

УДК 614.7: 615.4.

<https://doi.org/10.32402/dovkil2022.04.071>

DEVELOPMENT OF A SPECIFIC HIGHLY SENSITIVE METHOD FOR THE DETERMINATION OF DICLOFENAC SODIUM IN ATMOSPHERIC AIR TAKING INTO ACCOUNT THE CHARACTERISTICS OF MICROCONCENTRATIONS OF THE ACTIVE SUBSTANCE

Nikolaieva Ya. Yu., Levin M.G.

РОЗРОБКА СПЕЦИФІЧНОЇ ВИСОКОЧУТЛИВОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ В АТМОСФЕРНОМУ ПОВІТРІ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ МІКРОКОНЦЕНТРАЦІЙ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ

НИКОЛАЄВА Я.Ю.,
ЛЕВІН М.Г.

ДУ «Інститут
громадського здоров'я
ім. О.М. Марзєєва НАМН
України», Київ, Україна

Нині стандартом для зменшення гострого болю є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Саме вони здатні пригнічувати запалення, знижувати температуру тіла та зменшувати інтенсивність болю. За масштабами та частотою споживання НПЗП посідають перше місце у світі. Понад

30 млн. людей у світі приймають НПЗП. У людей віком після 60 років цей відсоток становить понад 40%. В умовах стаціонару НПЗП отримують більше 20% пацієнтів. Нині у світі щорічно виписують понад 480 млн. рецептів на НПЗП [1, 2].

Насправді НПЗП приймають значно більше, ос-

РОЗРОБКА СПЕЦИФІЧНОЇ
ВИСОКОЧУТЛИВОЇ МЕТОДИКИ
ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ
В АТМОСФЕРНОМУ ПОВІТРІ
З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ
МІКРОКОНЦЕНТРАЦІЙ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ

Ніколаєва Я.Ю., Левін М.Г.
ДУ «Інститут громадського здоров'я
ім. О.М. Марзєєва НАМН України»,
Київ, Україна

Мета роботи: розробити специфічну високочутливу методику визначення концентрації натрію диклофенаку в атмосферному повітрі з урахуванням особливостей мікроконцентрацій діючої речовини.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження з розробки методики визначення натрію диклофенаку в атмосферному повітрі здійснювались у лабораторних умовах з подальшою апробацією на фармацевтичному підприємстві «Лубнифарм». Відбір проб повітря проводився за допомогою електроаспіратора типу ТАЙФУН-С4 протягом 30 хв. зі швидкістю 20 л/хв. Випробування щодо визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі здійснювалося шляхом концентрування аналітичної проби (аерозоль натрію диклофенаку у воді) методом твердофазної екстракції за допомогою картриджів для твердофазної екстракції Oasis MCX 6cc (150 mg) LP Extraction Cartridges, після якої проводилася десорбція розчинником — метанолом. Отримані проби аналізували методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням хроматографа фірми Dionex Ultimate 3000 з діодно-матричним детектором. Чутливість

методу сягає нг/мл. Показано, що концентрація речовини у повітрі визначалася у межах 2-200 мкг/м³.

Результати. Розроблено специфічну високочутливу методику визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі та проведено апробацію шляхом визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі робочої зони фармацевтичного підприємства «Лубнифарм» під час проведення певних аналітичних операцій (пересипання, зважування субстанції, подрібнення таблеток, що містять аналізований активний фармацевтичний інгредієнт, гомогенізація). Доведено лінійність залежності площі піку натрію диклофенаку від концентрації субстанції у розчині (0,025-10 мкг/мл). Аналіз показав, що леткі мікрочастинки субстанції натрію диклофенаку піддаються повітряному осадженню, тому певна кількість АФІ проникає в аналізовані зразки інших лікарських засобів, що розташовані поруч. Цей факт може призвести до отримання недостовірних результатів під час контролю якості та безпеки лікарських засобів, що може мати негативні наслідки для збереження здоров'я населення у разі застосування лікарських засобів неналежної якості.

Висновки. За результатами проведених досліджень встановлено, що розроблена методика є високочутливою та дозволяє визначати нано- та мікроконцентрації натрію диклофенаку у повітряному середовищі.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, натрію диклофенак, контроль якості лікарських засобів, твердофазна екстракція, повітря, безпека.

© Ніколаєва Я.Ю., Левін М.Г. СТАТТЯ, 2022.

кільки ці лікарські засоби відпускаються без рецепту. Даний клас лікарських засобів вже налічує понад 60 найменувань препаратів.

Саме НПЗП називають лікарськими засобами «першого ряду» у лікуванні запальних процесів системних захворювань сполучної тканини, зокрема остеоартрозу.

Одним із лікарських засобів групи НПЗП, який найбільш широко використовується у сучасній медицині та фармації, є натрію диклофенак [3].

На жаль, натрію диклофенак має побічні реакції. Відомо, що частота реєстрації побічних реакцій при лікуванні диклофенаком суттєво вища порівняно з іншими НПЗП, тому проблема їхньої безпеки залишається актуальною у зв'язку з розширенням діапазону застосування цих ЛЗ, передусім як високоефективних анальгетиків у ревматологічній та загальноклінічній практиці [3].

У багатьох публікаціях зазначаються випадки побічних реакцій (ПР), викликаних терапією диклофенаком, проте у них відсутні глибинний аналіз відповідної фармакоепідеміологічної ситуації в Україні і спроби дослідити проблему безпечної та раціональної фармакотерапії шляхом об'єктивного визначення профілю безпеки зазначених НПЗП в умовах вітчизняної системи охорони здоров'я [4].

Зважаючи на глобальне споживання диклофенаку, яке сягає 2400 тонн на рік, встановлено, що останніми роками спостерігається тенденція до збільшення надходження у довкілля цих фармацевтичних лікарських засобів. Європейський Союз і Управління з охорони навколишнього середовища США виявили, що диклофе-

нак становить загрозу довкіллю [5].

Потенційно небезпечними шляхами потрапляння диклофенаку у навколишнє середовище є вода, ґрунт та повітря.

Кілька сотень тонн залишаються у побутових відходах, і лише невелика частка (близько 7%) відфільтровується очисними спорудами. Ще 20% поглинається екосистемами, а решта потрапляє в океани [5].

Завдяки високому екоотоксикологічному потенціалу диклофенаку нині зроблено багато вимірювань препарату у поверхневих водах, розраховано середні концентрації та проведено детальний аналіз його поширення у світі для багатьох країн [6].

Проте загалом існує дуже мало даних про забруднення атмосферного повітря диклофенаком. Вважається, що диклофенак натрію не є летючим, тому викиду у повітря не спостерігається під час терапевтичного застосування або утилізації. У США на фармацевтичному підприємстві (Fort Worth, Texas) було відібрано проби повітря та досліджено на наявність диклофенаку. За результатами оцінки методів очищення викидів від шкідливих речовин було визначено, що внутрішні засоби фільтрації на цьому підприємстві дуже добре вловлюють частинки сировини та не дозволяють їм потрапляти в атмосферне повітря. Результати проведених досліджень показали, що диклофенак в атмосферному повітрі не виходить за межі санітарно-захисних зон та не потребує дозволу на викиди в атмосферне повітря [7].

Оскільки пошук літературних даних виявив лише одне дослідження, яке стосувалося вивчення стану

забруднення атмосферного повітря диклофенаком [7], є необхідність проведення досліджень джерел потрапляння диклофенаку в атмосферне повітря та оцінки стану забруднення атмосферного повітря.

Мета роботи: розробити специфічну високочутливу методику визначення концентрації диклофенаку натрію в атмосферному повітрі з урахуванням особливостей мікроконцентрацій діючої речовини.

Матеріали і методи. За даними літератури, найбільш високочутливим методом визначення диклофенаку натрію є високоефективна рідинна хроматографія. Тому саме цей метод було обрано нами для встановлення концентрації досліджуваної субстанції на усіх етапах дослідження. Як робочий стандартний зразок (РСЗ) використовували субстанцію диклофенаку натрію виробництва фірми «Amoli-Organics Pvt. Ltd» (серія № DS/3/2008/0364A).

Морфологічні характеристики досліджуваної субстанції були такими: середній розмір частинок домінуючої фракції субстанції натрію диклофенаку – менше 100 мкм, переважно 10-50 мкм.

Готували кілька розчинів робочого стандартного зразка натрію диклофенаку для побудови калібрувального графіка з метою визначення невідомої концентрації речовини.

Методика. Дослідження з розробки методики визначення натрію диклофенаку в атмосферному повітрі здійснювались у лабораторних умовах з подальшою апробацією на фармацевтичному підприємстві «Лубнифарм».

Проби повітря відбирали шляхом протягування відо-

DEVELOPMENT OF A SPECIFIC HIGHLY SENSITIVE METHOD FOR THE DETERMINATION OF DICLOFENAC SODIUM IN ATMOSPHERIC AIR TAKING INTO ACCOUNT THE CHARACTERISTICS OF MICROCONCENTRATIONS OF THE ACTIVE SUBSTANCE

Nikolaieva Ya. Yu., Levin M. G.

State Institution «O.M. Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to develop a specific, highly sensitive method for determining the concentration of sodium diclofenac in atmospheric air, taking into account the peculiarities of microconcentrations of the active substance.

Materials and methods: Air sampling was carried out using a TYPHOON-S4 electric aspirator for 30 minutes at a speed of 20 l/min. The test to determine the concentration of sodium diclofenac in air was carried out by concentrating the analytical sample (aerosol of sodium diclofenac in water) by the method of solid-phase extraction, using Oasis MCX 6cc (150 mg) LP Extraction Cartridges, after which desorption was carried out with solvent - methanol. The obtained samples were analyzed by the method of high-performance liquid chromatography using a Dionex Ultimate 3000 chromatograph with a diode-matrix detector. The sensitivity of the method reaches ng/ml. It is shown that the concentration of the substance determined in the air is within (2-200 µg/m³).

The results: As part of the work, a specific, highly sensitive method for determining the concentration of sodium diclofenac in the air was developed and testing was carried out by determining the concentration of sodium diclofenac in the air of the working area of the pharmaceutical enterprise «Lubnifarm» during certain analytical operations (pouring, weighing the substance, crushing tablets containing the active pharmaceutical ingredient under analysis, homogenization).

The linear dependence of the diclofenac sodium peak area on the concentration of the substance in the solution (0.025-10 µg/ml) has been proven. The analysis showed that the volatile microparticles of the diclofenac sodium substance are exposed to air deposition, and as a result, a certain amount of this API penetrates into the analyzed samples of other drugs nearby. This fact can lead to obtaining unreliable results during the control of the quality and safety of medicinal products, which can have negative consequences for preserving the health of the population when using medicinal products of inadequate quality.

Conclusions: Based on the results of the research, it was established that the developed technique is highly sensitive and will allow determination of nano- and micro-concentrations of sodium diclofenac in atmospheric air.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sodium diclofenac, quality control of drugs, solid phase extraction, air, safety.

мого об'єму повітря крізь поглинальне середовище (H₂O P) встановленого об'єму (50 мл), яке здатне затримати речовини, що підлягають визначенню, з використанням електроаспіратора типу ТАЙФУН-С4. Відбір проб проводився з кількох точок робочої зони зі збільшенням відстані виробленої типової аналітичної операції від місця аспірації.

Випробування щодо визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі проводилося шляхом концентрування аналітичної проби (аерозоль натрію диклофенаку у воді) методом твердофазної екстракції за допомогою кар-

триджів для твердофазної екстракції Oasis MCX 6cc (150 mg) LP Extraction Cartridges, після якої проводилася десорбція розчинником (у даному випадку – метанолом).

Отримані проби аналізували методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням хроматографа фірми Dionex Ultimate 3000 з діодноматричним детектором.

По 20 мкл розчинів порівняння і випробуваного розчину хроматографують за таких умов:

□ колонка: ZORBAX Eclipse Plus C-18 з геометрією (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм) або аналогічна, для якої виконуються умови придатності

хроматографічної системи;

□ рухома фаза: елюент А : елюент В = 60:40 об.%;

□ елюент А: 0,05% розчин трифтороцтової кислоти Р у воді Р;

□ елюент В: 0,05% розчин трифтороцтової кислоти Р в ацетонітрилі для хроматографії Р;

□ температура колонки: 25° С;

□ потік рухомої фази: 1,0 мл/хв.;

□ довжина хвилі детектування: 280 нм;

□ об'єм інжекції: 20 мкл;

□ орієнтовний час хроматографування: 7,0 хв.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Excel, розраховуючи

середнє квадратичне відхилення. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95% ($p \leq 0,05$).

Результати та їх обговорення. Проведення пробопідготовки до визначення кількісного вмісту натрію диклофенаку.

На першому етапі при визначенні кількісного вмісту натрію диклофенаку методом високоефективної рідинної хроматографії відповідно до вищевказаної методики були встановлені необхідні характеристики.

Приготування елюенту А.

0,5 мл трифтороцтової кислоти Р розчиняють у 1000 мл води Р і фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Приготування елюенту В.

0,5 мл трифтороцтової

кислоти Р розчиняють у 1000 мл ацетонітрилу для хроматографії Р і фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Перевірка залежності площі піку натрію диклофенаку від концентрації субстанції у розчині.

Приготування розчинів порівняння.

Кілька розчинів з відомими концентраціями для побудови калібрувального графіка було приготовано у двох паралелях для визначення збіжності результатів.

Приготування вихідного розчину порівняння (stock solution).

Близько 50 мг (точна навážка) РСЗ натрію диклофенаку поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, до-

дають 30 мл H_2O Р, розчиняють та доводять до мітки тим самим розчинником та перемішують. Перед випробуванням розчини фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Приготування розчину порівняння з концентрацією 10 мкг/мл.

1 мл вихідного розчину натрію диклофенаку (1 мг/мл) переносять у мірну колбу на 100 мл та доводять до мітки H_2O Р.

Приготування розчинів порівняння натрію диклофенаку з концентраціями 8, 5, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.025, 0.0025 мкг/мл.

Відібраний об'єм розчину порівняння натрію диклофенаку з концентрацією 10 мкг/мл переміщують у мірну колбу, доводять до позначки H_2O Р та перемі-

Рисунок 1

Хроматограми натрію диклофенаку з концентраціями 10, 8, 5, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.025, 0.0025 мкг/мл (зразок 1)

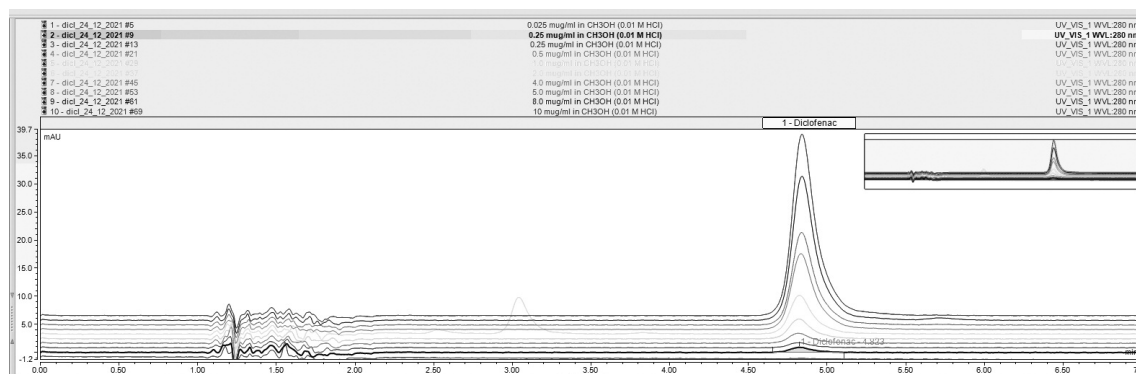
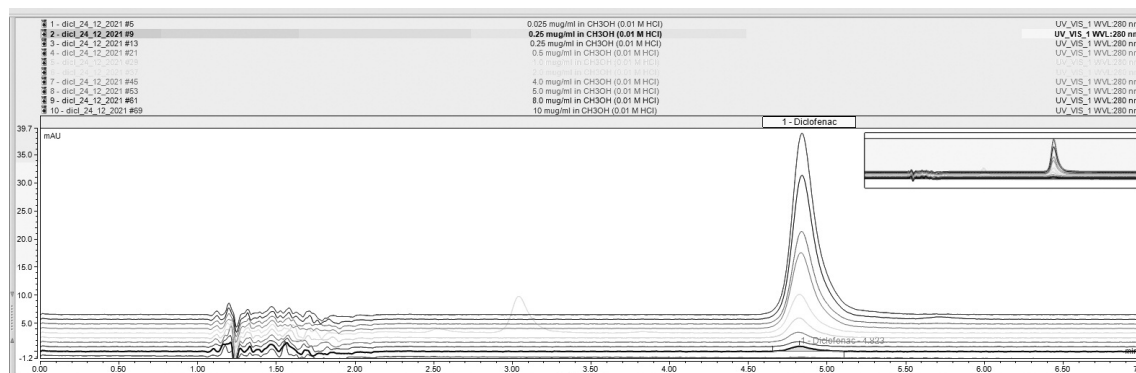


Рисунок 2

Хроматограми натрію диклофенаку з концентраціями 10, 8, 5, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.025, 0.0025 мкг/мл (зразок 2)



шують. Перед випробуванням розчини фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Розчини з концентрацією 0,0025 мкг/мл є непридатними для детектування досліджуваної речовини у наших умовах, тому було поєднано метод концентрування з методом ТФЕ.

Хроматограми описаних вище розчинів порівняння у двох паралельних приготуваннях наведено на рисунках 1 та 2.

На першому етапі роботи перевіряли лінійність залежності площі піку натрію диклофенаку від концентрації субстанції у розчині для очікуваного діапазону концентрацій.

Для приготованих розчинів розраховано лінійність. Перевірку лінійності представлено на рисунках 3 та 4.

Таким чином, залежність площі піку натрію диклофенаку від концентрації є лінійною ($R^2_1 = 0,9998$, $R^2_2 = 0,9996$ відповідно)

Збіжність результатів у двох паралельно приготованих серіях розчинів порівняння натрію диклофенаку вписувалась у межі толерантності (98-102%) (табл. 1).

Розробка методики екстрагування та концентрування натрію диклофенаку. У зв'язку з тим, що пряме визначення натрію диклофенаку утруднено, оскільки концентрація у відібраних пробах атмосферного повітря і пробах повітря робочої зони невелика (на межі детектування) через невелику летючість речовини, що визначається, необхідно використовувати метод концентрування зразків. Як метод концентрування та екстракції було обрано метод твердофазної екстракції (ТФЕ), що відрізняється відносною простотою, експресністю, до-

статньо високою ефективністю та відтворюваністю.

Аналіз показав, що концентрація натрію диклофе-

наку у зразках повітря сягає нг, що визначається за межами детектування у наших умовах, тому метод

Рисунок 3

Залежність площі піку натрію диклофенаку від концентрації субстанції у розчині (зразок 1)

Калібрувальний графік (зразок 1)

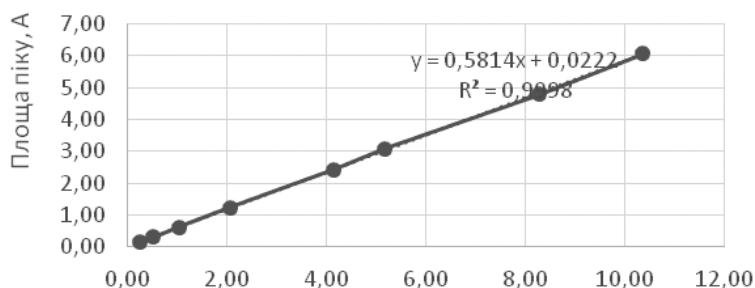
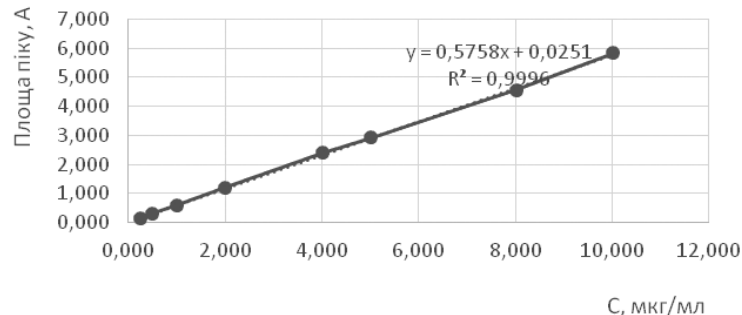


Рисунок 4

Залежність площі піку натрію диклофенаку від концентрації субстанції у розчині (зразок 2)

Калібрувальний графік (зразок 2)



Таблиця 1

Збіжність результатів двох паралельно приготованих серій розчинів порівняння натрію диклофенаку

Концентрація розчинів порівняння натрію диклофенаку (зразок 1), мкг/мл	Концентрація розчинів порівняння натрію диклофенаку (зразок 2), мкг/мл	Збіжність результатів (98-102%)
0,26	0,25	98
0,52	0,50	100
1,04	1,00	102
2,07	2,00	101
4,15	4,01	98
5,18	5,01	102
8,29	8,02	102
10,36	10,02	101

ТФЕ поєднали з концентруванням зразків.

На основі отриманих даних було визначено та розраховано концентрацію натрію диклофенаку після процедури концентрування та екстрагування підкисленим метанолом.

Тестові зразки натрію диклофенаку з концентрацією близько 20 нг було приготовано у трьох паралелях.

Дані розчини були повільно (1 крапля/секунду)

пропущені крізь попередньо промиті 2 мл метанолу та 1 мл води, очищеної у картриджі для твердофазної екстракції Oasis MCX 6cc (150 mg) LP Extraction Cartridges. Елюювання натрію диклофенаку проводили 2 мл підкисленого (0,05 HCl) метанолу.

Отримані розчини зібрано у циліндри та розраховано точні об'єми (табл. 2).

Таким чином, ТФЕ поєднувалася з концентруванням зразків у 25 разів.

Для отриманих сконцентрованих зразків одержано хроматограми (рис. 5).

Другим етапом роботи було визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі робочої зони фармацевтичного підприємства з використанням вищеописаної методики під час проведення аналітичних операцій (зважування, пересипання, подрібнення, гомогенізації тощо)

Проведено дослідження щодо визначення концент-

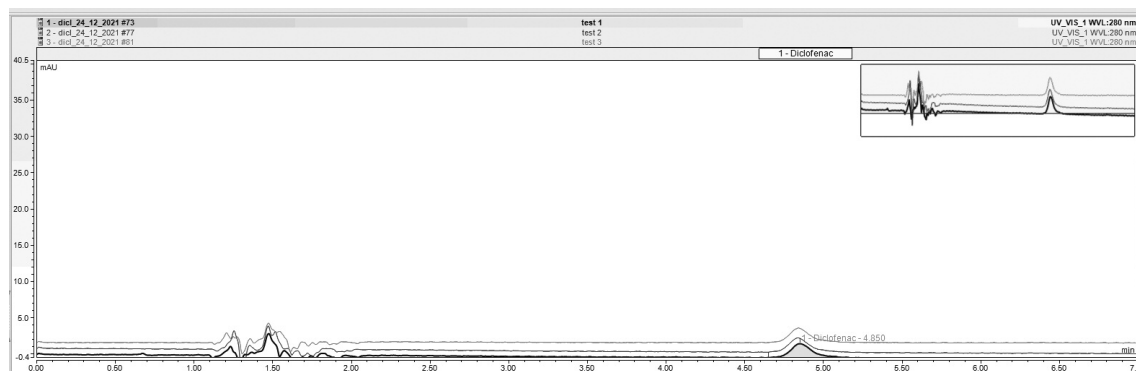
Таблиця 2

Розрахунок точного об'єму сконцентрованого розчину натрію диклофенаку для подальшого визначення концентрації

m1 (диклофенаку натрію для вихідного розчину), мг	103.4
m1 (цил. 1), г	34,750
m1 (цил. 2), г	37,983
m1 (цил. 3), г	39,938
2 мл екстрагованого розчину	
m2 (цил. 1), г	36,509
m2 (цил. 2), г	39,708
m2 (цил. 3), г	41,691
$\Delta m1$, г	1,759
$\Delta m2$, г	1,725
$\Delta m3$, г	1,753
Густина розчину підкисленого (HCl) метанолу ρ , г/см ³	0,8153
V ₁	2,16
V ₂	2,12
V ₃	2,15
Концентрація натрію диклофенаку у пробі після концентрування	
C (проба 1), мкг/мл	0,507
C (проба 2), мкг/мл	0,507
C (проба 3), мкг/мл	0,511

Рисунок 5

Хроматограми натрію диклофенаку після концентрування



рації натрію диклофенаку у повітрі робочої зони методом активного відбору проб шляхом протягування відомого об'єму повітря крізь поглинальне середовище ($\text{H}_2\text{O P}$), здатне затримати речовини, що підлягають визначенню, з використанням електроаспіратора типу ТАЙФУН-С4. Відбір проб проводився з кількох точок робочої зони зі збільшенням відстані проведення типової аналітичної операції від місця аспірації. Час відбору становив 30 хвилин для кожної операції.

З кожною партією проб робили холості (контрольні) проби – проби повітря робочої зони, які відбирались за відсутності проведення роботи з диклофенаком натрію. Такі проби аналізували аналогічним чином, як і звичайні проби повітря всередині приміщень. Холості проби підготовано відповідно до процедур, встановлених лабораторією, та відповідно до стандартів для аналізованих сполук.

Проходженням повітря крізь поглинач досягалися відсутність викидання рідини та максимальне перемішування.

Витрату повітря встановлено з урахуванням морфології речовини, що визначалася (використовувалася субстанція натрію диклофенаку з такими характеристиками: середній розмір частинок домінуючої фракції субстанції натрію диклофенаку – менше 100 мкм, становить 10-50 мкм) і склала 20 л/хв. Оскільки швидкість поглинання може залежати від температури повітря, її вимірювання під час відбору проб було обов'язковим.

Також було визначено відсоток проскоку досліджуваної сполуки у процесі операції аспірації повітря робочої зони шляхом послі-

довного з'єднання поглиначів (1-2-3), в які здійснюється прийом об'єму повітря, що прокачується і містить сполуку, яка аналізується, який склав не більше 1% у кожен наступну посудину-приймач.

Проведено випробування з визначення концентрації досліджуваної речовини (натрію диклофенаку) у повітрі робочої зони на різних відстанях від передбачуваної аналітичної операції з субстанцією. Такі відстані становили 0.2 м, 1.0 м, 2.0 м, 4.0 м, 6.0 м.

Отримані результати досліджень показують пропорційне зменшення концентрації натрію диклофенаку у повітрі робочої зони підприємства у межах одного лабораторного приміщення залежно від збільшення відстані аспірації повітря робочої зони від аналітичної операції, що проводиться.

На відстані 0.2 м вміст натрію диклофенаку у повітрі робочої зони перевищує ГДК вдвічі згідно з «Гігієнічними Регламентами хімічних речовин у повітрі робочої зони» (Наказ МОЗ України № 1596 від 14.07.2020 «Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони») [8].

Такий вміст натрію диклофенаку у повітрі робочої зони свідчить не лише про можливе фонове забруднення аналітичної проби під час одночасної роботи одного або декількох операторів з різними АФІ або готовими лікарськими засобами в одному лабораторному приміщенні, а й про можливе заподіяння шкоди стану здоров'я аналітика.

Доведено, що леткі мікро-частинки субстанції натрію диклофенаку піддаються

повітряному осадженню у безпосередній близькості від діяльності, що здійснюється і, як результат, також проникають в аналізовані зразки.

Висновки

Розроблено високочутливу методику визначення концентрації натрію диклофенаку у повітряному середовищі з урахуванням мікроконцентрацій діючої речовини. За результатами проведених досліджень можна констатувати, що існує ризик забруднення повітря робочої зони діючою речовиною. Наслідки ігнорування цього забруднення під час аналізу можуть призводити до значних завищень результатів. Слід звести до мінімуму ризик небажаної міграції забруднюючих речовин шляхом дотримання процедур діяльності у конкретних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Викторов А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксибам. *Therapia. Ukr. med. visn.* 2009. № 1. С. 55-60.
2. Лукьянчук Є. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе: в фокусе профиль безопасности мелоксикама. *Український ревматологічний журнал.* 2015. № 62. С. 66-68.
3. Брунь Л.В., Губарь С.М. Розробка методики кількісного визначення диклофенаку натрію у плазмі

крові щурів методом високоефективної рідинної хроматографії з урахуванням особливостей аналізу мікронцентрацій діючої речовини. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 3 (44). С. 54-59.

4. Свиницкий А.С., Пузанова О.Г. НПВП-гастроуденопатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики, лечения. *Научно-практическая ревматология*. 2002. № 3. С. 26-31.

5. Усі річки світу забруднені лікарськими відходами, які спричиняють зміни у рибах. URL : <https://ecolog-ua.com/news/usi-richky-svitu-zabrudneni-likarskymy-vidhodamy-yaki-sprychynyayut-zminy-u-rybah>.

6. aus der Beek T., Weber F.-A., Bergmann A. Pharmaceuticals in the Environment: Global Occurrence and Potential Cooperative Action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM). Umweltbundesamt Texte 67/2016.

7. Division of Anti-inflammatory, Analgesic and Ophthalmic Drug Products. Review of Chemistry, Manufacturing and Controls. Alcon Laboratories South Freeway Fort Worth, Texas, 1997. URL : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20809A_Diclofenac_chemr_EA.pdf.

8. Гігієнічні регламенти хімічних речовин у повітрі робочої зони. *Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони* : Наказ МОЗ України № 1596 від 14.07.2020 р. URL : <https://ips.ligazakon.net/document/RE35024>.

REFERENCES

1. Viktorov A.P. Nesteroidnyye protivovospalitelnyye preparaty: ot kory i listyev ivy i mirta k koksibam [Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: from the Bark and Leaves of Willow and Myrtle to Coxibs]. *Therapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk*. 2009 ; 1 : 55-60 (in Russian).

2. Lukianchuk Ye. Vybory nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov pri osteoartroze: v fokuse profil bezopasnosti meloksikama [Choice of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis: Focus on the Safety Profile of Meloxicam]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2015 ; 62 : 66-68 (in Russian).

3. Brun L.V. and Hubar S.M. Rozrobka metodyky kil'k-isnoho vyznachennia dyklofenaku natriiu v plazmi krovi shchuriv metodom vysokoefektyvnoi ridynnoi khromatohrafi z urakhuvaniem osoblyvostei analizu mikrokonsentratsii diuchoi rehovyny [Development of a Method for the Quantitative Determination of Diclofenac Sodium in Rat Blood Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, taking into Account the Specifics of the Analysis of Microconcentrations of the Active Substance]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2016 ; 3 (44) : 54-59 (in Ukrainian).

4. Svintsitskiy A.S. and Puzanova O.G. NPVP-gastroduodenopatii u bolnykh osteoartrozom: osobennosti diagnostiki, profilaktiki, lecheniya [NSAID-Gastroduodenopathy in Patients with Osteoarthritis: Features of Diagnosis, Prevention, Treatment]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002 ; 3 : 26-31 (in Russian).

5. Usi richky svitu zabrudneni likarskymy vidkhodamy, yaki sprychyniaut zminy u rybakh [All the Rivers of the World are Polluted with Medicinal Waste, which Entails Changes in Fish]. URL : <https://ecolog-ua.com/news/usi-richky-svitu-zabrudneni-likarskymy-vidhodamy-yaki-sprychynyayut-zminy-u-rybah> (in Ukrainian).

6. aus der Beek T., Weber F.-A. and Bergmann A. Pharmaceuticals in the Environment: Global Occurrence and Potential Cooperative Action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM). Umweltbundesamt Texte 67/2016.

7. Division of Anti-inflammatory, Analgesic and Ophthalmic Drug Products. Review of Chemistry, Manufacturing and Controls. Alcon Laboratories South Freeway Fort Worth, Texas, 1997. URL : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20809A_Diclofenac_chemr_EA.pdf.

8. Hihienichni rehlementy khimichnykh rehovyn u povitri robochoi zony [Hygienic Regulations for Chemicals in the Air of Working Area]. In : *Pro zatverdzhennia hihienichnykh rehlementiv dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rehovyn u povitri robochoi zony : nakaz MOZ Ukrainy № 1596 vid 14.07.2020 [On the Approval of Hygienic Regulations for the Permissible Content of Chemical and Biological Substances in the Air of the Working Area: order of the Ministry of Health of Ukraine № 1596 dated 14.07.2020]*. URL : <https://ips.ligazakon.net/document/RE35024Z> (in Ukrainian).

Надійшло до редакції 12.09.2022