, легкозаймисті, прекурсори) та з питань завищення цін на ЛЗ.
2.	№ 607 від 29.10.2014	Про утворення Науково-методичної ради з питань фармації при Департаменті.
3.	№ 153 від 13.03.2015	Про оновлення на базі відділу фармації Департаменту «гарячої лінії» звернень громадян для роз'яснення і поновлення прав людини і громадянина та пацієнта на доступність життєво необхідних лікарських засобів усіх НППГ (рецептурні, безрецептурні) та КППГ (наркотичні, одурманюючі, сильнодіючі, отруйні, психотропні, ідкі, вибухові, легкозаймисті, прекурсори тощо) та з питань завищення цін на ЛЗ.
4.	№ 157 від 13.03.2015	Про створення постійно діючої комісії Департаменту з питання методичної фармацевтичної допомоги пільговим категоріям громадян та роз'яснення пацієнтам щодо пільгового забезпечення ЛЗ.
5.	№ 285 від 08.05.2015	Про створення робочої групи щодо організації та проведення міждисциплінарної та міжгалузевої XII науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Слобожанські читання. Фармацевтичне і медичне право України: інновації, якість, безпека і перспективи розвитку фармацевтичного (провізорського) самоврядування».
6.	№ 390 від 14.07.2015	Про створення робочої групи з питання доцільності запровадження предметно-кількісного обліку у закладах охорони здоров'я кодеїновмісних препаратів для всебічного розгляду цього питання.
7.	№ 474 від 08.09.2015	Про створення робочої групи з питання надання методичної допомоги щодо організації виконання пілотного проекту з цукрового діабету в межах роз'яснення прав громадян на доступ до життєво необхідних препаратів інсуліну на «гарячій лінії» Департаменту.
8.	№ 46 від 02.02.2016	Про створення робочої групи з питання виконання заходів щодо проведення інформування медичних працівників з питань забезпечення пацієнтів у медичних цілях підконтрольними ЛЗ, зокрема опіоїдними аналгетиками, які віднесені до класифікаційно-правової групи «наркотичні засоби та психотропні речовини».
9.	№ 50 від 05.02.2016	Про оновлення на базі Відділу фармації «гарячої лінії» звернень громадян для роз'яснення і поновлення прав людини і громадянина та пацієнта на доступ до життєво необхідних ЛЗ всіх НППГ (рецептурні, безрецептурні) та КППГ (наркотичні, одурманюючі, сильнодіючі, отруйні, психотропні, ідкі, вибухові, легкозаймисті, прекурсори тощо) та з питань завищення цін на ЛЗ.
10.	№ 135 від 22.03.2016	Про створення комісії Департаменту з питання погодження річного фінансового плану комунальних підприємств – аптек, що є у спільній власності територіальних громад сіл, селищ, міст області.
11.	№ 173 від 06.04.2016	Про створення робочої групи з питань збору інформації про обсяги реалізації (відпуску) та залишки, обсяги використаних закладами охорони здоров'я регіону в цілому і Центрами екстреної медичної допомоги та медицини катастроф ЛЗ, що містять наркотичні засоби та психотропні речовини, за II півріччя 2015 р. та за 2015 р.
12.	№ 185 від 12.04.2016	Про створення комісії Департаменту для проведення перевірки службової діяльності співробітників комунального підприємства «Золочівська ЦРЛ» за період 2013-2015 рр.
13.	№ 239 від 18.05.2016	Про створення робочої групи щодо організації та проведення XIII міждисциплінарної і міжгалузевої науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Слобожанські читання. Фармацевтичне і медичне право України: інновації, якість, безпека, доступність і перспективи розвитку судової фармації і страхової медицини».
14.	№ 301 від 10.06.2016	Про створення робочої групи Департаменту з питання погодження відповідальних осіб за якість ЛЗ у закладах охорони здоров'я.

- дозволити провізору проводити зі згоди пацієнта заміну ЛЗ на інший за умови, що новий ЛЗ матиме такий самий активний фармацевтичний інгредієнт та дозування, але меншу вартість;
- адвокатам і прокурорам — підвищити рівень захисту прав пацієнтів у процесі лікування та отримання медико-фармацевтичної допомоги [35-37].

Необхідно зазначити, що на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру створено кабінет протибольової терапії, у якому спеціалісти надають медико-фармацевтичну допомогу, підбирають індивідуальну протибольову фармакотерапію пацієнтам з гострими та хронічними болями онкологічного та неонкологічного (болі різного генезу) походження [38]. Додатково на базі кабінету проводяться навчання лікарів різних спеціальностей та консультації з впровадження до фармакотерапії сучасних систем знеболення.

Разом з тим на виконання Законів України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про лікарські засоби», постанови КМУ «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів», наказу МОЗ України № 360 від 19.07.2005 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробі медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» здійснюються заходи з удосконалення правовідносин у ланцюзі «лікар — пацієнт — провізор — адвокат» з метою покращення доступності НАЛЗ для хворих (Рис. 5).

Нормотворчі ініціативи

Нами висувуються пропозиції щодо необхідності внесення змін та доповнень до постанови КМУ від 17.10.2008 № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробі медичного призначення», а саме: виключити з тексту з п. 1.1 та п. 1.2 слова «крім наркотичних, психотропних лікарських засобів, прекурсорів та медичних газів». На нашу думку, це дасть змогу підвищити рівень доступності необхідних НАЛЗ для онкохворих (які віднесені до пільгових категорій населення) [39].

Також, на нашу думку, необхідно внести редакційні зміни до п. 3 постанови КМУ від 17.08.1998 № 1303 (Рис. 6).

З метою підвищення рівня доступності для онкохворих необхідної фармакотерапії Де-

партаментом створені робочі групи та комісії, основним завданням яких є консультативна допомога громадянам та роз'яснювальна робота щодо їх прав на фармацевтичне забезпечення (Табл. 2).

Запропоновані зміни можуть покращити ситуацію з доступністю життєво необхідних ЛЗ різних КПП та НПП для хворих, у яких виявлено ЗН, що склалася на фармацевтичному ринку України.

Висновки

1. Вивчено статистичні дані щодо захворюваності та летальності від ЗН в Україні та світі.
2. Проаналізовано законодавчу та нормативно-правову базу, що є основою доступності НАЛЗ для хворих, у яких виявлено ЗН, в Україні.
3. Досліджено рівень доступності НАЛЗ для хворих, у яких виявлено ЗН, з позиції судової фармації.
4. Проаналізовано випадки із судово-фармацевтичної практики — порушення доступності НАЛЗ під час фармакотерапії хворих, у яких виявлено ЗН, у харківському регіоні.
5. Наведено основні заходи Департаменту для підвищення доступності медикаментів для хворих, у яких виявлено ЗН, та інші розлади здоров'я.
6. Запропоновані редакційні зміни до чинного законодавства України, які допоможуть підвищити рівень доступності ЛЗ різних КФГ, КПП та НПП для населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Health Observatory Data Repository [Electronic resource] // WHO. — 2015. — Access: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A864?lang=en>.
2. Губський Ю.І. Проблема болю в паліативній медицині: соціальний виклик та молекулярна фармакологія / Ю.І. Губський // Фармакологія та лікарська токсикологія. — № 6 (36). — 2013. — С. 85-90.
3. Прес-служба МОЗ України. 4 лютого — Всесвітній день боротьби з онкологічними захворюваннями [Електронний ресурс] / МОЗ України. — 2015. — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/pre_20150204_a.html.
4. Губський Ю.І. Інституціональні питання стану та перспектив надання паліативної медичної допомоги в Україні: соціальні, медико-правові та клініко-фармацевтичні аспекти / Ю.І. Губський // Реабілітація та паліативна медицина. — 2015. — № 1 (1). — С. 20-26.
5. Гудзенко О.П. Наукові основи лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: автореф. дис. ... доктора фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О.П. Гудзенко. — Харків, 2004. — 38 с.
6. Дослідження стану надання фармацевтичної допомоги хворим за державними цільовими програмами «Туберкульоз», «СНІД», «Онкологія» та «Дитяча онкологія» / А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, Ю.В. Корж // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — № 3 (5). — 2009. — С. 65-71.
7. Исследование фармацевтического обеспечения населения в Украине и странах Европейского союза / А.А. Кот-

- вицкая, В.П. Ходаковская, А.А. Суриков // *Modern problems and prospects of Clinical Medicine, Healthcare and Pharmacy development [Monograph]*. — Opole: Publishing House WSZiA. — 2014. — С. 154-162.
8. Нормативно-правова база та застосування наркотичних (опіоїдних) анагетиків в паліативній та хоспісній медицині в Україні: стан та проблеми / Ю.І Губський, М.К. Хобзей, А.В. Царенко, О.М. Бабійчук // *Фармацевтичний журнал*. — 2011. — № 1. — С. 3-9.
9. Основні проблеми організаційно-управлінської діяльності персоналу аптекних закладів / В.М. Толочко, А.В. Кайдалова, Т.О. Артюх // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 120-124.
10. Пестун І.В. Визначення ефективності управління аптекними підприємствами з використанням інтегральної шкали оцінювання / І.В. Пестун, З.М. Мнушко // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. — 2011. — № 5. — С. 29-35.
11. Пономаренко М.С. Про необхідність регулювання обігу лікарських засобів та організації фармацевтичного самоврядування на принципах медичного та фармацевтичного права // Слобожанські читання. Фармацевтичне і медичне право України: інновації, безпека і перспективи розвитку фармацевтичного (провізорського) самоврядування: матеріали XII наук.-практ. конф. за уч. міжнар. спеціалістів (19-20 листопада 2015 р., м. Харків) / За ред. В.В. Шаповалова, В.В. Шаповалова (доц.), В.О. Шаповалової, О.В. Рогожнікової. — Харків, 2015. — С. 155-156.
12. Сосін І.К. Наркологія: Національний підручник / За ред. проф. І.К. Сосіна, доц. Ю.Ф. Чуєва. — Харків: Колегіум, 2014. — 1500 с.
13. Трахтенберг И.М. Медицинская реформа: гласность на базе широкого общественного обсуждения и принципах медицинского и фармацевтического права // Слобожанські читання. Фармацевтичне і медичне право України: інновації, безпека і перспективи розвитку фармацевтичного (провізорського) самоврядування: матеріали XII наук.-практ. конф. за уч. міжнар. спеціалістів (19-20 листопада 2015 р., м. Харків) / За ред. В.В. Шаповалова, В.В. Шаповалова (доц.), В.О. Шаповалової, О.В. Рогожнікової. — Харків, 2015. — С. 152-154.
14. Скасування пільгової ставки ПДВ призведе до стрімкого подорожчання ліків [Електронний ресурс] / Західна інформаційна компанія. — 2016. — Режим доступу: http://zik.ua/news/2016/02/19/skasuvannya_pilgovoiv_stavky_pdv_pryzvede_do_strimkogo_podorozhchannya_livik__674115.
15. Opinion: Stock-market crash of 2016: The countdown begins [Electronic resource] // *MarketWatch*. — 2016. — Access: <http://www.marketwatch.com/story/stock-market-crash-of-2016-the-countdown-begins-2015-02-25>.
16. Скринінгові програми в онкології / [Ю.Б. Яценко, О.О. Ошивалова, М.В. Шевченко та ін.] // *Український медичний часопис*. — 2015. — № 3 (107). — С. 29-31.
17. Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» // *Офіційний вісник України*. — 1996. — № 22. — С. 86.
18. Закон України від 23.12.2009 № 1794-VI «Про затвердження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» // *Відомості Верховної Ради України*. — 2010. — № 11. — Ст. 110.
19. Наказ МОЗ України від 19.07.2005 № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» // *Офіційний вісник України*. — 2005. — № 29. — С. 452.
20. Наказ МОЗ України від 01.08.2000 № 188 «Про затвердження таблиць невеликих, великих та особливо великих розмірів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, які знаходяться у незаконному обігу» // *Офіційний вісник України*. — 2000. — № 34. — С. 162.
21. Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я» // *Відомості Верховної Ради України*. — 1993. — № 4. — Ст. 19.
22. Постанова КМУ від 6.05.2000 № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // *Офіційний вісник України*. — 2000. — № 19 — С. 91.
23. Наказ МОЗ України від 20.10.2014 № 735 «Про затвердження Розподілу лікарських засобів, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2014 рік за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру», за напрямом централізованої закупівлі медикаментів та дрібного лабораторного інвентарю для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій» [Електронний ресурс] / МОЗ України. — 2015. — Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141020_0735.html.
24. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2013-2014 рр. — Харків, 2015. — С. 359.
25. Изучение доступности наркотических анальгетиков в рамках формулярной системы России и Украины с позиции фармацевтического права / В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, О.В. Терехова // *Фармація*. — 2015. — № 5. — С. 15-20.
26. Создать психологическую службу для людей с онкозаболеваниями сегодня предложил Леонид Печатников [Электронный ресурс] // *Эхо Москвы*. — 2015. — Режим доступа: <http://echo.msk.ru/news/1548602-echo.html>.
27. Фармацевтичне право. Навчальний посібник до аудиторної та позааудиторної роботи з фармацевтичного законодавства за спеціальністю «Фармація» / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мл.). — Харків, 2008. — 144 с.
28. Наказ МОЗ України від 18.08.2014 № 574 «Про затвердження Положення про реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення, порядок внесення до нього змін та форм декларації зміни оптово-відпускної ціни на лікарський засіб та виріб медичного призначення» // *Офіційний вісник України*. — 2014. — № 75, Т. 3. — С. 2363.
29. Постанова КМУ від 05.09.1996 № 1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» // *Офіційний вісник України*. — 2013. — № 91. — С. 351.
30. Постанова КМУ від 17.08.1998 № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» // *Офіційний вісник України*. — 1998. — № 33. — С. 61.
31. Вивчення системи обігу екстемпоральних лікарських засобів в Україні на засадах фармацевтичного права / В.О. Шаповалова, Ю.В. Васіна, В.В. Шаповалов, К.І. Ковальова // *Фармацевтичний журнал*. — 2016. — № 1. — С. 77-85.
32. Медицинское и фармацевтическое право: сравнительный анализ клинико-фармакологических групп лекарственных средств, используемых в психиатрии и наркологии, в рамках формулярной системы России и Украины / [В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, О.А. Рыщенко и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Медицина и фармация)*. — 2014. — № 4 (175), Вып. 25. — С. 213-219.
33. Устінов О. II Національний конгрес з паліативної допомоги: привносити життя у кожний день / О. Устінов //

Український медичний часопис. — 2015. — № 5 (109). — С. 16-17.

34. Пациенты с онкологическими заболеваниями выражают заинтересованность в получении дополнительных видов лечения [Электронный ресурс] / Univadis. — 2015. — Режим доступа: <http://www.univadis.ru/medical-news/53/Pacienty-s-onkologicheskimi-zabolevaniyami-vyrazhayut-zainteresovanost-v-poluchenii-dopolnitelnyh-vidov-lecheniya-#?>

35. Авторське право 61616, Україна. Брошура «Організаційно-правові особливості медичної рецептури щодо обігу лікарських засобів для пільгового контингенту пацієнтів» / В.В. Шаповалов (мол.), В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, О.В. Рогожнікова (Україна). — № 62119; заявл. 13.07.15; опубл. 11.09.15.

36. Судебная фармация в государственной концепции противодействия наркотизации населения Украины и России для повышения доступности наркотических анальгетиков [Электронный ресурс] / В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова, О.В. Терехова // Научный результат. — 2015. — Т. 1, №1 (3). — С. 30-50. — (Серия: Медицина и фармация). — Режим доступа: <http://rr.bsu.edu.ru/images/issue3/medicine/medicine.pdf>.

37. Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичні дослідження обігу особливо небезпечних наркотичних засобів у світлі національної безпеки: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / В.В. Шаповалов. — Харків, 2009. — 24 с.

38. В Запорожье создается кабинет противоболевой терапии [Электронный ресурс] / Всеукраїнський онкологічний портал Onkoportal.net. — 2015. — Режим доступа: <http://onkoportal.net/stati/v-zaporogee-sozdaetsya-kabinet-protivobolevoi-terapii.html>.

39. Постанова КМУ від 17.10.2008 № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення» // Офіційний вісник України. — 2008. — № 84. — С. 69.

УДК 615.212:657.447]:616 — 006.6:[342.951:615]

Резюме

Шаповалов В.В. (мл.), Куликова О.В.,

Шаповалов В.В., Шаповалова В.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации

Изучение доступности наркотических анальгетических лекарственных средств для больных онкологическими заболеваниями в Украине с позиции судебной фармации

Приведены статистические данные о распространении злокачественных новообразований в мире и Украине. Проанализированы основные законодательные и нормативно-правовые акты, регулирующие оборот анальгетических лекарственных средств и состояние доступности таких средств для больных, у которых обнаружили злокачественные новообразования. На примерах из судебно-фармацевтической практики рассмотрены наиболее распространенные нарушения прав больных, у которых обнаружили злокачественные новообразования, на доступность обезболивающих лекарственных средств. Проанализировано количество аптечных учреждений Харьковской области, которые ведут деятельность по розничной торговле лекарственными средствами и имеют лицензию на оборот наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров. Установлено, что препятствиями в процессе фармацевтического обеспечения онкобольных могут быть высокая стоимость медикамента, отсутствие аптечных учреждений в отдаленных районах области. Предложено внесение редакционных изменений в действующее законодательство Украины с целью повышения доступ-

ности жизненно необходимых лекарственных средств путем предоставления возможности частичного возмещения стоимости медикаментов за счет пациентов.

Ключевые слова: судебная фармация, злокачественные новообразования, доступность, наркотические анальгетические лекарственные средства, оборот, организация фармацевтического дела.

UDC 615.212:657.447]:616 — 006.6:[342.951:615]

Summary

Shapovalov V.V. (Jr.), Kulykova O.V.,

Shapovalov V.V., Shapovalova V.O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Department of Healthcare of Kharkiv Regional State Administration

Studying availability of narcotic analgesic drugs for patients have found malignancies in Ukraine from position of forensic pharmacy

The article presents statistics on the prevalence of malignancies in the world and in Ukraine. Established that the number of cancer patients is growing. Determined that the topic issue is provision of patients have found malignancies with analgesic pharmacotherapy. Analyzed basic legislative and regulatory acts of Ukraine regulating the circulation of analgesic drugs and the availability of state funds for patients have found malignancies. Reviewed the size of spending from the state budget of Ukraine for the purchase of medicines for cancer in 2014. Noted that during the years 2012 — 2014 in the Kharkiv region was registered a decrease in the incidence of malignancies. By the examples of forensic and pharmaceutical practice considered the most widespread violations of patients have found malignancies rights concerning the availability of narcotic analgesic drugs. Analyzed the number of pharmacies in the Kharkiv region, which provide drugs and those which are licensed to narcotic drugs, psychotropic substances and precursors. The result found insufficient quantity of pharmacies have the right to release narcotic analgesic medicines to the population. Found that barriers in the pharmaceutical provision cancer may be the high cost of medication, the lack of pharmacies in remote areas of the region. Proposed editorial changes to the current legislation of Ukraine in order to improve accessibility to essential cancer drugs by enabling partial reimbursement of medicines by local budgets.

Keywords: forensic pharmacy, malignancies, availability, narcotic analgesic drugs, circulation, organization of pharmacy.

Шаповалов Валентин Валерійович. Доцент кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. К.фарм.н. (2009). Доктор філософії (2010). Доцент.

Куликова Оксана В'ячеславівна. Головний спеціаліст відділу фармації Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації.

Шаповалов Валерій Володимирович. Начальник відділу фармації Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Д.фарм.н. (2002). Професор.

Шаповалова Вікторія Олексіївна. Завідувачка кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. Д.фарм.н. (1996). Професор.

До відома авторів журналу «Фармаком»

Для публікації на сторінках нашого журналу автори мають дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial. Загальний обсяг статті не має перевищувати 15 сторінок (без урахування резюме).
3. Робота подається українською мовою (для авторів, що проживають за межами України, можливо російською) у 2 примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) слід зазначити на першій сторінці, далі навести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами (резюме англійською мовою надається обсягом не менше 1 сторінки формату А4)) та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті мають бути прикладені супровідний лист та експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури подається у порядку використання джерел у статті.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дробі, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на електронному носії (компакт диск, флеш-диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії – у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що вбудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:
 - ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
 - графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно-білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
 - на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
 - фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів — TIFF, BMP;
 - криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
 - структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані у спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
 - різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації у публікаціях відповідальність несуть автори.