

16. State Pharmacopoeia of Ukraine (2009). 1st ed. Kharkiv: Ukrainian scientific pharmacopoeial center of medicines quality, 280.

17. Kalushka, O., Marchyshyn, S. (2009). Polysaccharide complex of aerial and subterranean organs of cough grass (AGROPYRON REPENS (L.)). J. Pharm. Rev., 3, 22–24.

Дата надходження рукопису 21.09.2015

**Марчишин Світлана Михайлівна**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: svitlanafarm@ukr.net

**Демиряк Ольга Лютославівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

**Дахим Ірина Степанівна**, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: iradakhym@gmail.com

**Бердей Тетяна Степанівна**, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: tanya.berdey@gmail.com

**Козир Галина Романівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра управління та економіка фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52004

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

## ЙОДОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФАДРОКСИЛУ ЗА РЕАКЦІЄЮ З КАЛІЙ ГІДРОГЕНКАРОАТОМ

© Ю. Ю. Сердюкова, С. Г. Леонова

**Мета:** розробка простої методики оксидиметричного визначення  $\beta$ -лактамного антибіотика цефадроксилу у субстанції та у капсулах, котрі засновані на реакції кількісного окиснення цефадроксилу калій гідрогенпероксомоносульфатом в кислому середовищі до відповідного S-оксиду з наступним визначенням залишку окисника йодометричним методом.

**Матеріали та методи.** Як окисник використовували потрійну калійну сіль кислоти Каро,  $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$  (комерційна назва «Оксон<sup>®</sup>» виробництва DuPont).

**Результати дослідження.** За результатами вивчення кінетики реакції методом йодометричного титрування окисника встановлено, що окисно-відновна взаємодія між цефадроксилом та калій гідрогенпероксомоносульфатом відбувається кількісно та стехіометрично: на 1 моль цефадроксилу витрачається 1 моль калій гідрогенпероксомоносульфату. Кількісне окиснення атома сульфору з утворенням відповідного сульфоксиду цефалоспорину завершувалось за час, котрий не перевищував 1 хв. Вміст основної речовини у субстанції цефадроксилу становив 97,76 % RSD=1,33 % ( $\delta=1,31$  %), 1,00 мл. стандартного 0,0200 моль/л. розчину натрій тіосульфату відповідає 0,003634 г. натрій цефадроксилу ( $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ), якого у субстанції має бути 95–102 %, у перерахунку на безводну речовину. У лікарському препараті капсулах «Цефадроксил» по 500 мг. – 100,06 %, RSD=0,96 % ( $\delta=1,01$  %), якого в препараті має бути 92,5–107,5 %, у перерахунку на безводну речовину. Нижня межа визначуваних концентрацій,  $C_H=0,05$  мг/мл. Перевагами запропонованого способу виконання аналізу є можливість здійснення аналітичного визначення цефадроксилу за біологічно активною частиною молекули, а саме за аліциклічним та тіометильним сульфуром, задовільна відтворюваність та правильність результатів.

**Висновки.** Одержані валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, що свідчить про можливість її впровадження в практику аналізу контрольно-аналітичних лабораторій, або використання під час здійснення поетапного контролю процесу виготовлення лікарських засобів чи контролю якості відмивки обладнання

**Ключові слова:** цефадроксил, йодометричне титрування, калій гідрогенпероксомоносульфат,  $\beta$ -лактамний антибіотик, кількісне визначення, сульфоксид

**Aim.** Simple methods of oxidimetric determination of  $\beta$ -lactam antibiotic cefadroxil in pure powder and in capsules, that are based on S-oxidation reactions by potassium hydrogenperoxomonosulphate acid in weak acid medium to S-oxide with following iodometric quantitative determination of the oxydator reagent excess were developed.

**Materials and methods.** A triple potassium salt of caroate acid,  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (commercial «Oxone<sup>®</sup>» DuPont, production) was used as oxidizing agent.

**Results.** By the results of reaction kinetics using iodometric titration it was determined that redox reaction between cefadroxil and potassium hydrogenperoxomonosulfate is quantified and a stoichiometric: 1 mol of cefadroxil is per 1 mol of potassium hydrogen. Quantitative oxidation of Sulfur atom was finished in the time that is less than 1 min. The mean recovery of the main substance in the cefadroxil pure substance was 97.76 %,  $\text{RSD}=1.33$  % ( $\delta=1.31$  %), 1 mL of the standard  $0.0200 \text{ mol L}^{-1}$  sodium tiosulphate solution corresponds to  $0.003634 \text{ g}$  of sodium cefadroxil ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ) which should be 95–102 % in the pure anhydrous substance. The mean recovery of medical preparation “Cefadroxil”, 500 mg is 100.06 %,  $\text{RSD}=0.96$  % ( $\delta=1.01$  %), which should be 92.5–107.5 %, in anhydrous preparation. The limit detection is  $C=0.05 \text{ mg mL}^{-1}$ . The advantages of the proposed procedure are the ability to assay cefadroxil by the biologically active part of the molecule (alicyclic and tiomethyl sulfur), good recovery and the accuracy of results.

**Conclusions.** The obtained validation data meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, which indicates the possibility of its introduction in the practice of analytical laboratories analysis, or application during the stepwise control process or manufacturing of drugs quality control during equipment washing

**Keywords:** cefadroxil, iodometric determination, potassium hedronperoxomonosulphate,  $\beta$ -lactam antibiotic, quantitative determination, sulfoxide

## 1. Вступ

Цефадроксил моногідрат (6R, 7R)-7-[(R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетамідо]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбонова кислота моногідрат є похідним 7-амінодезацето-ксицефалоспорової кислоти (7-АДЦК). Він належить до протимікробних засобів – напівсинтетичних цефалоспоринових  $\beta$ -лактамних антибіотиків широкого спектру дії I покоління. Механізм бактерицидної дії пов'язаний з порушенням синтезу компонентів мембрани клітин бактерій. До цефадроксилу чутливі: бета-гемолітичний стрептокок (*Streptococcus pyogenes*), пневмококи і стафілококи (коагулазопозитивні і коагулазонегативні, а також пеніциліназопродукуючі штами). Частково чутливі *Klebsiellae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Цефадроксил не активний відносно більшості штамів *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* і *Streptococcus faecalis*. Показаннями для застосування є інфекції, викликані чутливими до цефадроксилу мікроорганізмами, а саме: хронічний середній отит і синусит, фарингіт, тонзиліт, інфекції нижніх дихальних шляхів (гострий і хронічний бронхіт, пневмонія), інфекції сечових шляхів (ускладнені і неускладнені), інфекції шкіри і м'яких тканин, інфекції кісток і суглобів.

Його виробляють у вигляді капсул по 0,5 та порошку для приготування суспензії.

## 2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Препарати цефалоспоринового ряду у теперішній час знаходять широке застосування в медичній практиці. У працях, присвячених різним аспектам фармацевтичної хімії цефалоспоринів, переважають хроматографічні методи, на другому місці за використанням знаходиться метод спектрофотометрії. Також знаходять своє місце титриметричні методики, котрі є простими, надійними та швидкими у вико-

нанні. Крім того, уніфікація методик передбачає застосування в аналізі одного універсального реагента, а відтак загальної аналітичної реакції, які б дозволяли здійснювати визначення водночас цілої низки препаратів цефалоспоринового ряду.

До таких перспективних реагентів належить калій гідрогенпероксо-моносулфат. У зв'язку з цим проблема опрацювання нових високочутливих і надійних способів здійснення аналізу препаратів цефалоспоринового ряду йодометричним методом з використанням як аналітичного реагента калій гідрогенпероксо-моносулфату у вигляді комерційно доступної тривкої потрійної калійної солі  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$  убагацьється вельми актуальною.

## 3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

У літературі описано декілька методик визначення цефадроксилу у препаратах, а саме методами рідинної хроматографії [1, 2] капілярного електрофорезу [3, 4], полярографії [5], та хемілюмінесценції [6, 7]. Розроблено багато спектрофотометричних методик кількісного визначення цефадроксилу заснованих на реакціях з йодом [8], нітрузування та поступовому утворенні хелатних комплексів з металами [9], реакції з N, N-діетил-n-фенілендіаміну сульфату та Fe (III) після гідролізу [10], оксидації за допомогою Ce (IV) або Fe (III) у кислому середовищі [11].

## 4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми

Тому метою даного дослідження було опрацювання нової методики кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанції цефадроксилу та капсулах методом оксидиметрії з використанням як аналітичного реагента калій гідрогенпероксо-моносулфата ( $\text{KHSO}_5$ ).

Перевагами запропонованого способу виконання аналізу є можливість здійснення аналітичного визначення цефадроксилу за біологічно активною частиною молекули, а саме за аліциклічним та тіоме-

тильним сульфурями, задовільна відтворюваність та правильність результатів. Він не вимагає використання висококоштовних стандартних зразків, токсичних розчинників та особливого обладнання, як в методі ВЕРХ, простий та швидкий у виконанні.

**5. Формулювання цілей (задачи) статті**

Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі задачі:

1. Встановити мольні відношення (стехіометрію) між цефадроксидом та калій гідрогенпероксомоносульфатом під час окисно-відновної взаємодії у водних розчинах в кислому середовищі.

2. Опрацювати методики кількісного визначення цефадроксиду у субстанції та лікарському препараті методом оберненого йодометричного титрування залишку окисника з контрольним дослідом з використанням як аналітичного реагента калій гідрогенпероксомоносульфату.

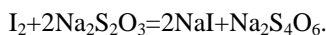
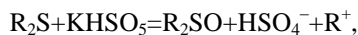
3. Здійснити розрахунок валідаційних характеристик аналітичної методики кількісного визначення цефадроксиду за такими характеристиками, як межа виявлення, межа кількісного виявлення, правильність і збіжність.

**6. Вклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів**

**6. 1. Матеріали та методи**

Як окисник використовували потрійну калійну сіль кислоти Каро,  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (комерційна назва «Оксон<sup>®</sup>» виробництва DuPont). Активніючою речовиною її є калій гідрогенпероксомоносульфат,  $\text{KHSO}_5$ . Вибір реагента обумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, порівняно високою окисаційною здатністю ( $E^0=1,81 \text{ В}$ ), а також достатньою стійкістю під час зберігання та застосування.

Запропонований метод пероксокислотометрії ґрунтується на реакції окиснення цефадроксиду надлишком  $\text{KHSO}_5$  з кількісним утворенням відповідного S-оксиду у кислому середовищі; непрореагований залишок  $\text{KHSO}_5$  визначали методом йодометричного титрування:



*Методи вимірювання та реактиви*

1. Розчин калій гідрогенпероксомоносульфату, 0,02 моль/л. Наважку близько 0,615 г препарату  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , розчиняли у 50 мл дистильованої води в мірній колбі на 100 мл. Об'єм розчину доводили водою до позначки при 20 °С. Вміст  $\text{KHSO}_5$  у виготовленому розчині визначали методом йодометричного титрування [3].

2. Розчин натрій тіосульфату, 0,02 моль/л. Виготовляли розчин натрій тіосульфату 0,1 моль/л із фіксаналу стандарт-титра. За допомогою піпетки відбирали 20 мл одержаного розчину, переносили у

мірну колбу на 100 мл та доводили об'єм розчину дистильованою водою до позначки при 20 °С.

3. Розчин калій йодиду 5 %. Наважку 5,0 г калій йодиду розчиняли у 50 мл дистильованої води в мірній колбі на 100 мл та доводили водою до позначки при температурі 20 °С.

4. Розчин сульфатної кислоти 0,1 моль/л. Розчин сульфатної кислоти готували з фіксаналу стандарт-титру у мірній колбі на 500 мл.

**6. 2. Методика вивчення кінетики реакції S-оксидзації**

За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл 0,02 моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 10,0 мл 0,01 моль/л розчину цефадроксиду, вмикали секундомір, доводили об'єм колби дистильованою водою до позначки і ретельно перемішували. Через певні проміжки часу, які відраховували секундоміром, за допомогою піпетки відбирали 10 мл одержаної суміші і переносили у конічну колбу для титрування, підкислювали 1 мл 0,1 моль/л розчином сульфатної кислоти, додавали 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод відтитровували 0,02 моль/л титрованим розчином натрій тіосульфату в присутності крохмалю. Як титрант використовували виготовлений із фіксаналу стандарт-титра 0,02 моль/л розчин натрій тіосульфату.

Для дослідження використовували порошок субстанції цефадроксиду, яка відповідала вимогам ДФУ (вміст основної речовини 99,06 %;  $w_{\text{H}_2\text{O}} = 6,23 \%$ ), та препарат цефадроксил, капсули по 500 мг № 12, виробництва Дженом Біотек ПБТ. ЛТД (Індія), серійний номер ССС 901.

Об'єм титранта вимірювали за допомогою мікробюретки на 10 мл з точністю  $\pm 0,01 \text{ мл}$ .

**6. 3. Методика кількісного визначення цефадроксиду у субстанції**

Близько 0,35 г. (точна наважка) субстанції препарату з відомим вмістом вологи ( $w$ , %) розчиняли у 70 мл. дистильованої води і доводили об'єм до 100,00 мл. Відбирали 10,00 мл, переносили в мірну колбу, додавали 10,00 мл 0,02 моль/л розчину  $\text{KHSO}_5$ , доводили об'єм дистильованою водою до 100,00 мл, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Потім відбирали 10,00 мл. розчину, поміщали в конічну колбу для титрування, додавали 1 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти і 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод одразу відтитровували 0,02 моль/л розчином натрій тіосульфату ( $V$ , мл).

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності цефадроксиду з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину  $\text{KHSO}_5$  ( $V_0$ , мл).

Вміст цефадроксиду у субстанції  $X$ , у %, розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{2 \cdot m_n \cdot (100 - w) \cdot 10 \cdot 10} \cdot 100 \%,$$

де  $V_0$  – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

$V$  – об’єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

$T$  – маса цефадроксилу, яка відповідає 1,00 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

100 – об’єм мірної колби, мл;

10 – об’єм аликвоти (мірної піпетки) розчину, мл;

$m_n$  – маса наважки лікарської форми, г;

$w$  – вміст вологи в субстанції, %;

1,00 мл. стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,003634 г натрій цефазоліну ( $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ), якого у субстанції має бути 95–102 %, у перерахунку на безводну речовину.

**6. 4. Методика кількісного визначення цефадроксилу у капсулах по 500 мг**

Близько 0,35 г (точна наважка) вмістимого капсул з відомим вмістом вологи розчиняли в 70 мл дистильованої води і довели об’єм до 100,00 мл. Далі виконували аналіз аналогічно як під час визначення вмісту основної речовини у субстанції цефадроксилу.

Вміст цефадроксилу у препараті ( $X$ ), мг розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot \bar{m} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{2 \cdot m_n \cdot (100 - w) \cdot 10 \cdot 10}$$

де  $V_0$  – об’єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

$V$  – об’єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування у робочому досліді, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

$T$  – маса цефадроксилу, яка відповідає 1,00 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

100 та 10 – об’єми мірної колби та аликвоти розчину, взятого для аналізу відповідно, мл;

$m_n$  – маса наважки лікарської форми, г;

$\bar{m}$  – середня маса вмістимого флакону, г

$w$  – вміст вологи у субстанції, %;

1000 – перерахунок у мг;

1,00 мл. стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,003634 г цефадроксилу ( $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ), якого в препараті має бути 92,5–107,5 %, у перерахунку на безводну речовину.

**6. 5. Результати досліджень та їх обговорення**

Встановлено, що окисно-відновна взаємодія між цефадроксилем та калій гідрогенпероксомоносульфатом відбувається кількісно та стехіометрично: на 1 моль препарату витрачається 1 моль  $KHSO_5$ .

Методом йодометричного титрування встановлено, що окиснення атома сульфору завершувалось за час, котрий не перевищував 1 хв.

Хімізм реакції S-окиснення цефадроксилу калій гідрогенпероксомоно-сульфатом представлений на рис. 1.

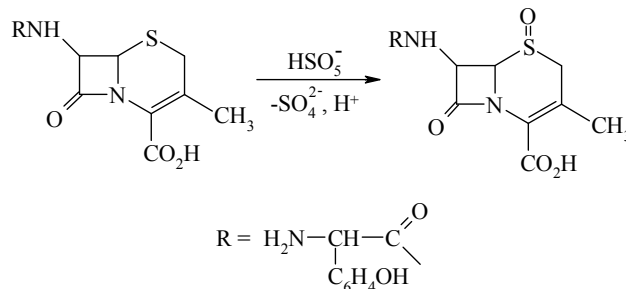


Рис. 1. Схема реакції S-окисації цефадроксилу калій гідроген-пероксомоносульфатом

Результати кількісного визначення цефадроксилу у субстанції та препараті наведені у табл. 1 та 2. Вони свідчать, що опрацьовані методики дозволяють кількісно визначати вміст основної речовини цефадроксилу у субстанції та капсулах по 500 мг:  $RSD \leq 1,33 \%$ , правильність становить 0,06...–1,31 %.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанції натрій цефадроксилу (n=5; P=0,95)

Узято, г	Знайдено		Метрологічні характеристики
	%		
Натрій цефадроксилу, субстанція			
99,06 %*	97,56		$\bar{x} = 97,76$
	97,56		$S = 1,30$
	98,55		$S_{\bar{x}} = 0,37$
	98,55		$\Delta \bar{x} = 1,033$
	96,56		$RSD = 1,33 \%$
			$\varepsilon = 1,06 \%$
		$\delta = 1,31 \%$	

Примітка: \* – вміст основної речовини встановлено за фармакопейною методикою Великобританії

Таблиця 2

Результати кількісного визначення цефадроксилу у капсулах по 500 мг (n=5; P=0,95)

Узято, г	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г	%	
Цефазолін порошок для ін'єкцій			
0,5000*			$\bar{x} = 0,5003(100,06 \%)$
	0,5024	100,48	$S = 4,7796$
	0,5078	101,56	$S_x = 2,138$
	0,4971	99,42	$\Delta\bar{x} = 5,94$
	0,4971	99,42	$RSD = 0,96 \%$
	0,4971	99,42	$\varepsilon = 1,13 \%$
			$\delta = 1,01 \% (0,06 \%)$

Примітка: \* – вміст основної речовини встановлено за фармакопейною методикою Великої Британії

Нижня межа визначуваних концентрацій цефадроксилу,  $C_n$  0,05 мг/мл.

**7. Висновки**

Як аналітичний реагент на цефадроксил запропонований калій гідрогенпероксомоносульфат.

Опрацьовані методики оксидиметричного визначення вміст основної речовини у субстанції цефадроксил та капсулах «Цефадроксил» по 500 мг, які ґрунтуються на кількісному окисненні цефадроксилу гідрогенпероксомоносульфатом у кислому середовищі до відповідного S-оксиду з подальшим визначенням непрореагованого залишку окисника методом йодометричного титрування ( $RSD \leq 1,33 \%$ ,  $\delta = 0,06 \dots - 1,31 \%$ ). Нижня межа визначення  $C_n$  цефадроксилу становить 0,05 мг/мл.

**Література**

1. Metwally, F. H. Flow-injection spectrophotometric determination of certain cephalosporins based on the formation of dyes [Text] / F. H. Metwally, A. A. Alwarthan, S. A. Al-Tamimi // *Il Farmaco*. – 2001. – Vol. 56, Issue 8. – P. 601–607. doi: 10.1016/s0014-827x(01)01100-4

2. Mrestani, Y. Determination of cephalosporins in urine and bile by capillary zone electrophoresis [Text] / Y. Mrestani, R. H. Neubert, A. Härtl, J. Wohlrab // *Analytica Chimica Acta*. – 1997. – Vol. 349, Issue 1-3. – P. 207–213. doi: 10.1016/s0003-2670(97)00279-1

3. Emaldi, P. Validation of a capillary electrophoresis method for the determination of cephradine and its related impurities [Text] / P. Emaldi, S. Fapanni, A. Baldini // *Journal of Chromatography A*. – 1995. – Vol. 711, Issue 2. – P. 339–346. doi: 10.1016/0021-9673(95)00520-w

4. Sastry, C. S. P. New spectrophotometric method for the determination of some drugs with iodine and wool fast blue BL [Text] / C. S. P. Sastry, S. G. Rao, P. Y. Naidu, K. R. Srinivas // *Talanta*. – 1998. – Vol. 45, Issue 6. – P. 1227–1234. doi: 10.1016/s0039-9140(97)00237-3

5. McAteer, J. A. Liquid-chromatographic determination of five orally active cephalosporins--cefexime, cefaclor, cefadroxil, cephalixin, and cephradine--in human serum [Text] / J. A. McAteer, M. F. Hiltke, B. M. Silber, R. D. Faulkner // *Clinical Chemistry*. – 1987. – Vol. 33, Issue 10. – P. 1788–1790.

6. Thongpoon, C. Flow injection chemiluminescence determination of cephalosporins in pharmaceutical preparations using tris (2,2',bipyridyl) ruthenium (II), potassium permanganate system [Text] / C. Thongpoon, B. Liawruangrath, S. Liawruangrath, R. A. Wheatley, A. Townshend // *Analytica*

*Chimica Acta*. – 2005. – Vol. 553, Issue 1-2. – P. 123–133. doi: 10.1016/j.aca.2005.07.056

7. Samanidou, V. F. Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic determination of four cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and body fluids [Text] / V. F. Samanidou, E. A. Hapeshi, I. N. Papadoyannis // *Journal of Chromatography B*. – 2003. – Vol. 788, Issue 1. – P. 147–158. doi: 10.1016/s1570-0232(02)01040-1

8. Sun, Y. Potassium permanganate-glyoxal chemiluminescence system for flow injection analysis of cephalosporin antibiotics: cefalexin, cefadroxil, and cefazolin sodium in pharmaceutical preparations [Text] / Y. Sun, Y. Tang, H. Yao, X. Zheng // *Talanta*. – 2004. – Vol. 64, Issue 1. – P. 156–159. doi: 10.1016/j.talanta.2004.02.012

9. Ivaska, A. Determination of some cephalosporins by differential pulse polarography and linear scan voltammetry [Text] / A. Ivaska, F. Nordstrom // *Analytica Chimica Acta*. – 1983. – Vol. 146. – P. 87–95. doi: 10.1016/s0003-2670(00)80595-4

10. Salem, H. Selective spectrophotometric determination of phenolic beta-lactam antibiotics [Text] / H. Salem, G. A. Saleh // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – Vol. 28, Issue 6. – P. 1205–1213. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00027-4

11. Salem, H. Selective spectrophotometric determination of phenolic  $\beta$ -lactam antibiotics in pure forms and in their pharmaceutical formulations [Text] / H. Salem // *Analytica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 515, Issue 2. – P. 333–341. doi: 10.1016/s0003-2670(04)00380-0

**References**

1. Metwally, F. H., Alwarthan, A. A., Al-Tamimi, S. A. (2001). Flow-injection spectrophotometric determination of certain cephalosporins based on the formation of dyes. *Il Farmaco*, 56 (8), 601–607. doi: 10.1016/s0014-827x(01)01100-4

2. Mrestani, Y., Neubert, R. H. H., Härtl, A., Wohlrab, J. (1997). Determination of cephalosporins in urine and bile by capillary zone electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 349 (1-3), 207–213. doi: 10.1016/s0003-2670(97)00279-1

3. Emaldi, P., Fapanni, S., Baldini, A. (1995). Validation of a capillary electrophoresis method for the determination of cephradine and its related impurities. *Journal of Chromatography A*, 711 (2), 339–346. doi: 10.1016/0021-9673(95)00520-w

4. Sastry, C. (1998). New spectrophotometric method for the determination of some drugs with iodine and wool fast blue BL. *Talanta*, 45 (6), 1227–1234. doi: 10.1016/s0039-9140(97)00237-3

5. McAteer, J. A., Hiltke, M. F., Silber, B. M., Faulkner, R. D. (1987). Liquid-chromatographic determination of five orally active cephalosporins – cefexime, cefaclor, cefadrox-

il, cephalixin, and cephradine--in human serum. *Clinical Chemistry*, 33 (10), 1788–1790.

6. Thongpoon, C., Liawruangrath, B., Liawruangrath, S., Wheatley, R. A., Townshend, A. (2005). Flow injection chemiluminescence determination of cephalosporins in pharmaceutical preparations using tris (2,2'-bipyridyl) ruthenium (II)-potassium permanganate system. *Analytica Chimica Acta*, 553 (1-2), 123–133. doi: 10.1016/j.aca.2005.07.056

7. Samanidou, V. F., Hapeshi, E. A., Papadoyannis, I. N. (2003). Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic determination of four cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and body fluids. *Journal of Chromatography B*, 788 (1), 147–158. doi: 10.1016/s1570-0232(02)01040-1

8. Sun, Y. (2004). Potassium permanganate-glyoxal chemiluminescence system for flow injection analysis of

cephalosporin antibiotics: cefalexin, cefadroxil, and cefazolin sodium in pharmaceutical preparations. *Talanta*, 64 (1), 156–159. doi: 10.1016/j.talanta.2004.02.012

9. Ivaska, A., Nordström, F. (1983). Determination of some cephalosporins by differential pulse polarography and linear scan voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, 146, 87–95. doi: 10.1016/s0003-2670(00)80595-4

10. Salem, H., Saleh, G. A. (2002). Selective spectrophotometric determination of phenolic  $\beta$ -lactam antibiotics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28 (6), 1205–1213. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00027-4

11. Salem, H. (2004). Selective spectrophotometric determination of phenolic  $\beta$ -lactam antibiotics in pure forms and in their pharmaceutical formulations. *Analytica Chimica Acta*, 515 (2), 333–341. doi: 10.1016/s0003-2670(04)00380-0

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук Колісник С. В.*

*Дата надходження рукопису 21.09.2015*

**Сердюкова (Лабужева) Юлія Юріївна**, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна  
E-mail: 88yuyu@mail.ru

**Леонова Світлана Григорівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна

УДК 615.1:339,13

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51989

## ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЗАХИСТУ ВИРОБІВ ВІД ПІДРОБОК НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ В УКРАЇНІ

© С. В. Степаненко

**Мета:** Згідно з даними ВООЗ, в останні роки виробники контрафактних лікарських засобів досягли такої «майстерності», що їх продукцію складно відрізнити від оригінальної навіть фахівцям охорони здоров'я, а застосування таких препаратів може бути небезпечним для здоров'я та життя.

Враховуючи, що фальсифікатори лікарських препаратів піддають небезпеці здоров'я людей, які, не отримуючи необхідного лікування, мають ризик втратити життя, захист лікарських засобів має важливе значення в боротьбі з підробками. Проблема фальсифікованих медикаментів є досить актуальною для України. Відомо, що на полицях вітчизняних аптек знаходиться більше 20 % підроблених лікарських препаратів. Особливо гострою стає проблема в періоді епідемій (наприклад, сезонних захворювань). Фальсифіковані ліки можуть являти собою пряму небезпеку здоров'ю та життю пацієнта, якщо до складу введені неякісні інгредієнти, або опосередковану для тих людей, які приймають пустушки, не отримуючи очікуваного ефекту.

**Методи:** З'ясування значення упаковок і етикеток для споживача, застосування термоіндикаторів для контролю умов транспортування та зберігання препаратів.

**Результати дослідження:** Найпоширенішим захистом від підробок є голограми, які передбачені оригінал-макетом упаковки, розробленим офіційним виробником. Що стосується спеціальних методів захисту, спеціалісти в майбутньому пропонують захистити упаковки мікронаклейками, радіомітками, спеціальними фарбами, тощо. Україна отримує додаткові напрямки в боротьбі з неякісними та фальсифікованими ліками у вигляді доступу до бази даних фармацевтичних інспекцій провідних країн світу, але і на сьогоднішній день у світі немає 100 % захисту від підробок.

**Висновки:** У статті розкрито значення етикеток та упаковок для споживача; наведено види підробок, що існують на фармацевтичному ринку; відображено результати дослідження технології захисту виробів від підробок та застосування голограм на упаковках фармацевтичної продукції; проведено порівняння фальсифікованого препарату «Но-шпа» з оригінальним; наведено статистику лікарських препаратів, що найчастіше піддаються фальсифікації; вивчено зарубіжні методи захисту лікарських препаратів; обґрунтовано застосування термоіндикаторів для контролю умов транспортування та зберігання препаратів

**Ключові слова:** перспективні напрямки, голографічні технології, захист препаратів, підробки, термоіндикатори, пакування