

Київський національний університет
технологій та дизайну

КОЛЕКТИВНА

МОНОГРАФІЯ

Інноваційні матеріали та технології:
**БІОТЕХНОЛОГІЯ,
ПРИКЛАДНА ХІМІЯ,
ЕКОЛОГІЯ**

ТОМ I



Київ 2025

Ministry of Education and Science of Ukraine

Kyiv National University of Technologies and Design
Faculty of Chemical and Biopharmaceutical Technologies

**ADVANCED MATERIALS AND TECHNOLOGIES:
BIOTECHNOLOGY, APPLIED CHEMISTRY,
ECOLOGY**

COLLECTIVE MONOGRAPH

Volume I

УДК 001.895-03:[608.32:502.131.1:54-027.22

I-66

*Рекомендовано до видання
Вченою радою Київського національного університету
технологій та дизайну МОН України
Протокол № 5 від 23 грудня 2025 р.*

Рецензенти:

Бессарабов Володимир Іванович – доктор технічних наук, професор, директор Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України

Мережко Ніна Василівна – доктор технічних наук, професор, завідувач кафедри товарознавства та митної справи Державного торговельно-економічного університету

I-66 Інноваційні матеріали та технології: біотехнологія, прикладна хімія, екологія: колективна монографія. Т. 1; за заг. ред. Мокроусової О. Р., Плавана В. П., Київ: КНУТД, 2025. 308 с.

ISBN 978-617-7763-57-3

У колективній монографії представлено результати сучасних наукових пошуків та практичні здобутки у сферах біотехнологій, хімічної інженерії та екологічної безпеки. Книга орієнтована на широке коло фахівців – від студентів профільних спеціальностей до досвідчених науковців та галузевих експертів.

Публікується в авторській редакції

УДК 001.895-03:[608.32:502.131.1:54-027.22

ISBN 978-617-7763-57-3

© О. Р. Мокроусова, В. П. Плавана, 2025
© КНУТД 2025

*Recommended for publication
By the Academic Council of Kyiv National University
of Technologies and design of Ministry of Education and Science of Ukraine
Protocol № 5 dated December 23 2025*

Reviewers:

Volodymyr Bessarabov – Doctor of technical sciences, Professor, Director of the L.M. Lytvynenko Institute of Physical-Organic and Coal Chemistry

Nina Merezko – Doctor of Sciences, Professor, Head of the Department of Commodity Science and Customs Affairs of State University Of Trade And Economics

I-66 Advanced materials and technologies: biotechnology, applied chemistry, ecology: Collective monograph. Vol. 1; edited by Mokrousova O. R., Plavan V. P., Kyiv: KNUTD, 2025. 308 p.

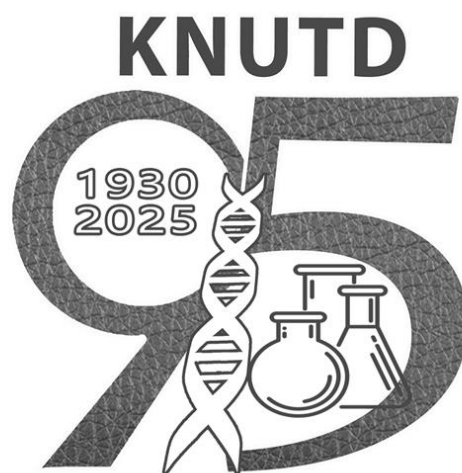
ISBN 978-617-7763-57-3

This collective monograph presents the results of contemporary scientific research and practical achievements in the fields of biotechnology, chemical engineering, and environmental safety. The book is intended for a wide range of specialists, from students in relevant fields to experienced scientists and industry experts

Published in the author's version

РОЗДІЛ 1

БІОТЕХНОЛОГІЯ



1.20 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО АНАЛІЗУ СУБСТАНЦІЙ БІОЛОГІЧНИХ/БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ВЕРХ

Вельчинська О. В., Ніженковська І. В., Мелешко Р. А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна
elena_www@ukr.net, iryna.nizhenkovska@gmail.com, rama8376@ukr.net

Основним завданням даної роботи була адаптація умов хроматографування методом ВЕРХ з модифікацією методик дослідження та оцінкою ефективності хроматографічних колонок і нерухомої фази із різними характеристиками, оптимальних параметрів рухомої фази для аналізу чистоти субстанції лікарського засобу біологічного/біотехнологічного походження кларитроміцину.

Ключові слова: кларитроміцин, антибіотик, ВЕРХ, аналіз чистоти субстанції, умови хроматографування.

Біологічні лікарські засоби охоплюють широкий спектр препаратів: вакцини, сироватки, антибіотики, ферменти та інші засоби, що отримують із живих організмів (бактерій, грибів, вірусів, рослин, тварин або їх тканини). Різноманітність антибіотиків за хімічною будовою і складністю молекулярної структури та напрямками їхньої фармакологічної активності спонукала науковців до розробки різноманітних підходів до фармацевтичного аналізу цих препаратів, оскільки, антибіотики – це хімічні речовини, які продукуються мікроорганізмами або синтезуються організмом людини. У зв'язку із цим виникла необхідність розширення кола інструментальних методів дослідження антибіотиків та впровадження нових більш ефективних, чутливих і високоселективних методів [1–5].

Кларитроміцин – це антибіотик із групи макролідів, який є похідною еритроміцину. Кларитроміцин використовується для лікування бактеріальних інфекцій, проявляє токсичність у певних дозах. Молекула кларитроміцину складається із 14 – членного лактонового кільця, пов'язаного з двома молекулами цукру. Молекула кларитроміцину відрізняється від молекули еритроміцину О – метильним розміщенням у положенні 6 лактонового кільця, яке визначає кислотостійкість і покращує протимікробні і фармакокінетичні властивості цієї речовини [6–9]. Державна Фармакопея України (ДФУ) регламентує аналіз супровідних домішок у складі субстанції кларитроміцину методом рідинної хроматографії (РХ) [10].

Метою даного експериментального дослідження є адаптація умов хроматографування методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), модифікація методик дослідження та оцінка ефективності хроматографічних колонок і нерухомої фази, оптимальних параметрів рухомої фази для визначення чистоти субстанції лікарського засобу

біологічного/біотехнологічного походження кларитроміцину та підтвердження її якості. **Об'єкт дослідження** – адаптація умов хроматографування методом ВЕРХ та методик дослідження зразків випробовуваної субстанції кларитроміцину. **Предмет дослідження** – зразки випробовуваної субстанції кларитроміцину.

Методи та матеріали

ВЕРХ, хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором, колонка ZORBAX EclipsePlus C18, 150x4,6x5 з температурою 40°C, комп'ютерний аналіз – програма OpenLab CDS; зразки субстанції кларитроміцину, фармакопейний зразок ДФУ кларитроміцину, реагенти та розчинники (чистоти для ВЕРХ): ацетонітрил *P*, кислота фосфатна *P*, калію дигідрофосфат *P*, вода для хроматографії *P*.

Результати

Фармакопейним методом аналізу субстанцій синтетичних лікарських засобів та лікарських засобів біологічного/біотехнологічного походження є метод РХ [10, 11]. За допомогою методу РХ виконують ідентифікацію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), визначають чистоту та супровідні речовини у складі випробовуваної субстанції. Нами впроваджено у практику фармацевтичного аналізу випробовуваних субстанцій більш ефективний та селективний метод ВЕРХ із високою ідентифікаційною здатністю для підвищення результативності і ефективності аналізу [12–15].

Хроматографічні дослідження супровідних домішок зразків субстанції кларитроміцину проводили на хроматографі Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором (детектування – УФ при 205 нм), з колонкою – ZORBAX EclipsePlus C18, 150x4,6x5 (40°C). Використовували умови хроматографування: температура зразка – кімнатна, потік – 1,5 мл/хв, об'єм інжекції – 10 мкл. У якості рухомих фаз використовували: фазу А – розчин 4,6 г/л калію дигідрофосфату *P*, рН 4.4 (за допомогою фосфорної кислоти *P*), фазу В – ацетонітрил *P*. Градієнти представлено у таблиці 1.

Таблиця. Градієнти

Час (хв)	0	32	34	45	56
Рухома фаза А (% V/V)	75	40	40	75	75
Рухома фаза В (% V/V)	25	60	60	25	75

Час процедури хроматографування – 56 хв.

Випробовуваний зразок субстанції готували розчиненням 75,0 мг у 25 мл ацетонітрилу *P1*, доводили до об'єму 50 мл водою *P*.

Розчини порівняння готували наступим чином: розчин порівняння (а): 75,0 г стандартного зразку ДФУ кларитроміцину розчиняли у 25 мл ацетонітрилу *P1*, доводили об'єм розчину до 50 мл водою *P*; розчин порівняння (b): 5,0 мл розчину порівняння (а) доводили сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу *P1* і води *P* до об'єму 100,0 мл; розчин порівняння (с):

1,0 мл розчину порівняння (b) доводили сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу *PI* і води *P* до об'єму 10,0 мл.

Для проведення комп'ютерного аналізу та інтерпретації отриманих результатів використовували програму OpenLab CDS. Для дослідження використовували базові валідовані фармакопейні методики.

Проведена оцінка ефективності хроматографічної колонки для виконання хроматографування випробовуваної субстанції. Знайдено, що колонка для ВЕРХ більшої довжини та з модифікованою C18 фазою забезпечувала краще розділення піків. Зміна часу хроматографування, часових параметрів градієнту та відсотковий вміст (в межах, які дозволено ДФУ) позитивно вплинули на форму піків та їх розділення. В результаті проведених досліджень встановлено, що зразки випробовуваної субстанції кларитроміцину містять із регламентованих Фармакопеею 16 домішок – 9 специфікованих домішок (J, N, E, F, P, O, K, G, H), сумарний вміст яких не перевищує 3%, що є прийнятним для використання субстанції антибіотика при виробництві лікарських засобів. Як видно із записаних хроматограм, нам вдалося підібрати оптимальні умови для розділення супровідних домішок з урахуванням їх фізико – хімічних властивостей (рис. 1, 2).

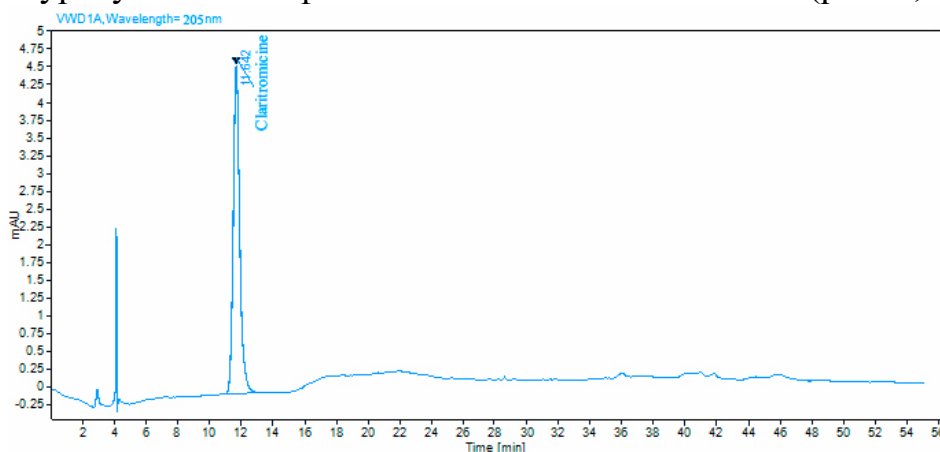


Рис. 1 Стандартний зразок ДФУ (с) субстанції кларітроміцину (Rt=11,642 хв)

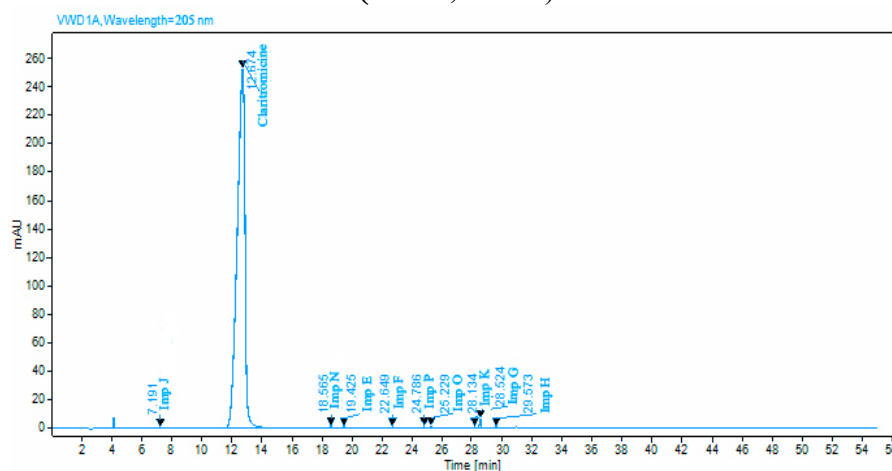


Рис. 2. Випробовуваний зразок субстанції кларітроміцину (Rt=12,674 хв); домішки: J (Rt=7,191 хв), N (Rt=18,565 хв), E (Rt=19,425 хв), F (Rt=22,649 хв), P (Rt=24,786 хв), O (Rt=25,229 хв), K (Rt=28,134 хв), G (Rt=28,524 хв), H (Rt=28,524 хв)

Висновки. З метою підвищення ефективності та результативності аналізу субстанцій лікарських засобів біологічного/біотехнологічного походження актуальним завданням залишається імплементація сучасних чутливих і високоселективних інструментальних методів у практику фармацевтичного аналізу, наприклад методу ВЕРХ та його комбінацій.

Адаптовано умови хроматографування методом ВЕРХ з модифікацією методик дослідження та оцінкою ефективності хроматографічних колонок і нерухомої фази із різними характеристиками, оптимальних параметрів рухомої фази на основі валідованих фармакопейних методик для аналізу чистоти субстанції кларитроміцину. Знайдено, що колонка для ВЕРХ більшої довжини та з модифікованою C18 фазою забезпечувала краще розділення піків. Зміна часу хроматографування, часових параметрів градієнту та відсотковий вміст (в межах, які дозволено ДФУ) позитивно вплинули на форму піків та їх розділення.

В результаті проведених досліджень встановлено, що зразки випробовуваної субстанції кларитроміцину містять із регламентованих Фармакопеею 16 домішок – 9 специфікованих домішок (J, N, E, F, P, O, K, G, H), сумарний вміст яких не перевищує 3%, що є прийнятним для використання субстанції антибіотика при виробництві лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Southern K.W., Solis – Moya A., Kurz D., Smith S. Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2024. Vol.2, N 2. CD002203.
2. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides – A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol.* 2018. N 9. P.302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.
3. Duration of Antibiotic Therapy as Part of Maximal Medical Therapy for Chronic Rhinosinusitis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01825408>. Accessed 31 Aug 2018.
4. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I., Reno H., Zenilman J.M., Bolan G.A. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *MMWR Recomm. Rep.* 2021. Vol. 70, N 4. P. 1–187.
5. Min H.K., Lee S., Kim S. et al. Global incidence and prevalence of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Clin. Exp. Allergy.* 2025. N 55. P. 52–66.
6. Philpott C. le Conte, S. Beard D. et al., and the MACRO Programm Team. Clarithromycin and endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: study protocol for the MACRO randomised controlled trial. *Trials.* 2019. N 20. P. 246.
7. Thomas D., McDonald V.M., Stevens S., Baraket M., Hodge S., James A., Jenkins C., Peters M., Reynolds P.N., Upham J.W., Yang I.A., Gibson P.G. Effect of Azithromycin on Asthma Remission in Adults With Persistent Uncontrolled Asthma: A Secondary Analysis of a Randomized, Double – Anonymized, Placebo – Controlled Trial. *Chest.* 2024. Vol. 166, N 2. P. 262–270.
8. Corrigendum to: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, N 1. P. 172–173.
9. Krause P.J., Auwaerter P.G., Bannuru R.R., Branda J.A. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol.72, N 2, e49–e64.

10. Державна Фармакопея України. 2 – ге вид., у 3 – х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2014. Т. 2. С. 359–362.
11. European Pharmacopoeia. 2022 (11 – th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. Vol. II. P. 2359–2361.
12. Вельчинська О., Ніженковська І., Мелешко Р. Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. N 3, 168–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>.
13. Вельчинська О., Малюта Н. Застосування з варіацією параметрів експерименту методу ВЕРХ у фармацевтичний аналіз субстанції аскорбінової кислоти. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2025. Вип. 1, №19. С. 120–125. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-1>.
14. Вельчинська О., Мелешко Р., Ніженковська І., Горай Т. Використання методу ВЕРХ для дослідження суміші субстанцій із вмістом ацикловіру та гідрокортизону. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024. Вип. 3, №17. С. 51–59.
15. Welchinska E. & Vilchynska V. New compound N1,N1' – (2» – bromo – 2» – chloroethenyl) – bis – (5 – fluorouracil) as the active antitumor agent for sarcoma 180. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education*. 2016. Vol. 4. P. 740–743. DOI 10.12955/cbup.v4.842.

ПЕРЕЛІК АВТОРІВ

Hretskyi Ihor	5, 281	Кужель А. А.	281
Khomenko L. A.	16	Кунинець А. В.	191
Koziko N. O.	23	Курило О. П.	99
Mykhailova K. I.	23	Леонова Н. О.	89, 156
Skrotskyi S. O.	16	Лич І.	109, 117
Vasyliuk O. M.	16	Лич О.	109
Wei Jia	5	Майстренко Л. А.	180, 214
Антоненко С. В.	293	Маріїн Д. В.	124
Бабченко В.	109	Матвеєнко А. С.	293
Берегова Т. В.	29	Мелешко Р. А.	186
Букорос Т. О.	233	Михайлова Г. М.	65
Булботка Н. В.	99	Мокроусова О. Р.	214, 222, 233
Вельчинська О. В.	186	Морін В. В.	162
Вовк Т. Б.	29	Ніженковська І. В.	186
Волошина І. М.	117, 167, 173, 180, 222, 281	Нікітіна Н. С.	29
Волошкевич П. П.	191	Осієвська В. В.	65
Галенова Т. І.	29	Охмат О. А.	162, 226, 244
Гриневич А. О.	151	Петріна Р. О.	132, 140
Гриценко О. М.	191	Петрух А. О.	173
Губрій З. В.	99	Писаренко П. О.	244
Гур'янов Д. С.	293	Потупа В. Ю.	173
Гусейнова К. Е.	167	Пукач П. Я.	191
Гуцько К. І.	132	Ракша Н. Г.	29
Давидюк Д. А.	289	Резнік Д. І.	162
Данкевич Л. А.	156	Саблій Л. А.	146, 151
Домашовець А. О.	140	Савицька К. В.	289
Єгорова К.	117	Савчук О. М.	29
Жеревчук С. М.	173	Савчук Я. І.	156
Жолобак Н. М.	269	Сакалова Г. В.	124
Жукова В. С.	146	Січевлюк А. В.	222
Золотар О. С.	167	Степанова Л. І.	29
Калініченко О. О.	162, 201, 226	Телегєєв Г. Д.	293
Кирилов В. О.	156	Федько М. М.	173
Колесник Т. О.	226	Фоменко С. В.	89
Корендій В. М.	191	Хейломський Д. О.	214
Косинська Т. В.	173	Цуканов І. С.	226
Красовська О. С.	99		