

УДК 547.785.51 + 661.122

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНОСТІ І СУПРОВІДНИХ ДОМІШОК ТАБЛЕТОК ПАНТОПРАЗОЛУ МЕТОДОМ ВЕРХ

Н.А.Савіна, О.М.Кузнецова, В.В.Брязкало, В.М.Брицун, Н.В.Останіна

Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М.Марзєєва Національної академії медичних наук України»

02660, Україна, м. Київ, вул. Попудренка, 50. E-mail: britsun167@ukr.net

Ключові слова: пантопразол; таблетки; ВЕРХ; кількісне визначення; гастрорезистентність; супровідні домішки; контроль якості

Методом обернено-фазової ВЕРХ здійснено контроль якості лікарського засобу пантопразолу (таблетки іноземного виробництва). Проведено кількісне визначення, оцінка гастрорезистентності і вмісту супровідних домішок. Результати випробувань узагальнені в п'яти таблицях, а хроматограма досліджуваного розчину пантопразолу наведена на рисунку. Кількісне визначення діючої речовини виконували методом зовнішнього стандарту. Встановлено, що вміст субстанції в лікарському засобі становить 40,2 мг (100,5%), тобто знаходиться в межах норми. Дослідження на гастрорезистентність показали, що після обробки децимолярним розчином хлористоводневої кислоти розчинилось 0,4% пантопразолу, тобто лікарський засіб задовольняє вимогам специфікації виробника. Визначення супровідних домішок проводили порівнянням з розчином з відомою концентрацією домішки (для ідентифікованих домішок) і порівнянням з розведеним розчином основної речовини (для неідентифікованих домішок). Для з'ясування кількості домішок були приготовлені розчин для тесту придатності системи (який містить пантопразол і домішки сульфону та сульфід), розчини порівняння (з концентрацією пантопразолу, відповідно, 0,1% і 1,0% від досліджуваного розчину) і досліджуваний розчин. Проведені нами випробування показали, що таблетки пантопразолу містять 0,17% ідентифікованих і 0,10% неідентифікованих домішок, тобто сумарний вміст усіх домішок – до 0,27%. Таким чином, за перевіреними показниками лікарський засіб таблетки пантопразолу відповідає вимогам нормативної документації і є безпечним для споживачів.

THE STUDY OF THE QUANTITATIVE CONTENT, GASTRO-RESISTANCE AND RELATED IMPURITIES IN PANTOPRAZOLE TABLETS BY HPLC

N.A.Savina, O.M.Kuznetsova, V.V.Bryazkalo, V.M.Britsun, N.V.Ostanina

Key words: pantoprazole; tablets; HPLC; quantitative determination; gastro-resistance; related impurities; quality control

The quality control of pantoprazole tablets of foreign manufacture has been carried out by the method of reverse-phase HPLC. The quantitative determination, the assessment of gastro-resistance and the content of related impurities have been conducted. The test results are summarized in five Tables, and the chromatogram of pantoprazole test solution is shown in Fig. The quantitative determination of the active substance was performed by the external standard method. It has been found that the content of the substance in the medicine is 40.2 mg (100.5%), i.e. within the normal range. The gastro-resistance study demonstrated that after treating with decimolar solution of hydrochloric acid 0.4% of pantoprazole was dissolved. Thus, the medicine complies with the manufacturer's specifications. Determination of related impurities was performed using the method of the reference solution (with the known concentration of the impurity for identified impurities) and comparing with a dilute solution of the active substance (for unidentified impurities). The solution for the system suitability test (containing pantoprazole and impurities – sulphone and sulphide), reference solutions (with the pantoprazole concentration of 0.1% and 1.0% of the test solution, respectively) and the test solution were prepared to determine the amount of impurities. Our studies have shown that pantoprazole tablets contain 0.17% of the identified and 0.10% of the unidentified impurities (the total content of all impurities is up to 0.27%). Thus, the pantoprazole parameters tested correspond to the regulatory requirements, and this medicine is safe for consumers.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В ТАБЛЕТКАХ ПАНТОПРАЗОЛА МЕТОДОМ ВЭЖХ

Н.А.Савина, О.М.Кузнецова, В.В.Брязкало, В.М.Брицун, Н.В.Останіна

Ключевые слова: пантопразол; таблетки; ВЭЖХ; количественное определение; гастрорезистентность; сопутствующие примеси; контроль качества

В работе методом обращенно-фазовой ВЭЖХ осуществлен контроль качества лекарственного средства пантопразола (таблетки иностранного производства). Проведено количественное определение, оценка гастрорезистентности и содержания сопутствующих примесей. Результаты испытаний обобщены в пяти таблицах, а хроматограмма испытуемого раствора пантопразола приведена на рисунке. Количественное определение действующего вещества выполняли методом внешнего стандарта. Установлено, что содержание субстанции в лекарственном средстве составляет 40,2 мг (100,5%), т. е. находится в пределах нормы. Исследования на гастрорезистентность показали, что после обработки децимолярным раствором хлоридной кислоты растворилось 0,4% пантопразола, т.е. лекарственное средство соответствует требованиям спецификации производителя. Определение сопутствующих примесей проводили сравнением с раствором с известной концентрацией примеси (для идентифицированных примесей) и сравнением с разбавленным раствором основного вещества (для

неидентифіцированих примесей). Для выяснения количества примесей были приготовлены раствор для тестирования пригодности системы (содержащий пантопразол и примеси – сульфон и сульфид), растворы сравнения (с концентрацией пантопразола, соответственно, 0,1% и 1,0% от исследуемого раствора) и исследуемый раствор. Проведенные нами исследования показали, что таблетки пантопразола содержат 0,17% идентифицированных и 0,10% неидентифицированных примесей, т.е. суммарное содержание всех примесей – до 0,27%. Таким образом, по проверенным показателям лекарственный препарат пантопразол соответствует требованиям нормативной документации и является безопасным для потребителей.

Серед органотропних лікарських засобів, які піддаються всебічному контролю якості в Державній науково-дослідній лабораторії з контролю якості лікарських засобів, є група ліків, призначена для боротьби з захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Так, для лікування кислотозалежних патологій шлунка, стравоходу та дванадцятипалої кишки використовуються дві категорії ліків: блокатори H_2 -гістамінових рецепторів [3, 9] та інгібітори протонної помпи [3, 8, 10, 11]. Механізм дії останніх полягає в частковому інгібуванні роботи ферменту воднево-калійної аденозинтрифосфатази парієтальних клітин шлунка, в результаті чого зменшується продукування хлористоводневої кислоти.

З 1989 р. в терапії знайшли використання такі інгібітори протонної помпи, що чинять протипрозракову і антисекреторну дію: омепразол (1989), лансопразол (1995), рабепразол (1999), пантопразол (2000), езомепразол 2001, декслансопразол (2009) [3, 8, 10, 11]. Всі ці сполуки є похідними 2-[[[піридин-2'-іл)метил]сульфоксид]бензімідазолу і мають схожу хімічну будову і механізми терапевтичної дії.

З огляду на потребу населення України в лікарських засобах – інгібіторах протонної помпи фармакопейної чистоти [5, 12] нами було проведено дослідження методом ВЕРХ таблеток пантопразолу (субстанція (RS)-5-(дифторометокси)-2-[[3',4'-диметоксипіридиніл-2'-іл)метилсульфоксид]-3H-бензімідазол) іноземного виробництва на від-

повідність вимогам нормативної документації (НД) щодо кількісного визначення діючої речовини, гастрорезистентності і вмісту супровідних домішок. Дані були отримані завдяки використанню такого чутливого та селективного інструментального методу, як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), що в останні десятиліття стала доступним і надійним засобом контролю складу індивідуальних речовин та багатокомпонентних сумішей і визначення остаточних кількостей різноманітних сполук [6, 7].

Схема синтезу пантопразолу **8** відтворена за даними статей та патентів [1, 13, 14] і містить 7 стадій (схема 1).

Дослідження здійснювали методом обернено-фазової ВЕРХ в ізократичному режимі з детектуванням в УФ-області спектра (див. експериментальну частину).

Статистичний аналіз отриманих результатів і оцінку невизначеності проводили згідно з ДФУ (підрозділ 5.3) [2].

Тест придатності хроматографічної системи відповідав вимогам НД (для 5-ти паралельних інжецій середнє значення коефіцієнта симетрії знаходилось у межах 0,8-1,5, відносно стандартне відхилення площ піків на хроматограмах розчину порівняння – не більше 2,0%).

Кількісне визначення

Кількісне визначення діючої речовини проводили методом зовнішнього стандарту: розчин порівняння і досліджуваний розчин поперемін-

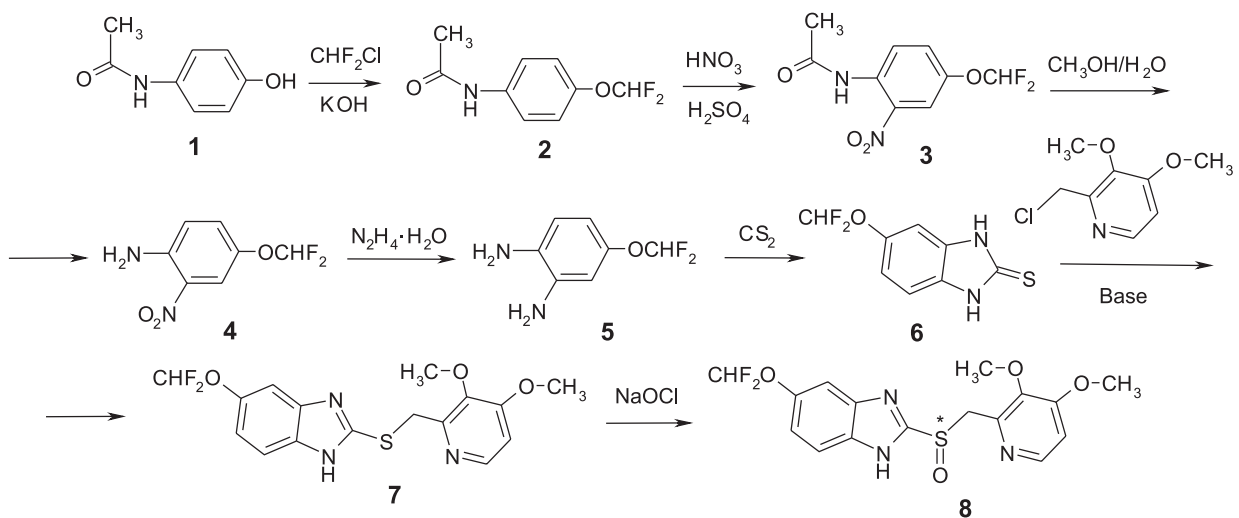


Схема 1

Таблиця 1

Кількісне визначення методом ВЕРХ пантопразолу в таблетках

№	Розчин порівняння		Досліджуваний розчин	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,339	1655,2	10,381	1825,8
2	10,340	1654,0	10,372	1867,5
3	10,346	1655,2	10,337	1868,1
4	10,339	1651,1	10,332	1867,8
5	10,374	1649,8	10,336	1865,4
6	10,347	1650,8	10,345	1850,5
Середнє значення	10,348	1652,7	10,351	1857,5
Відносне стандартне відхилення, %	0,13	0,15	0,20	0,91

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,03-1,05.

но хроматографували і отримували середні значення площ піків пантопразолу натрію сесквігідрату (ПНС) (табл. 1).

Заявлена кількість основи пантопразолу в таблетках складала 40,0 мг, нормування впродовж терміну придатності – 93-105% від заявленої кількості пантопразолу, тобто 37,2-42,0 мг.

Кількість основи пантопразолу в таблетці $C_{\text{мг}}$ обчислювали за формулою:

$$C_{\text{мг}} = S_{\text{досл.кількісн.}} / S_{\text{порівн.}} \times m_{\text{станд.}} \times K \times (P/100), \quad (1)$$

де: $S_{\text{досл.кількісн.}}$ – середня площа піку ПНС на хроматограмі досліджуваного розчину; $S_{\text{порівн.}}$ – середня площа піку ПНС на хроматограмі розчину порівняння в даній серії випробовувань; $m_{\text{станд.}}$ – наважка стандартного зразка ПНС (мг); P – чистота стандарту (100,2%); K – коефіцієнт перерахунку між молекулярними масами основи пантопразолу та його натрієвої солі сесквігідрату (0,88657).

Розрахунок за формулою (1) з використанням цифр табл. 1 свідчить, що $C_{\text{мг}} = 40,2$ мг (100,5%), тобто лікарський засіб відповідає вимогам специфікації виробника.

Дослідження на гастрорезистентність

У відповідності до вимог специфікації виробника не більше 10% пантопразолу може переходити в децимолярний розчин хлористоводневої кислоти. Кількість розчиненого пантопразолу контролювали методом ВЕРХ (див. експериментальну частину і табл. 2).

Кількість пантопразолу у відсотках, що перейшов у розчин (% Пант_{розч.}), обчислювали за формулою:

$$\% \text{Пант}_{\text{розч.}} = \left(\left(\frac{S_{\text{досл.кількісн.}}}{S_{\text{порівн.}}} \times m_{\text{станд.}} \times K \times P/100 \right) / 40 \right) \times 100\% - \left(\left(\frac{S_{\text{досл.гастрорез.}}}{S_{\text{порівн.}}} \times m_{\text{станд.}} \times K \times P/100 \right) / 40 \right) \times 100\%, \quad (2)$$

де: $S_{\text{досл.кількісн.}}$ і $S_{\text{досл.гастрорез.}}$ – середні площі піку ПНС на хроматограмі досліджуваних розчинів; $S_{\text{порівн.}}$ – середня площа піку ПНС на хроматограмі розчину порівняння в даній серії випробовувань; $m_{\text{станд.}}$ – наважка стандартного зразка ПНС (мг); P – чистота стандарту (100,2%); K – коефіцієнт перерахунку між молекулярними масами основи пантопразолу та його натрієвої солі сесквігідрату (0,88657).

Таблиця 2

Дослідження методом ВЕРХ гастрорезистентності таблеток пантопразолу

№	Розчин порівняння		Досліджувані розчини	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,351	1654,2	10,343	1836,4
2	10,372	1650,4	10,338	1849,5
3	10,362	1653,1	10,379	1840,0
4	10,340	1653,3	10,362	1855,2
5	10,381	1654,4	10,368	1859,1
6	10,345	1653,3	10,358	1865,3
Середнє значення	10,360	1653,1	10,358	1850,9
Відносне стандартне відхилення, %	0,15	0,09	0,15	0,60

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,03-1,06.

Розрахунок за формулою (2) з використанням цифр табл. 2 свідчить, що після обробки десятильним розчином хлоридної кислоти розчинилось 0,4% пантопрозолу, тобто лікарський засіб задовольняє вимогам специфікації виробника.

Визначення супровідних домішок

У нормативній документації на лікарський засіб таблетки пантопрозолу вказано, що сума ідентифікованих та неідентифікованих домішок протягом терміну придатності повинна бути не більше 1,0%. Згідно з даними Європейської фармакопеї [4] субстанція пантопрозолу натрію сесквігідрату може містити ідентифіковані домішки **A-F** (схема 2). Слід відзначити, що сполука **E** містить два асиметричні центри та існує у вигляді пари енантіомерів (які можна визначити лише на оптично активній нерухомій фазі) і пари діастереомерів (які здатні розділитись і на оптично неактивній нерухомій фазі), що ускладнює процес розпізнавання домішок.

Ідентифіковані сполуки **A** і **B** утворюються на останніх стадіях синтезу пантопрозолу і є основними забруднювачами його субстанції та лікарських засобів. Тому вони нормуються індивідуально: вміст кожної допускається до 0,2%.

Визначення супровідних домішок виконували методами порівняння з розчином з відомою концентрацією домішки (для ідентифікованих домішок) і порівняння з розведеним розчином основної речовини (для неідентифікованих домішок).

Для кількісного визначення домішок були приготовлені розчин для тесту придатності системи (який містить ПНС та домішки **A** і **B**), розчини порівняння (з концентрацією ПНС відповідно 0,1% і 1,0% від досліджуваного розчину) і досліджуваний розчин.

Результати випробовувань наведені в табл. 3-5, а хроматограма досліджуваного розчину пантопрозолу натрію сесквігідрату відображена на рисунку.

Для домішок **A** і **B** розрахунки проводились за формулою:

$$\% \text{ домішки} = \frac{S_{\text{домішки досл.}}}{S_{\text{домішки порівн.}} \times \frac{C_{\text{пант. порівн.}}}{C_{\text{пант. досл.}}}} \times 100\%, \quad (3)$$

де: $S_{\text{домішки досл.}}$ – площа піку домішки на хроматограмі досліджуваного розчину; $S_{\text{домішки порівн.}}$ – площа піку домішки на хроматограмі тестового розчину придатності системи; $C_{\text{пант. порівн.}}$ – концентрація ПНС в розчині порівняння (0,1%), мг/мл; $C_{\text{пант. досл.}}$ – концентрація ПНС у досліджуваному розчині, мг/мл.

Розрахунки з використанням формули (3) і даних табл. 3, 5 показують, що вміст домішок **A** і **B**, складає відповідно, 0,12% і 0,05%.

Для невідомих домішок розрахунок здійснювався за подібною до (3) формулою, в якій замість площі піку домішки $S_{\text{домішки порівн.}}$ використовувалась середня площа піку ПНС хроматограми розчину 0,1% з табл. 4.

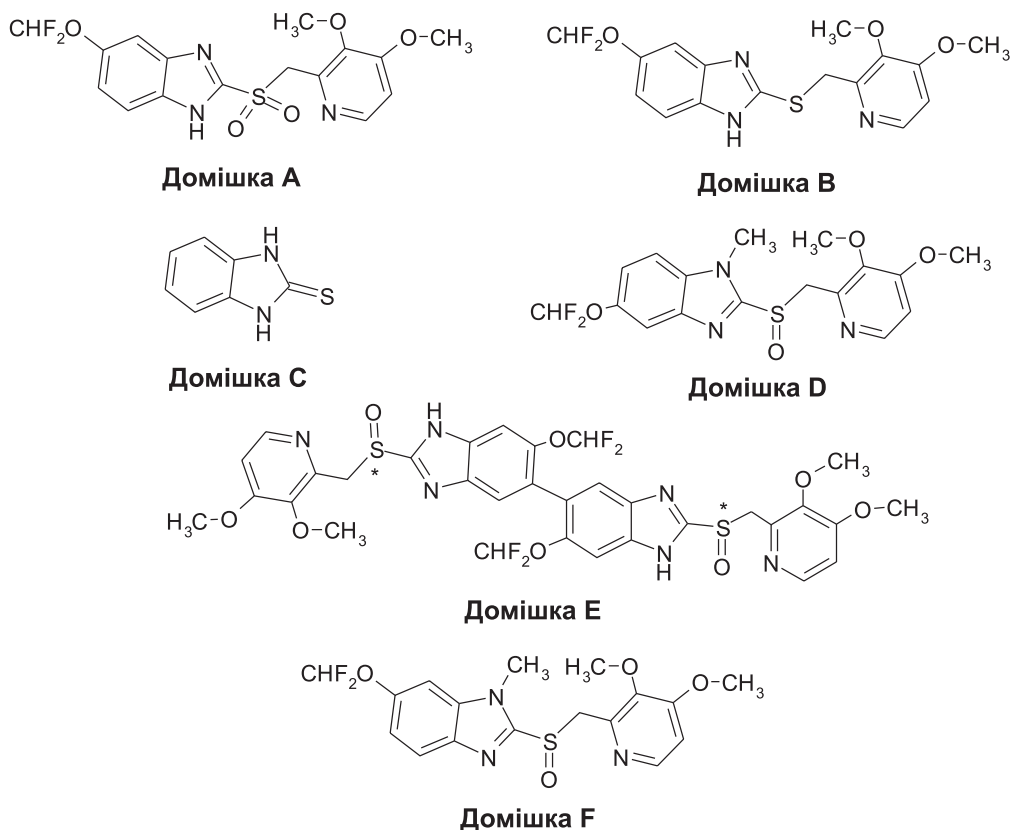


Схема 2

Таблиця 3

Результати тесту придатності системи для визначення домішок у таблетках пантопразолу

№	Пантопразолу натрію сесквігідрат		Домішка А (сульфон)		Домішка В (тіоетер)	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,305	10,911	14,495	15,938	23,643	19,020
2	10,304	11,315	14,495	16,053	23,651	19,219
3	10,308	11,101	14,493	15,610	23,663	19,415
Середнє значення	10,306	11,109	14,494	15,867	23,652	19,218
Відносне стандартне відхилення, %	0,02	1,82	0,01	1,45	0,04	1,03

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 0,99-1,18.

Обчислення свідчать, що сумарний вміст неідентифікованих домішок 1-6 складає до 0,10%, а сумарний вміст усіх домішок – до 0,27%.

Експериментальна частина

Дослідження проводили на хроматографі Agilent 1200 зі спектрофотометричним детектором: колонка Phenomenex Luna 5 μm C8(2) 100 Å (довжина – 250 мм, діаметр – 4,6 мм), температура колонки 30°C, швидкість потоку – 1 мл/хв, $\lambda = 290$ нм, об'єм інжектування – 20 мкл, рухома фаза – ацетатний буфер : ацетонітрил 65 : 35 (об'ємні %).

Використовували комерційно доступні стандартні зразки USP Reference Standard пантопразолу натрію сесквігідрату, домішок А і В виробництва фірми Sigma-Aldrich.

Кількісне визначення. Розчин порівняння: вміщують стандартний зразок 40,26 мг пантопразолу натрію сесквігідрату в мірну колбу на 100 мл, додають рухомої фази до мітки і збовтують до розчинення. Потім 1 мл цього розчину переносять до мірної колби на 10 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки (концентрація ПНС – 0,04026 мг/мл).

Досліджуваний розчин: розтирають 10 таблеток пантопразолу до отримання однорідного порошку. Відважують 235,1 мг і вміщують у мірну колбу на 100 мл, додають рухомої фази до мітки, розчиняють, фільтрують, відбирають 1 мл, переносять до колби на 10 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки. Результати досліджень викладені у табл. 1.

Дослідження на гастрорезистентність. Таблетки у кошиках приладу для розчинення (опис наведено в підрозділі 2.9.3 [2]) в 1000 мл розчину 0,1М НСІ з температурою $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ перемішують впродовж 2 год зі швидкістю обертання 100 об/хв. Через зазначений інтервал часу таблетки виймають і промивають дистильованою водою. Далі з таблеток готують 6 розчинів згідно з тестом «Кількісне визначення», а кількість пантопразолу в розчинах визначають методом ВЕРХ способом, описаним у тесті «Кількісне визначення». Результати досліджень наведені у табл. 2.

Визначення супровідних домішок. Для випробування придатності системи готують розчин, що містить в 100 мл рухомої фази приблизно по 40 мг стандартних зразків: пантопразолу натрію

Таблиця 4

Результати хроматографування розчинів порівняння

№	Стандартний розчин 0,1% (0,4026 мкг/мл)		Стандартний розчин 1,0% (4,026 мкг/мл)	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,308	13,749	10,363	157,806
2	10,308	13,864	10,354	158,292
3	10,305	13,815	10,375	158,322
Середнє значення	10,307	13,809	10,364	158,140
Відносне стандартне відхилення, %	0,02	0,42	0,10	0,18

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,01-1,20.

Таблиця 5

Продовження таблиці 5

Визначення методом ВЕРХ супровідних домішок у досліджуваному розчині

№	Сполука	Час утримування, хв	Площа піків
1	2	3	4
1	Невідома домішка 1	3,284	0,688
		3,287	0,673
		3,290	0,663
	Середнє	3,287	0,675
	Відносн. ст. відх.,%	0,09	1,87
2	Невідома домішка 2	3,575	0,353
		3,580	0,361
		3,585	0,367
	Середнє	3,580	0,360
	Відносн. ст. відх.,%	0,14	1,95
3	Невідома домішка 3	5,513	0,822
		5,512	0,812
		5,513	0,838
	Середнє	5,513	0,824
	Відносн. ст. відх.,%	0,01	1,59
4	Пантопрозол	10,331	17275,1
		10,332	17246,1
		10,334	17248,4
	Середнє	10,332	17256,5
	Відносн. ст. відх.,%	0,01	0,09

1	2	3	4
5	Домішка А (сульфон)	14,514	19,340
		14,518	18,608
		14,524	18,98
	Середнє	14,519	18,98
	Відносн. ст. відх.,%	0,03	1,93
6	Невідома домішка 4	15,775	0,951
		15,737	0,965
		15,755	0,987
	Середнє	15,756	0,968
	Відносн. ст. відх.,%	0,12	1,88
7	Невідома домішка 5	17,476	0,948
		17,520	0,985
		17,508	0,955
	Середнє	17,501	0,963
	Відносн. ст. відх.,%	0,13	2,04
8	Невідома домішка 6	18,294	8,630
		18,287	8,929
		18,292	8,372
	Середнє	18,291	8,764
	Відносн. ст. відх.,%	0,02	1,73
9	Домішка В (тіоетер)	23,679	8,663
		23,701	8,904
		23,721	8,966
	Середнє	23,700	8,84
	Відносн. ст. відх.,%	0,09	1,81

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,03-1,17.

сесквігідрату (40,19 мг), домішки А (сульфону) (40,04 мг) і домішки В (тіоетеру) (40,02 мг). Далі 0,1 мл отриманого розчину розводять рухомою фазою до 100 мл і фільтрують. Отриманий розчин містить приблизно по 0,04 мкг/мл вищеведених сполук. Результати випробування наведені в табл. 3.

Розчини порівняння вміщують стандартного зразка 40,26 мг пантопрозолу натрію сесквігідрату в мірну колбу на 100 мл, додають до мітки рухомої фази.

Для отримання розчину з концентрацією пантопрозолу 1,0% від концентрації досліджуваного переносять 0,1 мл вищевказаного розчину до

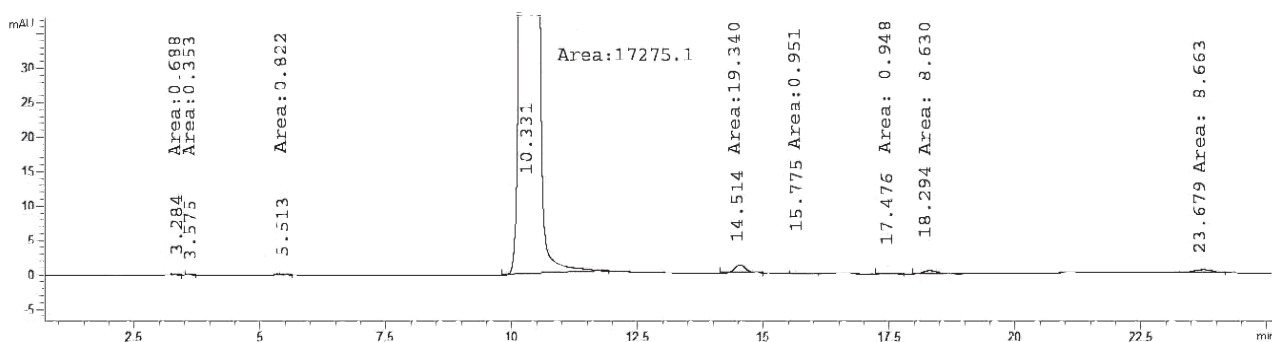


Рис. Хроматограма досліджуваного розчину пантопрозолу.

мірної колби на 10 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки. Концентрація пантопразолу натрію сесквігідрату складала 4,026 мкг/мл.

Для отримання розчину з концентрацією пантопразолу в 0,1% від концентрації досліджуваного переносять 0,1 мл вищевказаного розчину до мірної колби на 100 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки. Концентрація пантопразолу натрію сесквігідрату складала 0,4026 мкг/мл.

Результати випробування розчинів порівняння наведені в табл. 4.

Досліджуваний розчин готують розчиненням 1 таблетки пантопразолу в рухомій фазі, доведенні об'єму до 100 мл і фільтруванні від твердих часток.

Концентрація пантопразолу – приблизно 0,4 мг/мл. Результати випробування наведені в табл. 5.

Висновки

Показано, що високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) є оперативним, точним і чутливим інструментом, придатним для аналізу складних сумішей, зокрема для визначення ступеня чистоти лікарських засобів.

Контроль методом ВЕРХ лікарського засобу пантепразолу (в таблетках) щодо кількісного вмісту діючої речовини, гастрорезистентності і вмісту супровідних домішок показав, що він відповідає вимогам нормативної документації і є безпечним для споживачів.

Література

1. Braude V, Finkelstein N, Chen K, Pilarsky G, Liberman A, Singer C. *US 20050075370*, 2005.
2. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, Kharkiv: "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2015, T. 1, 1128 p.
3. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R. *Eur. J. of Gastroenterol. and Hepatol.*, 1995, Vol. 7(5), pp.467-47.
4. *European Pharmacopoeia, Eight Edition*, 2013, Vol. 2, Strasbourg, p.2960.
5. Kharchenko N. V, Babak O. Ia. *Hastroenterolohiia*, K.: 2007, 720 p.
6. Kheftman E. *Khromatohrafiia. Praktycheskoe prylozheniie metoda*, M.: "Mir", 1986, 422 p.
7. Lloyd R., Kirkland J. W., Dolan W. J. *Introduction to modern liquid chromatography*, Hoboken: J.Wiley&Sons, 2010, 912 p.
8. McDonagh M. S., Carson S., Thakurta S. *Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors*, Oregon: Oregon Health & Science University, 2004, 139 p. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260>
9. Saad R. J., Chey W. D. *Evidence Based Medicine*, 2007, Vol. 12(3), pp.79-85.
10. Shin J. M., Sachs G. *Current Gastroenterol. Reports*, 2008, Vol. 10(6), pp.528-534.
11. Thomson A. B., Sauve M. D., Kassam N., Kamitakahara H. *World J. of Gastroenterol.*, 2010, Vol. 16(19), pp.2323-2330.
12. Trevys S. P., Teilor R. Kh., Mysevych Dzh. Dzh. *Hastroenterolohiia*, M.: Med. lyt., 2002, 640 p.
13. Trivedi A. M., Singh Sh. K., Tewari N., Prasad M. *US 20100210847*, 2010.
14. Wei-Dong Ch., Wei Zh., Wen-Jie L. *Chinese J. of Pharmaceuticals*, 2012, Vol. 43(11), pp.881-883.

Надійшла до редакції 22.09.2016 р.

Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ІГЗ НАМН України атестована в Державній службі України по лікарських засобах і акредитована в Національному агентстві по акредитації України згідно з розділами ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 щодо проведення фізико-хімічних, біологічних та токсиколого-гігієнічних випробувань ліків і субстанцій, допоміжних речовин, спеціальних харчових продуктів, парфумерно-косметичних і дезінфекційних виробів, ігор та іграшок. Для цього лабораторія має сучасне обладнання та вимірювальну техніку (газові та рідинні хроматографи, ІЧ- та хроматомас-спектрометри, УФ-спектрофотометр, рН-метри тощо), яку обслуговує штат досвідченого висококваліфікованого персоналу.