

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕКОЛОГІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ ТА НАЯВНИХ ЗАТВЕРДЖЕНИХ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАБРУДНЕНЬ

Белікова А. Г., Матерієнко А. С., Сидоренко Л. В., Георгіянц В. А.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

**Вступ.** Основним джерелом забруднень навколишнього середовища є антропогенно-техногенний вплив, який постійно зростає за рахунок масштабної урбанізації в усьому світі. Не виключенням є зростання хімічного виробництва, наслідками якого є потрапляння в навколишнє середовище хімічних та токсичних забруднювачів. Екологічна ситуація в Україні, яка формувалась впродовж тривалого часу через нехтування об'єктивними законами розвитку і відтворення природних геосистем, сьогодні характеризується як кризова. Територія України відзначається надмірним техно- і антропогенним навантаженням на природне середовище та високим ступенем його забруднення.

Проблема забруднення навколишнього середовища медичними та фармацевтичними відходами є одним з ключових питань у вирішенні глобальної проблеми гарантування екологічної безпеки по всьому світу. Потрапляючи в навколишнє природне середовище, фармацевтичні субстанції можуть зазнавати певних змін під впливом як біотичних, так і абіотичних факторів. Як правило, лікарські засоби (ЛЗ) піддаються деградації, втрачаючи вихідну активність. Однак цілий ряд сполук не тільки стійкий до природного руйнування, але і здатний змінювати свою активність з утворенням фізико-хімічних трансформацій, що представляють потенційну небезпеку для живих організмів і людини. Велика кількість досліджень показує, що лікарські речовини, а також їх метаболіти були виявлені в поверхневих, ґрунтових і підземних водах, а також у питній воді по всьому світу.

Занепокоєння питанням захисту навколишнього середовища з метою попередження негативних наслідків впливу на природні об'єкти та здоров'я людини призвело до розробки і впровадження багатьох законодавчих актів та нормативних документів у країнах по всьому світу. Контролювання забруднень об'єктів навколишнього середовища неможливе в разі відсутності сучасних високочутливих методів аналізу, які б дозволяли точно визначати концентрації лікарських речовин та їх метаболітів в різних об'єктах навколишнього середовища.

Метою нашої роботи був аналіз та порівняльна характеристика нормативно-правового забезпечення екологічного менеджменту на національному та міжнародному рівнях, а також наявних затверджених підходів та методів аналізу можливих фармацевтичних забруднювачів в об'єктах навколишнього середовища.

**Результати.** Згідно звіту Виконавчого агентства з питань споживачів, охорони здоров'я, сільського господарства та продовольства (Chafea), на сьогоднішній день у всьому світі зареєстровано близько 4000 активних лікарських речовин.

Фармацевтичний ринок України є одним з найбільш швидко зростаючих та динамічно розвинених – за підсумками 2019 р. обсяги роздрібною реалізації всіх категорій товарів «аптечного кошика» становили 4,0 млрд дол. США. Порівняно з 2018 р. обсяги продажу збільшилися на 23,5% в доларовому вираженні. У натуральному вираженні обсяги продажу скоротилися на 2,8% до 1,7 млрд упаковок (дані компанії Top Lead «Інфографічний довідник: Фармацевтика України 2019»). Ринок України є досить ємним, що свідчить про необхідність ретельного контролю за виробництвом, використанням та утилізацією лікарських препаратів.

Дані звіту Федерального інституту гідрології (Кобленц, Німеччина) показують, що завдяки легкості поширення лікарського забруднення у водних об'єктах, негативному впливу на гідробіоту і, нарешті, можливості попадання ЛЗ в питну воду водне забруднення ліками є найбільш небезпечним.

Все це пояснює особливу увагу до проблеми забруднення навколишнього середовища фармацевтичними забруднювачами та необхідності розробки і впровадження багатьох законодавчих актів та нормативних документів у країнах по всьому світу як локально, так і на міжнародному рівні.

Першими регулювати потрапляння лікарських речовин в навколишнє середовище почали у Сполучених Штатах з 1977 року. Так, у США під час реєстрації нового лікарського засобу виробник надає дані про очікувані початкові концентрації речовини при потрапленні в навколишнє середовище, що регламентується відповідними Інструкціями для промисловості щодо подання екологічної оцінки при застосуванні лікарських засобів та дієтичних добавок (FDA). У той же час США стала першою державою, яка прийняла на своїй території закон, виконання якого повинно зменшити кількість ЛЗ, що потрапляють в систему збору сміття: «Закон про безпечну і відповідальну утилізацію ліків».

У Європейських країнах, так само, як і у США, всі ЛЗ мають проходити токсикологічну експертизу до своєї появи на ринку, що запроваджена з 1995 року. В рамках розвитку концепції профілактики ризиків Європейське агентство по лікам (EMA) у 2006 р. запровадило нову версію керівництва з оцінки ризиків, які несуть ЛЗ для оточуючого середовища: «Керівництво щодо оцінки екологічного ризику лікарських препаратів для людини». Документ попереджає, що кожна фармацевтична компанія при реєстрації нового ЛЗ обов'язково представляє дані про можливі концентрації ЛЗ у природних водах, які визначаються у відповідності з алгоритмом прогнозування. Рівень знаходження кількостей лікарського засобу повинен прогнозуватися ще до випуску першої партії у споживання, а також контролюватися на державному рівні.

В Україні оцінка небезпеки лікарського засобу для довкілля за необхідності може бути включена до модулю 1 реєстраційного досьє на лікарський засіб та має містити резюме оцінки ризику, в якому оцінюють можливі ризики для довкілля через використання та/або утилізацію лікарського засобу, а також наводять пропозиції щодо відповідної інформації у маркуванні (Наказ МОЗ України №426 від 26.0.2005), проте чіткої необхідності проведення даної експертизи нормативна документація не передбачає. Також в Україні на законодавчому рівні регулюються правила утилізації та знищення лікарських засобів (Наказ МОЗ України №242 від 24.04.2015), які, в свою чергу, не розглядають питання та механізми утилізації залишків лікарських засобів у населення та затверджені Державні санітарно-протиепідемічні правила і норми щодо поводження з медичними відходами (Наказ МОЗ України №325 від 08.06.2015).

Питанням розробки методів визначення залишків лікарських речовин або їх активних метаболітів займається велика кількість вчених. Виявлення залишків ЛЗ в навколишньому середовищі стало можливим з появою і вдосконаленням сучасних методів аналізу. Дуже низькі концентрації досліджуваних речовин можуть ефективно визначатися методами газової і рідинної хроматографії (найбільш поширена) з мас-спектрометричною (ВЕРХ-МС) і тандемною мас-спектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС/МС). Метод ВЕРХ має ряд переваг в порівнянні з іншими: відсутність обмежень по термостійкості і летючості аналізованого препарату, можливість працювати з водними розчинами, можливість збирати розділені фракції для їх подальшої ідентифікації, висока селективність, точність і чутливість.

Загальні нормативні рекомендації не можуть деталізувати конкретні вимоги до аналітичного контролю фармацевтичних забруднень, оскільки різноманіття технологій виробництва лікарських засобів, велика номенклатура хімічних сполук, що беруть участь в синтезі, метаболізм лікарської речовини в організмі людини та шляхи трансформації молекул при потрапленні до навколишнього середовища створюють високе різноманіття забруднень, які потребують більш детального підходу до аналізу. Це призводить до необхідності розробки нестандартних, високочутливих та специфічних методик аналізу, зазвичай з використанням фізико-хімічних методів.

Агентством з охорони навколишнього середовища США у 2007 був розроблений та затверджений детальний метод виявлення і кількісного визначення наявності 70 ЛЗ у воді, ґрунті, опадах і біологічних матеріалах на основі ВЕРХ-МС/МС. Цей метод дослідження є цінним доказом потенціального використання ВЕРХ/МС-МС для виявлення та кількісного аналізу залишків фармацевтичних препаратів в пробах питної води і стічних вод і значно полегшує розробку моніторингових досліджень.

Проте цей метод не був затверджений як офіційний на державному рівні, і дослідження з розробки аналогічних методів проводяться й надалі.

Україна є країною, яка виробляє активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) для самостійного високоякісного забезпечення. Всі дослідження щодо розробки універсальних методів визначення фармацевтичних залишків в об'єктах навколишнього середовища зазвичай не враховують більш локальні молекули, що виробляються та використовуються на обмежених територіях певних країн. Тому існує необхідність розробки та введення універсальних методів виявлення модифікованих залишків лікарських препаратів у навколишньому середовищі України. Це дасть змогу для спрощення та скорочення часу ідентифікування та аналізу фармацевтичних залишків у екосистемі. До таких АФІ зокрема належать субстанції Енісаміума йодид, який випускається під торговою маркою Амізон (ВАТ «Фармак», Київ) та Тілорон, що випускають під торговою назвою Аміксин (ТДВ «Інтерхім», Одеса).

Відсутність даних щодо біотрансформації, а також впливу на навколишнє середовище та методів аналізу в об'єктах навколишнього середовища для лікарських препаратів Амізон та Аміксин визначає необхідність розробки методики по їх виявленню у навколишньому середовищі.

В нашій країні відсутні розроблені та затверджені методи для контролю залишків фармацевтичних речовин у об'єктах навколишнього середовища, а такі універсальні методи, як ЕРА-метод 1694 не включає в себе аналіз притаманних молекул для нашої країни, тому для подальшої розробки методики для виявлення фармацевтичних залишків буде проаналізовано можливість використання ЕРА-методу 1694, як основи для розробки аналітичного методу з урахуванням конкретних матриць та сполук.

**Висновки.** Питання ефективного впровадження нормативно-правового забезпечення екологічного менеджменту залишаються актуальними по всьому світу. Зростання інтенсивності та масштабів розповсюдження різних забруднювачів відбувається практично у всьому світі, що призводить до зростання екологічної кризи. Боротьба із забрудненням навколишнього середовища фармацевтичними відходами повинна бути комплексною і включати в себе як заходи щодо контролю рівня забруднень та їх очистки, так і вдосконалення механізмів державного регулювання.

Проте, нормативне регулювання контролю забруднення фармацевтичними залишками неможливо впроваджувати без розробленого алгоритму системи моніторингу, одним з елементів якого є розроблені та валідовані методики ідентифікації та кількісного аналізу досліджуваних забруднювачів.

Враховуючі вищенаведене, постає гостра необхідність розробки універсальних методів аналізу фармацевтичних забруднювачів вітчизняного виробництва в об'єктах навколишнього середовища, а також детальне вивчення шляхів їх біотрансформації та можливого впливу на живі організми.