

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра медицинской химии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ПОДБОР МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРОХИНА В
МАТЕРИАЛАХ СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ДЕЛ»**

Выполнил: соискатель высшего образования
группы Фм18(5,0д)-и07
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Алюб ОУЖНИН

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры медицинской химии, к.фарм.н., доцент
Ирина СЫЧ

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры фармацевтической химии, к.фарм.н., доцент
Наталия БЕВЗ

АННОТАЦИЯ

Подобраны условия определения материалов судебных дел с подозрением на фальсификацию хлорохина методами романовской спектроскопии, жидкосной хроматографии и тонкослойной хроматографии. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, перечня использованных литературных источников, изложена на 45 страницах, включает 4 таблицы и 4 рисунка, 41 источник литературы.

Ключевые слова: хлорохин, фальсификация, жидкосная хроматография, тонкослойная хроматография, романовская спектроскопия.

ANNOTATION

The conditions for determining the materials of court cases with suspected falsification of chloroquine by the methods of Raman spectroscopy, liquid chromatography and thin layer chromatography are selected. The qualifying work consists of an introduction, a literature review, an experimental part, general conclusions, a list of used literary sources, presented on 45 pages, includes 4 tables and 4 figures, 41 sources of literature.

Key words: chloroquine, falsification, liquid chromatography, thin layer chromatography, Romanov spectroscopy.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ I. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, МЕТОДЫ АНАЛИЗА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХЛОРОХИНА (Обзор литературы).....	8
1.1. Методы получения хлорохина	8
1.2. Физико-химические свойства и методы определения хлорохина.....	10
1.2.1. Физико-химические свойства хлорохина	10
1.2.2. Методы идентификации хлорохина.....	11
1.2.3. Методы количественного определения.....	12
1.3. Производные хинолонов: фармакологические свойства	13
1.3.1. Фармакологические свойства хлорохина.....	17
1.3.2. Фармакокинетика.....	17
1.3.3. Показания к применению активного вещества хлорохина.....	18
1.3.4. Противопоказания к применению.....	19
1.3.5. Побочное действие.....	19
1.3.6. Лекарственное взаимодействие.....	21
Выводы к разделу I.....	22
РАЗДЕЛ II. ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ХЛОРОХИНА.....	23
2.1. Фальсификация препаратов хлорохина.....	23
2.2. Выявление фальсифицированных таблеток хлорохина.....	29
Выводы к разделу II.....	35

РАЗДЕЛ III. МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРОХИНА В МАТЕРИАЛАХ СУДЕБНЫХ ДЕЛ.....	36
3.1. Метод рамановской спектроскопии.....	36
3.2. Метод жидкостной хроматографии.....	40
3.3. Определение хлорохина методом тонкослойной хроматографии.....	42
Выводы к разделу III.....	44
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	45
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	46
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	51

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. До двух миллиардов человек во всем мире не имеют доступа к необходимым лекарствам, вакцинам, медицинским приборам, включая диагностику *in vitro*, и другим продуктам здравоохранения, что создает вакуум, который слишком часто заполняется некачественной и фальсифицированной продукцией. Эта проблема растет по мере усложнения глобальных цепочек поставок, то есть продукция, произведенная в одной стране, может быть упакована во второй стране и распространена через границу, чтобы быть проданной потребителям в третьей. Рост электронной коммерции также способствует этой тенденции, облегчая приобретение лекарств через Интернет, часто из неавторизованных источников.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила эту проблему как одну из неотложных задач здравоохранения на ближайшее десятилетие, учитывая, что более чем каждое десятое лекарство в странах с низким и средним уровнем дохода, по оценкам, является некачественным или фальсифицированным. Ни одна страна не остается в стороне от этой проблемы, и ВОЗ получает сообщения о некачественных или фальсифицированных медицинских препаратах, вакцинах и диагностике *in vitro* из всех регионов мира. Фальсифицироваться могут как непатентованные, так и инновационные лекарства, начиная от дорогостоящих препаратов для лечения рака и заканчивая очень дешевыми средствами для снятия боли.

Противомалярийные препараты, такие как хлорохин, входят в число наиболее зарегистрированных некачественных и фальсифицированных медицинских препаратов (9,5% всех противомалярийных препаратов) в странах Африки, Азии и даже Европы. Среди лекарств, подвергшихся подделке, были препараты хлорохина, которые распространялись по всему миру, в том числе в Буркина-Фасо, Камеруне, Демократической Республике Конго, Франции и Нигере.

Цель исследования. Целью работы стали подбор оптимальных методик определения хлорохина в материалах судебных дел, в соответствии с требованиями, что выдвигаются международным законодательством к представленным в суде доказательствам.

Задачи исследования. Для решения поставленной цели необходимо было рассмотреть следующие задачи:

- фармакологические свойства хлорохина: показания к применению, фармакодинамика, фармакокинетика препаратов бромазепама;
- механизм действия и метаболизм препаратов хлорохина, что может быть причиной токсического эффекта;
- физические и химические свойства хлорохина;
- современные методы анализа хлорохина в субстанции и готовых лекарственных средств, применяемых в фармацевтическом и токсикологическом анализе;
- предложить условия хроматографического определения хлорохина в лекарственных средствах и прочих материалах судебных дел, изъятых в подозрении на отравление, фальсификацию и/или применению не по назначению;
- провести статистическую обработку полученных результатов и сравнить валидационные характеристики рассмотренных методик рамановской спектроскопии и жидкостной хроматографии;
- сделать вывод о возможности использования предложенных методик для анализа материалов судебных дел хлорохина.

Объект исследования: отчеты ученых всего мира: валидации методик определения хлорохина в лекарственных средствах методами рамановской спектроскопии, тонкослойной хроматографии и жидкостной хроматографии.

Предмет исследования. Подобрать оптимальные методики определения хлорохина в лекарственных средствах и прочих материалах судебных дел, изъятых в подозрении на отравление, фальсификацию и/или применению не по назначению. Провести сравнение методик жидкостной

хроматографии и тонкослойной хроматографии по валидационным параметрам и сделать вывод о возможности их внедрения в судебно-аналитическую практику.

Методы исследования. Сбор и свод данных отчетов по методам анализа хлорохина, подходящих для задач судебно-фармацевтического анализа, математические расчеты и статистическая обработка полученных результатов.

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты работы были представлены на XXIX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (19-21 апреля 2023 года, НФаУ, г. Харьков). Результаты конференции отражены в тезисах:

Oujnin, A. Falsification of chloroquine antimalarials: realities and methods of detection / A. Oujnin, O. V. Bevz, A. I. Fedosov // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXIX міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. – Харків : НФаУ, 2023. – С. 118-119.

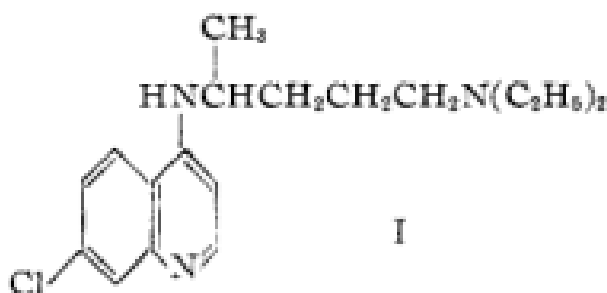
Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, перечня использованных литературных источников, изложена на 45 страницах, включает 4 таблицы и 4 рисунка, 41 источник литературы.

РАЗДЕЛ I
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, МЕТОДЫ АНАЛИЗА И
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХЛОРОХИНА
(Обзор литературы)

1.1. Методы получения хлорохина

Хлорохин — лекарственный препарат из группы производных 4-аминохинолина.

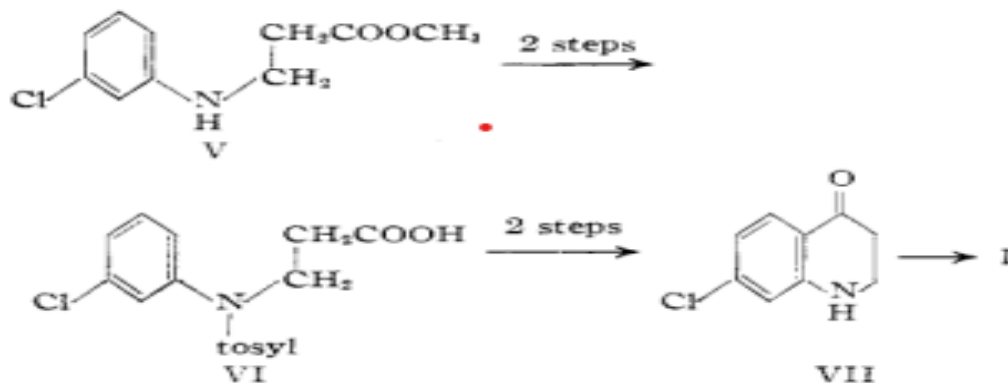
Хлорохин является важным противомаларийным препаратом, который производится в больших количествах с помощью процесса Суррея и Хаммера, состоящего из следующих стадий: конденсация м-хлоранилина с этилоксалоацетатом с получением (II), пиролизический цикл.



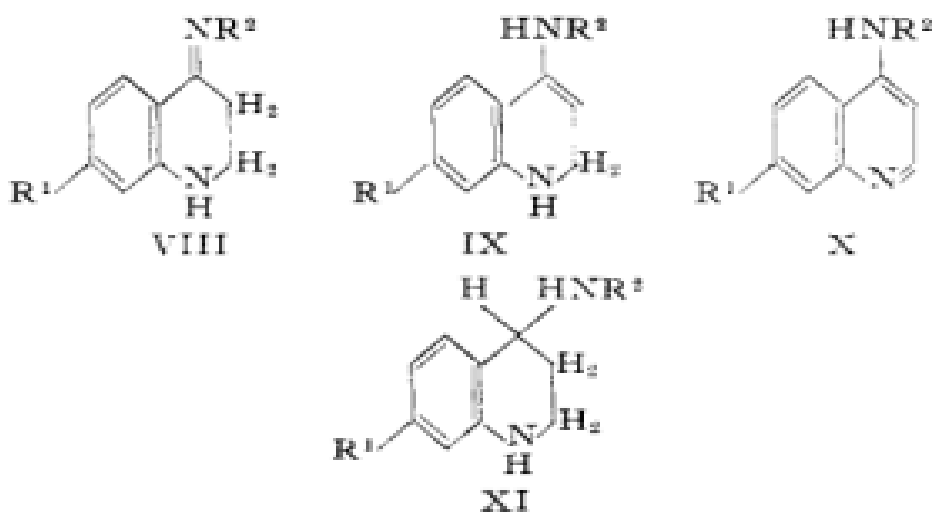
клизирование (до III), омыление, термическое декарбоксилирование и взаимодействие с оксихлоридом фосфора с получением 4,7-дихлорхинолина (IV), который, наконец, конденсируют с 4-диэтиламино-1-метилбутиламином. Выходы в этом превосходном синтезе оставляют желать лучшего, за исключением стадии циклизации II III, на которой кольцо частично замыкается в орто-положении к группе хлора, давая смесь, содержащую около 50% нежелательного 5-хлоризомера. .

Ввиду более специфической направленности при циклизации кислоты VI (полученной тозилацией аддукта V м-хлоранилина и метилакрилата с последующим гидролизом эфира) с получением исключительно желаемого 7-хлоризомера (формула VII, тозил вместо H) с выходом более 80%, мы сочли

желательным исследовать возможность превращения 4-кето-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (VII) в хлорохин (I) в надежде на улучшение синтеза. Описание такого исследования приводится здесь.



Схема, использованная Элдерфилдом, Крейсой, Данном и Хамфрисом для получения плазмохина. Попытки улучшить ранее сообщаемый выход амина 43% путем дегидратации оксима VIII ($R^1 = H$, ROH) не увенчались успехом. Когда к 4-кето-1,2,3,4-тетрагидрохинолину был применен метод Хорнинга и Хорнинга для превращения циклогексонов в анилины, т.е. нагревание азина с палладием на угле, неочищенный 4-аминохинолин, X (R^1RH), был получен с выходом 85%. Этот продукт, однако, было трудно очистить, и материал хорошего качества был получен только с выходом 56%. Сопоставимые результаты были получены в ряду, содержащем 6-метоксигруппу.



Хлорохин представляет собой синтетический антималярийный препарат, оптимальный путь синтеза которого представлено на рисунке 1.1.:

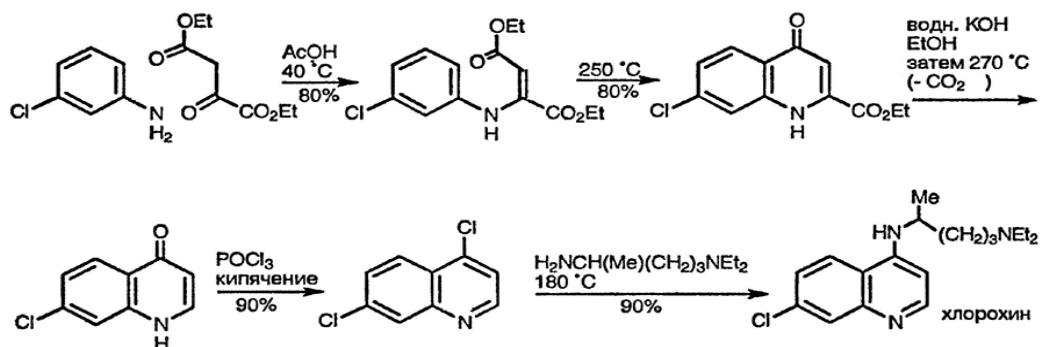


Рисунок 1.1. Оптимальный путь синтеза хлорохина

1.2. Физико-химические свойства и методы определения хлорохина

1.2.1. Физико-химические свойства хлорохина

Хлорохин

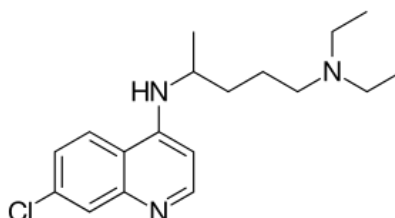


Рисунок 1.2. Химическая структура хлорохина

Брутто-формула: $C_{18}H_{26}ClN_3$

Химическое название: (N4-(7-хлоро-4-квинолинил-N1,N1-диэтил-1,4-пентандиамин

Молекулярная масса: 319,872 г/моль

Хлорохин — это белый, или бело-кремовый кристаллический мелкий порошок, обладает горьким вкусом. Хорошо растворяется в воде, малорастворим в спиртах.

1.2.2. Методы идентификации хлорохина

Малярия является наиболее распространенным паразитарным заболеванием человека. Подсчитано, что 3 миллиарда человек в мире живут под риском заражения этим заболеванием. Хлорохин является препаратом выбора для лечения случаев неосложненной малярии. Исследования принудительной деградации важны для понимания потенциальных продуктов деградации лекарственного средства и для разработки метода индикации стабильности. Таким образом, активный фармацевтический ингредиент хлорохин, таблетки хлорохина и плацебо были подвергнуты подробному исследованию принудительной деградации с использованием нескольких стрессовых агентов. Результаты были использованы при разработке метода определения стабильности с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Метод прошел валидацию, продемонстрировав селективность, прецизионность, достоверность, надежность и линейность в диапазоне концентраций хлорохина 30–360 мкг/мл. Активный фармацевтический ингредиент и таблетки хлорохина были подвержены щелочному гидролизу с помощью NaOH 1 моль/л и окислению с помощью H₂O₂ 3,0%. В окислительном тесте образовались два продукта разложения. Кинетику деградации хлорохина при щелочном гидролизе определяли как для активного фармацевтического ингредиента, так и для таблеток.

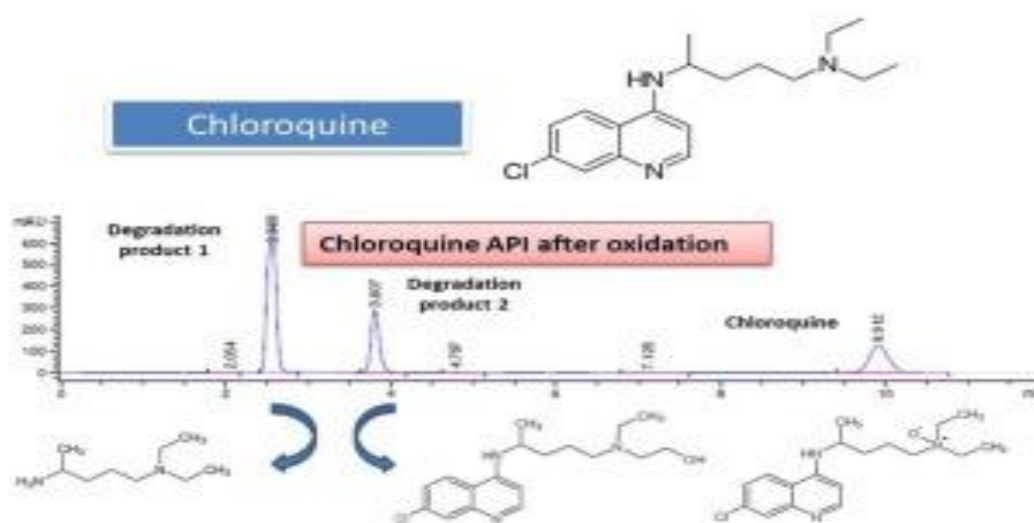


Рисунок 1.1. Хроматограмма определения хлорохина и его продуктов деградации

Хлорохин в субстанции определяют по температуре плавления, а в готовом лекарственном средстве возможно по температуре плавления его пикрата.

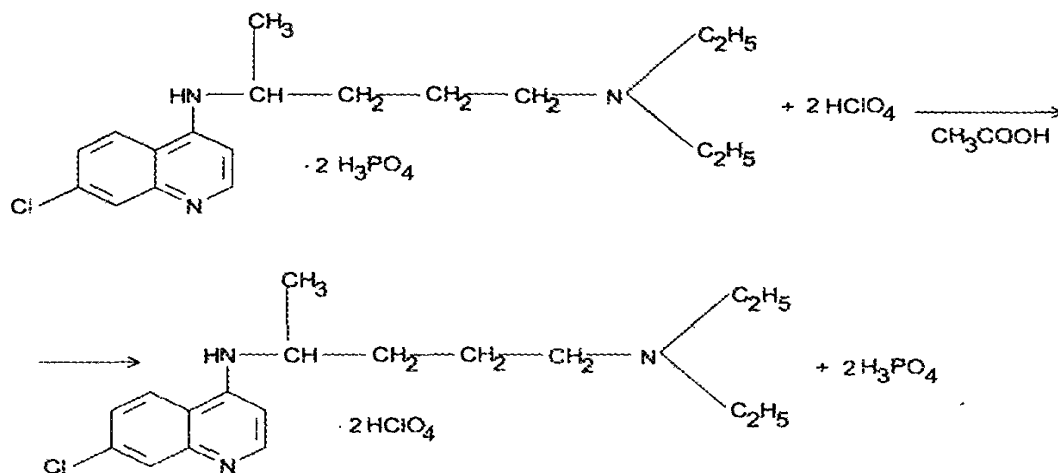
Спектр хлорохина в УФ-области должен иметь максимумы оптической плотности при 257, 329 и 343 нм

1.2.3. Методы количественного определения

Определение хлорохина в субстанции проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциметрически (ОФС «Потенциметрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски в зеленую. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,79 мг хлорохина фосфата $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

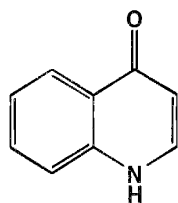


s=1

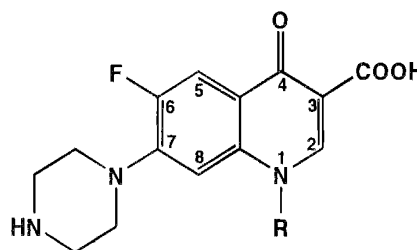
Хранят хлорхина фосфат и гидроксихлорхина сульфат по списку Б в хорошо укупоренной таре оранжевого стекла, предохраняющей от действия света.

1.3. Производные хиолонов: фармакологические свойства

Высокая антибактериальная активность прооизводных 8 – оксихинолина побудила ученых к проведению исследований в ряду хиолона-4. Среди них были найдены соединения с широким спектром антибактериального действия. Особенно активными оказались фторхинолоны – кислоты, содержащие в положении 7 хиолонового ядра свободный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6- атом фтора:



хиолон-4



фторхинолоны

Создание в 80-х гг. XX в. фторхинолонов - высокоэффективных синтетических антибактериальных средств, равных по своей активности современным антибиотикам, явилось крупным достижением. Равным ему можно считать создание сульфаниламидов. Фторхинолоны обладают особым механизмом действия, они ингибируют содержащийся в бактериальных клетках фермент (ДНК - гираза) и эффективны в тех случаях, когда возбудители устойчивы к другим антибактериальным лекарственным веществам.

Производные хинолона -4 делят на четыре поколения. К I поколению относят нефторированные хинолоны: налидиксовую, оксолиновую и пипемидиновую кислоты. Они потеряли свое значение после создания имеющих значительные преимущества перед ними фторхинолонов (II) поколение: ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин - левовращающий изомер офлоксацина, так называемый «респираторный» хинолон, имеющий более высокую активность в отношении пневмококков, чем у II поколения. Хинолоном IV поколения является моксифлоксацин (респираторный и антианаэробный хинолон). Он превосходит хинолоны III поколения по активности в отношении пневмококков и хорошо действует на неспорообразующие анаэробы.

Из большего числа полученных в последние годы фторхинолонов наиболее широко применяют ломефлоксацин гидрохлорид, ципрофлоксацин гидрохлорид и офлоксацин.

На эффективность фармакологического действия фторхинолонов оказывают влияние особенности их химической структуры.

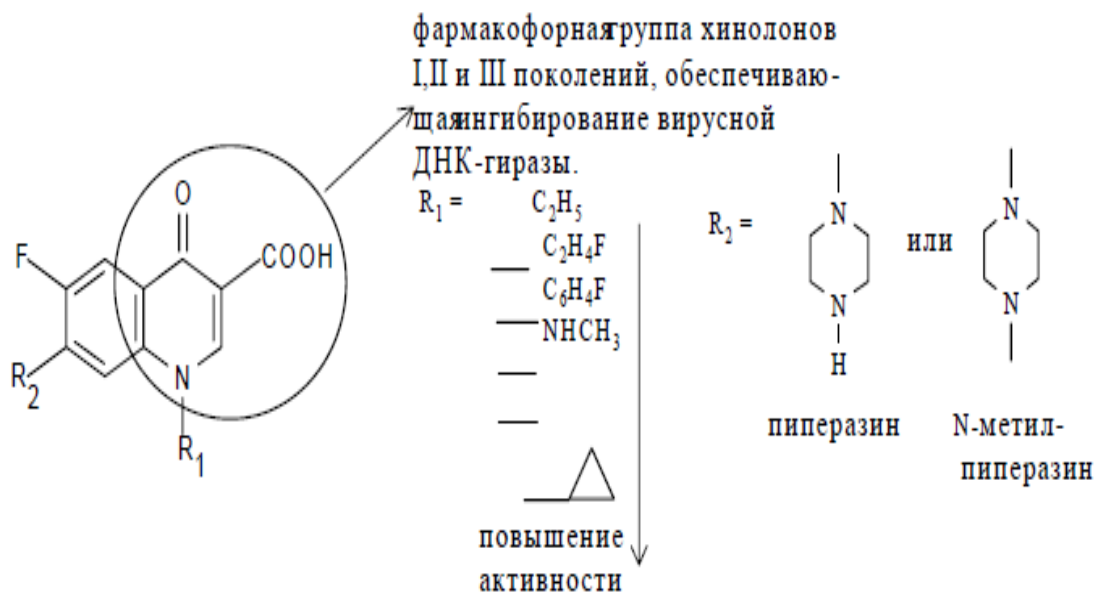


Рисунок 1.2. Зависимость фармакологического эффекта от структуры производных фторхинолонов

Наличие в молекуле фторхинолона (лемофлоксацин) двух атомов фтора (в положениях 6 и 8) способствует более активному и длительному действию. Так, лемофлоксацин медленнее выводится из организма и поэтому достаточен одноразовый прием его в сутки. Циклопентильный радикал в положении 1 хинолинового ядра у ципрофлоксацина привел к повышению в 3 – 8 раз его активности. Поэтому он быстро нашел наиболее широкое применение в медицинской практике многих стран.

Офлоксацин по сравнению с другими фторхинолонами имеет дополнительно «встроенное» метилзамещенное оксазиновое ядро.

Это изменение в химической структуре расширило спектр его антибактериального действия, в т.ч. преимущественное действие на грамотрицательных бактерий.

Хлорхина фосфат и гидроксихлорхина сульфат – эффективные антипротозойные и иммунодепрессивные средства. Оказывают лечебное и профилактическое противомаларийное действие как на бесполовые, так и на

половые формы малярийных плазмодиев. Назначают также при лечении артритов, красной волчанки и др. производные 4-замещенных хинолина

Появление хинолоновых антибиотиков ведет свое начало с открытия в 1962 г. в процессе синтеза хлорохина налидиксовой кислоты. На протяжении двух десятилетий налидиксовая кислота и ее производные (пипемидиевая и оксолиниевая кислоты), обладающие активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов, с успехом использовались для лечения инфекций мочевыводящих путей. Вторая волна развития хинолонов (1980-е гг.) связана с появлением фторированных соединений с более высокой активностью в отношении грамотрицательных, некоторых грамположительных бактерий и внутриклеточных микроорганизмов, обладающих улучшенной фармакокинетикой, наличием форм для парентерального введения (ципрофлоксацин, офлоксацин, флероксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) [1]. Однако низкая антипневмококковая активность препаратов II поколения хинолонов в настоящее время делает невозможным их применение при большинстве инфекций дыхательных путей. Следующий этап развития хинолонов (1990-е гг.) связан с появлением ди- и трехфторированных соединений, обладающих усиленной активностью в отношении грамположительных бактерий (особенно *Streptococcus pneumoniae*) и внутриклеточных возбудителей. Данное качество обусловило название этих препаратов – «респираторные» фторхинолоны, – относимых согласно современной классификации к III (спарфлоксацин, левофлоксацин) и IV (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гареноксацин) поколениям хинолонов. В Российской Федерации зарегистрированы три препарата – левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин.



Рисунок 1.3. Эволюция хинолонов

Антибактериальные препараты группы хинолонов известны в медицинской практике достаточно давно. «Родословное дерево» хинолонов приведено на рисунке 1. Прототипным соединением всей группы является хлорохин. Первым представителем этой группы, внедренным в медицинскую практику в качестве антибактериального препарата в 1962 г., была налидиксовая кислота. Спектр действия налидиксовой кислоты ограничивается некоторыми грамотрицательными микроорганизмами, а область клинического применения – инфекциями мочевыводящих путей.

1.3.1. Фармакологические свойства хлорохина

Противомалярийное средство. За счет тормозящего действия на синтез нуклеиновых кислот обладает умеренно выраженным иммунодепрессивным и неспецифическим противовоспалительным действием. Вызывает гибель бесполой эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. Оказывает

гаметоцидное действие, за исключением *Plasmodium falciparum* (проявляет антигаметоцидное действие).

1.3.2. Фармакокинетика

Тормозит синтез ДНК и вызывает гибель бесполой эритроцитарной формы всех видов плазмодий, дизентерийной амебы. Связывает свободные радикалы, стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, снижает высвобождение лизосомальных ферментов, подавляет реактивность лимфоцитов, тормозит хемотаксис лейкоцитов, образование дисульфидных связей, угнетает активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижает внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов. За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывает цитотоксическое влияние, которое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия.

Снижая высвобождение некоторых лимфокинов, препятствует возникновению клонированных сенсibilизированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации). Антиаритмическое действие обусловлено снижением возбудимости сердечной мышцы.



Быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, создавая С_{max} в крови через 2–6 ч. На 55% связывается с альбуминами плазмы крови. В больших концентрациях обнаруживается в органах и тканях (печень, почки, селезенка, легкие). Постоянный уровень в плазме крови создается через 7 дней после

начала приема. Легко проникает через ГЭБ и плаценту. В небольшой степени (около 25%) метаболизируется в организме, 70% выводится в неизменном виде. Выделяется из организма медленно: концентрация в плазме крови снижается на 50% в течение 3 дней. Элиминирование осуществляется преимущественно путем экскреции в неизменном виде почками, поэтому при снижении их функции может накапливаться в организме. Подкисление мочи повышает скорость выведения, подщелачивание — снижает. $T_{1/2}$ — 30–60 суток.



Эффективен в отношении всех форм *Plasmodium vivax* и *Plasmodium malariae*, эритроцитарных форм большинства штаммов *Plasmodium falciparum*, тканевых форм дизентерийной амёбы.

1.3.3. Показания к применению активного вещества хлорохина

Малярия (профилактика и лечение всех видов), внекишечный амёбиаз, амёбный абсцесс печени, системная красная волчанка (СКВ) (хроническая и подострая формы), ревматоидный артрит, склеродермия, фотодерматоз

1.3.4. Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к хлорохину; печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, тяжелые нарушения ритма, псориатический артрит, нейтропения, порфиринурия; беременность, период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ретинопатия, эпилепси.

Индивидуальная профилактика и лечение всех видов малярии, внекишечного амёбиоза. Хроническая и подострая формы системной красной волчанки, ревматоидный артрит, фотодерматозы.

1.3.5. Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гастралгия



Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, психозы, эпилептические припадки.



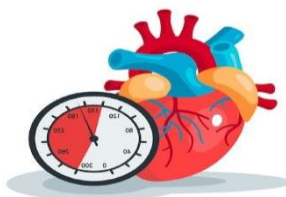
Со стороны органов чувств: при длительном применении - помутнение роговицы, поражение сетчатки, нарушение зрения, звон в ушах.



Дерматологические реакции: изменение цвета кожи и волос, дерматит, фотосенсибилизация.



Со стороны сердечно-сосудистой системы: поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, снижение АД.



Аллергические реакции: дерматит, фотосенсибилизация.



Прочие: миалгия, лейкопения.

1.3.6. Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении хлорохина с дигоксином увеличивается концентрация дигоксина в плазме крови; с циметидином - наблюдается значительное снижение метаболизма и выведения хлорохина; с ампициллином - снижение его всасывания.

При одновременном применении хлорохина с фенилбутазоном, препаратами золота, пеницилламином, цитостатиками, левамизолом повышается риск развития аплазии костного мозга и поражения кожи.

Антациды нарушают абсорбцию хлорохина.

Сочетание хлорохина с другими противомаларийными препаратами может сопровождаться антагонистическим эффектом.

При сочетании с ГКС увеличивается риск развития миопатии и кардиомиопатии, с ингибиторами МАО - увеличивается риск развития нейротоксичности, с этанолом – гепатотоксичность.

Выводы к разделу I

1. Изучены и обобщены данные литературы по синтезу и современным методам количественного определения хлорохина, среди которых предпочтение отдается физико-химическим методам.

2. Изучены данные литературы по фармакологической активности и применению в фармацевтической и медицинской практике, рассмотрены побочные действия и лекарственное взаимодействие препаратов хлорохина с другими лекарственными средствами.

РАЗДЕЛ II

ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ХЛОРОХИНА

2.1. Фальсификация препаратов хлорохина

Настоящее предупреждение о фальсифицированной медицинской продукции касается ряда распространяемых в Африканском регионе ВОЗ препаратов на основе хлорохина, в отношении которых установлено, что они являются фальсифицированными. Данное предупреждение о фальсифицированной медицинской продукции № 4/2020 будет дополняться по мере получения и подтверждения ВОЗ новых сообщений об обороте фальсифицированного хлорохина.

Настоящее предупреждение ВОЗ о фальсифицированной медицинской продукции № 4/2020 касается девяти различных фальсифицированных препаратов, содержащих хлорохин, образцы которых существенно различаются (таблица 2.1). В отношении данных препаратов необходимо проявлять повышенную бдительность во всех странах, независимо от места первоначального выявления такой продукции.

Заключения о фальсификации всех указанных в таблице 2.1 препаратов были сделаны на основании их внешних признаков, заявленного состава или происхождения, свидетельствующих о намеренном обмане/мошенничестве. В частности, следует отметить :

*либо данные препараты, согласно результатам предварительного или полного фармакопейного анализа, не содержат указанного количества активного действующего вещества.

*и/или препараты не изготавливались производителем, указанным на инструкциях по применению препаратов, а переменные данные (номер серии/партии и даты) данной продукции не соответствуют действительной учетной документации производителя.

*и/или в инструкции по применению препаратов указан несуществующий производитель.

Таблица 2.1.

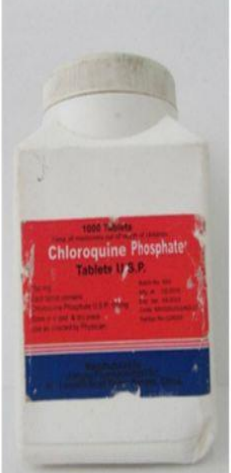
Перечень выявленных образцов фальсифицированных препаратов на основе хлорохина

СТРАНА ОБНАРУЖЕНИЯ	НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДЕЛИЯ	ЗАЯВЛЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ	НОМЕР СЕРИИ/ ПАРТИИ	СРОК ХРАНЕНИЯ	ДАТА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
КАМЕРУН	Chloroquine Phosphate (100mg)	Jiangsu Pharmaceutical Inc.	660	05/2021	05/2017
	Chloroquine phosphate (250mg)	Jiangsu Pharmaceutical Inc.	660	09/2022	09/2018
	Chloroquine Phosphate 250mg	Astral pharmaceuticals	EBT 2542	10/2022	01/2019
ДЕМОКРАТИЧЕСКАЯ РЕСПУБЛИКА КОНГО	CLOROQUINE 250mg	Dawa Limited	1605059	04/2023	05/2019
	Chloroquine Phosphate 250mg	Brown & Burk Pharmaceutical Limited	065622	11/2022	11/2018
НИГЕР	Samquine 100 (100mg)	<i>Не указан</i>	NBJT01	Oct-2022	Nov-2019
	Chloroquine phosphate tablets B.P 100mg	<i>Не указан</i>	HV1116	May 2023	June 2019
	Chloroquine phosphate tablets B.P 100mg	<i>Не указан</i>	NBJT02	Oct-2022	Nov-2019
	Niruquine (100mg)	<i>Не указан</i>	<i>Не установлен</i>	08/2022	09/2019

Таблица 2.2.

Обновленный список фальсифицированных лекарственных средств хлорохина, являющихся предметом предупреждения ВОЗ № 4/2020, с дополнительными продуктами, идентифицированные в Буркина-Фасо, Камеруне и Франции :

ПРОДУКТ ИМЯ	ИНФОРМАЦИЯ О ПРОДУКТЕ	ИДЕНТИФИЦИРОВАНО В	
ХЛОРОХИН ФОСФАТ (100 мг)	Заявленный производитель: Цзянсу Фармасьютикал Инк № партии: 660 Срок годности: 05/2021 Дата производства: 05/2017	Камерун	
ХЛОРОХИН ФОСФАТ (250 мг)	Заявленный производитель: Цзянсу Фармасьютикал Инк № партии: 660 Срок годности: 09/2022 Дата изготовления: 09/2022	Камерун	
ХЛОРОХИН ФОСФАТ 250 мг	Заявленный производитель: Астральная фармацевтика № партии: ЕВТ 2542 Срок годности: 10/2022 Дата изготовления: 01/2019	Камерун	

<p>ХЛОРОХИН ФОСФАТ ТАБЛЕТКИ (100 мг)</p>	<p>Заявленный производитель: Jiangsu Pharmaceutical Inc. № партии: 660 Срок годности: 08/2022 Дата производства: 08/2018</p>	<p>Камерун</p>	
<p>ХЛОРОХИН ФОСФАТ ТАБЛЕТКИ (100 мг)</p>	<p>Заявленный производитель: Jiangsu Pharmaceutical Inc. № партии: 660 Срок годности: 04/2023 Дата изготовления: 05/2019</p>	<p>Камерун</p>	
<p>ХЛОРОХИН ФОСФАТ ТАБЛЕТКИ ВР 100 мг</p>	<p>Заявленный производитель: Не указано. Номер партии: Незаконно. Срок годности: 06/2022. Дата производства: 07/2019.</p>	<p>Буркина-Фасо</p>	
<p>ХЛОРОХИН ФОСФАТ ТАБЛЕТКИ ВР 100 мг</p>	<p>Заявленный производитель: Не указано № партии: ET9274 Срок годности: 05/2022 Дата производства: 06/2019</p>	<p>Буркина-Фасо</p>	
<p>ХЛОРОХИН ФОСФАТ ТАБЛЕТКИ ВР 100 мг</p>	<p>Заявленный производитель: Не указано Номер партии: 05 Срок годности: 06/2022 Дата производства: 07/2019</p>	<p>Буркина-Фасо</p>	

<p>НИРУХИН (100 мг)</p>	<p>Заявленный производитель: Не указано № партии: нелегально Срок годности: 08/2022 Дата изготовления: 09/2019</p>	<p>Буркина Фасо, Франция, Нигер</p>	
<p>ХЛОРОХИН 250 мг</p>	<p>Заявленный производитель: Dawa Limited Срок № партии 1605059 годности: 04/2023 Дата изготовления: 05/2019</p>	<p>Демократическая Республика Конго</p>	
<p>ХЛОРОХИН ФОСФАТ 250 мг</p>	<p>Заявленный производитель: Браун и Берк Фармацевтическая ограниченная партия №: 065622 Срок годности: 11/2022 Дата производства: 11/2018</p>	<p>Демократическая Республика Конго</p>	
<p>САМКИН 100 (100 мг)</p>	<p>Заявленный производитель: не указан. Номер партии: NBVT01 Срок годности: октябрь 2022 г. Дата изготовления: ноябрь 2019 г.</p>	<p>Франция, Нигер</p>	

Хлорохина фосфат или сульфат включен в примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ в качестве средства для лечения инфекции *plasmodium vivax* (малярии). В настоящее время проводятся масштабные клинические исследования для получения достоверных данных, позволяющих судить об эффективности и безопасности хлорохина и гидроксихлорохина для терапии COVID-19. Поскольку в настоящее время данные лекарственные средства разрешены к применению при малярии и определенных аутоиммунных заболеваниях, важно не допускать их нехватки при оказании помощи данным категориям пациентов в результате их неоправданного накопления или использования по незарегистрированным назначениям. И хлорохин, и гидроксихлорохин могут вызывать серьезные побочные эффекты, особенно в больших дозах или в сочетании с другими лекарственными средствами.

Возможные методы лечения COVID-19 изучаются в рамках организованного ВОЗ исследования SOLIDARITY. Общую информацию о фальсифицированной медицинской продукции, имеющей отношение к ведению пациентов с COVID-19 можно найти в выпущенном ВОЗ предупреждении о фальсифицированной медицинской продукции № 3/2020.

Предупреждение о фальсифицированной медицинской продукции № 3, 2020 г.

ВОЗ настоятельно рекомендует субъектам обращения лекарственных средств в странах, в которых существует вероятность обращения указанной фальсифицированной медицинской продукции, проявлять особую бдительность. В частности, особую бдительность следует проявлять больницам, клиникам, медицинским центрам, предприятиям оптовой торговли, дистрибьюторам, аптечным организациям и всем остальным субъектам обращения медицинской продукции.

2.2. Выявление фальсифицированных таблеток хлорохина

Сообщения о том, что хлорохин и гидроксихлорохин могут быть эффективными против COVID-19, привлекли внимание всего мира, что увеличивает риск внедрения фальсифицированных версий этих лекарств.

Пять различных типов фальсифицированных таблеток хлорохина были обнаружены в период с 31 марта 2020 г. по 4 апреля 2020 г. в Камеруне и Демократической Республике Конго в результате локального тонкослойного хроматографического анализа. Последующее исследование с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в Германии подтвердило отсутствие обнаруживаемых количеств хлорохина и наличие незадекларированных активных фармацевтических ингредиентов, то есть парацетамола и метронидазола, в четырех образцах. Пятая проба содержала хлорохин, но только 22% от заявленного количества. Такие продукты представляют серьезную опасность для пациентов. Их появление свидетельствует о том, что как только будут разработаны лекарства или вакцины против COVID-19, фальсифицированные продукты сразу же поступят на рынок, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Требуется своевременная подготовка к обнаружению таких продуктов, включая создание соответствующих технологий скрининга в странах с низким и средним уровнем дохода.

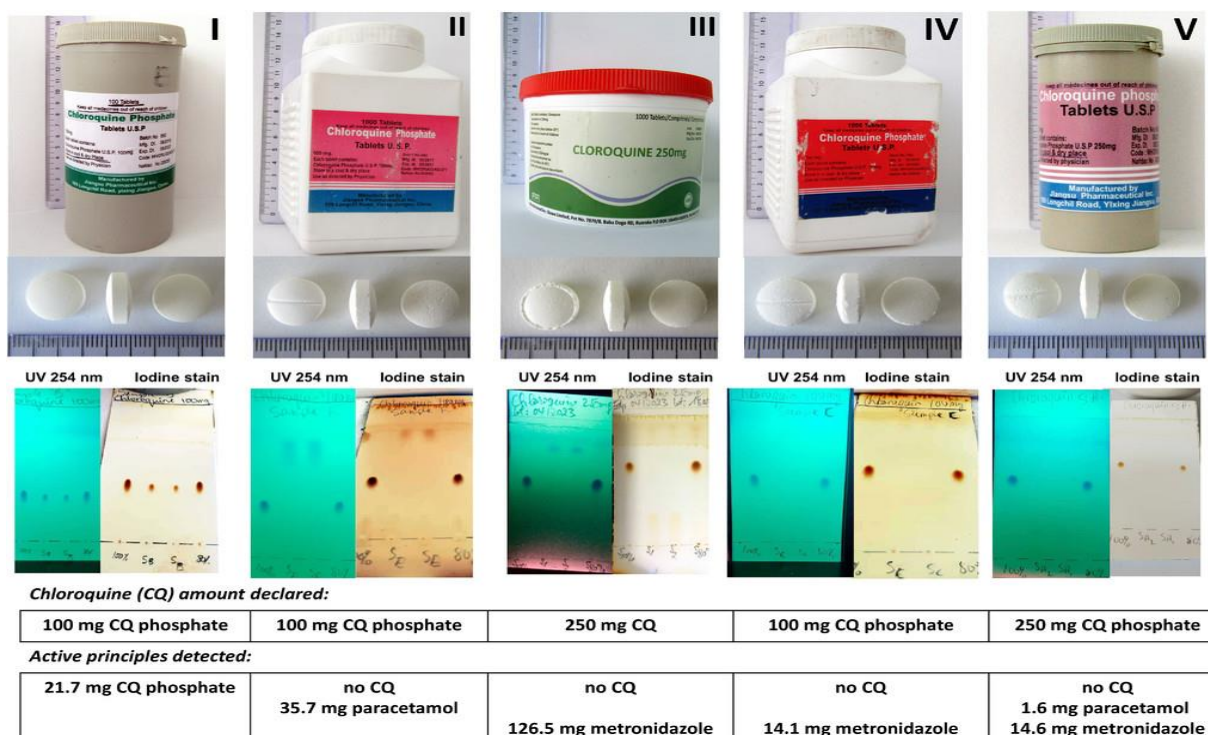


Рисунок 2.1. Выявление фальсификации хлорохина методом тонкослойной хроматографии

В последующие дни в Камеруне были обнаружены новые фальсифицированные образцы хлорохина. Пять образцов были отправлены коммерческим курьером из Камеруна и Демократической Республики Конго в Тюбингенский университет, Германия. Они изображены на рисунке 1 вместе с фотографиями их ТСХ-анализа.

Эти наблюдения были подтверждены в Тюбингенском университете методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с Фармакопеей США.¹³ Как показано на рис. 2, в четырех образцах CQ не был обнаружен. Напротив, в образце I CQ присутствовал в количестве, соответствующем 21,7 мг фосфата CQ, то есть только 21,7% от количества, указанного на этикетке. Образцы II и V показали неизвестное соединение со временем удерживания 4,7 минуты в ВЭЖХ, а образцы III, IV и V показали еще одно неизвестное соединение со временем удерживания 4,5 минуты.

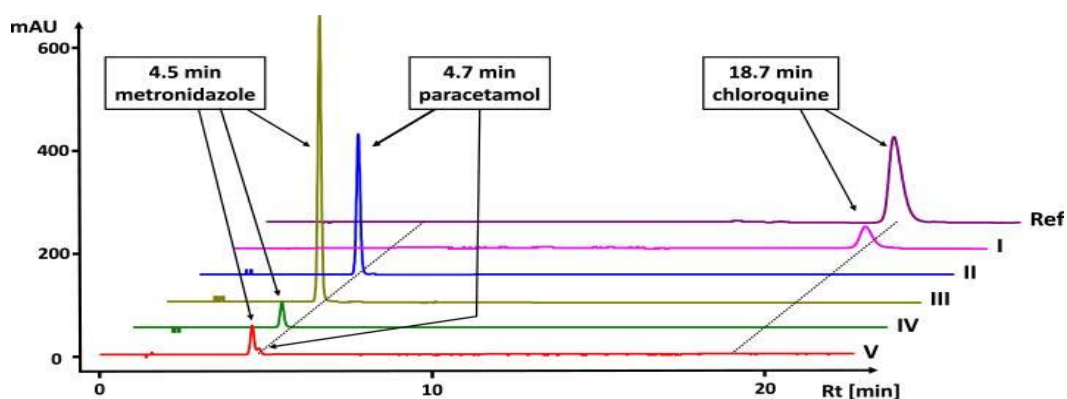


Рисунок 2.2. Хроматограмма выявления препаратов хлорохина с подозрением на фальсификацию

Высокоэффективный жидкостный хроматографический анализ фальсифицированных образцов таблеток хлорохина. Анализ проводили в соответствии с Фармакопеей США.

Одновременное определение хлорохина в фармацевтических препаратах и грудном молоке не сообщалось. Вероятность обнаружения комбинации двух примесей в одном и том же поддельном препарате хлорохина высока. Следовательно, необходима разработка метода одновременного скрининга трех соединений за один раз, что поможет снизить угрозу подделки лекарств.

Детектирование флуоресценции в жидкостной хроматографии является мощным методом, который не только дополняет обычные методы поглощения УФ-излучения, но и во многих случаях обеспечивает специфичность, что делает его более желательным методом обнаружения фальсификации. В исследуемой смеси все препараты обладают нативной флуоресценцией.

В литературе хлорохина определяли в потенциально поддельных противомаларийных препаратах либо путем оценки хлорохина отдельно, либо в смесях с использованием методов колориметрии и рефрактометрии, а также ВЭЖХ.

Цель этого исследования заключалась в разработке простого и быстрого метода жидкостной хроматографии высокого давления с обращенной фазой

(ОФ-ВЭЖХ) с обнаружением флуоресценции путем изучения и оптимизации хроматографического разделения с помощью подхода «качество за счет дизайна» для одновременного количественного определения хлорохина с его примесями PAR. и ASP, чтобы помочь странам с низким уровнем дохода отличить поддельный и некачественный препарат хлорохина в фармацевтическом препарате.

Хроматографический анализ проводили с использованием системы ВЭЖХ Agilent 1200 с моделью флуоресцентного детектора (G1321A). Образцы загружали в ручной инжектор Rheodyne (модель G1328B, США), оснащенный изократическим насосом (G1310A) и колонкой Eclipse C18 (150 мм × 4,6 мм × 5 мкм). Подвижную фазу фильтровали через мембранные фильтры 0,45 мкм (Millipore, США). Детектор флуоресценции устанавливали на 380 нм (излучение λ) с возбуждением на 335 нм (возбуждение λ). Все определения проводились при комнатной температуре.

Двухлучевой УФ-видимый спектрофотометр (Shimadzu, модель: UV-1601 PC, Япония) использовали для измерения спектра поглощения хлорохина в кварцевой кювете диаметром 1 см в диапазоне 200–800 нм при комнатной температуре.

Пробоподготовка фармацевтической лекарственной формы :

Десять таблеток Alexoquine® [содержащие 250 мг хлорохина] были точно взвешены и измельчены в мелкий порошок. Точный вес порошка, эквивалентный 10 мг хлорохина, переносили в мерную колбу на 100 мл, обрабатывали ультразвуком в 50 мл дистиллированной воды в течение 15 мин и доводили до объема тем же растворителем. Раствор (100 мкг/мл хлорохина) фильтровали и далее разбавляли до желаемой концентрации и доводили до 25 мл подвижной фазой. Концентрацию хлорохина в таблетке рассчитывали по заранее построенной градуировочной кривой.

Определение хлорохина в фальсифицированных таблетках методом стандартных добавок :

Применялась стандартная методика добавления путем добавления различных известных концентраций чистого хлорохина до различных известных концентраций лекарственной формы хлорохина в соответствии с процедурами, упомянутыми выше. Добавленные концентрации для каждого препарата. Составляли 2, 4, 8 мкг/мл как хлорохина .

Концентрации рассчитывал с использованием вычислений уравнений регрессии.

В предлагаемом методе использовалась экспериментальная схема для оптимизации условий хроматографического разделения хлорохина. Оптимизация проводилась с использованием двух схем: PBD для оценки того, какие переменные являются значимыми, и BBD, которая сыграла большую роль в повышении эффективности хроматографического разделения тройной смеси за несколько этапов, что привело к уменьшению времени удерживания.

Чтобы отрегулировать длину волны возбуждения, сначала использовали спектрометр УФ-видимого диапазона для измерения спектра поглощения хлорохина индивидуально от 200 до 800 нм. Ожидалось, что длина волны, дающая максимальное поглощение хлорохина, будет близка к длине волны возбуждения. Методом проб и ошибок измерения на этой длине волны привели к выбору 335 нм в качестве длины волны возбуждения для максимального излучения. Длины волн излучения были обнаружены в диапазоне 350–600 нм, а хлорохина показывает максимальное излучение при 380 нм.

Аналитическое качество за счет проектного подхода к контролю потенциально поддельного хлорохина с некоторыми НПВП с использованием ВЭЖХ с обнаружением флуоресценции в фармацевтических препаратах и грудном молоке.

Таблица 2.4.

Параметры, полученные при применении предложенного метода ВЭЖХ для определения хлорохина

Параметры	CQ
Диапазон концентраций, мкг/мл	0,4-8
LOD*, мкг/мл	0,414
LOQ*, мкг/мл	1255
Коэффициент корреляции (r)	0,9995
Склон	2924
Перехват	0,876
SD остатков (Sy/x)	0,181
SD перехвата (Sa)	0,367
SD уклона (Sb)	0,077
Точность:	
внутри дня	
%RSD	0,31,0,38,0,45
Между дняб	
%RSD	1,40,1,61,1,81
Точность:	
% Восстановление ?	101,94 101,29 101,63

Выводы к разделу II

1. Изучены статистические данные случаев фальсификации средств с хлорохином, что демонстрирует актуальность разработки/подбора методик определения хлорохина.
2. Изучены и обобщены данные литературы по синтезу, идентификации и современным методам количественного определения хлорохина, среди которых предпочтение отдается физико-химическим методам.

РАЗДЕЛ III

МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРОХИНА В МАТЕРИАЛАХ СУДЕБНЫХ ДЕЛ

Появление фальсифицированных лекарств вызывает беспокойство в фармацевтической промышленности. Поддельные лекарства изготавливают мошенническим путем и/или неправильно маркируют, чтобы они выглядели подлинными. Эти препараты обычно не содержат активных фармацевтических ингредиентов и могут содержать ингредиенты, которые являются сильнодействующими и/или опасными [52]. Фальсификаты часто изготавливают так, чтобы выглядеть как настоящие лекарственные средства, отпускаемые по рецепту.

Решение поставленных задач, которые стояли перед нами, во многом зависело от эффективного использования комплекса современных физикохимических методов, которые позволяют надежно и оперативно получить информацию о составе и качестве лекарственного средства. К таким методам принадлежит спектрофотометрия, жидкостная хроматография, газовая хроматография, которые находят все большее применение в аналитической практике, фармацевтическом и химическом анализе.

Целью наших исследований является подбор методик определения хлорохина и методы анализа материалов судебной экспертизы с подозрением на фальсификацию.

3.1. Метод рамановской спектроскопии

Рамановская спектроскопия становится все более и более популярной в области криминалистического анализа. Спектроскопия комбинационного рассеяния требует очень небольшой подготовки образца, и это неразрушающий, неинвазивный метод, подходящий для анализа даже крошечного образца. [2] В то время как вода дает сильные сигналы в ИК-

диапазоне и может затмить сигналы реальных аналитов, она не показывает сильных сигналов в рамановской спектроскопии. Таким образом, водный раствор может быть проанализирован непосредственно без осложнений из-за того, что вода затеняет пики аналита, что делает более желательным анализ многих видов судебно-медицинских доказательств, содержащих воду или влагу. В настоящее время доступно множество портативных рамановских спектрометров или ручных рамановских спектрометров, что делает их идеальными для судебно-медицинской экспертизы на месте.

Поскольку рассеивается лишь небольшая часть фотонов от источника света и только один из десяти миллионов рассеянных фотонов участвует в комбинационном рассеянии, обычные/нормальные сигналы комбинационного рассеяния по своей природе слабы. Как правило, это не является препятствием для объемного анализа, и для таких образцов достаточно обычных методов спектроскопии комбинационного рассеяния, даже при использовании портативных/ручных приборов. Тем не менее, сложно анализировать следовые улики, что требует высокочувствительного обнаружения. Были разработаны методы для генерации гораздо более сильных сигналов комбинационного рассеяния для достижения высокой чувствительности. Одним из таких методов является рамановская спектроскопия с усилением поверхности.

Флуоресценция некоторых образцов, не только анализируемого вещества, но также часто примесей или упаковочных материалов, может сильно скрывать пики комбинационного рассеяния анализируемого вещества даже при использовании спектроскопии с усилением поверхности. Эту проблему можно в некоторой степени решить с помощью резонансной спектроскопии комбинационного рассеяния, используя источник света с большей длиной волны, такой как лазер ближнего инфракрасного диапазона 1064 нм [3,4] и другие методы. [5], [6], [7], [8], [9] Однако эти методы имеют свои недостатки. Например, поскольку рассеяние обратно пропорционально 4-й степени длины волны падающего света, сигналы комбинационного

рассеяния могут быть намного слабее при использовании источников света NIR (для минимизации флуоресцентных помех). Судебно-медицинские эксперты недавно начали применять новый метод, рамановскую разностную спектроскопию со смещенным возбуждением, для преодоления флуоресцентных помех в рамановском анализе некоторых судебно-медицинских доказательств, по крайней мере, посредством некоторых исследований для проверки концепции.

Обычный метод рамановской спектроскопии обратного рассеяния подходит для анализа поверхности. Однако его использование для прямого анализа подповерхностного материала через мутный поверхностный слой может быть очень сложным, хотя обычная конфокальная рамановская микроскопия может использоваться для анализа подповерхностных слоев, если верхние слои прозрачны. Спектроскопия комбинационного рассеяния с пространственным смещением была разработана для получения информации о подповерхностном комбинационном рассеянии, независимо от того, прозрачен поверхностный слой или нет, и нашла применение в области криминалистики.

Обычная спектроскопия комбинационного рассеяния, также известная как нормальная или обычная спектроскопия комбинационного рассеяния, является мощным и ценным инструментом судебно-медицинской экспертизы. Было показано, что он может различать многие типы телесных жидкостей, [10], [11], [12], [13], [14], [15] различать образцы крови по полу, [16] по расе, [17] и летописного возраста. [18] Он также может различать образцы спермы по признаку расы. [19] Рамановская спектроскопия использовалась для судебно-медицинской экспертизы красок, [20], [21], [22], [23], [24] чернил/исследованных документов, [20,25,26] волокон, [27], [28], [29] остатки пороха, [30,31] кости [32,33] и другие улики. [34]

Обычная рамановская спектроскопия использовалась для дифференциации многих форм изъятого кокаина с использованием лазера с длиной волны 785 нм в качестве источника возбуждения. [35] И было

обнаружено, что он лучше, чем FT-IR, для выявления бензойной кислоты и неорганических примесей в изъятых хлорохинах. Методы рамановской спектроскопии также были разработаны для идентификации и количественного определения хлорохина, скрытого в пищевых матрицах [36], и аналога хлорохина, импрегнированного в ткань, в ожидании применения в реальном судебно-медицинском анализе. [37]

В недавнем исследовании были получены спектры комбинационного рассеяния 21 фенетиламина. [38] Было показано, что обычная рамановская спектроскопия способна различать все типы региоизомеров и структурных аналогов, даже гомологов среди этих фенетиламинов, с помощью статистических инструментов. При минимальной подготовке образцов очень высокий процент (95%) из 59 изъятых образцов фенетиламина был правильно идентифицирован, что свидетельствует о перспективности этого неразрушающего метода в полевых судебно-медицинских расследованиях.

Судебно-медицинский анализ с использованием обычной рамановской спектроскопии был тщательно рассмотрен. [34],[39], [40], [41], [42]]. В этой статье основное внимание будет уделено применению SERS, SERDS и SORS в судебно-медицинских расследованиях и исследованиях.

Рамановская спектроскопия с усилением поверхности для чувствительного обнаружения наркотиков и фальсифицированных препаратов.

Хотя комбинационное рассеяние, как правило, очень слабое, было обнаружено, что многие молекулы адсорбируются на некоторых шероховатых металлических поверхностях, особенно [43].

Из-за распространенности потенциально опасных фальсификатов Управления по продовольствию и лекарствам США (FDA) и Отдел по борьбе с наркотиками взяли за разработку экспрессных методов анализа, которые смогут быстро подтвердить содержание препаратов и предоставить быструю антидотную терапию, чтобы спасти человека и наказать виновного. Из-за низких концентраций активных фармацевтических ингредиентов в

фармацевтических препаратах обычная рамановская спектроскопия обычно недостаточно чувствительна, чтобы выявить активный фармацевтический ингредиент на поверхности таблетки. Поэтому вместе с фирмой Metrohm ими разработан подход, основанный на спектроскопии рамановского рассеяния с улучшенной поверхностью, чтобы идентифицировать низкую дозу (<0,2% мас./мас.) активного фармацевтического ингредиента, в частности хлорохина в лекарственном средстве с помощью портативного рамановского спектрометра

Метод демонстрирует мощность поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии для быстрой проверки наличия алпразолама в таблетке для целей борьбы с фальсификацией.

Для проведения анализа используют портативный рамановский спектрометр V&W Тек с 532-нм лазерным возбуждением TacticID вместе с адаптером TасРас для образцов поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии.

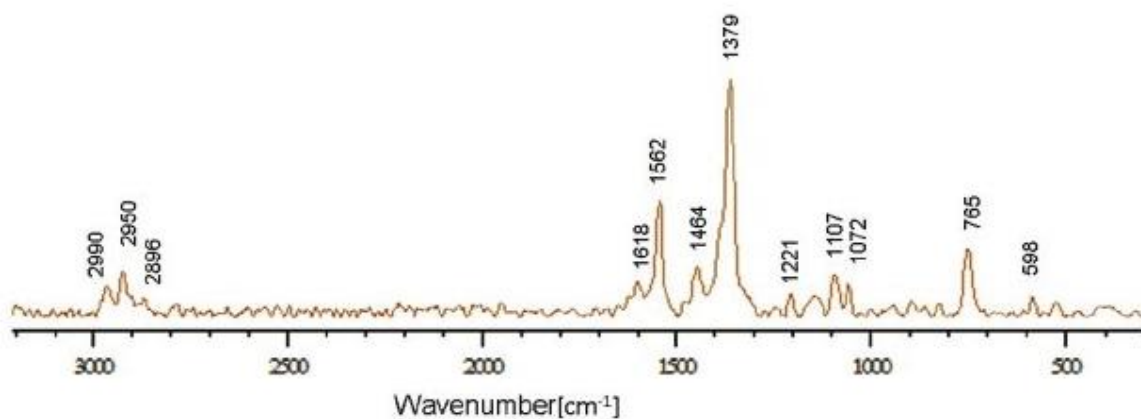


Рисунок 3.1. Рамановский референтный спектр хлорохина

3.2. Метод жидкостной хроматографии

Для определения хлорохина в смеси с другими препаратами, компонентами, жидкостями и в биологических материалах, учеными предложен метод жидкостной хроматографии [40].

Образцы с подозрением на содержание хлорохина или с подозрением на фальсификацию (1 г) гомогенизировали с 9 мл дистиллированной воды. Один миллилитр образца пипеткой вносили в стеклянную пробирку на 10 мл с завинчивающейся крышкой, содержащая 4 мл эфира и 0,4 мг нитратной соли стрихнина в качестве внутреннего стандарта. Затем смесь подщелачивали 1 мл 2 М NaOH и перемешивали встряхиванием в течение 1 мин. Органическую фазу осветляли центрифугированием в течение 10 мин при 2000 об/мин. Затем органический слой переносили в другую пробирку, вращали с 0,4 мл 0,1 М HCl в течение 15 мин и центрифугировали. Двадцать микролитров слоя, подкисленного хлористоводородной кислотой вводили в систему жидкостного хроматографа. Стандартные образцы готовили путем добавления известных количеств хлорохина (0–100 мг), а также 0,4 мг внутреннего стандарта.

ВЭЖХ выполняли на приборе TOSOH SC-8020 (TOSHO Co., Токио, Япония), оснащенный детектором UV 8020, автоматическим пробоотборником AS-8020 и онлайн-дегазатором. Используемой колонкой для ВЭЖХ была колонка TSK gel Super-ODS (внутренний диаметр $100 \pm 4,6$ мм, TOSOH Co., Токио, Япония). Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/20 mM 1-гептансульфоновой кислоты, содержащей 0,07% диэтиламин, доведенный до pH 3,4 с помощью фосфорной кислоты (30:70, об./об.). УФ-детектор контролировали при 254 нм. Температура колонки составляла 40°C, а скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

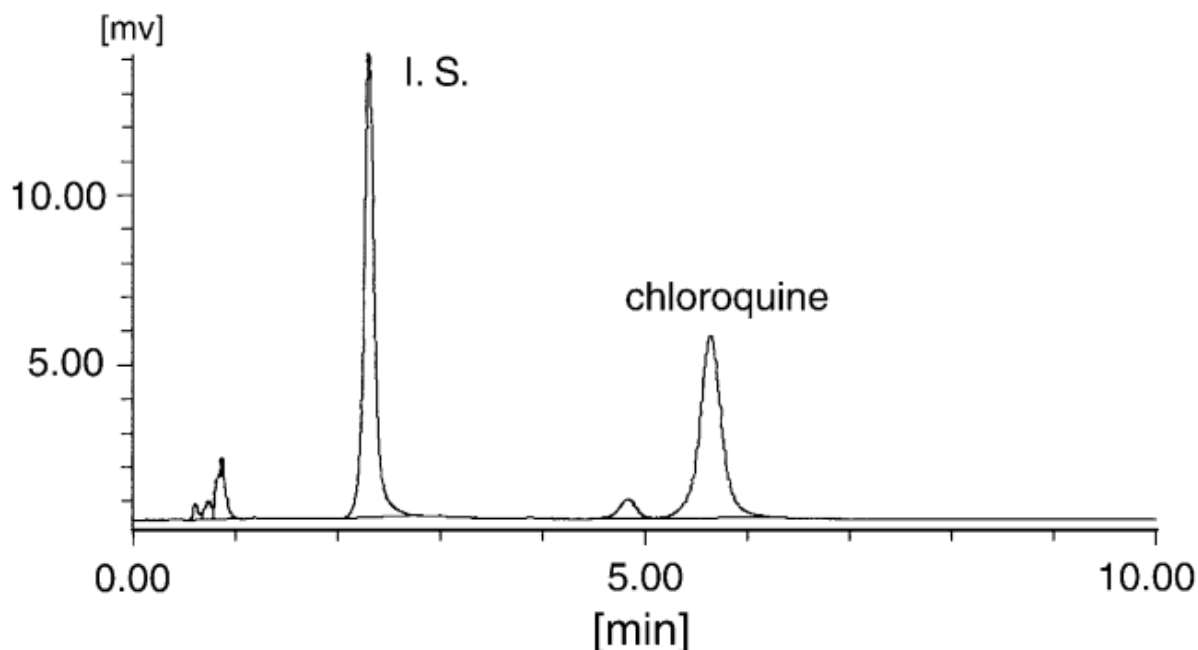


Рисунок 3.2. Хроматограмма обнаружения хлорохина в материалах судебных дел

Продемонстрирована на рисунке 3.2. хроматограмма обнаружения хлорохина во время судебной экспертизы материалов изъятых как доказательства. Предел обнаружения хлорохина по заявляемому способу составил 0,05 мг/мл в образцах крови. Превосходная линейность была получена в ответ на хлорохин в диапазоне концентраций 0,05–10 мг/мл. Значения коэффициента корреляции были между 0,98 и 0,99 во всех прогонах.

3.3. Определение хлорохина методом тонкослойной хроматографии

Описаны три адаптированных к полевым условиям метода количественного определения противомаларийного препарата хлорохина. Два метода являются модификациями теста Хаскинса и основаны на образовании ионной пары между хлорохином и метилоранжем либо в дихлорметане, либо в хлороформе. Значения поглощения, измеренные при 420 нм с помощью ручного фотометра с фильтром, работающего от батареи, были линейно связаны с концентрациями хлорохина в моче до 100 мкмоль/л (32 мкг/мл) для

обоих методов. Вклад метаболита дезэтилхлорохина в измеренное поглощение для обоих методов меньше, чем у хлорохина; относительная чувствительность обоих методов к этому метаболиту составляет около 50% от чувствительности хлорохина. Предел обнаружения для модификации I составляет 1 мкмоль/л (0,3 мкг/мл), для модификации II – 3 мкмоль/л (1 мкг/мл). Однократная доза хлорохина дифосфата (300 мг в качестве основания), введенная каждому из трех добровольцев, привела к обнаруживаемым уровням модификации I хлорохина в моче в течение 28 дней после введения дозы. Результаты для колориметрических методов хорошо коррелировали с используемым эталонным методом жидкостной хроматографии. Родственный метод тонкослойной хроматографии подтвердил присутствие хлорохина и дезэтилхлорохина в моче и при желании позволил провести независимую оценку концентрации этих двух соединений. Два колориметрических метода можно использовать в удаленных местах, где нет электричества [41].

Анализ проводили с использованием готовых к использованию пластин для ТСХ на силикагеле 60F (20×20 см) фирмы Merck (Дармштадт, Германия). Эти пластины помещали в стеклянные чаны.

Весы электронные марки GRAM FV-220C (IPESAGE S.A.S, Франция). Небольшое количество образцов и стандарта загружали в начальную точку прямо над дном планшета для ТСХ с помощью микропипеток на 10 мкл. Проявление пластины ТСХ проводилось с использованием бака с прокладками из фильтровальной бумаги и оставлением бака для уравнивания.

Для приготовления раствора 100 мг хлорохина фосфата растворяли в уксусной кислоте и разбавляют до 10,0 мл тем же растворителем.

Для определения хлорохина в лекарственном препарате, брали эквивалентное количество препарата 100 мг хлорохина фосфата.

В качестве подвижной фазы использовали смесь 1,5 мл 25% аммиачной кислоты и 100 мл метанола.

R_f основного пятна хлорохина должно быть на уровне 0,35.

Данные анализа показали, что чувствительность метода составляет 1,0 мг/мл.

В целом результаты исследования продемонстрировали и подчеркнули возможность использования тонкослойной хроматографии, которая является недорогой, менее трудоемкой и менее сложной методикой разделения и в настоящее время может использоваться в анализе в лабораториях разной степени оснащения, особенно в развивающихся странах, для фармацевтического и судебного анализа хлорохина как в монокомпонентном препарате, так одновременного анализа хлорохина в смеси с другими активными фармацевтическими ингредиентами .

Выводы к разделу III

1. Для идентификации образца с подозрением на фальсификацию на первом этапе предложен метод рамановской спектроскопии, которая позволяет идентифицировать образец без повреждения первичной упаковки.

2. На втором этапе для подтверждения полученных данных предложены методики жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии в зависимости от оснащения лаборатории.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

3. Изучены статистические данные случаев фальсификации средств с хлорохином, что демонстрирует актуальность разработки/подбора методик определения хлорохина.
4. Изучены и обобщены данные литературы по синтезу, идентификации и современным методам количественного определения хлорохина, среди которых предпочтение отдается физико-химическим методам.
5. Методы определения хлорохина в материалах судебного дела и эффективного использования комплекса современных физикохимических методов, которые позволяют надежно и оперативно получить информацию о составе и качестве лекарственного средства.
6. Для идентификации образца с подозрением на фальсификацию на первом этапе предложен метод рамановской спектроскопии, которая позволяет идентифицировать образец без повреждения первичной упаковки.
7. На втором этапе для подтверждения полученных данных предложены методики жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии в зависимости от оснащения лаборатории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Detection and quantitation of trace fentanyl in heroin by surface-enhanced Raman spectroscopy / A. Haddad, M.A. Comanescu, O. Green et al. *Anal. Chem.* 2018. №90. P. 12678-12685
2. Doty K.C. , Lednev I.K. Raman spectroscopy for forensic purposes: Recent applications for serology and gunshot residue analysis. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2018. № 103. P. 215-222
3. Near-infrared raman spectroscopy of liquids and solids with a fiber-optic sampler, diode laser, and CCD detector/ C.D. Allred, R.L. McCreery/ *Appl. Spectrosc.*, 44 (1990), pp. 1229-1231.
4. Trace level detection of select opioids (fentanyl, hydrocodone, oxycodone, and tramadol) in suspect pharmaceutical tablets using surface-enhanced Raman scattering (SERS) with handheld devices/ M.M. Kimani, A. Lanzarotta, J.S. Batson/ *J. Forensic Sci.*, 66 (2021), pp. 491-504.
5. Review of fluorescence suppression techniques in Raman spectroscopy/ D. Wei, S. Chen, Q. Liu/ *Appl. Spectrosc. Rev.*, 50 (2015), pp. 387-406.
6. Tear down the fluorescent curtain: a new fluorescence suppression method for raman microspectroscopic analyses/ E. Yakubovskaya, T. Zaliznyak, J. Martínez Martínez, G.T. Taylor/ *Sci. Rep.*, 9 (2019), p. 15785.
7. Raman spectroscopy offers great potential for the nondestructive confirmatory identification of body fluids/ K. Virkler, I.K. Lednev/ *Forensic Sci. Int.*, 181 (2008), pp. e1-e5.
8. Raman spectroscopic signature of semen and its potential application to forensic body fluid identification/ V. Kelly, K.L. Igor/ *Forensic Sci. Int.*, 193 (2009), pp. 56-62.
9. Raman spectroscopic signature of vaginal fluid and its potential application in forensic body fluid identification/ S. Aliaksandra, S. Vitali, K.L. Igor/ *Forensic Sci. Int.*, 216 (2012), pp. 44-48.

10. Advanced statistical analysis of Raman spectroscopic data for the identification of body fluid traces: semen and blood mixtures/ V. Sikirzhytski, A. Sikirzhytskaya, I.K. Lednev/ *Forensic Sci. Int.*, 222 (2012), pp. 259-265.
11. Discriminant analysis of Raman spectra for body fluid identification for forensic purposes/ V. Sikirzhytski, K. Virkler, I.K. Lednev/ *Sensors*, 10 (2010), pp. 2869-2884.
12. Determining gender by Raman spectroscopy of a bloodstain/ A. Sikirzhytskaya, V. Sikirzhytski, I.K. Lednev/ *Anal. Chem.*, 89 (2017), pp. 1486-1492.
13. Race differentiation by Raman spectroscopy of a bloodstain for forensic purposes/ E. Mistek, L. Halámková, K.C. Doty, C.K. Muro, I.K. Lednev/ *Anal. Chem.*, 88 (2016), pp. 7453-7456.
14. Differentiating donor age groups based on Raman spectroscopy of bloodstains for forensic purposes/ K.C. Doty, I.K. Lednev/ *ACS Central Sci.*, 4 (2018), pp. 862-867.
15. Race differentiation based on Raman spectroscopy of semen traces for forensic purposes/ C.K. Muro, I.K. Lednev/ *Anal. Chem.*, 89 (2017), pp. 4344-4348.
16. Forensic applications of Raman spectroscopy for the in situ analyses of pigments and dyes in ink and paint evidence/ P. Buzzini, E. Suzuki/ *J. Raman Spectrosc.*, 47 (2016), pp. 16-27.
17. Examination of multilayer paint coats by the use of infrared, Raman and XRF spectroscopy for forensic purposes/ J. Zieba-Palus, R. Borusiewicz/ *J. Mol. Struct.*, 792 (2006), pp. 286-292.
18. Raman spectroscopy of automotive paints: Forensic analysis of variability and spectral quality/ K.B. Ferreira, A.G.G. Oliveira, J.A. Gomes/ *Spectrosc. Lett.*, 50 (2017), pp. 102-110.
19. Multi-modal compositional analysis of layered paint chips of automobiles by the combined application of ATR-FTIR imaging, Raman microspectrometry, and

- SEM/EDX/ M.A. Malek, T. Nakazawa, H.-W. Kang, K. Tsuji, C.-U. Ro/
Molecules, 24 (2019), p. 1381.
20. Forensic analysis of architectural finishes using fourier transform infrared and raman spectroscopy, part ii: white paint/
S.E.J. Bell, L.A. Fido, S.J. Speers, W.J. Armstrong, S. Spratt/ Appl. Spectrosc., 59 (2005), pp. 1340-1346.
21. Application of the micro-FTIR spectroscopy, Raman spectroscopy and XRF method examination of inks/ J. Zieba-Palus, M. Kunicki/ Forensic Sci. Int., 158 (2006), pp. 164-172.
22. Raman spectroscopy for forensic analysis of inks in questioned documents/
A. Braz, M. López-López, C. García-Ruiz/ Forensic Sci. Int., 232 (2013), pp. 206-212.
23. Forensic Analysis of Single Fibers by Raman Spectroscopy/
J. Miller, E. Bartick/ Appl. Spectrosc., 55 (2001), pp. 1729-1732.
24. Forensic examination of textile fibres using Raman imaging and multivariate analysis/
F. Zapata, F.E. Ortega-Ojeda, C. García-Ruiz/ Spectrochim. Acta Part A, 268 (2022), Article 120695.
25. Identification of textile fiber by Raman microspectroscopy/
L.-L. Cho/ Forensic Sci. J. (2007), p. 6.
26. Spectroscopic analysis of gunshot residue offering great potential for caliber differentiation/
J. Bueno, V. Sikirzhytski, I.K. Raman Lednev/ Anal. Chem., 84 (2012), pp. 4334-4339.
27. Raman spectroscopy for forensic purposes: Recent applications for serology and gunshot residue analysis/
K.C. Doty, I.K. Lednev/ TrAC Trends Anal. Chem., 103 (2018), pp. 215-222.
28. Optimization of Sample Preparation processes of Bone Material for Raman Spectroscopy/
M. Chikhani, R. Wuhler, H. Green/ J. Forensic Sci., 63 (2018), pp. 1809-1812.
29. Estimation of the post-mortem interval of human skeletal remains using Raman spectroscopy and chemometrics/
L. Ortiz-

Herrero, B. Uribe, L.H. Armas, M.L. Alonso, A. Sarmiento, J. Irurita, R.M. Alonso, M.I. Maguregui, F. Etxeberria, L. Bartolomé/ *Forensic Sci. Int.*, 329 (2021), Article 111087.

30. Applications of Raman spectroscopy in forensic science. II: Analysis considerations, spectral interpretation, and examination of evidence/ E.M. Suzuki, P. Buzzing/ *Forensic Sci. Rev.*, 30 (2018), pp. 137-169.

31. Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy / C.A.F.O. Penido, M.T.T. Pacheco, R.A. Zângaro, L. Silveira Jr./ *J. Forensic Sci.*, 60 (2015), pp. 171-178.

32. Application of Raman spectroscopy in the detection of cocaine in food matrices/ T.M. Bedward, L. Xiao, S. Fu/ *Australian J. Forensic Sci.*, 51 (2019), pp. 209-219.

33. Development of a quantitative method for the analysis of cocaine analogue impregnated into textiles by Raman spectroscopy/ L. Xiao, R. Alder, M. Mehta, N. Krayem, B. Cavasinni, S. Laracy, S. Cameron, S. Fu/ *Drug Test. Anal.*, 10 (2018), pp. 761-767.

34. Discrimination of phenethylamine regioisomers and structural analogues by Raman spectroscopy/ C.-M. Liu, L. Xu, H.-Y. He, W. Jia, Z.-D. Hua/ *J. Forensic Sci.*, 66 (2021), pp. 365-374.

35. Applications of Raman spectroscopy in forensic science. I: Principles, comparison to infrared spectroscopy, and instrumentation/ E.M. Suzuki, P. Buzzing/ *Forensic Sci. Rev.*, 30 (2018), pp. 111-135.

36. Vibrational spectroscopy: recent developments to revolutionize forensic science/ C.K. Muro, K.C. Doty, J. Bueno, L. Halámková, I.K. Lednev/ *Anal. Chem.* 87 (2015), pp. 306-327.

37. Trends in vibrational spectroscopy of fingermarks for forensic purposes/ M.O. Amin, E. Al-Hetlani, I.K. Lednev/ *TrAC Trends Anal. Chem.*, 143 (2021), Article 116341.

38. Vibrational spectroscopy and chemometrics in forensic chemistry: critical review, current trends and challenges/ C.S. Silva, A. Braz, M.F. Pimentel/ *J. Braz. Chem. Soc.*, 30 (2019), pp. 2259-2290.
39. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode/ M. Fleischmann, P.J. Hendra, A.J. McQuillan/ *Chem. Phys. Lett.*, 26 (1974), pp. 163-166.
40. WILSON T, EDESON JF. Studies on the chemotherapy of malaria. III. The treatment of acute malaria with chloroquine/ *Med J Malaya*/ 1954 Dec;9(2):115–131.
41. Walker O, Ademowo OG. A rapid, cost-effective liquid chromatographic method for the determination of chloroquine and desethylchloroquine in biological fluids. *Ther Drug Monit* 1996;18:92–96.

ПРИЛОЖЕНИЯ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Oujnin Ayoub, Bezv O.V.
Scientific supervisor: Fedosov A.I.

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА



19-21 квітня 2023 р., м. Харків

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

**FALSIFICATION OF CHLOROQUINE ANTIMALARIALS:
REALITIES AND METHODS OF DETECTION**

Oujnin Ayoub, Bevz O.V.

Scientific supervisor: Fedosov A.I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

bevz.helen@gmail.com

Introduction. Up to two billion people around the world lack access to necessary medicines, vaccines, medical devices including in vitro diagnostics, and other health products, which creates a vacuum that is too often filled by substandard and falsified products. This problem is growing as global supply chains become more complex, meaning products manufactured in one country may be packaged in a second country and distributed across borders to be marketed or sold to consumers in a third. The growth of e-commerce also contributes to this trend by making it easier to purchase medicines online, often from unauthorized sources.

The World Health Organization (WHO) has identified this issue as one of the urgent health challenges for the next decade, given that more than one in ten medicines in low- and middle-income countries are estimated to be substandard or falsified. No country remains untouched from this issue, and WHO has received reports of substandard or falsified medical medicines, vaccines and in vitro diagnostics from all regions of the world. Both generic and innovator medicines can be falsified, ranging from costly products for cancer to very inexpensive products for treatment of pain.

Antimalarial medicines, such as chloroquine drugs, are among the most reported substandard and falsified medical products (9.5% of all antimalarials) in countries of Africa, Asia and even Europe. Among the medicines that were subject to counterfeiting were chloroquine drugs, which were distributed worldwide, including to Burkina Faso, Cameroon, Democratic Republic of Congo, France, and Niger.

Aim. To consider the problem of falsification of chloroquine medicines and to select methods for the tasks of forensic pharmaceutical research.

Materials and methods. For this case study, we reviewed WHO reports on substandard or falsified medicines and documents from judicial and pharmaceutical cases on methods for determining chloroquine in medicines that are suspected of being falsified.

Results and discussion. Chloroquine phosphate or sulfate is referenced on the WHO Model List of Essential Medicines for the treatment of Plasmodium vivax infection (malaria). Large clinical trials are under way to generate the robust data needed to establish the efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. These medicines are currently authorized for malaria and certain autoimmune diseases, and it is important that patients do not face shortages caused by stockpiling or use outside the authorized indications. Both chloroquine and hydroxychloroquine can have serious side effects, especially at high doses or when combined with other medicines.

Therefore, to ensure the circulation of quality, safe and effective chloroquine tablets with consistent and predictable therapeutically active pharmaceutical ingredients, such quality assessment studies are necessary tools. Because they can provide an insight into the quality of these products circulated within the distribution chain and consumed and at the same time, they may give a clue to therapeutic success/failure of malaria management. They may generate base-line evidence either to develop and endorse optimum specifications and standards, encourage and enforce their application or for preventive, corrective measures to be taken by drug regulatory authorities. With the objective of assessing physicochemical quality parameters of chloroquine phosphate tablets circulating in

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Africa by confirming whether they comply with the Pharmacopoeia specifications and whether origin, collection site and manufacturers have an impact on the tested products quality.

A Liquid chromatography method with a 4.6 mm ×15 cm, with a 5- μ m packing L1 column that is adjusted in a 224 nm detector is used. A mobile phase is prepared by mixing buffer (water, monobasic potassium phosphate, and perchloric acid) and methanol in a 78:22 ratio and degassing it. The flow rate and injection volume used for assay are 1.2 mL/minute and 10 μ L, respectively.

For analysis is used the sample with nominally 7.5 mg of chloroquine phosphate from the finely powdered tablet is transferred to a 50 mL volumetric flask and dissolved in and diluted with a volume. The solution then sonicates for 20 mins. Using a nylon filter of 0.2- μ m pore size, 10mL of the solution can pass, discarding the first 4mL, 2mL of the filtrate is used for analysis. The obtained results are compared with the spectrum of the standard sample.

The thin-layer chromatography method can be proposed to determination of chloroquine in forensic and pharmaceutical analysis. The analysis is carried out using ready-to-use TLC plates, silica gel 60F (20 × 20 cm). These plates are placed in glass vats with mobile phase 1.5 mL of 25% ammonia, 20 mL of methanol and 80ml of chloroform. 10 μ L of 10 mg/mL solution of sample in acetic acid and reference solution in the same concentration are deposited using a micropipette on the plate (previously activated) 2 cm from the bottom edge on the baseline. Each deposit is dried. The plate is then placed in the migration chamber containing the mobile phase. When the solvent front reached 1 cm from the upper edge of the plate, the chromatograms are removed, dried and viewed in the UV lamp at 254 nm and then using iodine steam.

Conclusions. The study considered that the antimalarial drug chloroquine is massively falsified in Africa, Asia and some European countries, which is a global problem for the pharmaceutical and medical industries. Therefore, we have reviewed and proposed accurate, specific methods for determining chloroquine in cases of suspected counterfeiting. For this purpose, we have proposed a liquid chromatography method and a thin-layer chromatography method that allow the determination of chloroquine both in mono-component medicines and in combinations with other active pharmaceutical ingredients.

MODERN METHODS OF ANALYSIS IN THE FOOD INDUSTRY

Severchenko T.S., Zuieva S.Yu.

Scientific supervisors: Blazheyevskiy M.Ye., Moroz V.P.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

sunfire@ukr.net

Introduction. In food production, the quality and the composition of the raw material, the efficiency of production processes, environmental safety, compliance of products with the established standards and with sanitary and hygienic requirements are very important. Most of the methods described are now used in the analysis of both food products and pharmaceutical substances.

Aim. The aim of our research was to study modern methods of analysis used in the food industry, as well as in the analysis of dietary supplements; to assess the advantages and disadvantages of classical and modern methods of analysis, and trends in their development.

Materials and methods. The periodicals and electronic publications available to us over the past ten years were critically reviewed, and an attempt was made to perform a comparative analysis of modern analytical methods of analysis used in the food industry.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан

Кафедра медицинской химии

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация

Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ

**Заведующая кафедры
медицинской химии**

Лина ПЕРЕХОДА

“22” августа 2022 года

**ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Люба ОУЖНИНА

1. Тема квалификационной работы: «Подбор методик определения хлорохина в материналах судебно-фармацевтических дел», руководитель квалификационной работы: Ирина СЫЧ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: статистика уголовных дел и случаев фальсификации лекарственных средств хлорохина, метаболизм и механизм действия хлорохина, фармакопейные методы анализа хлорохина.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): фармакологические свойства хлорохина: показания к применению, фармакодинамика, фармакокинетика препаратов бромазепама; механизм действия и метаболизм препаратов хлорохина, что может быть причиной токсического эффекта; физические и химические свойства хлорохина; современные методы анализа хлорохина в субстанции и готовых лекарственных средств, применяемых в фармацевтическом и токсикологическом анализе; предложить условия хроматографического определения хлорохина в лекарственных средствах и прочих материалов судебных дел, изъятых в подозрении на отравление, фальсификацию и/или применению не по назначению; провести статистическую обработку полученных результатов и сравнить валидационные характеристики рассмотренных методик рамановской спектроскопии и жидкостной хроматографии; сделать вывод о возможности использования предложенных методик для анализа материалов судебных дел хлорохина
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 4, рисунков – 4

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1.	Ирина СЫЧ, доцент заведения высшего образования кафедры медицинской химии	сентябрь 2022	сентябрь 2022
2.	Ирина СЫЧ, доцент заведения высшего образования кафедры медицинской химии	ноябрь 2022	ноябрь 2022
3.	Ирина СЫЧ, доцент заведения высшего образования кафедры медицинской химии	январь 2023	январь 2023
	Андрей ФЕДОСОВ, профессор заведения высшего образования кафедры медицинской химии	январь 2023	январь 2023

7. Дата выдачи задания: “22” августа 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Фармакокинетика и фармакодинамика хлорохина	сентябрь 2022	выполнено
2.	Методы получения и фармацевтический анализ хлорохина	октябрь 2022	выполнено
3.	Выбор объекта исследования и подбор методов анализа	ноябрь-декабрь 2022	выполнено
4.	Проведение экспериментальной части работы	январь-февраль 2023	выполнено
5.	Статистическая обработка полученных результатов	март 2023	выполнено
6.	Оформление работы и предоставление в Экзаменационную комиссию	апрель 2023	выполнено

Соискатель высшего образования _____

Аюб ОУЖНИН

Руководитель квалификационной работы _____

Ирина СЫЧ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі медичної хімії			
Оужнін Аюб	Добір методик визначення хлорохіну в матеріалах судово-фармацевтичних справ	The choice of methods for the determination of chloroquine in the materials of forensic pharmaceutical cases	доцент Сич І.А. доцент Бевз Н.Ю.

Підстава: подання згоди згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112805 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Оужнін Аюб, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Добір методик визначення хлорохіну в матеріалах судово-фармацевтичних справ / The choice of methods for the determination of chloroquine in the materials of forensic pharmaceutical cases», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

27%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация
Аюба ОУЖНИНА

на тему: «Подбор методик определения хлорохина в материалах судебно-фармацевтических дел».

Актуальность темы. Большое значение для фармацевтической практики является разработка и усовершенствование существующих методик контроля качества, чувствительными, доступными и экологичными методами, которые позволяли бы определять качества лекарственного препарата без использования большого количества образца и реактивов, а также определять фальсифицированные лекарственные средства.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Полученные данные спектральной и хроматографических методик могут быть учтены для обоснования выбора метода определения хлорохина в фармацевтическом и судебном анализе.

Оценка работы. Работа выполнена на высоком научном уровне, полученные результаты надежны, выводы логичны и обоснованы. Общая оценка работы положительная.

Общий вывод и рекомендации по допуску к защите. Квалификационная работа Аюба ОУЖНИНА по теоретическому и практическому значению, отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии.

Научный руководитель _____

Ирина СЫЧ

«07» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Аюба ОУЖНИНА

на тему: «Подбор методик определения хлорохина в материалах судебно-фармацевтических дел».

Актуальность темы. Одним из основных этапов проведения судебно-фармацевтического анализа материалов дел есть выбор оптимальных методов, чтобы результаты в дальнейшем рассматривались в суде. Правильность метода должна быть подтверждена валидацией. Так как хлорохин часто фигурирует в материалах судебных дел по всему миру, исследования проведенные при выполнении квалификационной работы являются актуальными.

Теоретический уровень работы. Аюб ОУЖНИН проанализировал и обобщил источники литературы по фармакологическим свойствам, методам получения и анализа хлорохина в субстанции и готовых лекарственных средствах.

Предложения автора по теме исследования. Предложены современные методики определения хлорохина. Для каждой методики просчитаны валидационные характеристики, которые подтверждают, что в зависимости от поставленных задач, рассмотренные спектральные и хроматографические методики могут использоваться для проведения судебно-фармацевтической экспертизы материалов дел с подозрением на фальсификацию хлорохина.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Во время работы соискатель высшего образования проанализировал литературные данные, освоил физико-химические методы исследований, представляющие практический интерес.

Недостатки работы. Принципиальных замечаний по поводу содержания работы нет, случаются определенные орфографические ошибки, которые в целом не влияют на содержание работы.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Аюба ОУЖНИНА по актуальности, научной новизне полученных результатов, методическому уровню, теоретическому и практическому значению, объему выполненных исследований отвечает требованиям Положения о порядке подготовки и защиты квалификационных работ в Национальном фармацевтическом университете и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии.

Рецензент

доц. Наталия БЕВЗ

«13» апреля 2023 г.

ВИТЯГ
з протоколу засідання кафедри медичної хімії
№ 10 від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН,
ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян, Фм18(5,0д)і-07 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аюба ОУЖНІНА на тему: «Добір методик визначення хлорохіну в матеріалах судово-фармацевтичних справ»

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян, Фм18(5,0д)і-07 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аюба ОУЖНІНА на тему: «Добір методик визначення хлорохіну в матеріалах судово-фармацевтичних справ», керівник – доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Ірина СИЧ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Аюба ОУЖНІНА до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аюб ОУЖНІН до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Добір методик визначення хлорохіну в матеріалах судово-фармацевтичних справ».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аюб ОУЖНІН виконав кваліфікаційну роботу у повному обсязі у відповідності до виданого завдання та у встановлені терміни.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина СИЧ

«07» квітня 2023р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аюб ОУЖНІН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено
в Экзаменационной комиссии

« _____ » июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Владимир ЯКОВЕНКО /