

показниками виявили сполуки № 2, 4, 5 та 6. Сполука 2 має залишок фенілсульфонільної групи в положенні 5, та 3-гідроксипропільної групи в положенні 1. Сполука 4 містить в положенні 5 сульфоніламідну групу із залишком сульфолану, та метильну групу в положенні 1. Сполука 5 містить в положенні 4 бензилтіогрупу, в положенні 5 – трифенілфосфонієву групу. Сполука 6 містить в положенні 4 бутилтіогрупу, в положенні 5 – трифенілфосфонієву групу.

Меншу біологічну активність виявила сполука №3, яка має в положенні 5 залишок сульфоніламідної групи із 2-(трифлуорометил)фенільним замісником, та метильну групу в положенні 1, а також сполука №1, яка має залишок фенілсульфонільної групи в положенні 5 та 2,3-дигідроксипропільну групу в положенні 1.

Запропоновано практичне використання найбільш біологічно активних похідних піримідину, сполук № 2, 4, 5 та 6, застосованих у концентрації  $10^{-7}M$ , як нових ефективних регуляторів росту рослин сої (*Glycine max* L.) сорту Валюта.

1. Hildebrand D.F., Phillips G.C., Collins G.B. Soybean [*Glycine max* (L.) Merr.] Textbook of field crops *Biotechnology in Agriculture and Forestry* 2015. P. 283-308.

2. Plant Physiology: Praktikum. / O.V. Voytshovska et al. Lutsk, Teren, 2010. 420 p.

3. Lichtenthaler H. Chlorophylls and Carotenoids: Pigments of Photosynthetic Biomembranes *Methods Enzymol.* 1987. Vol. 148, P.331 – 382.

4. Lichtenthaler H.K., Buschmann C. Chlorophylls and Carotenoids: Measurement and Characterization by UV-VIS Spectroscopy Current Protocols in Food Analytical Chemistry (CPFA) : John Wiley and Sons, New York, 2001. F4.3.1-F4.3.8.

5. Su Y.H., Liu Y.B., Zhang X.S. Auxin–Cytokinin Interaction Regulates Meristem Development. *Molecular Plant.* 2011. Vol.4, N. 4, P. 616–625;

6. Schaller G.E., Bishopp A., Kieber J. J. The Yin-Yang of Hormones: Cytokinin and Auxin Interactions in Plant Development. *The Plant Cell*, 2015, Vol. 27: 44–63.

## ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ АНАЛІЗУ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Шляніна А. В., Гаєвська О. В.

Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж, [shlianina.alla@pharm.zt.ua](mailto:shlianina.alla@pharm.zt.ua)

**Актуальність проблеми.** Питання контролю якості та стандартизації лікарських засобів (ЛЗ) підсилюють свою актуальність у зв'язку із загальним збільшенням числа зареєстрованих лікарських засобів різних виробників та наявністю серед них фальсифікованих.

**Мета дослідження.** Проаналізувати використання хроматографічних методів у фармацевтичному аналізі.

**Методи дослідження.** Аналітичні методи фармацевтичного аналізу, системний, структурний, узагальнення.

**Вступ.** Останнім часом проблема фальсифікації ЛЗ набула світових масштабів. Об'єм світового нелегального фармацевтичного ринку експерти ВООЗ оцінили у 30 млрд доларів. Глобалізація обігу фальсифікованих ЛЗ, що є потенційно небезпечними для здоров'я людини, вимагає впровадження ефективних методів контролю якості ЛЗ [5, 8]. Великою потенційною загрозою від використання фальсифікованих ЛЗ є також втрата довіри населення до лікування та системи охорони здоров'я в цілому [7].

Метою будь-якого аналітичного вимірювання є отримання послідовних, надійних, відтворюваних і точних результатів. Одним із ефективних методів для досліджень лікарських препаратів та контролю якості на підприємствах по виробництву готових лікарських форм є хроматографічні методи аналізу, які володіють найбільшим спектром можливостей [4].

**Результати досліджень.** Виробничий контроль здійснюється відповідно до фармакопейних статей та включає вхідний контроль сировини й контроль готової продукції. На обох етапах визначається вміст діючої речовини. Контроль готової продукції передбачає моніторинг летких, напівлетких та нелетких органічних домішок (розчинники, компоненти, що вимиваються з полімерної упаковки) за допомогою газового хроматографу з дозатором рівновесного пару з полуменево-іонізаційним, або мас-селективним детектором. У фармацевтичному аналізі застосовуються переважно висхідна та низхідна паперова хроматографія, газо-адсорбційна, газорідинна хроматографія, вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

Іонообмінну хроматографію застосовують для кількісного визначення лікарських речовин – солей хлоридної, сульфатної, цитратної та інших кислот. При цьому хроматографію поєднують з титриметричним аналізом. Для кількісного визначення сумішей амінопохідних або алкалоїдів у екстрактах чи настоянках застосовують катіоніти в  $Zn^{2+}$ -формі [2].

У біофармації хроматографічні методи застосовуються для отримання характеристик активних молекул: встановлення розміру білків, пептидів, глікопротеїнів, олігонуклеотидів, ідентифікації та кількісного аналізу. Аналіз здійснюється з використанням ВЕРХ зі спектрофотометричними та флуориметричними детекторами. Для вивчення лікарського метаболізму та фармакокінетики як низькомолекулярних, так і високомолекулярних сполук, використовують рідинну хроматографію та хромато-мас-спектрометрію.

Рослинні лікарські засоби можуть бути дуже складними, містити велике число хімічних компонентів і мати безліч природних варіацій. Хроматографічні методи допомагають встановити будову, ідентифікувати активні компоненти. Для аналізу вітамінів у різних біологічних, рослинних об'єктах і вітамінних комплексах пропонуються в основному селективні та високочутливі хроматографічні методи, засновані на попередньому розділенні компонентів аналізованого об'єкту [8]. Розроблено методику кількісної оцінки суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид методом ВЕРХ [1].

Незважаючи на те, що фармакопейні методики вважають валідованими та надійними, більшість із методик ТШХ потребують критичної оцінки – теоретичної й практичної (верифікації/апробації) та подальшої оптимізації. Так, наявні методики ТШХ лікарської рослинної сировини мають низку недоліків, що зумовлені застосовуваною стаціонарною фазою і ручним проведенням аналізу: недостатнє розділення речовин, невідтворюваність аналізу, неможливість одночасного отримання інформації щодо кількісного вмісту компонентів, неможливість точного документування і зберігання результатів аналізу відповідності до GLP [9, с.78].

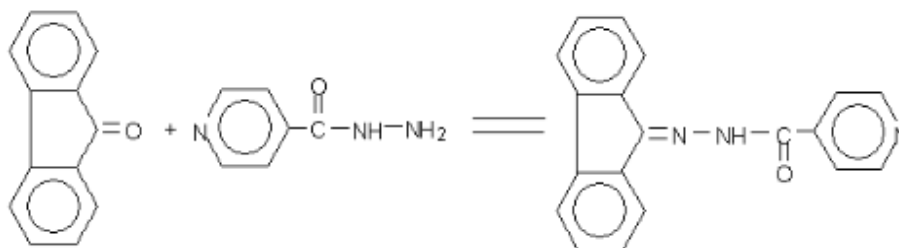
Методи газової хроматографії (ГХ) доповнюють можливості вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Так, методом газової хроматографії можна розділяти й аналізувати термічно стійкі та леткі речовини з температурою кипіння до 400°C. Нелеткі та полярні сполуки аналізують методом ВЕРХ. Деякі органічні сполуки з невеликою леткістю та полярністю, можна аналізувати як методом ГХ, так і ВЕРХ [6].

ВЕРХ застосовується також для моніторингу концентрації лікарських речовин у крові пацієнта та при оцінці біоеквівалентності, для аналізу біомаркерів (амінокислоти, індоли, нуклеозиди, цукор, стероїди, гормони, вітаміни, ліпіди, ферменти, білки, нуклеїнові кислоти) та метаболітів при медичному обстеженні й діагностиці захворювань. Активно застосовується ВЕРХ у виробництві антибіотиків, для визначення їх тотожності, аналізу в них сторонніх домішок, вмісту діючої речовини.

Тонкошарова хроматографія (ТШХ) є простим, швидким, недорогим та надзвичайно універсальним методом, одним із найпоширеніших аналітичних скринінгових методів, який застосовується при проведенні контролю якості ЛЗ шляхом розділення. Вона може бути використана для ідентифікації речовин та встановлення їх чистоти. Недоліком цього методу є руйнування зразка, що потребує попередньої підготовки проби ЛЗ. Ідентифікація за допомогою ТШХ може відбуватись із застосуванням стандартних речовин, що

досліджуються та без них. У першому випадку на одній і тій самій пластинці паралельно хроматографують досліджувану пробу і стандартні зразки речовин-«свідків» з концентраціями, які відповідають номінальним концентраціям досліджуваних у пробі речовин [2].

ТШХ і ГХ використовують для перевірки якості противірусних препаратів (Флуренізид, Аміксин). Флуренізид є синтетичною субстанцією зі специфічною протитуберкульозною та антихламідійною активністю. Технологія синтезу флуренізиду:



Можливими домішками флуренізиду можуть бути продукти його синтезу – флуоренон-9 та ізоніазид. У молекулі ізоніазиду наявна гідразинова група, що виявляє відновні властивості та 4-піридинкарбонова кислота, яка вказує на перебіг окисно-відновних реакції за участі ізоніазиду внаслідок чого утворюється токсична домішка – гідразин:



У зв'язку з тим, що флуренізид, флуоренон-9 та ізоніазид поглинаються в УФ-області спектру, для хроматографування використовують пластинки Silicagel 60 F254 зі скляною підкладкою та флуоресцентною добавкою. Детектування плям проводиться в УФ світлі при довжині хвилі 254 нм. Для детектування плями гідразину використовують 1% розчин п-диметилбензальдегіду в 95% спирті. Поріг чутливості досліджуваних речовин, що становить: для флуренізиду – 0.5 мкг, для флуоренону-9 – 0.1 мкг, для ізоніазиду – 0.15 мкг, для гідразину – 0.02 мкг. За наявності плям, що відповідають величинам  $R_f$  плям домішок, встановлюють їх вміст в субстанції.

Для виявлення органічних домішок в Аміксині використовують метод адсорбційної хроматографії в тонкому шарі силікагелю при детектуванні плям парами йоду або розчином йоду в гексані, опроміненні УФ-світлом із застосуванням відповідних світлофільтрів [3].

Особливостями хроматографічних методів ідентифікації є те, що речовини під час розділення переважно не змінюють своїх хімічних властивостей, що є дуже важливим для подальших біохімічних досліджень. А також ці методи придатні для розділення сполук із різним агрегатним станом та можуть бути використані для фракціонування сумішей речовин, які близькі за біохімічним складом, властивостями та будовою.

**Висновок.** Застосування хроматографічних методів аналізу дає низку переваг у порівнянні з іншими методами, адже жоден аналітичний метод не може конкурувати з хроматографічними методами за ефективністю розділення складних багатокомпонентних систем, а також за універсальністю та широтою застосування для контролю виробництва ЛЗ: аналіз вихідної сировини, аналіз продуктів на всіх технологічних стадіях, аналіз контролю шкідливих речовин у виробничих приміщеннях та їх викид в атмосферу, аналіз чистоти обладнання, контроль якості готових ЛЗ [3]. Актуальною є розробка, вдосконалення й оптимізація хроматографічних методів аналізу ЛЗ у відповідності з європейськими нормами, що забезпечить дотримання належних стандартів фармацевтичних послуг в Україні.

1. Антонова Н. П., Шефер Е. П., Семенова Н. Е., Калинин А. М., Прохвятилова С.С., Моргунов И.М. Применение метода ВЭЖХ для экспертизы и стандартизации лекарственного растительного сырья «Боярышника цветки». *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019. Т. 9 №3. С.177-183.
2. Берест Г. Г. Якість, стандартизація та сертифікація ліків: навч. посіб. / Г. Г. Берест, Д. Ю. Скорина. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 84 с.
3. Georgievski V. P. Хроматографічні методи у створенні та контролі лікарських засобів в Україні. *Поверхня*, 2014, №6 (21), С. 326-421. URL:
4. Григор'єва М. В., Данилова В. М., Комісаренко С. В. Броунівський рух, електрофорез, хроматографія та макромолекулярна хімія: як все це об'єднує нобелівських лауреатів першої половини ХХ ст. – Т. Сведберга, А. Тізелюса, Р. Сінга і Г. Штаудінгера *Ukr.Biochem.J.* 2019. Т. 91, №5, С. 70-79.
5. Eiben H. S. Використання інноваційних технологій запобігання фальсифікації лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*, 2020. № 3. С. 46–52.
6. Лисенко О. М., Ковальчук Т. В., Зайцев В. М. Основи газової хроматографії : навч. посіб. – Київ: Київ нац. ун-т ім. Т. Шевченка, 2013. 166 с.
7. Немченко А. С. Аналіз стану та проблем боротьби з розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів / А. С. Немченко, С. О. Лебедь // *Соціальна фармація в охороні здоров'я*, 2020. Т. 6, № 3. С. 34-40. DOI : 10.24959/sphhcj.20.190
8. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. №123/96. *Відомості Верховної Ради України*, 1996, № 4, Ст. 13-16.
9. Хохлова К. О. Науково-методологічний підхід до стандартизації лікарської рослинної сировини і лікарських рослинних засобів зі застосуванням методу високоефективної тонкошарової хроматографії. *Фармакогностичні, фітохімічні дослідження*, 2021. Т.76, №4. С. 76-89.