

*Уважаемые читатели!*

В современном понимании термин «фармация» объединяет комплекс наук и практических знаний, которые трактуют вопросы изыскания, добывания, обработки, изготовления, исследования, стандартизации, хранения и отпуска лекарственных препаратов и материалов, применяемых в медицине с лечебными и профилактическими целями.

В июльском номере журнала мы публикуем исследования украинских ученых, посвященные методам химико-токсикологического анализа некоторых препаратов. К сожалению, во всем мире растет количество суицидов, совершенных с помощью лекарственных средств. Поэтому опыт зарубежных исследователей представляет интерес и для отечественных специалистов.

Проблемой самолечения озабочены фармацевты и врачи во всех республиках СНГ. О том, как она решается в Киргизии – в материале Э.Д. Абдукахаровой.

Оценка эффективности и качества лекарственных средств требует постоянных усилий фармакологов и медиков с целью сделать лечение наиболее безопасным и оптимальным. О свойствах некоторых наиболее популярных лечебных мазей делятся с читательской аудиторией В.С. Шнаукшта и Н.К. Мыжанова.

Многие препараты готовят на основе лекарственного сырья. В каждой стране – собственный стратегический «зеленый» запас. Маркетинговые исследования казахстанского фармацевтического рынка фитопрепаратов – тема статьи Р.Б. Аюповой, З.Б. Сакиповой, К.К. Кожановой и С. Усенбековой.

Слово «фармаки» (фармация) древние египтяне трактовали как «дарующий исцеление или безопасность». Отсюда же греческое «фармакон» – лекарство. Позже оно вошло во все языки мира. Таблетка несет исцеление, а может стать ядом. Все зависит от фармацевта, врача и пациента.

*Крепкого всем здоровья,  
коллектив редакции  
«Фармация Казахстана»*

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Ф.Э. Сулеева**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

С.М. Адекенов (Казахстан)  
А.А. Аканов (Казахстан)  
В.Л. Багирова (Россия)  
Н.Е. Бейсен (Казахстан)  
А.И. Гризодуб (Украина)  
В.Л. Дорофеев (Россия)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
А.А. Ишмухамедов (Россия)  
С.З. Каирбекова (Казахстан)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Е.В. Матвеева (Украина)  
Л.Ю. Пак (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Беларусь)  
Д.А. Сычев (Россия)  
Т.Ш. Шарманов (Казахстан)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Г.Д. Бердимуратова  
Н.А. Гунько  
Р.С. Кузденбаева  
В.Н. Локшин  
Д.М. Сабденалиев  
С.Е. Султанов  
З.Н. Сыбанкулова  
А.У. Тулегенова

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Н. Нусипкожаева**

**КОРРЕСПОНДЕНТ**

**Н.В. Тодорова**

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

**Г. Албаева**



**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

050004, РК, г. Алматы  
пр. Абылай хана, 63, оф. 315  
тел.: +7 (727) 273 03 73  
факс: +7 (727) 273 55 00  
e-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz); [pharmkaz@mail.ru](mailto:pharmkaz@mail.ru)

**ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ**

ТОО «VEDA PRESS»  
РК, г. Алматы, пр. Абая, 68/74  
тел.: +7 (727) 266 55 87  
Подписано к печати 20.05.2013 г.  
Тираж — 1500 экз. Заказ №2360

**ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ**

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,  
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством  
культуры, информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.  
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж  
от 19.03.2003 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>РЕСМИ БӨЛІМ</b> .....	<b>4</b>
<b>ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ</b> .....	<b>6</b>
<b>ЮБИЛЕИ</b>	
Ю. ГУЛЯЕВ: творческий путь врача, педагога, учёного.....	9
<b>ОҚИҒА</b>	
Я. НАУМЕНКО. Жылдың үздік провизоры – Аида Төлеубаева.....	10
Н. НҮСІПҚОЖАЕВА. Аяулы жандар ошағы «Аяжан» колледжіне 20 жыл.....	11
<b>ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РК</b>	
Проекты монографий третьего тома ГФ РК.....	13
<b>КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	
В.С. ШНАУКШТА, Н.К. МЫЖАНОВА. Биозэквивалентность двух лекарственных препаратов валацикловира.....	25
Н.Н. АРХИПОВА. Актуальность исследований лекарственных средств при разделении оптических изомеров (энантиомеров) методом хиральной жидкостной хроматографии.....	28
<b>ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА</b>	
Б.К. САДВАКАСОВ. Рентгенодиагностика дивертикулов двенадцатиперстной кишки.....	32
<b>ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ</b>	
В.С. БОНДАРЬ, Л.С. АНОСОВА, З.В. ШОВКОВАЯ. Изолирование клопидогреля и его метаболита из биоматериала.....	34
В.С. БОНДАРЬ, А.В. БАГУЛЯ. Качественные реакции и ТСХ в химико-токсикологическом анализе дифенина.....	38
Ю.А. МИРОШНИЧЕНКО, Л.Ю. КЛИМЕНКО, В.В. БОЛОТОВ, Э.Ю. АХМЕДОВ. Методы изолирования кетотифена из тканей печени.....	41
<b>МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМ</b>	
А.С. АЛИПБЕКОВА, Л.М. БАЙБОЛАТОВА. Куратордың педагогикалық қызметінің әр қыры.....	45
<b>АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ</b>	
Н.М. ЧЕРНЯВСКАЯ, А.Р. ШОПАБАЕВА. GDP в Казахстане: начало пути.....	47
Э.Д. АБДУКАХАРОВА. Лекарственное самолечение: роль информационно-консультационной помощи специалиста фармацевтического профиля.....	51
Р.Б. АЮПОВА, З.Б. САКИПОВА, К.К. КОЖАНОВА, С. УСЕНБЕКОВА. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка фитопрепаратов, применяемых в дерматологической практике.....	54
<b>ФАРМПРОИЗВОДСТВО</b>	
В.К. ЯКОВЕНКО. Оптимизация процесса входного контроля растительного сырья на фармпредприятии.....	57

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі  
 Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті

## ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ҚОЛДАНУҒА, ӨТКІЗУГЕ ТЫЙЫМ САЛУ ЖӘНЕ АЙНАЛЫСТАН АЛУ ТУРАЛЫ

### 2013 ЖЫЛҒЫ 5 МАУСЫМДАҒЫ №511 БҰЙРЫҒЫ

«Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың айналысына тыйым салу, оларды тоқтата тұру немесе айналыстан алып қою қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2011 жылғы 5 желтоқсандағы №1461 қаулысының 10-тармағына сәйкес, БҰЙЫРАМЫН:

1. Грюненталь ГмбХ (Grunenthal GmbH) ГЕРМАНИЯ өндірген мынадай дәрілік заттардың тіркеу куәліктерінің қолданысына тыйым салынсын:

Трамал® (МНН-Трамадол), капсулалар, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 4 сәуірдегі ҚР-ДЗ-5 №017695;

Трамал® (МНН-Трамадол), ішуге арналған ерітінді, 100 мг/мл, 10 мл құты, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 31 наурыздағы ҚР-ДЗ-5 №017672;

Трамал® (МНН-Трамадол), ретард таблеткалары, қабықпен қапталған, 100 мг, орамасы контурлы ұяшықты – 10 №1, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 31 наурыздағы ҚР-ДЗ -5 №017673;

Трамал® (МНН-Трамадол), ретард таблеткалары, қабықпен қапталған, 150 мг, орамасы контурлы ұяшықты – 10 №1, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 31 наурыздағы ҚР-ДЗ-5 №017674;

Трамал® (МНН-Трамадол), ретард таблеткалары, қабықпен қапталған, 200 мг, орамасы контурлы ұяшықты – 10 №1, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 31 наурыздағы ҚР-ДЗ -5 №017674;

Трамал® (МНН-Трамадол), инъекцияға арналған ерітінді 100мг/2мл Ампула 2 мл – 5 №1, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 31 наурыздағы ҚР-ДЗ– 5 №017671;

Трамал® (МНН-Трамадол), инъекцияға арналған ерітінді 50мг/мл Ампула 1 мл – 5 №1, тіркеу нөмірі 2011 жылғы 31 наурыздағы ҚР-ДЗ– 5 №017670.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техника-

сын сараптау ұлттық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны тиісті мәліметтерді Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдардың және медицина техникасының мемлекеттік тізіліміне үш жұмыс күні ішінде енгізсін.

3. «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитетінің Алматы қаласы бойынша департаменті» мемлекеттік мекемесі (бұдан әрі – Департамент) осы бұйрықты тіркеу куәлігінің иесіне жеткізсін.

4. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитетінің (бұдан әрі – Комитет) аумақтық департаменттері:

1). Күнтізбелік бес күн ішінде осы бұйрықты: облыстардың, Астана және Алматы қалаларының денсаулық сақтау басқармаларының, кедендік бақылау департаменттерінің, «СК-Фармация» ЖШС-ның; фармацевтикалық қызмет субъектілерінің назарына бұқаралық ақпарат құралдары және мамандандырылған басылымдар арқылы жеткізсін.

2). Күнтізбелік отыз күн ішінде дәрілік заттарды анықтау және оларды айналыстан алу бойынша тиісті шаралар жүргізсін, күнтізбелік үш күн ішінде қабылданған шаралар туралы есеп берсін.

5. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Комитет Төрағасының орынбасары Л.Ю. Пакқа жүктелсін.

7. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

*Негіздеме:* Грюненталь ГмбХ (Grunenthal GmbH), ГЕРМАНИЯ өтініші (№ GRS-RA/DN/ID/828/12).

Төраға  
 Д. ЕСІМОВ

## «ПИК-ФАРМА» (РЕСЕЙ) АБҚ ӨНДІРГЕН, СЕРИЯСЫ 180812, ІШУГЕ АРНАЛҒАН 200 МГ/МЛ 50 МЛ ЕРІТІНДІ «ЭЛЬКАР» ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫН МЕДИЦИНАДА ҚОЛДАНУҒА ТЫЙЫМ САЛУ ЖӘНЕ ОНЫ АЙНАЛЫСТАН АЛУ ТУРАЛЫ

2013 ЖЫЛҒЫ 7 МАУСЫДАҒЫ №516 БҰЙРЫҒЫ

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасы Кодексінің 84-бабы 1-тармағының 1) тармақшасына, Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2012 жылғы 5 желтоқсандағы №1461 қаулысымен бекітілген Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың айналысына тыйым салу, тоқтата тұру немесе айналыстан алып қою қағидасының 3-тармағының 1) тармақшасына сәйкес, ел азаматтарының денсаулығы мен өмірін сақтау мақсатында, БҰЙЫРАМЫН:

1. «ПИК-ФАРМА» (Ресей) АБҚ өндірген, сериясы 180812, ішуге арналған 200 мг/мл 50 мл ерітінді, сапасыз, жалған «Элькар» дәрілік препаратын медицинада қолдануға тыйым салынсын және ол Қазақстан Республикасының аумағында айналыстан алынсын.

2. Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитетінің аумақтық бөлімшелерінің директорлары:

1) осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген сериясы 180812 дәрілік препаратын Қазақстан Республикасының аумағына әкелуге, әкетуге, сақтауға, қол-

дануға және өткізуге тыйым салу жөніндегі шараларды қабылдасын;

2) осы бұйрықты облыстардың, Астана және Алматы қалаларының денсаулық сақтау басқармаларына, кедендік бақылау департаменттеріне, медициналық және фармацевтикалық ұйымдарға жеткізсін;

3) осы бұйрық күшіне енген сәттен бастап күнтізбелік отыз күн ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитетіне қабылданған шаралар туралы хабарласын.

3. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті Төрағасының орынбасары Л.Ю. Пакқа жүктелсін.

Негіздеме: «ПИК-ФАРМА» АБҚ өндіруші зауытының 2013 жылғы 30 мамырдағы хаты. ■

Төраға  
Д. ЕСІМОВ

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Тева перепутала мочегонное со снотворным

У израильского фармацевтического концерна Teva Pharmaceutical Industries серьезные неприятности во Франции, где представители компании по требованию французских властей отзывает из аптек 190 тыс. упаковок препарата «Фуросемид», применяемого как диуретик (мочегонное) у больных с сердечной недостаточностью. Есть подозрение, что в некоторых упаковках вместо фуросемида может находиться сильный снотворный препарат зопиклон (Zopiclone).

Возможность подмены лекарства была обнаружена французским аптекарем, которому принимающий «Фуросемид» пациент пожаловался на странную сонливость. Проверка показала, что вместо мочегонного препарата пациент получил снотворное.

Через 2 дня после официального отзыва препарата в Марселе скончался 92-летний мужчина, принимавший «Фуросемид» производства Teva.

Зопиклон является сильным транквилизатором: пожилых людей он может погружать в сон на сутки или даже двое, а у людей, принимающих другие седативные препараты, может спровоцировать кому.

Представители Teva подчеркивают, что речь идет о локальной проблеме, которая существует только во Франции и касается лишь малой части продукции компании.



consum.org

Министерство здравоохранения Республики Казахстан  
Комитет контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности

ПРИКАЗ ОТ 5 ИЮНЯ 2013 ГОДА №511

## О ЗАПРЕТЕ ПРИМЕНЕНИЯ, РЕАЛИЗАЦИИ И ИЗЪЯТИЯ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В соответствии с пунктом 10 постановления Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года №1461 «Об утверждении Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Запретить действие регистрационных удостоверений следующих лекарственных средств производства Грюненталь ГмбХ (Grunenthal GmbH), ГЕРМАНИЯ:

Трамал® (МНН-Трамадол), капсулы, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017695 от 4 апреля 2011 года;

Трамал® (МНН-Трамадол), раствор для приема внутрь, 100 мг/мл, флакон 10 мл, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017672 от 31 марта 2011 года;

Трамал® (МНН-Трамадол), таблетки ретард, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, упаковка контурная ячейковая – 10 №1, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017673 от 31 марта 2011 года;

Трамал® (МНН-Трамадол), таблетки ретард, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, упаковка контурная ячейковая – 10 №1, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017675 от 31 марта 2011 года;

Трамал® (МНН-Трамадол), таблетки ретард, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, упаковка контурная ячейковая – 10 №1, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017674 от 31 марта 2011 года;

Трамал® (МНН-Трамадол), раствор для инъекций 100мг/2мл; ампула 2мл – 5 №1, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017671 от 31 марта 2011 года;

Трамал® (МНН-Трамадол), раствор для инъекций 50мг/мл; ампула 1 мл – 5 №1, регистрационный номер РК-ЛС-5 №017670 от 31 марта 2011 года.

2. Республиканскому государственному предприятию на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Ка-

захстан разместить соответствующие сведения в Государственном реестре лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в течение трех рабочих дней.

3. Государственному учреждению «Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан по г. Алматы» (далее – Департамент) довести настоящий приказ до сведения владельца регистрационного удостоверения.

4. Территориальным департаментам Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – Комитет):

1). В течение пяти календарных дней довести настоящий приказ до сведения:

управлений здравоохранения, департаментов таможенного контроля областей и городов Астаны и Алматы, ТОО «СК-Фармация»;

субъектов фармацевтической деятельности – через средства массовой информации и специализированные печатные издания.

2). В течение тридцати календарных дней провести соответствующие меры к выявлению и изъятию из обращения лекарственных средств, в течение трех календарных дней предоставить отчет о принятых мерах.

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета Пак Л.Ю.

6. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

*Основание:* заявление Грюненталь ГмбХ (Grunenthal GmbH), ГЕРМАНИЯ (исх. № GRS-RA/DN/ID/828/12).

Председатель  
Д. ЕСИМОВ

ПРИКАЗ ОТ 7 ИЮНЯ 2013 ГОДА №516

**О ЗАПРЕЩЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ИЗЪЯТИИ  
ИЗ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ЭЛЬКАР»  
– РАСТВОР ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ, 200 МГ/МЛ, 50 МЛ,  
ПРОИЗВОДСТВА ООО «ПИК-ФАРМА» (РОССИЯ), СЕРИИ 180812**

В соответствии с пп. 1) п.1 ст. 84 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», пп.1) п.3 Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2012 года №1461, в целях защиты здоровья и жизни граждан страны ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Запретить медицинское применение и изъять из обращения на территории Республики Казахстан некачественный фальсифицированный лекарственный препарат «Элькар» – раствор для приема внутрь, 200 мг/мл, 50 мл, производства ООО «ПИК-ФАРМА» (Россия), серии 180812.

2. Директорам территориальных подразделений Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности:

1) принять меры по запрещению ввоза, вывоза, хранения, применения и реализации на территории Республики Казахстан серии 180812 лекарственного препара-

та, указанного в пункте 1 настоящего приказа;

2) настоящий приказ довести до сведения управлений здравоохранения, департаментов таможенного контроля областей и городов Астаны и Алматы, медицинских и фармацевтической организаций;

3) в течение тридцати календарных дней с момента вступления в силу настоящего приказа сообщить в Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан о принятых мерах.

3. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Пак Л.Ю.

*Основание:* Письмо завода-производителя ООО «ПИК-ФАРМА» от 30 мая 2013 года.

Председатель  
Д. ЕСИМОВ

ПРИКАЗ ОТ 14 ИЮНЯ 2013 ГОДА №551

**О ВОЗОБНОВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗДЕЛИЯ  
МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ «ПЕРЧАТКИ SURGICAL-SMOOTH  
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ЛАТЕКСНЫЕ ГЛАДКИЕ ОПУДРЕННЫЕ СТЕРИЛЬНЫЕ»,  
РАЗМЕРОМ 7,5, В УПАКОВКЕ 1 ПАРА (ФАСОВКА, УПАКОВКА),  
ПРОИЗВОДСТВА ТОО DOLCE, КАЗАХСТАН, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР  
РК-МТ-5 №006939 ОТ 30 СЕНТЯБРЯ 2009 ГОДА (ПАРТИЯ №25)**

В соответствии с постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года №1461 «Об утверждении Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Возобновить действие регистрационного удостоверения изделия медицинского назначения «Перчатки Surgical-Smooth хирургические латексные гладкие опудренные стерильные» размером 7,5, в упаковке 1 пара (фасовка, упаковка), производства ТОО Dolce, Казахстан, регистрационный номер РК-МТ-5

« №006939 от 30 сентября 2009 года (партия №25) (далее – ИМН).

2. Республиканскому государственному предприятию на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан разместить соответствующие сведения в Государственном реестре лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

3. Государственному учреждению «Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан по г. Алматы» довести настоящий приказ до сведения ТОО Dolce, Казахстан (владельца регистрационного удостоверения).

4. Территориальным департаментам Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – Комитет) в течение пяти календарных дней довести настоящий приказ до сведения:

управлений здравоохранения, департаментов таможенного контроля областей и городов Астаны и Ал-

маты, ТОО «СК-Фармация»;

субъектов фармацевтической деятельности – через средства массовой информации и специализированные печатные издания.

5. Приказ Председателя Комитета от 22 апреля 2013 года №395 «О приостановлении медицинского применения изделия медицинского назначения «Перчатки Surgical-Smooth хирургические латексные гладкие опудренные стерильные», размером 7,5, в упаковке 1 пара (фасовка, упаковка), производства ТОО Dolce, Казахстан, регистрационный номер РК-МТ-5 №006939 от 30 сентября 2009 года (партия №25)» отменить.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета Пак Л.Ю.

7. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

*Основание:* Положительные результаты представленных Экспертной организацией протоколов испытаний, исх. №003/9149 от 04.06.13 г. ■

Председатель  
Д. ЕСИМОВ

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### FDA одобрило антибиотик «Вибатив» для стационарных пациентов с бактериальной пневмонией

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) расширило разрешение на использование антибиотика «Вибатив» (Telavancin) для лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией и бактериальной пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких (HABP/VABP), которая вызывается *Staphylococcus aureus*. Вибатив должен применяться для лечения HABP/VABP только тогда, когда альтернативное лечение неприменимо.

Бактериальная пневмония является инфекцией легких, которая может быть вызвана множеством различных видов бактерий. «Вибатив» одобрен только для лечения *S. aureus*, а не других бактерий, вызывающих пневмонию. HABP/VABP (внутрибольничная бактериальная пневмония и вентиляционно-ассоциированная бактериальная пневмония), известные как нозокомиальные пневмонии, являются особо серьезными инфекциями легких, потому что эти пациенты заболели в больнице и в особенности те, которые на ИВЛ, крайне тяжелы и обычно не в состоянии бороться с инфекцией.

Безопасность и эффективность «Вибатива» в лечении HABP/VABP была оценена у 1532 пациентов, вовлеченных в два клинических испытания. В этих испытаниях измеряли процент пациентов, умерших из-за любых причин (смертность от всех причин) в пределах 28 дней после начала лечения.

За основу были взяты пациенты, у которых анализы предполагали *S. aureus*, частота смертности была сопоставима между пациентами, получавшими «Вибатив» и «Ванкомицин», за исключением пациентов, у которых еще до испытаний имелась патология со стороны почек.

В ходе клинических испытаний при сравнении пациентов в обеих группах, имевших патологию со стороны почек еще до испытаний, пациентов, получавших «Вибатив», умерло больше, чем пациентов, получавших «Ванкомицин». Также «Вибатив» может привести к появлению новых проблем с почками или ухудшению прежних проблем. Эта информация добавлена в предупреждение о безопасности на упаковке (Boxed warning) вибатива.

Самым частым побочным эффектом, выявленным в ходе этих клинических испытаний, была диарея.



[fda.gov](http://fda.gov)

## Творческий путь врача, педагога, учёного

**9 июля 2013 года видному учёному, клиническому фармакологу Казахстана, доктору медицинских наук, профессору Александру Евгеньевичу ГУЛЯЕВУ исполнилось 60 лет!**



В 1970 году Александр Евгеньевич поступил в Карагандинский государственный медицинский институт (КГМИ) на факультет лечебного дела и, окончив его с отличием, с 1976 до 2001 годы трудился на кафедре фармакологии и клинической фармакологии, пройдя путь от преподавателя до заведующего кафедрой. Основная трудовая и творческая деятельность Александра Евгеньевича связана с КГМИ, где он сформировался как талантливый ученый, организатор здравоохранения с активной жизненной позицией.

В 1986 г. защитил кандидатскую, в 1992 г. – докторскую диссертации. В 1994 году ему присвоено высокое звание профессора.

За годы работы в КГМИ им создана научная школа в области направленного транспорта лекарственных средств в очаг воспаления. Под руководством Александра Евгеньевича выполнены и защищены 5 докторских и 25 кандидатских диссертаций. Он является автором 200 научных трудов, 12 монографий, обладателем 8 патентов.

С 2002 по 2006 гг. Александр Евгеньевич работал в проекте ЗдравПлюс/USAID, где выполнялись международные гранты по проектам «Дети и лекарства», «Пожилые и лекарства», «За разумное использование антибиотиков» и другие.

С 2006 по 2011 годы заведовал лабораторией фармакологии и токсикологии Национального центра биотехнологии. В настоящее время является ведущим научным сотрудником Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Александр Гуляев многие годы является членом Национальной формулярной комиссии МЗ РК, участвовал в разработке первого Списка основных (жизненно важных) лекарственных средств РК и Национального лекарственного формуляра Республики Казахстан.

За этими скупыми фактами стоит огромный труд талантливого, высокообразованного, интеллигентного человека, ученого, организатора с присущим ему духом новаторства и верности науке.

За особые заслуги в деле охраны здоровья населения Республики Казахстан Александр Евгеньевич награжден множеством Почётных грамот, Нагрудным знаком «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау ісінің үздігі» (2003г.). За достигнутые успехи в области науки удостоен Нагрудного знака «За заслуги в развитии науки Республики Казахстан» (2012 г.).

60 лет – возраст большой мудрости и бесценного жизненного опыта.

Мы, друзья и коллеги, в эти юбилейные дни желаем ему долгих лет счастливой жизни, в которой всегда должны присутствовать крепкое здоровье, благополучие, любовь родных, близких и окружающих. Желаем дальнейших творческих успехов и движения вперед! Пусть удача сопутствует во всем!

*С любовью и уважением,  
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов,  
редакционная коллегия журнала «Фармация Казахстана».*

## ЖЫЛДЫҢ ҮЗДІК ПРОВИЗОРЫ – **АИДА ТӨЛЕУБАЕВА**

Медицина қызметкері күнінің қарсаңында Астанада 2013 жылдың үздік провизоры анықталды. «Үздік провизор» байқауы елімізде аталып келе жатқанына он екі жылдан асты. Бұл байқау кәсіби тәжірибе бөлісетін, әріптестермен кездесетін дәстүрлі орынға айналып келеді.



**Б**айқауға қатысушылардың барлығы өз істерінің шеберлері, белсенді және шығармашыл адамдар екенін атап өту керек. Үздік провизор атағына үміткер әйелдер кәсіби машықтарын ғана емес, сонымен қатар, әзілді де түсінетіндіктерін көрсетті. Қатал сарапшылар қатысушылардың бірін нормативті базаны меңгерулеріне, екіншілерін тұтынушылармен қарым-қатынас қалыптастыру білігін тексерсе, тағы біреулерін сатып алушыларға ақпаратты қалай жеткізетіндіктеріне мән бере отырып сынады. Қазылар алқасының айтуынша, провизор болу оңай шаруа емес, себебі емдеу әдістері жыл сайын ауысып тұрады, ал Қазақстанда тіркелген дәрілік препараттардың саны 10 мыңнан асады.

Аталған байқауға қалалар мен облыстарда ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитетінің ұйымдастыруымен өткізілген «Үздік провизор» сайыстарының жеңімпаздары қатысты. Он шақты адам өзінің дағдысы мен талантын көрерменге паш етті. Қатысушылардың достары, қызметтестері және туыстары жанкүйер болды.

Байқаудың нәтижесінде: «2013 жылдың үздік провизоры» аталымы бойынша Алматы облысының Талғар қаласындағы №2 дәріхана меңгерушісі Аида ТӨЛЕУБАЕВА бірінші орынды егеленді. «Денсаулық сақтау министрлігі ұйымдастырған осындай беделді республикалық байқауда жеңіске жеткеніме қуаныштымын. Мемлекеттің қолдауының арқасында білімімізді жетілдіріп, кәсіби біліктілігімізді жүзеге асыруға,

халық денсаулығын жақсартуға бағытталған мемлекеттік бағдарламаларды іске асыруға мүмкіндік алып отырмыз. Бұл жерде біз өзіміздің кәсібилігімізді де, шығармашылық қырымызды да таныта алдық. Себебі, байқаудың қатысушылары – өз ісінің кәсіби шебері», – деді Аида Мұхаметқалиқызы.

Екінші орын Батыс Қазақстан облысы Теректі кентінің тұрғыны, Теректі орталық аудандық ауруханасының провизоры Нұрила ПАНГЕРЕЕВАҒА, үшінші орын Маңғыстау облысы, Ақтау қаласындағы UNIQUE ЖШС дәріханасының директоры Алтын ӨТЕТІЛЕУОВАҒА бұйырды. Барлық үміткерлерге ҚР Денсаулық сақтау министрінің Құрмет грамоталары тапсырылды.

«Қазақстан ФармМедИндустрия» қауымдастығының президенті Серік СҰЛТАНОВ былай деді: «Байқауды біз 2002 жылдан бері өткізіп келеміз. Осы уақыттың ішінде оның жалпыға танымал бола бастағанына қуаныштымын. Бұл шараға еліміздің нарығындағы барлық фармацевтикалық компаниялар қатысып, арнайы дайындалады.

Провизор – өте қажетті мамандық. Себебі, дәрілердің сапасы тек өндірушілерге ғана емес, сонымен қатар сақтау шарттары мен жеткізілуіне де байланысты. Ал бұл арнайы білімділікті әрі өз бетінше оқып-үйренуді қажет етеді». ■

Ярослава НАУМЕНКО  
(аударған Назгүл НҮСІПҚОЖАЕВА)

## АЯУЛЫ ЖАНДАР ОШАҒЫ «АЯЖАН» КОЛЛЕДЖІНЕ

# 20 ЖЫЛ

**Тәуелсіз Қазақстанмен бірге іргесін көтеріп, білімімен нәрлендіріп келе жатқан жекеменшік білім ордаларының бірі – Алматы қаласындағы медициналық орта кәсіби білімі бар мамандарды даярлайтын «Аяжан» колледжі. Ол тәуелсіз 20 жылдың ішінде мыңдаған мамандарды дайындады.**



**Б**иылғы жылдың 2-ші шілдесінде білім беру мекемесі «Аяжан» колледжінің 20 жылдық мерейтойы атап өтілді. Мерейтойға ҚР Парламенті Мәжілісінің депутаттары – Айгүл СОЛОВЬЕВА мен Ольга ШИШИГИНА, Түркісіб ауданының әкімі Владимир УСТЮГОВ, сонымен қатар, Алматы қаласы Түркісіб аудандық Денсаулық сақтау саласының қызметкерлері, «Нұр Отан» ХДП «Жас Отан» ЖҚ Алматы қалалық филиалы кеңесшісі Арман ХАЛБЕКОВ пен «Нұр Отан» ХДП Түркісіб аудандық филиалы төрағасының 1-ші орынбасары Сақыш ҚАЗТАЙҚЫЗЫ, ДСМ Медицина қызметкерлерін дайындау және олармен қызмет жасау бас басқармасында 20 жылдан астам басшылық қызметте болған, КСРО және ҚазКСР «Денсаулық сақтау ісінің үздігі», ауған соғысының ардагері, жоғары дәрежелі дәрігер, м.ғ.к., доцент Қоңыр АБДУЛЛАЕВ, ҚР ДСМ «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау Ұлттық орталығының» ММБ мен МТ алғашқы сараптау басқармасының басшысы Бақыт АБДИМАНОВА, колледждің алғашқы түлектері – Республикалық «Ақсай» балалар клиникалық ауруханасының бас мейіргері Роза УСЕНОВА мен Манат АЛМАХАНОВА, №4 қалалық аурухана дәрігері Данил ГРЕКОВ және т.б. денсаулық саласына еңбек сіңіріп жүрген мамандар арнайы шақырылды.

Шараның ашылу салтанатында көрермендер колледждің құрылу тарихына шолу жасалған фильмді тамашалады. Қысқа ғана көрсетілімде аядай колледж-

дің денсаулық сақтау саласына қажетті даярлаған мамандары, жеткен жетістіктері мен ұшырған түлектері жайында баяндалды. Колледж түлектері қазіргі таңда республикамыздың түкпір-түкпірінде кәсіби тәжірибеден өтіп, халықтың денсаулығын жақсартуға өз үлестерін қосуда. Атап айтар болсақ, колледждің 20 жыл тарихында жүздеген түлектер диплом алса, сол түлектердің 80% өз мамандығы бойынша жұмысқа орналасып, 50% жоғары оқу орнында алған білімдерін жоғары медициналық деңгейде жетілдіруде.

Білім беру мекемесі «Аяжан» колледжі 1993 жылы медициналық орта білімі бар мамандарды даярлайтын жеке ұйым болып ашылды. Қазақстанның білім нарығында орта арнаулы кәсіби білім берумен үздіксіз айналысып келеді. Колледжде «Емдеу ісі», «Мейірбике ісі», «Ортопедиялық стоматология» мамандықтары бойынша оқушылар жалпыға ортақ стандарттарға сәйкес білім алады. Колледж түлектеріне мемлекеттік үлгідегі диплом беріледі.

«Осыдан 20 жыл бұрын еліміз тәуелсіздігін алып, қайта құрылып жатқан қиын да, сындарлы жылдарда жекеменшік білім беру мекемесін ұйымдастыру оңай шаруа болған жоқ. Сол жылдарда көптеген тәжірибелі әрі білікті педагогтарымыз өз мамандықтарын тастап, күнкөрістің қамымен түрлі салаларға кетуге мәжбүр болды.

«Өз тізгіндерін мықтап ұстаған, өз бағыттарын тауып, еліміздің медицина саласында аянбай еңбек еткен, колледж құрылмай тұрған жылдары Орта медицина және фармацевтика қызметкерлерінің біліктілігін жоғарылату институтының директоры болған, оқу-ұйымдастыру ісіне орасан зор үлесін қосқан, жоғары санатты медицина қызметкері Зоя МЫРЗАГУЛОВА мен колледждің қазіргі директоры Күлдарихан ҚҰРЫМБАЕВА екеуі қос құрылтайшылар ретінде 1993 жылы білім беру мекемесі «Аяжан» колледжінің негізін қалады», – дейді колледж директорының тәрбие ісі жөніндегі орынбасары Айсұлу ҚАЛЫМБЕТОВА. Зоя Галимқызы колледждің аяғынан тік тұрып кетуіне, мамандарды оқытатын білікті педагогтар мен осы саланың тәжірибелі қызметкерлерін жинақтауға, ұйымдастыруға зор үлесін қосқан білікті маман, тәжірибелі ұстаз, іскер басшы. Ол кісі бүгінде Астана қаласында «Даналық» медицина колледжін басқарады. Ал, Күлдарихан Құржыққызы саналы ғұмырын медицина мамандарын даярлауға арнап, сонымен қатар 1999 жылдан бері Түрксіб аудандық «Қазақ тілі» қоғамдық бірлестігін басқарып келеді. Өз ұжымының білікті басшысы, тәжірибелі ұйымдастырушысы. Колледж қызметкерлерінің айтуынша, мұндай басшының аядай ғана колледжді елге танытып, түрлі іс-шараларға белсенді түрде қатысып тұруына септігін тигізетін бірден-бір жан.

Оқыту барысына инновациялық технологияларды енгізу мақсатында компьютерлік сыныппен, колледждің аумағында интернетпен жұмыс істеу мүмкіндігімен (Wi-Fi), металлокерамикалық протездерді дайындауға арналған кабинеттермен арнайы жабдықталған.

Негізгі клиникалық пәндер бойынша жалпы білім беретін және әлеуметтік-экономикалық пәндерге арналған 30 000 астам тест тапсырмалары және білім сапасын мониторингтеу бөлмесі қарастырылған. Колледжде жас ұрпақты заманауи бағытта тәрбиелеу мақсатында арнайы техникалық құралдар орнатылған. Атап айтсақ, мейірбикелік күтім ауруханасының тренажер сыныбында түрлі муляждар, компьютерлік имитаторлар, фантомдар, медициналық құралдар мен заманауи қондырғылар бар. Симуляциялық орталық ашылған.

Әрбір оқу орнының студенттері тәжірибе алмаса алатын мекемелермен байланыс орнатылғаны өте маңызды. Мұндай байланысты «Аяжан» колледжінің басшылығы да назардан тыс қалдырмаған. Алматы қаласының бірқатар емханаларымен тығыз байланыс орнатылып, студенттердің тиісті деңгейде білімдерін тәжірибемен ұштастыруға жағдай жасал-

ған. Мәселен, колледж студенттері тәжірибе алмасуға Алматы темір жол ауруханасына, №4 қалалық клиникалық ауруханаға, №9 қалалық емханаға, «Ақсай» Республикалық клиникалық балалар ауруханасына, №4 қалалық перзентханаға, №4 қалалық клиникалық балалар емханасына, №1 жедел медициналық көмек көрсету станциясына және т.б. медициналық мекемелерге бара алады.

Колледжде оқыту процесіне қажетті ақпараттық материалдар базасы бар. Кітапханадағы кітап қоры – 30 000 дананы құрайды. Оның қорында электрондық оқулықтар, бейне және аудио жазбалар, мәслихаттардың материалдары, дискілері, дәрістер, және т.б. құнды деректер бар. «Дене шынықтыру» сабағында спорттық-сауықтыру іс-шараларын өткізуге жалпы көлемі 700 шаршы метр құрайтын «Спарта» спорт залы пайдаланылады.

Мерекелік шара барысында колледжді тәмамдаушы түлектердің дипломдары салтанатты түрде тапсырылды. Мерейтойға арнайы шақырылған қонақтар өздерінің ізгі тілектерін айтып, аздаған жылдар ішінде колледждің жеткен жетістіктері жайлы ой бөлісті.

Колледжде 10 жыл бойы оқу ісі жөніндегі орынбасар қызметінде болған Бақыт Жексенқызы өзінің білім беру саласындағы қызметін сағынышпен еске алды.

Аталмыш шара білікті әрі білімді мамандардан құралған ұжым басшысының ұйымдастыруымен өткізілетін қоғамдық жұмыстардың бірден-бірі екенін айтты.

Бітіруші түлектер колледжге арнайы сыйлықтарын тапсырып, оқу орнында алған білімдерін әрі қарай жетілдіруге уәделерін берді. Соның бірі «ЛД-301» тобының студенті Нұржан БЕЙІЛДИНОВ былай деді: «Күлдарихан Құржыққызы, біз өзіңіз айтқандай, алдағы уақытта әлі де оқимыз, оқимыз және тағы да оқимыз».

Денсаулық сақтау саласында жетекші рөлді дәрігер атқарса, мейірбике көмекші ретінде көлеңкеде қалып қояды. Алайда, осы бір көзге көрінбейтін мамандық иелері бүгінде тапшы екенін бірі білсе, бірі білмейді. Өз мамандықтарының иесі болуға асыққан түлектерге ақ жол тілеп, ақ халатты абзал жандарымызды даярлайтын мекемені 20 жылдығымен шын жүректен құттықтаймыз! ■

Назгул НҮСІПҚОЖАЕВА

## ПРОЕКТЫ МОНОГРАФИЙ ТРЕТЬЕГО ТОМА ГФ РК

**Ц**елью Государственной фармакопеи является создание единообразного подхода в координации и совершенствовании контроля качества лекарственных средств на территории республики путем утверждения единых стандартов, гармонизированных с международными и, в частности, со стандартами Европейской фармакопеи.

Работа над Государственной фармакопеей Республики Казахстан осуществляется научным коллективом РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Комитета фармацевтического контроля, с участием ряда научно-исследовательских институтов и лабораторий

Российской Федерации, Украины, республиканских ведомств, отечественных предприятий фармацевтической промышленности.

Продолжаем публикацию проектов монографий, которые войдут в третий том национальной фармакопеи. В связи с тем, что ее целевое применение всеми участниками фармацевтического рынка обеспечивает качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, предлагаем специалистам принять участие в создании монографий для третьего тома. Ваши предложения, рекомендации и дополнения будут тщательно изучены и приняты во внимание.

А.У. ТУЛЕГЕНОВА,

начальник управления фармацевтической экспертизы

### АИРА КОРНЕВИЦА CALAMI RHIZOMA

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или измельченные очищенные корневища *Acorus calamus* L.

Содержание эфирного масла должно быть не менее 2.0% в сухом цельном и не менее 1.5% в измельченном сырье.

Сильный ароматный запах.

Пряно-горькие на вкус.

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

**А. Цельное сырье.** Корневища снаружи желтовато-бурого или красновато-бурого, иногда зеленовато-бурого цвета, длиной около 30 см и толщиной до 2 см; легкие, цилиндрические, слегка сплюснутые и изогнутые, иногда разветвленные, большей частью продольно разрезанные, не очищенные от опробковевшего слоя. На верхней стороне видны полупушные широкие темно-бурые рубцы от отмерших листьев, на нижней – многочисленные мелкие круглые следы отрезанных корней. Излом желтоватого или розоватого, иногда зеленоватого цвета, неровный, губчато-пористый.

**Измельченное сырье.** Кусочки корневищ различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями

диаметром 8 мм, желтоватого или розоватого, иногда зеленоватого цвета.

**В. Сырье** измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок желтоватого или розоватого, иногда зеленоватого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием *раствора хлоралгидрата Р* наблюдаются следующие диагностические элементы: крахмальные зерна и обрывки азренхимы, клетки которой заполнены крахмальными зёрнами; крупные клетки с эфирным маслом желтовато-бурого цвета; отдельные обрывки спиральных и лестничных сосудов, волокон.

#### ИСПЫТАНИЯ

##### Посторонние примеси (2.8.2).

**Цельное сырье.** Корневищ, побуревших на изломе – не более 5%. Корневищ, плохо очищенных от корней и остатков листьев – не более 5%. Органической примеси – не более 1%; минеральной примеси – не более 2%.

**Измельченное сырье.** Кусочков корневищ, побуревших на изломе – не более 5%. Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 8 мм – не более 10%. Частиц, не проходящих сквозь сито

« с отверстиями диаметром 0.63 мм – не более 10%. Органической примеси – не более 1%, минеральной примеси – не более 2%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 14.0%.

1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 6.0%.

**Микробиологическая чистота** (5.1.4). В соответствии с требованиями.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями государственного органа.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание эфирного масла (2.8.12).

20.0 измельченного сырья и 200 мл воды *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 500 мл. В градуированную трубку наливают 0.5 мл кислоты *P*. Дистилляцию проводят со скоростью 3-4 мл/мин в течение 1.5 ч.

### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18°C.

### СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

## БЕССМЕРТНИКА ЦВЕТКИ

### HELICHRYSI FLOS

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цветочные корзинки *Helichrysum aeneum* (L.) Moench, собранные в фазе бутонизации, до распускания цветков.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете кверцетин (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>; M<sub>r</sub> 302) в сухом сырье должно быть не менее 7%.

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Цветочные корзинки шаровидной формы, желтые, одиночные или по нескольку вместе, на коротких шерстисто-войлочных цветоносах, длиной до 1 см, диаметром около 7 мм. Корзинки состоят из многочисленных цветков, расположенных на голом цветоносе, окруженных многочисленными не плотно прижатыми листочками обертки лимонно-желтого цвета. Все цветки трубчатые, пятизубчатые, обоюполюе, с хохолком. Листочки обертки вогнутые, сухие, пленчатые, блестящие, наружные – яйцевидные, средние – лопатчатые удлинённые, внутренние – узкие линейные.

В. Разделяют корзинку на отдельные части. При рассмотрении под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы:

- эпидермис из слегка вытянутых пористых клеток;
- множество простых бичевидных трихом с несколькими короткими базальными и одной длинной конечной клеткой;
- эфиромасличные овальные двухрядные, многоярусные железки, состоящие из 8-12 клеток;
- хохолок, состоящий из тонких щетинок, сросшихся друг с другом у основания;
- головчатые трихомы с одноклеточной головкой на 12, 14-клеточной ножке.

С. К 1 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 20 мл 50-процентного (об/об) спирта *P*, нагревают на водяной бане при температуре 60°C в течение 15 мин., охлаждают и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают до объема около 1 мл и прибавляют 1 мл 96-процентного спирта *P*, 0.1 г порошка магния *P* и 1 мл кислоты хлороводородной *P*. Постепенно появляется красное окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Посторонние примеси** (2.8.2). Соцветий с остатками стеблей длиной свыше 1 см – не более 5%. Остатков корзинок (цветолож с обертками) – не более 5%. Измельченных частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм – не более 5%. Органической примеси – не более 0.5%; минеральной примеси – не более 0.5%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 12.0%. 1 000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 8.0%.

**Микробиологическая чистота** (5.1.4). В соответствии с требованиями.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями государственного органа.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Основной раствор.** 1 000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 100 мл 50-процентного (об/об) спирта *P*, содержащего 1% кислоты хлороводородной *P*, помещают в колбу вместимостью 250 мл, нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане

в течение 30 мин., охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр, смоченный 50-процентным (об/об) спиртом Р в мерную колбу вместимостью 250 мл. Экстракцию повторяют двукратно 50-процентным (об/об) спиртом Р порциями по 50 мл, каждый раз проводя нагревание на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Извлечения фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу, промывают фильтр 50-процентным (об/об) спиртом Р. Полученный фильтрат доводят тем же растворителем до объема 250.0 мл.

**Испытуемый раствор.** К 2.0 мл основного раствора прибавляют 1 мл однопроцентного раствора алюминия хлорида Р в 96-процентном спирте Р и доводят 96-процентным спиртом Р до объема 25.0 мл.

**Компенсационный раствор.** 2.0 мл основного раствора доводят 96-процентным спиртом Р до объема 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 430 нм через 20 мин.

после его приготовления, используя компенсационный раствор.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин в процентах в сухом сырье вычисляют по формуле:

$$\frac{D \times 4,09}{m},$$

где

*D* – оптическая плотность испытуемого раствора;

*m* – масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения комплекса кверцетина с алюминия хлоридом равен 764.6.

### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### СРОК ХРАНЕНИЯ

4 года.

## БОЯРЫШНИКА НАСТОЙКА CRATAEGI TINCTURE

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойку получают из плодов различных видов *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) или смеси нескольких видов.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub>; M<sub>r</sub> 664.6) в препарате должно быть не менее 0.003%.

### ПРОИЗВОДСТВО

Настойку готовят из одной массовой части сырья и 9-ти объемных частей 70-процентного (об/об) этанола Р по соответствующей методике.

Настойка должна соответствовать требованиям общей монографии «Экстракты» и следующим требованиям.

### СВОЙСТВА

**Описание.** Прозрачная жидкость – от желтого до красно-коричневого цвета.

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. По 3 мл настойки помещают в две пробирки. В первую пробирку прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной Р, во вторую – 2 мл воды Р. Обе пробирки нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Раствор в первой пробирке окрашивается в красный цвет (антоцианидины).

В. 10 мл настойки упаривают досуха на кипящей водяной бане. Остаток растворяют в 2 мл 70-процентного (об/об) этанола Р, прибавляют 50 мг маг-

ния порошка Р, 0.5 мл кислоты хлороводородной Р и нагревают на водяной бане при температуре 45-50°C в течение 30 мин. Раствор окрашивается в коричнево-красный цвет (флавоноиды).

С. К 5 мл препарата прибавляют 0.3 мл раствора натрия гидроксида, разбавленного Р, 3 мл раствора медно-тартратного Р и нагревают до кипения. Образуется осадок красного цвета (сахара).

### ИСПЫТАНИЯ

**Относительная плотность** (2.2.5, метод 2). От 0.885 г/см<sup>3</sup> до 0.910 г/см<sup>3</sup>.

или

**Этанол** (2.9.10). Не менее 65.0%.

**Сухой остаток** (2.8.16). Не менее 1.0%.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 10 млн -1.

10.0 мл настойки упаривают досуха, прибавляют 1 мл кислоты серной Р, осторожно сжигают, остаток прокалывают в муфельной печи. Охлаждают, прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л аммония ацетата Р, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды Р и доводят объем фильтрата водой Р до 100.0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн-1 Pb<sup>2+</sup>) Р.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной ►

« спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Буферный раствор с pH 4.0.* К 10.0 мл 1 М раствора натрия гидроксида прибавляют 57.0 мл 1 М раствора кислоты уксусной и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

*1 М раствор кислоты уксусной.* К 6.0 г кислоты уксусной ледяной Р прибавляют воду Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

*Раствор алюминия хлорида в этаноле.* 2 000 г алюминия хлорида Р растворяют в 50 мл 70-процентного (об/об) этанола Р и доводят объем раствора до 100.0 мл.

*Испытуемый раствор.* К 5.0 мл настойки прибавляют 5.0 мл раствора алюминия хлорида Р в 70-процентном (об/об) этаноле Р, нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 мин., быстро охлаждают, прибавляют 2.0 мл буферного раствора с pH 4.0 и доводят объем раствора 70-процентным (об/об) этанолом Р до 25.0 мл.

*Раствор сравнения.* 50.0 мг СО ГФ РК (EP CRS) рутина, предварительно высушенного при температуре 130-135°C в течение 3 ч., растворяют при нагревании в 50 мл 70-процентного (об/об) этанола Р, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора алюминия хлорида Р в 70-процентном (об/об) этаноле Р, нагревают на ки-

пящей водяной бане в течение 3 мин., быстро охлаждают, прибавляют 2.0 мл буферного раствора с pH 4.0 и доводят объем раствора 70-процентным (об/об) этанолом Р до 25.0 мл.

*Компенсационный раствор.* К 5.0 мл препарата прибавляют 2.0 мл буферного раствора с pH 4.0, доводят объем раствора 70-процентным (об/об) этанолом Р до 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 409 нм, используя компенсационный раствор.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора сравнения.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах вычисляют по формуле:

$$\frac{D_1 \times m_0 \times P}{D_0 \times 500},$$

где

$D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора сравнения;

$m_0$  – масса навески СО ГФ РК (EP CRS) рутин в граммах;

$P$  – содержание рутин в СО ГФ РК (EP CRS) рутин в процентах.

#### ХРАНЕНИЕ

В стеклянном контейнере, в защищенном от света месте.

## ВЕРБЛЮЖЕЙ КОЛЮЧКИ ТРАВА

### ALHAGI KIRGISORUM

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенная цельная или измельченная трава *Alhagi Kirgisorum Schrenk*, собранная во время цветения.

Содержание дубильных веществ в сухом сырье должно быть не менее 2.0%

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебли ветвистые, бороздчатые, голые, длиной до 30 см и толщиной до 1.7 см у основания. Колючки, расположенные на стеблях у основания, короче и толще верхних, оттопыренных и дугообразно вверх загибающихся, длиной до 35 мм. Листья очередные, голые, округлые, яйцевидные или обратно яйцевидные, длиной от 5 до 30 мм, с выемчатой верхушкой и маленьким острым кончиком. Цветки мотылькового типа. Венчик красновато-фиолетовый, верхний лепесток (флаг) на верхушке выемчатый, в основании – суженный. Два боковых лепестка (крылья) продолговатые, нижние сросшиеся лепестки (лодочка) по нижнему краю тупоугольно изогнутые, по верхнему – выпуклые, завязь голая. Плоды – бобы четковидные,

изогнутые, голые, с 4-мя и 8-ю мелкими гладкими почковидными семенами.

*Измельченное сырье.* Кусочки стеблей, листьев и цветков различной формы, серовато-зеленого цвета с красновато-фиолетовыми вкраплениями, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 8 мм.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок серовато-зеленого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием *раствора хлоралгидрата Р* наблюдаются следующие диагностические элементы:

- клетки эпидермиса мелкие, толстостенные, многоугольные, без извилистых очертаний; клетки верхнего эпидермиса не отличается от нижнего;
- устьица малочисленные аномоцитного типа (2.8.3);
- среди участков губчатой и столбчатой паренхимы имеются гигантские идиобласты;
- много склеренхимных волокон.

С. 0.5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) кипятят с 10 мл 50-процентного (об/об) этанола Р в течение 30 мин., охлаждают и фильтруют.

К 1.0 мл фильтрата прибавляют 0.5 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л ванилина Р в кислоте хлороводородной Р. Появляется красновато-оранжевое окрашивание (флаваны).

К 2.0 мл фильтрата прибавляют 0.1-0.2 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р. Появляется зеленое окрашивание (дубильные вещества).

### ИСПЫТАНИЯ

**Посторонние примеси (2.8.2).** Побуревших и потемневших частей – не более 0.7%, органической примеси – не более 1.0%, минеральной примеси – не более 1.0%.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 10.0%.

1000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола (2.4.16).** Не более 10.0% .

**Зола, не растворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1).** Не более 1.0%. Испытания проводят с остатком золы, полученной в разделе «Общая зола».

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод С).** Не более 20 млн -1.

Испытуемый раствор, приготовленный из 1000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (2 мл н-1 Pb2+) Р.

**Микробиологическая чистота (5.1.4).** В соответствии с требованиями.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Раствор индигосульфокислоты.** 100 мг индигокармина Р помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды Р, прибавляют 5 мл кислоты серной Р, доводят водой Р до объема 100.0 мл и перемешивают.

**0.1 М Раствор калия перманганата.** 3.3 г калия перманганата Р помещают в колбу, прибавляют 1 л воды Р и кипятят в течение 10 мин. Закрывают пробкой, оставляют на 2 суток и затем фильтруют через стеклянный фильтр.

**Установка титра.** Точно отмеривают из бюретки 25 мл приготовленного раствора перманганата калия в колбу с притертой пробкой, содержащую 20 мл раствора йодида калия Р. Подкисляют 2 мл кислоты серной разбавленной Р, закрывают пробкой, смоченной раствором йодида калия Р, и оставляют в темном месте в течение 10 мин. Прибавляют 200 мл воды Р, обмывая пробку водой Р. Выделившийся йод титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – раствор крахмала Р).

Способ вычисления – по титрованному раствору известной концентрации.

Поправочный коэффициент К вычисляют по следующей формуле:

$$\frac{V_0 \times K_0}{V},$$

где

$V_0$  – объем раствора вещества, по которому устанавливается титр в миллилитрах;

$V$  – объем приготовленного раствора, израсходованный на титрование, в миллилитрах;

$K_0$  – поправочный коэффициент раствора, по которому устанавливается титр.

Коэффициент К должен находиться в пределах от 0.98 до 1.02. При отклонении величины К от указанных пределов следует внести коррективы.

**Титр раствора устанавливают каждый раз перед применением.**

**Испытуемый раствор.** 2000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл кипящей воды Р и нагревают на водяной бане при частом перемешивании в течение 30 мин., отстаивают в течение нескольких мин. и осторожно фильтруют через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 250 мл, избегая попадания частиц сырья на ватный тампон. Проводят повторную экстракцию до отрицательной реакции на дубильные вещества с раствором железа (III) аммония сульфата Р5.

Полученные фильтраты объединяют, охлаждают и доводят водой Р до объема 250.0 мл, перемешивают. 5.0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды Р, 5 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании 0.1 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание дубильных веществ в сухом сырье в процентах вычисляют по формуле:

$$\frac{(V_1 - V_0) \times K \times 0.00582 \times 500000}{m \times (100 - W)},$$

где

$V_1$  – объем 0.1 М раствора калия перманганата, израсходованный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

$V_0$  – объем 0.1 М раствора калия перманганата, израсходованный на титрование контрольного опыта, в миллилитрах;

$K$  – поправочный коэффициент к молярной концентрации 0.1 М раствора калия перманганата;

0.00582 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл 0.1 М раствора калия перманганата, в граммах;

$m$  – масса навески сырья в граммах;

$W$  – потеря в массе при высушивании в процентах. ▶▶

## ДУБА КОРА

### QUERCUS CORTEX

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенная резаная кора молодых деревьев и ветвей более крупных деревьев *Quercus robur* L., *Q. petraea* (Matt.) Liebl. и *Q. pubescens* Willd.

Содержание танинов в пересчете на пирогаллол (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; Mr126.1) в сухом сырье должно быть не менее 3.0%.

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Кора представляет собой желобоватые или трубчатые куски толщиной не более 3 мм. Наружная поверхность светло-серая или зеленовато-серая, довольно гладкая, с редкими чечевичками. Внутренняя поверхность тускло-коричневая или красновато-коричневая, с незначительными продольными ребрышками, шириной около 0.5-1 мм. Излом занозистый и волокнистый.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок светло-коричневого или красновато-коричневого цвета, волокнистый. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием *раствора хлоралгидрата Р* наблюдаются следующие диагностические признаки:

- группы толстостенных волокон, окруженных умеренно утолщенной паренхимой, содержащей призматические кристаллы кальция оксалата;
- фрагменты пробки, состоящей из тонкостенных многоядных клеток, заполненных коричневатым или красноватым содержимым;
- каменные клетки, изолированные и в группах, некоторые сильно разрастаются в широких сердцевидных лучах, другие мельче, с более тонкими стенками, часто с плотными коричневыми включениями;
- фрагменты паренхимы, содержащие друзы кристаллов кальция оксалата;
- изредка встречаются фрагменты механического пояса, состоящие из тонкостенных клеток, который местами прерывается.

С. К 1 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12) прибавляют 10 мл 30-процентного (об/об) этанола Р и кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин., охлаждают и фильтруют. К 1 мл полученного извлечения прибавляют 2 мл раствора 10 г/л ванилина Р в кислоте хлороводородной Р. Появляется красное окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 10.0%.

1000 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 8.0%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание танинов в растительном сырье (2.8.14). Определение проводят в 0.700 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Посторонние примеси** (2.8.2). Кусков коры, потемневших с внутренней поверхности – не более 5%. Кусков коры толщиной более 6 мм – не более 5%. Органической примеси – не более 1%; минеральной примеси – не более 1%.

**Микробиологическая чистота** (5.1.4). В соответствии с требованиями.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями государственного органа.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

#### СРОК ХРАНЕНИЯ

5 лет.

## ЖЕНЬШЕНЯ НАСТОЙКА

### GINSENG TINCTURA

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойку получают из корней *Panax ginseng* C.A.Mey. (syn. *Panax schinseng* Ness; v.Esenb.).

Содержание панаксозидов в пересчете на очищенный гликозид в препарате должно быть не менее 0.7%.

#### ПРОИЗВОДСТВО

Настойку получают из одной массовой части сырья и

9-ти объемных частей 70-процентного (об/об) этанола Р по соответствующей технологии.

*Настойка должна соответствовать требованиям общей монографии «Экстракты» и следующим требованиям.*

#### СВОЙСТВА

Прозрачная жидкость желтоватого цвета, горьковатого вкуса.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** В колбе вместимостью 50 мл отгоняют 5.0 мл настойки досуха, охлаждают и прибавляют 10 мл 96-процентного этанола Р. Кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч., поддерживая умеренное кипение, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр.

На линию старта ТСХ-пластинки со слоем силикагеля 60 F или аналогичной наносят 20 мкл испытуемого раствора. Пластинку сушат на воздухе в течение 10 мин., затем помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение 2 ч. системой растворителей хлороформ Р – метанол Р – вода Р (61:32:7) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, вынимают ее из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин., опрыскивают 20-процентным раствором кислоты фосфорно-молибденовой в этаноле Р и выдерживают в сушильном шкафу в течение 10-15 мин. при температуре 100-105°C.

На хроматограмме должны проявляться пятна розового цвета с величинами R<sub>f</sub> от 0.2 до 0.7 (панаксозиды).

В. 10 мл настойки выпаривают на водяной бане досуха, полученный остаток растворяют в 10 мл воды Р и фильтруют. К 5 мл полученного фильтрата прибавляют 1 мл раствора танина Р. Появляется обильная муть (дубильные вещества).

С. К 5 мл полученного фильтрата прибавляют 0.5 мл медно-тартратного раствора Р и нагревают на водяной бане. Выпадает осадок красного цвета (моносахариды).

## ИСПЫТАНИЯ

**Плотность** (2.2.5, метод 2). Не более 0.910 г/см<sup>3</sup>.  
или

**Этанол** (2.9.10). Не менее 67.0%.

**Специфические примеси.** 25 мл настойки упаривают на водяной бане до объема 2 мл, подщелачивают раствором аммиака, разбавленным Р1, прибавляют натрия сульфата безводного Р до образования кашицеобразной массы и экстрагируют 10-15 мл эфира Р. Эфирное извлечение фильтруют через вату и упаривают досуха. К остатку прибавляют 2 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, 2 мл хлороформа Р и 0.1 мл раствора кислоты пикриновой Р. Хлороформный слой не должен окрашиваться.

**Сухой остаток.** Не менее 2.0%. 5.0 мл настойки помещают во взвешенный бюкс, упаривают на водяной бане досуха и сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 2 ч., затем охлаждают в эксикаторе в течение 30 мин. и взвешивают.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 10 млн -1.

5.0 мл настойки выпаривают на водяной бане досуха, прибавляют 1.0 мл кислоты серной Р, осто-

рожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку добавляют при нагревании 5.0 мл раствора 615 г/л аммония ацетата Р, фильтруют через беззольный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл, промытая фильтр 5.0 мл воды Р, доводят объем фильтрата водой Р до метки и перемешивают.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием 10.0 мл стандартного раствора свинца (1 млн -1 Pb<sup>2+</sup>) Р.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27).

**Испытуемый раствор 1.** По 10.0 мл настойки помещают в две конические колбы вместимостью 50 мл и упаривают на водяной бане досуха. К остатку в каждой колбе прибавляют по 5.0 мл 96-процентного этанола Р и перемешивают. Одну колбу оставляют.

**Испытуемый раствор 2.** Содержимое другой колбы кипятят на водяной бане с обратным холодильником, поддерживая умеренное кипение в течение 1 ч. Охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр.

**Компенсационный раствор.** Смесь 2.5 мл 70-процентного (об/об) этанола Р и 2.5 мл раствора кислоты фосфорномолибденовой Р в этаноле Р выдерживают на водяной бане при температуре 60°C в течение 10 мин.

20-процентный раствор кислоты фосфорномолибденовой Р в этаноле Р. 20.0 г кислоты фосфорномолибденовой Р помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 96-процентного (об/об) этанола Р, доводят объем тем же растворителем до метки и перемешивают.

На линию старта ТСХ-пластинки со слоем силикагеля 60 F размером 20x10 см или аналогичной наносят в виде полосок по 40 мкл испытуемого раствора 1 в трех повторностях.

На линию старта второй ТСХ-пластинки со слоем силикагеля 60 F или аналогичной наносят в виде полосок по 40 мкл испытуемого раствора 2 в трех повторностях. Пластинки сушат на воздухе в течение 10 мин., одновременно помещают в одну камеру, предварительно насыщенную в течение 2 ч. системой растворителей хлороформ Р – метанол Р – вода Р (18:75:7), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинок, их вынимают из камеры и сушат на воздухе в течение 10 мин. Одну полоску с края каждой пластинки срезают, опрыскивают 20-процентным раствором кислоты фосфорномолибденовой Р в этаноле Р, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 10 мин. и отмечают пятна панаксозидов. По проявленным пятнам делают отметку на четырех остальных полосках двух пластинок. При этом на полосках с нанесенным испытуемым

раствором 1 отмечают все пятна гликозидов, а на полосках с нанесенным испытуемым раствором 2 отмечают одно пятно розового цвета, принадлежащее очищенному панаксозиду.

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Отмеченные зоны с хроматограммы испытуемого раствора 1 с двух полосок срезают с пластинки и помещают в одну коническую колбу вместимостью 50 мл, а отмеченные зоны с хроматограммы испытуемого раствора 2 с двух других полосок срезают с пластинки и помещают в другую коническую колбу вместимостью 50 мл. Добавляют в каждую колбу по 10.0 мл 70-процентного (об/об) этанола Р и ставят на механический встряхиватель на 2 ч. Элюаты, полученные из испытуемых растворов 1 и 2, фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 40 мкм. По 2.5 мл профильтрованных испытуемых растворов

1 и 2 помещают в пробирки. В каждую пробирку прибавляют по 2.5 мл 20-процентного раствора кислоты фосфорномолибденовой Р в этаноле Р, выдерживают на водяной бане при температуре 60°C в течение 10 мин. и охлаждают.

Измеряют оптическую плотность испытуемых растворов 1 и 2 на фотоэлектроколориметре при длине волны 400 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

Содержание панаксозидов в настойке (Х) в пересчете на очищенный гликозид в процентах вычисляют по формуле:

$$\frac{D_2 \times C_0}{D_1},$$

где

$D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора 1;  
 $D_2$  – оптическая плотность испытуемого раствора 2;  
 С – сухой остаток, в процентах.

## КАЛЕНДУЛЫ НАСТОЙКА

### CALENDULAE TINCTURE

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойку получают из цветков *Calendula officinalis* L. Содержание каротиноидов в пересчете на β-каротин в препарате должно быть не менее 0.1%.

#### ПОЛУЧЕНИЕ

Настойку готовят из одной массовой части сырья и 9-ти объемных частей 70-процентного (об/об) этанола Р по соответствующей методике.

Настойка должна соответствовать требованиям общей монографии «Экстракты» и следующим требованиям.

#### СВОЙСТВА

**Описание.** Прозрачная жидкость желтовато-бурого цвета.

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) эфирного извлечения, полученного для количественного определения, в области от 400 нм до 450 нм, должен иметь максимум поглощения при длине волны 405 нм (каротиноиды). 2 мл препарата упаривают досуха на водяной бане, не охлаждая. К остатку прибавляют 0.1-0.25 мл кислоты серной Р. Через 1-2 мин. на фоне темно-бурого цвета появляется силеневато-красное окрашивание (флавоноиды).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Относительная плотность** (2.2.5, метод 2). Не более 0.910 г/см<sup>3</sup>.

или

**Этанол** (2.9.10). Не менее 65%.

**Сухой остаток** (2.8.16). Не менее 2.1%.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 10 млн -1.

5.0 мл препарата упаривают досуха, прибавляют 1.0 мл кислоты серной Р, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5.0 мл раствора 615 г/л аммония ацетата Р, фильтруют в мерную колбу вместимостью 50 мл через беззольный фильтр, промывая фильтр 5.0 мл воды Р, доводят объем фильтрата водой Р до 50.0 мл и перемешивают.

12.0 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10.0 мл стандартного раствора свинца (1 млн -1 Pb2+) Р.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Испытуемый раствор.** 25.0 мл препарата помещают в делительную воронку вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл эфира петролейного Р, встряхивают в течение 1 мин. Органический слой отделяют и фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 40, со слоем натрия сульфата безводного Р, в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию эфиром петролейным Р повторяют дважды порциями по 15 мл и переносят в ту же мерную колбу. Объем полученного извлечения доводят эфиром петролейным Р до 100.0 мл.

Через 15 мин. измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны

405 нм, используя в качестве раствора сравнения эфир петролейный Р, предварительно профильтрованный через стеклянный фильтр ПОР 40 со слоем натрия сульфата безводного Р.

Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин в миллиграмм/процентах вычисляют по формуле:

$$\frac{D \times 100 \times 10 \times 50}{V \times 2500},$$

где

*D* – оптическая плотность испытуемого раствора;

*V* – объем препарата в миллилитрах.

Удельный показатель поглощения β-каротина в эфире петролейном Р равен 2500.

### ХРАНЕНИЕ

В стеклянном контейнере, в защищенном от света месте.

## КЕРМЕКА ГМЕЛИНА ТРАВА LIMONIUM GMELINII HERBA

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенная трава *Limonium gmelinii* M., собранная в период цветения.

Содержание дубильных веществ в сухом сырье должно быть не менее 10.0%.

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебель прямой, укороченный, с двумя, обычно парными, ветвями с широкой щитковидной верхушечной метелкой. Листья сизо-зеленые, кожистые, яйцевидной или эллиптической формы, краснеющие на изломе, собраны в прикорневую розетку. Цветоносы, один или несколько, верхушечные или пазушные. Цветки мелкие, сине-фиолетовые, собранные в щитковидные или пирамидальные соцветия. Колоски длиной 4, 5, 6 мм. Чашечка длиной 4-4.5 мм, при основании и до половины по жилкам (иногда по двум внутренним жилкам) густо и довольно длинно опушенная. Отгиб беловатый или бледно-фиолетовый, 5-зубчатый, реже 10-зубчатый. Лепестки сине-фиолетовые, с тупыми зубцами. Семена удлинненно-яйцевидные, длиной 2 мм, шириной 0.6 мм, темно-пурпурные, коричневые.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Стебель покрыт эпидермой, состоящей из таблитчатых клеток. Внешние стенки эпидермы имеют мелкобугорчатую кутикулу. Глубже расположен слой паренхимы первичной коры, резко отграниченный от центрального цилиндра группами клеток склеренхимы. В первичной коре развиты два слоя. Первый слой состоит из ассимиляционной ткани с содержанием хлорофилла, клетки более вытянутые и расположены перпендикулярно эпидерме. Ассимиляционная ткань в стебле сохраняется даже в растениях постгенеративной фазы, что является их важным диагностическим признаком. Второй слой содержит паренхимные клетки различной формы. Склеренхимные клетки толстостенные, в поперечном сечении – округлые, с точечной полостью. В зоне склеренхимных клеток некоторые примыкающие клетки коры содержат одиночные кристаллы – друзы. В центральном цилиндре

проводящая ткань расположена пучками, в них функционирует камбий. Сосуды толстостенные и расположены группами. Вокруг каждого пучка – группы перидермических волокон. Сердцевинная паренхима рассеянная. Сердцевина в поперечном сечении круглая, состоит из крупных тонкостенных клеток. В клетках паренхимы встречаются вместилища с биологически активными веществами. Листовая пластинка снаружи покрыта эпидермисом. Клетки эпидермиса плотно сомкнуты, без межклетников. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса покрыты мелкобугорчатой кутикулой. Лист дорзивентральный, с двурядной, плотно сомкнутой, хорошо развитой палисадной тканью, расположенной на верхней (адаксиальной) стороне. Губчатая ткань рыхлая, состоит из клеток разнообразной формы, вытянутых по ширине листа и лежащих в плоскости, параллельной поверхности листа. Сосудисто-волокнистые пучки пронизывают мезофилл листа. Тип проводящего пучка коллатеральный. Субэпидермальная угловая колленхима – трехрядная над жилкой, четырехрядная – под ней. Эпидерма с обеих сторон имеет почти одинаковое строение и состоит из небольших клеток, многоугольных в очертании. Устьица многочисленны с обеих сторон, они окружены 2, 3-мя, реже 4-мя клетками эпидермиса. Волоски в значительном количестве по всей поверхности листа одноклеточные, слегка изогнутые, с заостренной верхушкой и грубобородавчатой поверхностью. Волоски часто опадают, и тогда на месте их прикрепления остается маленький круглый валик, окруженный розеткой клеток эпидермиса. Все жилки листочка имеют паренхимную обкладку.

С. При смачивании среза стебля раствором *железа (III) хлорида Р2* появляется черно-синее окрашивание (гидролизующие дубильные вещества).

Д. При добавлении к спиртовому извлечению из сырья нескольких капель *кислоты хлороводородной Р* и 20-30 мг порошка *магния Р* появляется красное окрашивание (флавоноиды).

**Посторонние примеси** (2.8.2). Пожелтевших, побуревших и почерневших частиц – не более 1.0%. ▶▶

- ◀ Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 8 мм – не более 4.0%. Органической примеси – не более 1.0%, минеральной примеси – не более 2.0%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 10.0% .

1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 6.0%.

**Зола, не растворимая в кислоте хлороводородной** (2.8.1). Не более 1.5%.

**Микробиологическая чистота** (5.1.4). В соответствии с требованиями.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями государственного органа.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Испытуемый раствор.** 1000 г измельченного сырья (2800) (2.9.12) и 100 мл 30-процентного (об/об) этанола *P* помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл и кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин., охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр 160 (2.1.2) в мерную колбу вместимостью 200 мл. Экстракцию повторяют дважды 30-процентным (об/об) этанолом *P* порциями по 50 мл, каждый раз проводя кипячение с обратным холодильником в течение 30 мин. Спиртовый экстракт фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу, ополаскивая коническую колбу и фильтр 30-процент-

ным (об/об) этанолом *P*. Объем полученного фильтрата доводят тем же растворителем до 200.0 мл, перемешивают.

**Реактив осаждения.** К 1.0 г цинка оксида *P* прибавляют 2.5 г аммония хлорида *P* в 10 мл раствора аммиака концентрированного *P*, перемешивают и доводят объем полученного раствора водой *P* до 100.0 мл.

10.0 мл испытуемого раствора и 10 мл реактива осаждения помещают в пробирку для центрифугирования, перемешивают стеклянной палочкой, промывают ее 5 мл воды *P*. Через 30 мин. смесь центрифугируют в течение 10 мин. со скоростью вращения – 5000 об/мин. Сливают надосадочную жидкость, к осадку прибавляют 20 мл 0.25-процентного (об/об) раствора аммиака *P*, перемешивают стеклянной палочкой, промывают ее 5 мл того же раствора, центрифугируют и сливают жидкость. Осадок растворяют в 3 мл 30-процентного (об/об) раствора кислоты уксусной *P* и с помощью 80-100 мл воды *P* количественно переносят в колбу вместимостью 250 мл. Полученный раствор нейтрализуют 25 мл раствора 50 г/л натрия гидрокарбоната *P*, прибавляют и титруют 0.01 М раствором натрия эдтата *P* до желтого окрашивания (индикатор – 0.5 мл 0.1-процентного раствора кислого оранжевого *P*).

1 мл 0.01 М раствора натрия эдтата *P* соответствует 1.3 мг танина.

### ХРАНЕНИЕ

В сухом, защищенном от света месте.

## КРУШИНЫ КОРА FRANGULAE CORTEX

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные кора или кусочки коры ствола и ветвей *Rhamnus frangula* L. (*Frangula alnus* Miller).

Содержание глюкофрангулинов в пересчете на глюкофрангулин А (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>14</sub>; M<sub>r</sub> 578.5) в сухом сырье должно быть не менее 7.0% .

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

**А.** Желобоватые или свернутые в трубочку кусочки коры обычно толщиной 0.5-2 мм различной длины и ширины. Наружная поверхность серовато-коричневого или темно-коричневого цвета, продольно-морщинистая, покрытая многочисленными сероватыми, поперечно вытянутыми чечевичками. При соскабливании верхнего слоя обнаруживается слой темно-красного цвета. Внутренняя поверхность гладкая, мелко-продольно-бороздчатая, оранжево-коричневого или красновато-коричневого цвета. При смачивании щелочью становится красной. Излом внутренней части слаболокнистый.

**В.** Микроскопическое исследование (2.8.23). Порошок желтоватого или красновато-коричневого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы:

- многочисленные группы лубяных волокон в тангентальном сечении [D] или в продольном сечении [K], частично лигнифицированных [Da, Ka], с кристаллоносной обкладкой, состоящей из призматических кристаллов кальция оксалата [Db, Kb], иногда с сердцевинными лучами;

- красновато-коричневые фрагменты пробки [H];
- фрагменты паренхимы в продольном сечении [G], содержащие сросшиеся кристаллы кальция оксалата [A, E] или в тангентальном сечении [C], включающие сердцевинные лучи [Ca] и клетки, содержащие сросшиеся кристаллы кальция оксалата [Cb];

- обрывки фрагментов колленхимы [F];

• кальция оксалата отдельные сросшиеся кристаллы [В] и призмы [J].

С. При рассмотрении в УФ-свете, при длине волны 365 нм, на хроматограмме испытуемого раствора, полученной в условиях, описанных в разделе «Другие виды *Rhamnus*; антроны» (испытание А), в нижней трети пластинки должны проявиться 2 оранжево-коричневые зоны (глюкофрангулины) и в верхней трети пластинки – 2-4 красные зоны (не всегда четко разделенные франгулины и над ними – франгулаэмодин).

Д. К около 50 мг измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12) прибавляют 25 мл *кислоты хлороводородной, разбавленной Р*, и нагревают на водяной бане в течение 15 мин., охлаждают, затем встряхивают с 20 мл эфира Р, водный слой отбрасывают. Эфирный слой встряхивают с 10 мл раствора *аммиака, разбавленного Р1*; водный слой окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

### ИСПЫТАНИЯ

**Другие виды *Rhamnus*; антроны.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* К 0.5 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12) прибавляют 5 мл *70-процентного (об/об) этанола Р* и нагревают до кипения, охлаждают и центрифугируют. Немедленно декантируют надосадочный раствор и используют в течение 30 мин.

*Раствор сравнения.* 20 мг *барбалоина Р* растворяют в *70-процентном (об/об) этаноле Р* и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

А. На линию старта ТСХ-пластинки со слоем *силикагеля Р* наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *вода Р – метанол Р – этилацетат Р* (13:17:100). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин., опрыскивают раствором – 50 г/л калия гидроксида Р в 50-процентном (об/об) *этаноле Р*, нагревают при температуре 100-105°C в течение 15 мин. и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

В центре хроматограммы раствора сравнения должна проявиться коричневатая-желтая зона, соответствующая *барбалоину*. На хроматограмме испытуемого раствора не должны проявляться интенсивные желтые флуоресцирующие зоны и зоны оранжевой или красноватой флуоресценции в положении, соответствующем положению *барбалоина* на хроматограмме раствора сравнения.

В. На линию старта ТСХ-пластинки со слоем *силикагеля Р* наносят в виде полоски 10 мкл испытуемого раствора. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *вода Р – метанол Р – этилацетат Р* (13:17:100). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из каме-

ры, сушат на воздухе в течение 5 мин., немедленно опрыскивают раствором 5 г/л *нитротетразолия синего Р* в *метаноле Р* и немедленно просматривают.

На хроматограмме испытуемого раствора не должно быть фиолетовых или серовато-синих зон.

**Посторонние примеси** (2.8.2). Не более 1%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 10.0%.

1000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 6.0%.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Определение проводят в защищенном от яркого света месте.*

0.250 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12) взвешивают в предварительно взвешенной круглодонной колбе со шлифом, прибавляют 25.0 мл *70-процентного (об/об) метанола Р*, перемешивают, повторно взвешивают и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 15 мин. Охлаждают, взвешивают и доводят *70-процентным (об/об) метанолом Р* до первоначальной массы, фильтруют. 5.0 мл фильтрата помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл воды Р, 0.1 мл *кислоты хлороводородной Р* и встряхивают с эфиром петролейным Р пятикратно, порциями по 20 мл. После разделения слоев водный слой переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Объединенные эфирные извлечения промывают 2-мя порциями *воды Р* по 15 мл, ополаскивают той же водой делительную воронку и присоединяют к водному раствору в мерной колбе, прибавляют 5 мл раствора 50 г/л *натрия карбоната Р* и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. Эфирный слой отбрасывают. 40.0 мл водного раствора переносят в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл раствора 200 г/л *железа (III) хлорида Р* и нагревают с обратным холодильником в течение 20 мин. на водяной бане, уровень воды в которой должен превышать уровень жидкости в колбе. Прибавляют 2 мл *кислоты хлороводородной Р* и продолжают нагревание в течение 20 мин. при частом встряхивании до растворения осадка, охлаждают, переносят в делительную воронку и встряхивают с 3-мя порциями *эфира Р* по 25 мл, ранее использованного для ополаскивания колбы. Эфирные экстракты объединяют и промывают дважды *водой Р* порциями по 15 мл. Эфирный слой переносят в мерную колбу и доводят *эфиром Р* до объема 100.0 мл. 20.0 мл полученного экстракта осторожно упаривают досуха, остаток растворяют в 10.0 мл раствора 5 г/л *магния ацетата Р* в *метаноле Р*.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 515 нм, используя в качестве компенсационного раствора метанол Р.

Содержание глюкофрангулинов в пересчете на глюкофрангулин А в процентах вычисляют по формуле:

$$\frac{D \times 3.06}{m},$$

где

$D$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$m$  – масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения глюкофрагулина  $A$  равен 204.

**Посторонние примеси** (2.8.2). Кусочков коры, покрытых кустистыми лишайниками – не более 1%. Ку-

сочков коры толще 2 мм – не более 3%. Органической примеси – не более 0.5%, минеральной примеси – не более 0.5%.

**Микробиологическая чистота** (5.1.4). В соответствии с требованиями.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями государственного органа.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

## КУКУРУЗЫ СТОЛБИКИ С РЫЛЬЦАМИ

### STYLI CUM STIGMATIS ZEAЕ MAYDIS

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные столбики с рыльцами, собранные в период созревания початков *Zea mays* L.

Содержание экстрактивных веществ должно составлять не менее 15%.

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

**А. Цельное сырье.** Мягкие шелковистые нити (столбики), собранные пучками или частично перепутанные, на верхушке которых находятся двухлопастные рыльца. Столбики несколько искривленные, плоские, шириной 0.1-0.15 мм и длиной 0.5-20 см, рыльца короткие, длиной 0.4-3 мм. Часто встречаются столбики без рылец.

**Измельченное сырье.** Нитевидные кусочки, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 8 мм, коричневого, коричнево-красного или светло-желтого цветов.

**В.** Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием *раствора хлоралгидрата Р* наблюдаются следующие диагностические элементы:

- клетки эпидермиса удлинённой формы с прямыми стенками;
- продольно спаянные из 2-3 ярусов клеток в длину многоклеточные простые трихомы, длиной 0.2-0.8 мм, с заостренной или конической верхушкой, и многоклеточные тонкостенные изогнутые простые трихомы;
- в паренхиме – проводящие пучки с хорошо заметными спиральными сосудами;
- многоклеточные ворсинки рыльца.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Посторонние примеси** (2.8.2). Почерневших столбиков с рыльцами – не более 3%; органической примеси – не более 0.5%; минеральной примеси – не более 0.5%.

**Измельченное сырье.** Почерневших столбиков с рыльцами – не более 3%; частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 8 мм – не более 5%; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0.2 мм – не более 1%; органической примеси – не более 0.5%; минеральной примеси – не более 0.5%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не бо-

лее 13.0%. 1000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°С в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 7.0%.

Зола, не растворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 2.5%.

**Микробиологическая чистота** (5.1.4). В соответствии с требованиями.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями государственного органа.

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями государственного органа.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1000 г измельченного сырья, проходящего сквозь сито с отверстиями диаметром 7.6 мкм, помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50.0 мл 70-процентного (*об/об*) этанола *Р*, закрывают пробкой, взвешивают, выдерживают в течение 1 ч. Затем нагревают с обратным холодильником, поддерживая слабое кипение в течение 2 ч., охлаждают, закрывают колбу пробкой, взвешивают и доводят 70-процентным (*об/об*) этанолом *Р* до первоначальной массы, тщательно перемешивают и фильтруют через сухой бумажный фильтр в колбу вместимостью 200 мл. 25.0 мл фильтрата переносят в предварительно высушенную при температуре 100-105°С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7-9 см, упаривают досуха на водяной бане. Чашку с остатком сушат при температуре 100-105°С до постоянной массы, охлаждают в эксикаторе над кальция хлоридом безводным *Р* в течение 30 мин. и немедленно взвешивают.

Содержание экстрактивных веществ в процентах, в пересчете на сухое сырье, вычисляют по формуле:

$$\frac{m_1 \times 200 \times 100}{m_0 \times (100 - W)},$$

где

$m_1$  – масса сухого остатка в граммах;

$m_0$  – масса навески сырья в граммах;

$W$  – потеря в массе при высушивании сырья в процентах. ■

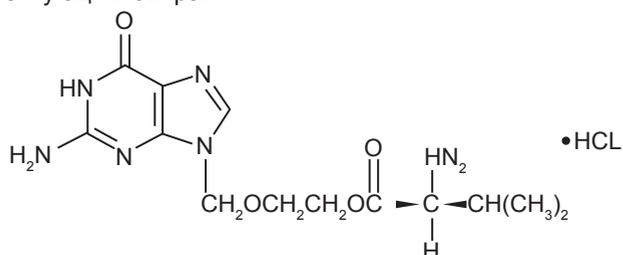
В.С. ШНАУКШТА, Н.К. МЫЖАНОВА,  
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных  
средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»  
МЗ РК, г. Алматы

## БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВАЛАЦИКЛОВИРА

На сегодняшний день во всем мире отмечается рост заболеваемости вирусными инфекциями, среди которых герпес является одной из самых распространенных форм. С момента появления препаратов этой группы Ацикловир стал одним из наиболее часто назначаемых противовирусных ЛС и является золотым стандартом лечения. В клинической практике ацикловир заслуживает внимания главным образом из-за безопасности, однако плохая всасываемость при пероральном применении (биодоступность составляет примерно 20%) и многократность применения стали причинами разработки валацикловира.



**Э**то противовирусный препарат второго поколения. Валацикловир (1-валиловый эфир – предшественник ацикловира) под действием гидролазы в печени и кишечнике быстро и почти полностью превращается в ацикловир. При пероральном применении биодоступность в 3-4 раза больше, чем у ацикловира.



В рамках проведения государственной регистрации препарата «Валавекс» (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, производства ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан) были проведены клинические испытания биоэквивалентности, в ходе которых сравнивались основные фармакокинетические параметры данного лекарственного средства и препарата «Валтрекс» (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA, Польша).

Целью данной работы являлась оценка фармакокинетической эквивалентности препаратов «Валавекс» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан) и зарегистрированного в РК оригинального препарата – «Валтрекс» (таблетки, покрытые пленочной

◀ оболочкой, 500 мг, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA, Польша) путем сравнительного изучения их биодоступности при однократном применении суточной дозы здоровыми испытуемыми. Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК (Алматы) и лаборатории фармакологических испытаний РГП на ПХВ НЦЭЛС, ИМН и МТ МЗ РК (Алматы). Данное исследование проведено в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Республики Казахстан и принципами Хельсинской Декларации, ICH-GCP и действующим законодательством РК. Протокол исследования одобрен локальной Комиссией по вопросам этики Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК.

Валацикловир – предшественник ацикловира, в мировой практике применяется для лечения опоясывающего лишая и других герпетических инфекций.

Противовирусное средство группы аналогов нуклеозидов. Представляет собой L-валиновый эфир ацикловира, являясь, таким образом, пролекарством.

После всасывания в кровь валацикловир почти полностью превращается в ацикловир под влиянием печеночного фермента валацикловир-гидролазы. Образовавшийся из валацикловира ацикловир, в свою очередь, проникает в пораженные вирусом клетки, где под влиянием вирусного фермента тимидинкиназы превращается в монофосфат, затем, под влиянием клеточных киназ – в дифосфат и активный трифосфат. Трифосфат ацикловира угнетает ДНК-полимеразу и, таким образом, нарушает репликацию ДНК вируса.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось по схеме рандомизированного контролируемого испытания с перекрестным дизайном. Методом отбора к исследованию были допущены 18 здоровых добровольцев (мужчины и женщины), средний возраст которых составил  $26,3 \pm 4,1$  года, масса тела –  $67,7 \pm 7,7$  кг, рост –  $172,6 \pm 7,0$  см. Критериями включения в исследование были:

- возраст – 18-45 лет;

- медицинское заключение «здоров» – по данным клинико-лабораторного обследования; масса тела – в пределах 15% по весо-ростовому индексу Кетле;

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Добровольцы следовали требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственных средств. Необходимый клинический и лабораторный скрининг проводили до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния испытуемых.

Исследуемый препарат и препарат сравнения принимались добровольцами однократно натощак утром в разовой дозе 500 мг (1 таблетка), в два этапа. Прием препаратов осуществлялся внутрь (не разжевывая таблетку, запивая ее 200 мл питьевой негазированной воды). Стандартный легкий завтрак добровольцы получали через 4 ч. после приема препарата.

Забор проб крови объемом 5 мл для количественного анализа производили до приема препарата (0 ч) и через 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после приема препарата. Пробы крови подвергали центрифугированию в течение 10 мин. при 6000 об/мин, полученную плазму замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Отмывочный период составлял –2 недели.

Аналитический и биостатистический этапы выполнены на базе лаборатории фармакологических испытаний Испытательного центра в соответствии с протоколом клинического исследования. Количественное определение содержания ацикловира в образцах плазмы крови здоровых добровольцев производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектором при длине волны экстинции/эмиссии 265/370 нм (HPLC, Agilent Technologies 1100, USA) при температуре  $30^{\circ}\text{C}$ . Колонка – Hypersill BDS C18 (150x4,6 мм, 5 мкм). Мобильная фаза состояла из раствора, т.е. метанола: 5мМ октан-1-сульфонат, pH 2.5 (20:80, v/v). Скорость потока – 1.0 мл/мин.

Плазму крови объемом 0,5 мл фильтровали через мембранный фильтр Centrisart I, центрифугировали в течение 15 мин. при 4500 об/мин. Полученный фильтрат (50 мкл) вводили в петлю инжектора. Количественное определение ацикловира в анализируемых образцах проводили методом абсолютной калибровки.

Оценка биоэквивалентности проводилась с использованием методов парметрической статистики (натуральные и логарифмически преобразованные данные) применительно к следующим фармакокинетическим параметрам:

- площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC<sub>0-t</sub>) для T- и R-препаратов;

- максимальная концентрация ацикловира (C<sub>max</sub>) в плазме крови здоровых добровольцев;
- время достижения максимальной концентрации ацикловира (T<sub>max</sub>).

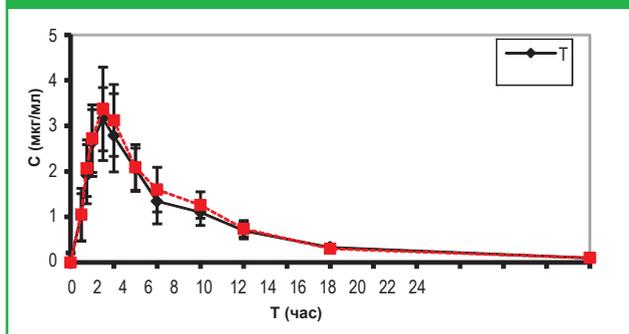
Дана сравнительная оценка биодоступности испытуемого препарата и представлены результаты анализа вариации ANOVA для показателей биоэквивалентности lnAUC и lnC<sub>max</sub>. Условием приемлемости полученных результатов является предположение о нормальном распределении изучаемых показателей. Принималась нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий между средними значениями показателей биоэквивалентности тест-препарата и препарата сравнения.

Гипотеза биоэквивалентности принималась в случае, если 90% доверительный интервал для отношения среднего значения логарифмически преобразованных данных AUC находился в пределах 0,8-1,20, а для C<sub>max</sub> – 0,75-1,33. Границы этих интервалов рассчитывались при помощи дисперсионного анализа ANOVA.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 1 представлен усредненный фармакокинетический профиль ацикловира в плазме крови добровольцев после однократного приема таблеток валацикловира в дозе 500 мг.

**Рисунок 1. Усредненный фармакокинетический профиль ацикловира в плазме крови после однократного приема T- и R-препаратов в дозе 500 мг**



Значения основных фармакокинетических параметров ацикловира, полученные в результате исследования двух лекарственных форм валацикловира – «Валавекс» (ТОО «Вива Фарм» РК, и «Валтрекс» (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA, Польша) – приведены в таблице 1.

Как свидетельствуют представленные данные, после приема лекарственного средства «Валавекс» содержание ацикловира в плазме крови здоровых добровольцев достигает максимального значения 3,47±0,38 мкг/мл к 1,61 ч. Согласно полученным данным, после приема препарата «Валтрекс» (таблетки, 500 мг) соответствующие вели-

чины составили C<sub>max</sub> – 3,62±0,38 мкг/мл и T<sub>max</sub> – 1,72±0,38 ч.

**Таблица 1. Средние значения фармакокинетических параметров ацикловира после применения исследуемых препаратов**

Параметр	T	R
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	3,470±0,38	3,620±0,30
ln C <sub>max</sub> (мкг/мл)	1,239±0,11	1,280±0,11
AUC <sub>t</sub> (мкг×ч /мл)	16,710±6,30	17,710±6,39
ln AUC <sub>t</sub> (мкг×ч /мл)	2,752±0,34	2,818±0,33
T <sub>max</sub> (час)	1,610±0,36	1,720±0,38

Значения других фармакокинетических параметров также существенно не отличались: AUC для T-препарата составило 16,71±6,30 мкг×ч/мл и 17,71±6,39 мкг×ч/мл для R-препарата. Таким образом, время достижения максимальной концентрации, значения максимальной концентрации и площадь под фармакокинетической кривой, характеризующие степень всасывания препарата после однократного приема внутрь исследуемых препаратов «Валавекс» и «Валтрекс» в дозе 500 мг, статистически не различаются.

Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC<sub>0-t</sub> составил 0,8-1,08, что в среднем составило 94%, а для C<sub>max</sub> охватывал диапазон 0,88-1,109 или 97%, усредненные в основании точечных индивидуальных оценок (таблица 2).

**Таблица 2. 90-процентные доверительные интервалы отношений средних значений (μT/μR) AUC<sub>0-t</sub> и C<sub>max</sub> (логарифмически преобразованные данные), полученные на основе дисперсионного анализа (ANOVA)**

Параметр	Нижнее значение	Верхнее значение	Среднее значение
ln AUC <sub>0-t</sub>	0,804	1,080	0,938
ln C <sub>max</sub>	0,882	1,109	0,967

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий в фармакокинетических параметрах двух препаратов, а также в их относительной биологической доступности. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах установленных в Республике Казахстан норм, на основании чего сделан вывод, что препараты «Валавекс» (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, ТОО «ВИВА ФАРМ», РК) и «Валтрекс» (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA, Польша) биоэквивалентны по фармакокинетическим показателям. ■

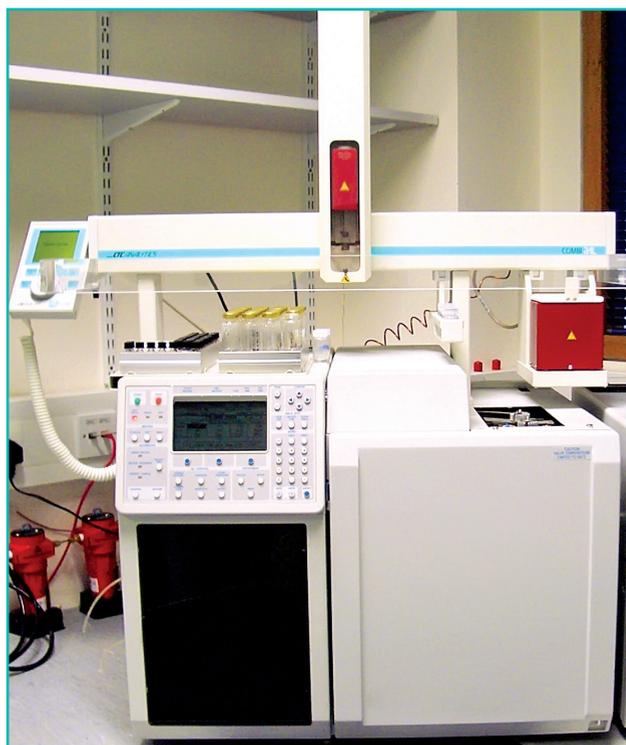
Список использованной литературы можно запросить в редакции.

Н.Н. АРХИПОВА,

территориальный филиал РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, г. Караганда

## АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РАЗДЕЛЕНИИ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ (ЭНАНТИОМЕРОВ) МЕТОДОМ ХИРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

В связи с введением в практику фармацевтического производства Казахстана GMP повышается значимость использования современных унифицированных методов анализа как на предприятиях-производителях, так и в системе государственного контроля качества лекарственных средств. Базовым методом анализа качества субстанций и готовых лекарственных средств в странах с развитой фармацевтической промышленностью (США, Англия, Япония, страны ЕС) является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).



**Х**роматография, как эффективный метод разделения и исследования состава сложных многокомпонентных смесей, появилась в начале XX века и к настоящему времени сформировалась в самостоятельную научную дисциплину, изучающую распределение химических соединений в системе двух контактирующих несмешивающихся фаз, из которых, как правило, одна подвижная, перемещается относительно другой, неподвижной [1].

В настоящее время ВЭЖХ не только в большей мере вытеснила классическую колоночную, бумажную и тонкослойную хроматографию, но по темпам развития обогнала газовую. Быстрый рост применения ВЭЖХ связан с освоением и серийным выпуском как отдель-

ных узлов (насосов, демпферов, инжекторов, детекторов), так и комплектных жидкостных хроматографов. Немалую роль сыграли также разработка теоретических основ ВЭЖХ, организация выпуска высокочистых растворителей и химических реактивов для ВЭЖХ.

Сегодня ВЭЖХ это хорошо оформленный инструментальный метод, который широко применяют в самых различных областях науки и техники. Особенно велико его значение в биохимии, молекулярной биологии, контроле загрязнений окружающей среды, а также химической, нефтехимической, пищевой и фармацевтической промышленности.

ВЭЖХ имеет ряд преимуществ перед другими классическими методами:

- возможность исследования практически любых объектов без каких-либо ограничений по их физико-химическим свойствам;
- большой диапазон молекулярных масс веществ, с которыми нужно работать (от нескольких до десятков миллионов);
- мягкость условий ВЭЖХ, когда разделение можно проводить при температурах, близких комнатной, при отсутствии контакта с воздухом, делает ее особенно пригодной, а иногда это единственный метод исследования лабильных соединений (биологически активных веществ и биополимеров);
- высокая эффективность разделения (составляет 200 000 теоретических тарелок на 1 м);
- высокоселективные детекторы позволяют определить даже микроскопическое количество веществ в сложных смесях (до 10-6 г);
- возможность экспресс-анализа: на разделение смеси из 10-15 компонентов затрачивается 20-30 мин., причем выделяются вещества высокой степени чистоты;
- возможность автоматизации разделения и анализа сложных смесей органических и неорганических веществ.

ВЭЖХ – серийный метод определения органических соединений многих классов. Его широко используют при анализе смесей аминокислот, белков, различных лекарственных средств в целях установления их идентификации, чистоты и количественного содержания в соответствии с требованиями ВАНД, АНД и ГФ РК, т. 1, 2.2.29.

Данный метод по своим характеристикам соответствует требованиям количественного анализа 80-90% лекарственных средств.

На сегодняшний день ВЭЖХ является мощнейшим инструментом решения задач аналитического контроля энантиомерного состава хиральных соединений и препаративного получения индивидуальных энантиомеров различных классов соединений. За относительно короткий срок разработаны скоростные методы энантиомерного анализа практически всех классов органических соединений, созданы системы с симулированным подвижным слоем сорбента для многотоннажного разделения рацемических смесей на составляющие их энантиомеры. Успех энантиоселективной хроматографии способствовал бурному развитию асимметрического органического синтеза и энантиоселективного катализа, а также вве-

дению нового законодательства в области производства лекарственных средств, которые теперь исследуются, а в большинстве случаев и производятся не в виде рацематов, а в индивидуальном энантиомерном чистом виде. [2].

Так, оптически чистые хиральные соединения являются лидерами мировых продаж современных лекарственных средств (например, объем мировых продаж лишь одного оптически чистого препарата (S)-омепразола, применяющегося для лечения язвенной болезни, в 2003 г. превышал \$3.8 млрд, а в 2006 г. достиг \$4.1 млрд). Как правило, биологической активностью обладает только один стереоизомер, в то время как второй может оказаться как безвредным для организма, так и ядом, канцерогеном, мутагеном и прочим. [4]

Например, применение седативного и снотворного средства талидомида в начале 60-х годов явилось причиной серьезных уродств у новорожденных, матери которых принимали препарат на ранних стадиях беременности. Позже выяснилось, что тератогенный эффект проявляет только (S)-(-)-изомер, не обладая седативным действием. [6]

Ежегодно требования к оптической чистоте лекарственных средств растут, поэтому производителям приходится существенно модифицировать многие технологические процессы, а также разрабатывать новые эффективные методы разделения энантиомеров.

### ХИРАЛЬНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ (CHIRAL LC)

Применяется для разделения и количественного анализа зеркальных изомеров (энантиомеров) оптически активных органических соединений.

Поскольку разные энантиомеры биологически активных веществ обладают разным воздействием на организм, постольку хиральная хроматография наиболее часто применяется для анализа фармацевтических препаратов и полупродуктов их синтеза. Другой областью ее применения является органическая химия хиральных соединений. Таким образом, пробы могут представлять собой не только растворы чистых веществ, но и реакционные смеси. По этой причине неподвижные фазы для хиральной ВЭЖХ, наряду с высокой селективностью разделения энантиомеров и универсальностью, должны обладать как можно большей эффективностью.

Хиральное разделение в большинстве случаев проводится в режиме нормально-фазовой хроматографии, однако в последнее время (также довольно часто) – в режимах обращенно-фазовой и гидрофильной хроматографии. В нормально-фазовом режиме удерживание определяется суммой нормально-фазового и квази-нормально-фазового типов, в обращенно-фазовом и гидрофильном режимах – суммой обращенно-фазового, нормально-фазового и ионообменного типов [7].



### МЕТОД ДИНАМИЧЕСКОЙ ХИРАЛЬНОЙ ВЭЖХ

Его отличительной особенностью является то, что время превращения одного элюируемого энантиомера в другой сравнимо со временем их элюирования. Динамический вариант хиральной хроматографии применяется, к примеру, для разделения атропоизомеров – соединений, хиральность которых обусловлена заторможенным вращением вокруг одинарной связи. Полное разделение энантиомеров таких соединений осуществляется при пониженных температурах, необходимых для «замораживания» вращения.

Неподвижные фазы для хиральной ВЭЖХ можно классифицировать по типу хирального селектора: протеины, олигосахариды, антибиотики, алкалоиды, модифицированные олигосахариды, модифицированные полисахариды, модифицированные низкомолекулярные природные соединения, низкомолекулярные синтетические соединения, синтетические полимеры.

С практической же точки зрения наиболее удобно рассматривать их с позиции частоты применения.

Безусловно, наиболее универсальными и широко применяющимися являются фазы с хиральными селекторами на основе модифицированных полисахаридов (карбаматов и эфиров). Считается, что, имея линейку трех или четырех фаз этого типа (Chiralcel OD, AD, OJ, AS), можно разделить до 80% всех хиральных соединений. Эти неподвижные фазы получают прививкой модифицированных полисахаридов на силикагельную основу.

Для разделения энантиомеров водорастворимых соединений широко применяются фазы с привитыми антибиотиками: Chirobiotic V с привитым антибиотиком ванкомицином, Chirobiotic R с ристоцетином, Chirobiotic T с привитым тейкопланином и Chirobiotic TAg, его производным. Эти фазы, первоначально разработанные для разделения аминокислот, прекрасно справляются с разделением многих гидрофильных хиральных соединений.

Гораздо реже для разделения водорастворимых соединений применяются фазы с привитыми протеинами: BSA (бычий альбумин), HAS (человеческий альбумин), AGP ( $\alpha$ -1-гликопротеин), OMCH I (овомукоид яичного белка), AVI (авидин), CBH I (целлобио-гидролаза I), CBH II (целлобио-гидролаза II), пепсин.

Недостатком таких фаз является невысокая универсальность, эффективность и стабильность. В то же время для некоторых соединений, структура которых сходна со структурой антигенов, фазы с привитыми протеинами способны проявлять непревзойденную селективность, вплоть до  $\alpha=10-30$  и выше.

Значительная часть хиральных разделений проводится на фазах браш-типа (Пиркловского типа, Whelk-O, 1.). Хиральными селекторами служат низкомолекулярные энантиомеры, привитые на силика-

гельную основу. Фазы браш-типа, как правило, применяются для нормально-фазовых разделений. Исключение составляют фазы с привитыми алкалоидами, которые применяются для ионообменных хиральных разделений.

К хиральным фазам на основе синтетических полимеров можно причислить Kromasil Chiral DMB и Kromasil Chiral TBB, полученные закреплением диметилбензоил- и третбутилбензоил-модифицированных тартрамидных полимеров на силикагельную основу. Эти фазы применяются для нормально-фазовых разделений.

### РАЗДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ХИРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Для разделения широкого спектра хиральных веществ до недавнего времени широко применялись фазы на основе циклодекстринов, привитых на силикагельную основу. Сейчас применение этих фаз в значительной мере сократилось.

Применяемые для прививки циклодекстрины отличаются, прежде всего, размером олигосахаридного цикла: наименьшим является  $\alpha$ - и наибольшим –  $\gamma$ -циклодекстрин; наиболее универсальными являются фазы на основе среднего по размеру  $\beta$ -циклодекстрина. Фазы на основе  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов обозначаются как Cyclobond I, Cyclobond II и Cyclobond III соответственно. Применяются также модификации этих фаз с дериватизированными циклодекстринами.

В том случае, когда недостаточная селективность разделения энантиомеров обусловлена образованием адсорбционного слоя полярного модификатора, блокирующего хиральную полость, разделение может быть, в принципе, улучшено путем изменения состава подвижной фазы и/или температуры. Такие случаи характерны (в большей или меньшей степени) для всех хиральных фаз в нормально-фазовом режиме хроматографирования. Общий принцип улучшения разделения можно сформулировать так: следует создать такие условия, при которых адсорбционный слой не образуется или происходит его замена на адсорбционный слой другого модификатора, не препятствующего разделению. [3].

Примером хиральной фазы, к которой этот принцип применим в полной мере, является Kromasil Chiral DMB. Фаза, как было упомянуто, получена закреплением диметилбензоил-модифицированного тартрамидного полимера на силикагельную основу. Для этой фазы вклад квази-нормально-фазового типа удерживания невелик. Он значительно меньше, чем для типичных Пиркловских фаз. В результате хиральное распознавание происходит по большей части за счет водородных связей амидных групп и влияния стерического фактора. Стоит отметить, что и полярность этой фазы невысока: она меньше, чем у нитрильной фазы, и значительно меньше, чем у силикагеля.

Применение спиртов (особенно с разветвленными заместителями) как полярных добавок приводит в этом случае к резкому уменьшению селективности разделения. По этой причине в качестве полярных добавок при применении Kromasil Chiral DMB используют эфиры. Спирты, по-видимому, блокируют амидные функциональные группы. При этом блокируются и хиральные полости. Оптимальной полярной добавкой для Kromasil Chiral DMB является метил-трет-бутиловый эфир, который из-за трет-бутилового заместителя обладает наименьшей модифицирующей способностью даже среди эфиров.

Подобные закономерности характерны также и для Пиркловских, и для полисахаридных фаз, так как селективность разделения на них увеличивается при переходе от протонных полярных добавок к апротонным.

Большое число случаев влияния адсорбционно-го модифицирования и перемодифицирования на селективность разделения энантиомеров выявлено для полисахаридных фаз серии Chiralcel. Эти фазы характеризуются как наиболее высоким среди хиральных фаз вкладом квази-нормально-фазового типа удерживания (поскольку содержат замещенные ароматические фрагменты), так и чрезвычайно высокой полярностью, сравнимой (или даже большей) с силикагелем. Еще одна их особенность связана с тем, что производителем не рекомендуется применять элюенты на основе иных растворителей, кроме гексана, спиртов и воды (возможны небольшие добавки кислот и аминов). Соответственно, при разделении полярных соединений без спиртов не обойтись. Селективность разделения можно увеличить, применяя спирты с меньшим заместителем или добавляя в элюент гексан-спирт небольшие количества воды. В последнем случае происходит перемодификация поверхности адсорбента, то есть молекулы спирта, блокирующие хиральные полости, заменяются на молекулы воды.

Важным параметром, который необходимо по возможности контролировать при проведении разделения на полисахаридных фазах, является температура. Нередки случаи, когда при изменении темпера-

туры происходило изменение селективности, вплоть до инверсии порядка элюирования энантиомеров. В целом же, несмотря на такие «тонкости», полисахаридные фазы остаются на сегодняшний день наиболее универсальными и эффективными хиральными неподвижными фазами [5], [7].

Таким образом, хиральная жидкостная хроматография, используемая для разделения оптических изомеров (энантиомеров), имеет большое практическое значение не только при исследовании готовых лекарственных средств, но и при разработке новых, синтезируемых химических соединений.

Поиск и создание новых лекарственных средств теперь невозможны без хиральной жидкостной хроматографии, так как этим методом можно провести ряд аналитических исследований, позволяющих предотвратить губительное воздействие многих химических веществ до момента изготовления лекарственной формы. При этом многое зависит от интуиции и практического опыта хроматографа.

### ТҮЙІН

Оптикалық изоөлшемдерді бөлу үшін пайдаланылатын сұйық хиральді хроматографияның дайын дәрілік заттарды зерттеуде ғана емес, сонымен қатар жаңадан синтезделетін химиялық қосылымдарды жетілдіруде де үлкен тәжірибелік маңызы бар.

### SUMMARY

Hiral liquid chromatography – is powerful tool for solving problems of analytical control in the examination of drugs in the separation of optical isomers (enantiomers). ■

*Список использованной автором литературы можно запросить в редакции.*

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Реакции раздражения при использовании клобетазола

Если аппликация мази клобетазола (Дермовейт) стала причиной местной реакции раздражения, нужно отменить препарат и предпринять необходимые лечебные мероприятия.

Следует учитывать, что проявления аллергического контактного дерматита обычно диагностируются как отсутствие терапевтического эффекта от применения препарата, в то время как при аллергическом контактном дерматите на топические препараты, не содержащие кортикостероиды, наблюдается экзacerbация течения основного заболевания.

pharmakonalpha.com



Б.К. САДВАКАСОВ,  
ГКП на ПХВ «Городская поликлиника»,  
г. Кокшетау

## РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ДИВЕРТИКУЛОВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ



**Двенадцатиперстная кишка, как известно, признана одним из главных отделов пищеварительного тракта, так как она генетически и функционально связана с органами пищеварения, печенью, желчным пузырем и протоками, поджелудочной железой, желудком и кишечником.**

**На сегодняшний день диагностика патологии 12-перстной и тощей кишки в поликлинических условиях города и районных центров не отвечают современным требованиям, так как не все врачи лучевой диагностики владеют методиками ультразвуковой диагностики заболеваний пищеварительного тракта.**

**В** основном, рентгенологи ограничиваются рентгеноскопией пищевода и желудка с луковичей. Надо признать, что рентгенологический метод исследования по-прежнему остается ведущим в распознавании дивертикулов 12-перстной кишки.

Дивертикулы подразделяют на истинные, когда стенка дивертикула состоит из всех слоев кишки, и ложные, при которых через щели мышечного слоя выпячиваются слизистая и подслизистая оболочки. Делят на врожденные и приобретенные, функциональные и тракционные.

Подразделяют на неосложненные и осложненные:

- а) дивертикулитом;
- б) изъязвлением;
- в) пенетрацией;
- г) перфорацией.

Методика и техника рентгенологического исследования двенадцатиперстной кишки обычные. Единственное, что требуется – тщательное исследование двенадцатиперстной кишки на всем ее протяжении, в вертикальном и горизонтальном положениях во всех проекциях.

Неосложненные дивертикулы выявляются после первой порции бариевой взвеси в виде округлой или овальной формы теней с четкими контурами, выступающими за контур двенадцатиперстной кишки. Канал или перешеек, связывающий кишку с дивертикулом, играет огромную роль при его опорожнении. Различные углы изгиба канала нарушают опорожнение и ведут к возникновению осложнений. Задержка пищи в дивертикуле может длиться от нескольких секунд до нескольких часов, в отдельных случаях – до суток и более. При воспалительных процессах в дивертикулах неизменно отмечается болезненность при пальпации и попытке смещения. Эвакуация замедляется. Наблюдается длительная задержка бариевой взвеси. Это картина дивертикулита. Далее процесс может перейти к изъязвлению, пенетрации и перфорации.

Диагностируются дивертикулы 12-перстной кишки случайно, при рентгеноскопии желудка. Так, в нашей городской поликлинике с 2004 года рентгенологические исследования желудочно-кишечного тракта проводятся на стационарном аналоговом рентгенодиагностическом комплексе с дистанционным управлением «Меркурий 332» (Италия).

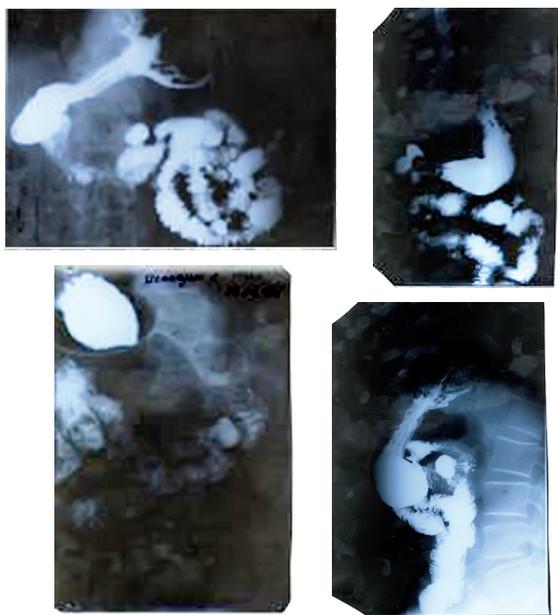
Рентгенологические симптомы дивертикулов 12-перстной кишки по Форселю, Клермонту и Шинцу следующие:

- 1). Пятнообразная тень с закругленными четкими контурами, выступающая в области 12-перстной кишки.
- 2). Прохождение контрастной массы мимо этого пятна в аборальный отдел 12-перстной кишки.
- 3). Эта тень остается и после опорожнения duodeni.
- 4). Длительная ретенция.

За 1-й квартал 2013 г. при рентгеноскопии желудка у 69 пациентов выявлено истинных дивертикулов – 4, что составляет 5,7%. Контрастным веществом является бар-випс. Рельеф слизистых пищевода, желудка, луковицы и складки 12-перстной кишки хорошо прослеживаются. Из четырех случаев дивертикулов 3 – одиночные и 1 – множественные.

Ниже представлены рентгенограммы одиночного и множественного дивертикулов.

**Рисунок. Рис. Рентгенограммы одиночного и множественного дивертикулов пациентов**



## СЛУЧАИ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛОВ

*Пациент – К.П., 1927 г.р.*

Рентгеноскопия пищевода и желудка проведена 27 февраля 2013 года.

Варикозное расширение вен пищевода в нижней трети. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Множественные дивертикулы 12-перстной и тощей кишки. Их более 10 (точно подсчитать не удалось).

*Пациент – Ш.Ж., 1957 г.р.*

Рентгеноскопия проведена 17 января 2013 г.

Определяется один истинный дивертикул по медиальной стенке нисходящей части 12-перстной кишки.

*Пациент – Б.К., 1939 г.р.*

Определяются два истинных и один ложный дивертикул.

Факторы, способствующие развитию дивертикулов:

- Врожденные аномалии развития кишечной стенки или дисплазии соединительной ткани.
- Пожилой возраст, снижение тонуса мышечного слоя кишечника.
- Нарушение режима питания, заболевания желчевыводящих путей и т.д.

## ВЫВОДЫ

Дивертикулы встречаются достаточно часто, еще чаще – ложные и приобретенные. Осложненные дивертикулы маскируются различными заболеваниями: холециститом, панкреатитом и язвенной болезнью. В дивертикуле может возникнуть воспалительный процесс – дивертикулит, произойти изъязвление, пенетрация или перфорация. Рентгенологическое исследование является одним из главных методов, с помощью которого можно распознать данное заболевание. ■

*Список использованной литературы можно запросить в редакции.*

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Проксиметакаин: ограничения к применению

Проксиметакаин в виде глазных капель применяют с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями, эпилепсией, заболеваниями сердца, гипертиреозом и нарушениями дыхания; у пациентов, страдающих миастенией gravis, у пациентов с низким содержанием ацетилхолинэстеразы в плазме, а также у пациентов, проходящих лечение ингибиторами холинэстеразы (т.к. они больше подвержены риску системных нежелательных реакций). Проксиметакаин – местный анестетик из группы сложных эфиров, применяемый в офтальмологии для проведения кратковременных диагностических и лечебных процедур.

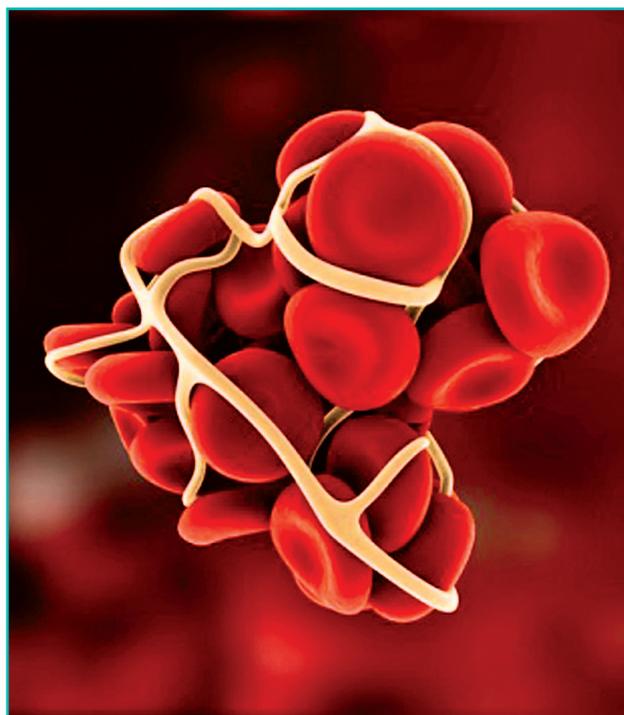


[grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)

В. С. БОНДАРЬ, Л. С. АНОСОВА, З. В. ШОВКОВАЯ,  
Национальный фармацевтический университет,  
г. Харьков, Украина

## ИЗОЛИРОВАНИЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ И ЕГО МЕТАБОЛИТА ИЗ БИОМАТЕРИАЛА

Клопидогрель (плавикс) относится к антиагрегантным препаратам и присутствует практически в любой схеме лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1-3]. Хотя данный препарат является низкотоксичным лекарственным средством, тем не менее, в случае смертельного отравления неизвестным веществом судебно-медицинский эксперт-токсиколог должен установить полный перечень препаратов, которые принимал пациент.



**Т**акже он обязан установить концентрацию каждого, а не выяснять, какой именно препарат является непосредственной причиной отравления. Это все необходимо выполнять, так как фиксируются попытки самоубийств путем приема больших доз клопидогреля [4].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы является изучение возможностей применения общепринятых в химико-токсикологическом анализе методов изолирования (то есть А. А. Васильевой, Стаса-Отто, В. Ф. Крамаренко, П. Валова) для выделения клопидогреля и его метаболита (клопидогрель карбоновой кислоты) из биологического материала и анализ их преимуществ и недостатков.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования методов изолирования клопидогреля и его метаболита готовили модельные смеси веществ с печенью, не претерпевшей гнилостных изменений. Для этого к 10 г измельченной печени добавляли 1 мл стандартного раствора клопидогреля

бисульфата (10 мг) или клопидогрель карбоновой кислоты (5 мг) в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной, тщательным образом перемешивали и оставляли на сутки. Готовили также контрольную смесь печени с растворителем (0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной), исследования которой проводили параллельно с основными исследованиями.

### МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД А.А. ВАСИЛЬЕВОЙ

Эта методика изолирования клопидогреля и клопидогрель карбоновой кислоты из тканей печени водой, подкисленной кислотой щавелевой. Модельную или соответствующую контрольную смесь заливали 20 мл воды очищенной, после чего смесь подкисляли 10-процентным раствором кислоты щавелевой до pH=2 по универсальной индикаторной бумаге. Далее оставляли на 2 часа при постоянном перемешивании и контроле pH среды. Смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.) и сливали водное извлечение. Биологический материал еще дважды в течение 1 часа настаивали с водой, подкислен-

ной 10-процентным раствором кислоты щавелевой до pH=2. Кислые водные извлечения объединяли, переносили в делительную воронку и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл. «Кислые» хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 1А – основное и контрольное). Кислое водное извлечение подщелачивали 25-процентным раствором аммиака до pH=11 и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл (при образовании стойких эмульсий применяли центрифугирование в течение 5 мин. при 5000 об./мин.). «Щелочные» хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 1Б – основное и контрольное).

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА В. Ф. КРАМАРЕНКО**

Это методика изолирования клопидогреля и клопидогрель карбоновой кислоты из тканей печени водой, подкисленной кислотой серной. Модельную или соответствующую контрольную смесь заливали 0,01 моль/л раствором кислоты серной с таким расчетом, чтобы твердые частицы биологического материала были покрыты жидкостью. Содержимое стакана перемешивали, добавляли по каплям 20-процентный раствор кислоты серной до pH=2 по универсальной индикаторной бумаге и оставляли на 2 часа при постоянном перемешивании и контроле pH среды. Смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.) и сливали водное извлечение. Биологический материал еще дважды в течение 1 часа настаивали с водой, подкисленной кислотой серной до pH=2. Кислые водные извлечения объединяли, переносили в делительную воронку и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром порциями по 10 мл. Полученные эфирные извлечения отделяли и в дальнейшем не исследовали. Кислое водное извлечение подщелачивали 20-процентным раствором натрия гидроксида до pH=11 и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл (при образовании стойких эмульсий применяли центрифугирование в течение 5 мин. при 5000 об./мин.). «Щелочные» хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 2 – основное и контрольное).

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА СТАСА-ОТТО**

Это методика изолирования клопидогреля и клопидогрель карбоновой кислоты из тканей печени спиртом

этиловым, подкисленным кислотой щавелевой. Модельную или соответствующую контрольную смесь заливали 96-процентным этанолом до образования зеркальной поверхности над биологическим материалом, подкисляли 10-процентным спиртовым раствором кислоты щавелевой до pH=2 по универсальной индикаторной бумаге и оставляли на 24 часа при постоянном перемешивании и контроле pH среды. Смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.) и сливали спиртовое извлечение. Биологический материал еще дважды в течение 24 часов настаивали с этанолом, подкисленным 10-процентным спиртовым раствором кислоты щавелевой до pH=2. Кислые спиртовые извлечения объединяли, переносили в фарфоровую чашку и упаривали на водяной бане (при температуре не выше 40°C) до густоты сиропа. Сиропообразную жидкость обрабатывали абсолютным этанолом, добавляя его по каплям до тех пор, пока из извлечения не прекращали осажаться белки. Смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.), сливали спиртовое извлечение, упаривали на водяной бане (при температуре не выше 40°C) до густоты сиропа и снова проводили осаждение белков и других примесей из извлечения абсолютным этанолом до тех пор, пока они не прекращали осажаться после добавления абсолютного этанола. Очищенное таким образом спиртовое извлечение упаривали на водяной бане (при температуре не выше 40°C) до густоты сиропа и добавляли к сиропообразной жидкости 5 мл воды очищенной; если при этом образовывался осадок, его отделяли центрифугированием (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.). Кислое водно-спиртовое извлечение переносили в делительную воронку и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл. «Кислые» хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 3А – основное и контрольное). Кислое водно-спиртовое извлечение подщелачивали 25-процентным раствором аммиака до pH=11 и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл (при образовании стойких эмульсий применяли центрифугирование – в течение 5 мин. при 5000 об./мин.). «Щелочные» хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 3Б – основное и контрольное).

При применении клопидогреля отмечается ряд побочных явлений. Со стороны системы крови это кровотечения (желудочно-кишечные, носовые), пурпура, гематомы, редко (0,35%) геморрагический инсульт; системы кроветворения – нейтропения, тромбоцитопения; центральной и периферической нервной системы – головная боль, головокружение, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, гастрит, запор, ►►

« в единичных случаях – язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Аллергические реакции: кожное высыпание, в отдельных случаях – бронхоспазм, анафилактические реакции, отек Квинке.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА П. ВАЛОВА

Это методика изолирования клопидогреля и клопидогрель карбоновой кислоты из тканей печени подщелоченной водой. Модельную или соответствующую контрольную смесь переносили в ступку, добавляли к ней 10 г чистого песка и тщательно растирали. Гомогенизированную массу переносили в стакан, ступку ополаскивали 20 мл воды очищенной и переносили в стакан. В стакан с гомогенизированным биологическим материалом добавляли 2 мл 10-процентного раствора натрия гидроксида. Содержимое стакана оставляли на 30 мин. при постоянном перемешивании, после чего смесь центрифугировали (в течение 30 мин. при 3000 об./мин.) и собирали центрифугат в чистый стакан. Настаивание биологического материала с новой порцией подщелоченной воды проводили еще дважды в течение 30 мин. К объединенным щелочным водным извлечениям добавляли 0,05 моль/л раствора кислоты серной до pH=2. Жидкость нагревали на водяной бане в течение 20 мин., а затем центрифугировали в течение 30 мин. при 3000 об./мин. Центрифугат собирали в делительную воронку и трижды экстрагировали равными объемами диэтилового эфира. Полученные извлечения («кислое» эфирное извлечение) объединяли и дважды экстрагировали 10-процентным раствором натрия гидроксида порциями по 20 мл. К объединенным щелочным водным извлечениям добавляли 25-процентный раствор кислоты серной до pH=2 и дважды экстрагировали равными объемами диэтилового эфира. Полученные извлечения («кислое» эфирное извлечение) объединяли, фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 50 мл, довели объем диэтиловым эфиром до метки (извлечение 4 – основное и контрольное).

Количественное определение исследуемых веществ проводили с помощью УФ-спектро-фотометрической методики в 5 мл (клопидогрель) или 10 мл (клопидогрель карбоновая кислота) извлечений и экстракционно-фотометрической методики [6] в 2 мл извлечений (клопидогрель). Количественное определение исследуемых веществ методом ВЭЖХ [7] (канал – 280 нм, объем пробы – 2 мкл) проводили в 5 мл извлечений после их ТСХ-очистки.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИКИ ТСХ-ОЧИСТКИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА

Указанное количество хлороформных извлечений упаривали на водяной бане до сухого остатка, ко-

торый растворяли в 0,5 мл хлороформа и количественно наносили на линию старта хроматографической пластины Sorbfi ПТСХ-II В полосой шириной 2 см. Пластины элюировали в хлороформе, а затем в системе растворителей *хлороформ – ацетон* (80:20) в присутствии «свидетелей». С помощью скальпеля напротив пятна-«свидетеля» с пластины тщательным образом снимали сорбент с площади 3 см×1 см в стеклянный флакон. Во флакон добавляли 20 мл 0,01 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной и встряхивали в течение 5 мин., после чего фильтровали в мерную колбу емкостью 50 мл (клопидогрель) или 25 мл (клопидогрель карбоновая кислота) и довели объем раствора через фильтр («красная лента») растворителем до метки (элюат).

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

#### УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ

Проводилось количественное определение клопидогреля и клопидогрель карбоновой кислоты в полученных извлечениях. Указанное количество хлороформных извлечений упаривали на водяной бане до полного удаления органического слоя. Сухие остатки растворяли в 10 мл 0,1 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной. После тщательного перемешивания измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 278 нм на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

#### ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ

Методика применяется для количественного определения клопидогреля в полученных извлечениях. Указанное количество хлороформных извлечений упаривали на водяной бане до полного удаления органического слоя. Сухие остатки растворяли в 20 см<sup>3</sup> 0,01 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной. Далее поступали так, как указано в [6], используя 5 мл полученных растворов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты количественного определения клопидогреля и клопидогрель карбоновой кислоты в извлечениях из биологического материала приведены в таблице.

Таким образом, клопидогрель и клопидогрель карбоновую кислоту можно изолировать в достаточно больших количествах из биологического материала широко используемым общим методом А. А. Васильевой, причем, следует отметить, что нативный препарат обнаруживается в «щелочном», а его метаболит – в «кислом» хлороформном извлечении.

**Таблица. Результаты изолирования клопидогреля и его метаболита из биологического материала (n=3, P=95%)**

Извлечение	Выделено, % (метод количественного определения)	
	Клопидогрель	Клопидогрель карбоновая кислота
1А	–	52,53±4,19 (I) 52,31±3,21 (III)
1Б	57,75±5,08 (I) 57,74±5,58 (II) 55,27±4,00 (III)	–
2	64,23±5,44 (I) 63,99±5,58 (II) 61,04±3,54 (III)	
4	–	70,95±3,71 (I) 70,63±3,21 (III)

Примечания: I – УФ-спектрофотометрический метод; II – экстракционно-фотометрический метод; метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки

Метод В. Ф. Крамаренко позволяет выделять из биологического материала только клопидогрель, метод П. Валова – только его метаболит, что объясняется спецификой методов. В первом случае исследованию подлежит только «щелочное» хлороформное извлечение, во втором – только «кислое» хлороформное извлечение.

Метод Стаса-Отто не позволяет изолировать из биологического материала ни клопидогрель, ни его метаболит.

## ВЫВОДЫ

Нами изучены возможности изолирования клопидогреля и его метаболита из биологического материала на модельных смесях с печенью общепринятыми в судебно-токсикологическом анализе методами А. А. Васильевой, В. Ф. Крамаренко, Стаса-Отто и П. Валова. В данной работе показано, что они позволяют изолировать 50-60% нативного препарата и 50-70% его метаболита.

## ТҮЙІН

Бауыр тіндерінен клопидогрелді және оның метаболитін сот-токсикологиялық талдаудағы жалпыға ортақ әдістермен оқшаулау мүмкіндіктері зерттелді. Зерттеу нәтижесі препараттың өзінің 50-60%-ын, ал метаболитінің 50-70%-ын оқшаулау мүмкіндігін көрсетті.

## SUMMARY

The possibilities of clopidogrel and its metabolite isolation from liver tissue by the methods generally accepted in forensic and toxicological analysis have been studied and it is showed that they allow to isolate 50-60% of the native medicine and 50-70% of its metabolite. ■

Список использованной литературы  
можно запросить в редакции.

УДК 615.225.4:543.054

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Антимикробная чувствительность *M. tuberculosis*

Рост числа случаев лекарственно устойчивого туберкулеза увеличивает важность получения клинически значимых и технически воспроизводимых результатов при проверке антимикробной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* (микобактерий туберкулеза). К сожалению, специалисты в области микобактериологии не всегда следуют общепринятым современным принципам установления критических точек восприимчивости для бактериальных и грибковых возбудителей.

Эти принципы, в частности, требуют, чтобы определение минимальных подавляющих концентраций (МПК), применимых к организмам без механизмов сопротивления, использовалось с учетом фармакокинетики и фармакодинамики ЛС и в сочетании с данными о клинических исходах.

В ряде работ авторы определили вероятные распределения МПК для дикого типа *M. tuberculosis* и выразили надежду, что другие исследователи последуют их примеру и будут предоставлять подтверждающие данные. Они полагают, что некоторые критические точки нуждаются в пересмотре, поскольку они либо делят распределение дикого типа пополам, что приводит к плохой воспроизводимости проверки антимикробной чувствительности, либо являются существенно более высокими, чем МПК для организмов дикого типа (без доказательных клинических данных), что может привести к ложной классификации некоторых штаммов как восприимчивых.

Авторы рекомендуют при необходимости проводить систематический анализ и пересмотр критических точек чувствительности для противотуберкулезных средств с использованием тех же современных инструментов, которые в настоящее время применяются научным сообществом, Европейским агентством по лекарственным средствам и Европейским центром по контролю и профилактике заболеваний для всех остальных бактерий и грибов. Для нескольких агентов это позволит значительно повысить точность и воспроизводимость проверки антимикробной чувствительности *M. tuberculosis*.

who.int

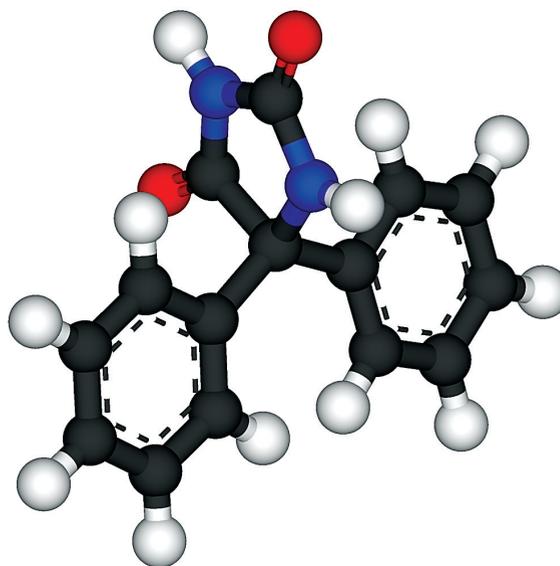


В. С. БОНДАРЬ, А. В. БАГУЛЯ,  
Национальный фармацевтический университет,  
г. Харьков, Украина

## КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ И ТСХ

### В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ДИФЕНИНА

Группа противосудорожных и противозепитических препаратов уже не первое десятилетие вызывает интерес у исследователей, особенно у химиков-токсикологов. Эти препараты являются сильнодействующими, и случаи передозировок и отравлений ими достаточно распространены [1, 2]. Дифенин, как препарат противосудорожного действия, не является исключением.



**В** литературе отражено достаточное количество случаев острых и смертельных отравлений, как случайных, так и преднамеренных, ситуаций употребления препарата с нелечебными целями, разнообразных злоупотреблений как и монопрепаратом, и в сочетании с другими лекарствами и алкоголем [3-5]. Все это делает дифенин актуальным объектом химико-токсикологических исследований.

Целью данной работы является разработка условий обнаружения дифенина в присутствии других лекарственных препаратов с помощью качественных реакций и хроматографии в тонких слоях сорбента.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали дифенин, фенобарбитал, этосуксимид, карбамазепин и дибамк фармакопейной чистоты. Из этих препаратов готовили 0,1 и 0,01-процентные растворы в 96-процентном этаноле.

В качестве тонких слоев использовали:

- 1) пластины для высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) производства Эстонии (сорбент КСКГ, фракция – 5-20 мкм, толщина слоя  $130 \pm 25$  мкм, размер пластин –  $10 \times 10$  см);
- 2) пластины Sorbfil ПТСХ-ИВ с УФ-индикатором (силикагель СТХ-1ВЭ, тип подложки – ПЭТФ, связывающее вещество – силиказоль, фракция – 8-12 мкм, толщина слоя – 100 мкм, размер пластин –  $10 \times 10$  см);

3) пластины Alugram Sil G/UV254 фирмы Macherey-Nagel, Германия (силикагель G254, толщина слоя – 200 мкм, размер пластин –  $10 \times 10$  см).

Для повышения чувствительности качественных реакций [6] их проводили на хроматографических пластинах Sorbfil ПТСХ-ИВ. На пластины в разные точки наносили растворы исследуемых веществ; после высушивания пятен при комнатной температуре пластины обрабатывали соответствующими приготовленными реактивами.

Хроматографические исследования проводили в 18 системах растворителей, среди которых системы 1-10 признаны стандартными Международным комитетом по систематическому токсикологическому анализу Международной ассоциации судебных токсикологов [6], системы 11-14 применяют в общем ТСХ-скрининге органических веществ [6], системы 15-18 изучены в целях подбора оптимальной частной системы растворителей для исследования дифенина.

Хроматографирование проводили в камерах объемом 500 мл, в которые вносили по 50 мл соответствующих систем растворителей. Камеру насыщали в течение 30 мин. По достижении системами растворителей линии финиша пластины вынимали из камеры, высушивали при комнатной температуре и проявляли в УФ-свете парами йода и реактивом Драгендорфа.

**Таблица 1. Значения Rf для дифенина и некоторых других препаратов в различных системах растворителей (n=3)**

Система растворителей*	Тонкий слой**	Дифенин	Фенобарбитал	Этосуксимид	Карбамазепин	Ди-бак
1	A	0,33	0,47	0,50	0,32	0,36
	Б	0,38	0,52	0,45	0,47	0,38
	В	0,41	0,45	0,41	0,42	0,59
2	A	0,55	0,65	0,53	0,62	0,87
	Б	0,51	0,61	0,42	0,51	0,88
	В	0,49	0,68	0,43	0,63	0,91
3	A	0,53	0,53	0,59	0,17	0,84
	Б	0,51	0,55	0,58	0,14	0,89
	В	0,57	0,58	0,58	0,21	0,91
4	A	0,41	0,28	0,66	0,56	0,18
	Б	0,42	0,26	0,68	0,51	0,12
	В	0,48	0,21	0,71	0,50	0,15
5	A	0,86	0,85	0,84	0,79	0,46
	Б	0,87	0,89	0,91	0,92	0,54
	В	0,87	0,97	0,92	0,93	0,61
6	A	0,54	0,58	0,39	0,75	0,57
	Б	0,55	0,47	0,37	0,70	0,50
	В	0,59	0,49	0,31	0,70	0,52
7	A	0,80	0,80	0,70	0,60	0,90
	Б	0,81	0,75	0,62	0,65	0,97
	В	0,86	0,81	0,75	0,68	0,92
8	A	0,06	0,02	0,05	0,02	0,12
	Б	0,02	0,03	0,02	0,05	0,09
	В	0,07	0,04	0,06	0,07	0,11
9	A	0,54	0,61	0,68	0,56	0,47
	Б	0,59	0,54	0,63	0,63	0,39
	В	0,41	0,58	0,61	0,65	0,38
10	A	0,54	0,59	0,25	0,47	0,29
	Б	0,67	0,61	0,38	0,64	0,26
	В	0,61	0,68	0,37	0,53	0,38
11	A	0,94	1,00	1,00	1,00	1,00
	Б	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
	В	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
12	A	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00
	Б	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
	В	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00
13	A	0,48	0,39	0,66	0,56	0,18
	Б	0,42	0,36	0,68	0,51	0,12
	В	0,48	0,11	0,71	0,50	0,15
14	A	0,94	1,00	1,00	1,00	1,00
	Б	0,91	1,00	1,00	1,00	1,00
	В	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
15	A	0,77	0,78	0,78	0,73	0,76
	Б	0,71	0,73	0,81	0,88	0,83
	В	0,84	0,81	0,88	0,73	0,79
16	A	0,60	0,64	0,66	0,58	0,62
	Б	0,62	0,68	0,73	0,51	0,53
	В	0,61	0,67	0,73	0,55	0,55
17	A	0,50	0,58	0,70	0,62	0,65
	Б	0,57	0,59	0,71	0,64	0,63
	В	0,52	0,53	0,78	0,67	0,67
18	A	0,75	0,92	0,88	0,91	0,90
	Б	0,70	0,95	0,96	0,99	1,00
	В	0,78	0,94	0,83	0,97	0,99

Примечания:

\*1. Хлороформ – ацетон (80:20). 2. Этилацетат. 3. Хлороформ – метанол (90:10). 4. Этилацетат – метанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:5). 5. Метанол. 6. Метанол – н-бутанол (60:40). 7. Метанол – 25-процентный раствор аммиака (100:1,5).

8. Циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10). 9. Хлороформ – метанол (90:10). 10. Ацетон. 11. Хлороформ – диоксан – ацетон – 25-процентный раствор аммиака (47,5:45:2,5). 12. Толуол – ацетон – этанол – 25-процентный раствор аммиака (45:45:7,5:2,5). 13. Этилацетат – метанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:2,5). 14. Хлороформ – н-бутанол – 25-процентный раствор аммиака (70:40:5). 15. Толуол – этанол – гексан (6:1:3). 16. Толуол – этанол – гексан (6:3:1). 17. Хлороформ – изопропанол (95:5). 18. Хлороформ – этанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:2,5). \*\*А – Sorbfil; Б – ВЭТСХ; В – Alugram.

**Таблица 2. Результаты качественных реакций дифенина и некоторых других противосудорожных препаратов с общепринятыми в микро-токсикологическом анализе реагентами**

Реагент [6, 7]	Окрашивание/чувствительность, мкг				
	Дифенин	Фенобарбитал	Этосуксимид	Карбамазепин	Ди-бак
Реактив Цвиккера	розово-фиолетовое / 0,1	розово-фиолетовое / 0,1	розово-фиолетовое / 0,1	–	–
Реагент Дилль-Копани	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	–	–
Реагент Копани-Цвиккера	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	–	–
Реакция с пиридином и солями меди	сине-фиолетовое / 0,1	сине-фиолетовое / 0,1	сине-фиолетовое / 0,1	–	–
Насыщенный раствор ртути (I) нитрата	черное / 0,1	черное / 0,1	черное / 0,1	–	–
Реактив Вагнера	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0
Реактив Бушарда	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0
Реактив Драгендорфа	оранжевое / 0,1	–	–	оранжевое / 0,1	–
Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье	оранжевое / 0,1	–	–	оранжевое / 0,1	–
Реактив Либермана	красно-оранжевое / 0,1	красно-оранжевое / 0,1	–	–	–

Примечание:

«–» – отсутствие окрашивания

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хроматографического исследования дифенина в присутствии других лекарственных препаратов приведены в таблице 1. Результаты качественных реакций и проявления пятен исследуемых препаратов приведены в таблицах 2,3.

При использовании систем растворителей 7, 8, 9, 10 пластины предварительно обрабатывали 0,1 моль/л раствором калия гидроксида в метаноле, а затем высушивали при 110°C в течение 30 мин. В системе растворителей 6 пластины предварительно обрабатывали 0,1 моль/л раствором натрия бромида.

## ВЫВОДЫ

Изучено хроматографическое поведение дифенина в условиях ТСХ-скрининга, с использованием общих ►►

**Таблица 3. Результаты проявления пятен дифенина и некоторых других противосудорожных препаратов на хроматографических пластинах различными проявителями**

Реагент [6, 7]	Окрашивание/чувствительность, мкг				
	Дифенин	Фенобарбитал	Этосуксимид	Карбамазепин	Дибамк
1-процентный раствор калия перманганата в 0,25 моль/л растворе кислоты серной	–	–	–	–	–
Пары йода	коричневое /1,0	коричневое/1,0	коричневое/1,0	коричневое/1,0	коричневое/1,0
5-процентный раствор железа (III) хлорида	–	–	–	–	–
Последовательно реактив Драгендорфа и кислота серная	оранжевое/0,1	–	–	оранжевое/0,1	–
50-процентный раствор кислоты серной в этаноле	–	–	–	–	–
Последовательно 1,6-процентный раствор ртути (II) сульфата и 0,2-процентный раствор дифенилкарбазона в этаноле	фиолетовое/0,1	фиолетовое/0,1	фиолетовое/0,1	–	–
0,5-процентный раствор нингидрина в смеси кислоты хлористоводородной разведенной и ацетона (1:10)	–	–	–	–	–
0,1-процентный водный раствор бромтимолового синего	зеленое/0,1	желтое/0,1	желтое/0,1	желтое/0,1	желтое/0,1

Примечание: «–» – отсутствие окрашивания

и некоторых частных систем растворителей. Предложены реактивы для обнаружения дифенина и для проявления его пятен на хроматографических пластинах, установлена их чувствительность. Результаты исследований могут быть использованы для идентификации дифенина, изолированного из биологического материала.

### ТҮЙІН

Жалпы және кейбір жеке жүйелердегі еріткіштерді пайдалана отырып, ЖҚХ-скринингі кезіндегі дифениннің хроматографиялық әрекеті зерттелді.

Дифенинді анықтайтын және оның хроматографиялық пластиналардағы дақтарын көрсететін реактивтер ұсынылып, олардың сезімталдығы анық-

талды. Зерттеу нәтижелерін кең ауқымда пайдалануға болады.

### SUMMARY

The chromatographic dealing of phenytoin has been studied under the conditions of TLC-screening, using some general and particular solvents systems. The reagents for the phenytoin detection and its spots development on chromatographic plates have been offered; their sensitivity has been set. ■

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

УДК 615.213:543.544.943.3:543.061

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Использование вальпроатов во время беременности

Вальпроаты являются противоэпилептическими препаратами, которые также используются для профилактики мигрени, маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярным расстройством, и по другим показаниям.

Все доступные препараты вальпроата уже давно имеют предупреждение по безопасности на упаковке относительно врожденных дефектов и других рисков для плода.

К этим препаратам (в качестве брендовых), относятся вальпроат натрия, дивалпроекс натрия и вальпроевая кислота, имеются и другие формы в виде дженериков.

FDA продолжает оценивать новые доказательства, касающиеся потенциальных рисков, ассоциированных с вальпроатами во время беременности.

По мере поступления данных FDA будет информировать общественность и продолжать работу с производителями, чтобы они меняли на упаковке препарата инструкцию по безопасности соответственно обновленной информации по рискам.

FDA также усилил предупреждение относительно безопасности производных вальпроатов при использовании их для профилактики мигрени у беременных женщин.

Новые противопоказания основываются на недавно опубликованные данные исследования NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), которое дало еще одно доказательство того, что воздействие производных вальпроата может привести к снижению IQ баллов у детей.

Женщины, планирующие беременность, не должны использовать вальпроаты, если эти препараты не играют жизненно важную роль в проводимом лечении. Женщины детородного возраста, принимающие препараты вальпроата, должны использовать эффективные методы контрацепции.

medscape.org



## МЕТОДЫ ИЗОЛИРОВАНИЯ КЕТОТИФЕНА ИЗ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ

Антигистаминный препарат «Кетотифен» в последние годы достаточно часто попадает в поле зрения судебно-медицинских токсикологов как объект исследований [1-3]. При этом необходимо отметить отсутствие в литературе систематизированного подхода к проведению анализа биологических объектов на наличие в них кетотифена и, в частности, отсутствие сведений в отношении методов изолирования данного препарата из биологических тканей.



**Ц**елью данной работы является изучение возможностей применения методов А. А. Васильевой (изолирование водой, подкисленной кислотой щавелевой), Стаса-Отто (изолирование этанолом, подкисленным кислотой щавелевой), В. Ф. Крамаренко (изолирование водой, подкисленной кислотой серной) [4] для изолирования кетотифена из биологического материала, анализ их преимуществ и недостатков и разработка более быстрого метода изолирования препарата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования методов изолирования кетотифена готовили модельные смеси препарата с печенью, не претерпевшей гнилостных изменений. Для этого к 10 г измельченной печени добавляли 1 см<sup>3</sup> стандартного раствора кетотифена фумарата (1000 мкг препарата), тщательным образом перемешивали и оставляли на сутки. Готовили также контрольную смесь печени с растворителем (вода очищенная), исследования которой проводили параллельно с основными.

Изолирование кетотифена из тканей печени проводили модифицированными методами А. А. Васильевой, Стаса-Отто, В. Ф. Крамаренко [4]. Модификация методов заключалась в уменьшении навесок печени до 10 г, а также объемов органических растворителей и замене стадий процеживания на центрифугирование.

Метод Стаса-Отто на протяжении многих десятилетий подвергался различным модификациям. Эти модификации касаются выбора кислот и щелочей, применяемых при выделении алкалоидов из биологического материала, способов очистки вытяжек от примесей и т. д. Для подкисливания этилового спирта вместо щавелевой кислоты предложены винная, серная, соляная и уксусная кислоты. Для подщелачивания алкалоидных вытяжек, из которых экстрагируют алкалоиды, предложены гидроксид натрия и гидроксид бария. Вместо диэтилового эфира для экстракции алкалоидов из подщелоченных вытяжек предложены хлороформ, бензол, амиловый спирт и другие, не смешивающиеся с водой органические растворители.

«Кислые» хлороформные извлечения собирали в мерные колбы емкостью 25 см<sup>3</sup>, доводили объем

« хлороформом до метки и получали извлечения 1А (по А. А. Васильевой) и 3А (по Стасу-Отто). «Щелочные» хлороформные извлечения собирали в мерные колбы емкостью 25 см<sup>3</sup>, доводили объем хлороформом до метки и получали извлечения 1Б (по А. А. Васильевой), 2 (по В. Ф. Крамаренко) и 3Б (по Стасу-Отто).

Кроме того, выделение кетотифена из тканей печени проводили с помощью методики, предложенной А. В. Удаловым [5], которая является модификацией метода Стаса-Отто.

#### **МЕТОДИКА ИЗОЛИРОВАНИЯ КЕТОТИФЕНА ИЗ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ МЕТОДОМ СТАСА-ОТТО В МОДИФИКАЦИИ А. В. УДАЛОВА**

Модельную или соответствующую контрольную смесь заливали 20 см<sup>3</sup> 96-процентного этанола и оставляли на 24 часа в теплом месте (25-30°С) при постоянном перемешивании. Смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.) и сливали спиртовое извлечение. Биологический материал снова заливали 20 см<sup>3</sup> 96-процентного этанола и оставляли на 18 часов при постоянном перемешивании. Смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.) и сливали спиртовое извлечение. Полученные спиртовые извлечения объединяли, а биологический материал промывали этанолом. Промывную жидкость присоединяли к ранее полученным этанольным извлечениям и подкисляли 6 моль/дм<sup>3</sup> раствором кислоты хлористоводородной до pH=2, переносили в фарфоровую чашку и упаривали на водяной бане (при температуре не выше 40°С) до густоты сиропа. Сиропообразную жидкость трижды обрабатывали ацетоном порциями по 7,5 см<sup>3</sup>, смесь центрифугировали (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.). Центрифугат снова упаривали до объема 0,5 см<sup>3</sup>, остаток дважды поочередно обрабатывали 2,5 см<sup>3</sup> диэтилового эфира и 2 см<sup>3</sup> 0,1 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной. Собирали органический слой и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25 см<sup>3</sup>, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 4А – основное и контрольное). Кислое водное извлечение подщелачивали 25-процентным раствором аммиака до pH=11 и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 см<sup>3</sup> (при образовании стойких эмульсий применяли центрифугирование (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.)). «Щелочные» хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 25,0 см<sup>3</sup>, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 4Б – основное и контрольное).

Нами также предложена методика изолирования кетотифена из тканей печени с помощью хлороформа и модификация этой методики, которая заключается в предварительной экстракции биологического

материала гексаном с целью удаления из биологического материала липофильных соединений.

#### **МЕТОДИКА ИЗОЛИРОВАНИЯ КЕТОТИФЕНА ИЗ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ ХЛОРОФОРМОМ**

К модельной или соответствующей контрольной смеси добавляли 30 г натрия сульфата безводного, смешивали и периодически перемешивали в ступке до образования сыпучей массы (около 2-3 часов). В узкую нижнюю часть стеклянной колонки диаметром 17-20 мм помещали марлевый тампон, заливали хлороформ (часть предварительно отмеренного хлороформа объемом 100 см<sup>3</sup>) и засыпали полученную сыпучую массу, периодически добавляя хлороформ таким образом, чтобы над биологическим материалом постоянно сохранялось «зеркало» толщиной 1-2 см. После полного перенесения сыпучей массы колонку оставляли на час. Далее над колонкой помещали делительную воронку с остатком хлороформа, который пропускали через колонку со скоростью 60-80 капель в минуту, сохраняя «зеркало» над биологическим материалом. Хлороформное извлечение собирали в мерную колбу емкостью 100 см<sup>3</sup> и доводили объем хлороформом до метки (извлечение 5 – основное и контрольное).

С целью экстракционной очистки 50 см<sup>3</sup> полученного извлечения 5 трижды рекстрагировали 0,1 моль/дм<sup>3</sup> раствором кислоты хлористоводородной порциями по 10 см<sup>3</sup>. Хлороформные слои отделяли и в дальнейшем не исследовали. Водные слои объединяли, подщелачивали 25-процентным раствором аммиака до pH=11 и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 см<sup>3</sup> (при образовании стойких эмульсий применяли центрифугирование в течение 5 мин. при 5000 об./мин.). Хлороформные извлечения объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 50 см<sup>3</sup>, доводили объем хлороформом до метки (извлечение 6 – основное и контрольное).

#### **МОДИФИЦИРОВАННАЯ МЕТОДИКА ИЗОЛИРОВАНИЯ КЕТОТИФЕНА ИЗ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ ХЛОРОФОРМОМ**

Сыпучую массу биологического материала с натрия сульфатом безводным, полученную как указано выше, засыпали в колонку и пропускали вместо хлороформа гексан (общий объем 100 см<sup>3</sup>), как указано выше. Далее биологический материал высыпали из колонки, высушивали и проводили изолирование хлороформом, как указано выше (извлечение 7 – основное и контрольное).

Количественное определение кетотифена проводили с помощью разработанных ранее УФ-спектрофотометрической методики [6] в 10 см<sup>3</sup> извлечений 1-4 и в 25 см<sup>3</sup> извлечений 5-7, экстракционно-фотометрической методики [6] в 5 см<sup>3</sup> извлечений 1-4 и в 10 см<sup>3</sup> извлечений 5-7. Количественное определение кетотифена методом ВЭЖХ [7] (канал – 300 нм; объем пробы – 2 мкл) проводили в 5 см<sup>3</sup> из-

влечений 1-4 и в 10 см<sup>3</sup> извлечений 5-7 после очистки методом ТСХ.

### МЕТОДИКА ТСХ-ОЧИСТКИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА

Указанное количество хлороформных извлечений упаривали на водяной бане до сухого остатка, который растворяли в 0,5 см<sup>3</sup> хлороформа и количественно наносили на линию старта хроматографической пластины Sorbfil ПТСХ-IIВ полосой шириной 2 см (пластины предварительно обрабатывали 0,1 моль/дм<sup>3</sup> раствором калия гидроксида в метаноле, затем высушивали при 110°С в течение 30 мин.). Пластины элюировали в системе растворителей хлороформ – метанол (90:10) в присутствии «свидетеля». С целью очистки от соэкстрактивных веществ пластину предварительно элюировали в хлороформе один раз или, при необходимости, дважды. С помощью скальпеля напротив пятна-«свидетеля» с пластины тщательным образом снимали сорбент с площади 3 см×1 см в стеклянный флакон. Во флакон добавляли 10 см<sup>3</sup> 0,01 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной и встряхивали в течение 5 мин., после чего фильтровали в мерную колбу емкостью 10 см<sup>3</sup> и доводили объем раствора через фильтр («красная лента») растворителем до метки (элюат).

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТОТИФЕНА В ПОЛУЧЕННЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЯХ С ПОМОЩЬЮ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ

Указанное количество хлороформных извлечений упаривали на водяной бане до полного удаления органического слоя. Сухие остатки растворяли в 10 см<sup>3</sup> 0,1 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной. Далее поступали, как указано в [6].

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТОТИФЕНА В ПОЛУЧЕННЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЯХ С ПОМОЩЬЮ ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ

Указанное количество хлороформных извлечений упаривали на водяной бане до полного удаления органического слоя. Сухие остатки растворяли в 10 см<sup>3</sup> 0,01 моль/дм<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной. Далее поступали, как указано в [6], используя 5 см<sup>3</sup> полученных растворов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты количественного определения кетотифена в извлечениях из биологического материала приведены в таблице.

Таким образом, кетотифен можно изолировать из биологического материала, используя любую из исследованных методик, причем, следует отметить, что препарат обнаруживается только в «щелочных» хлороформных извлечениях.

**Таблица. Результаты изолирования кетотифена из биологического материала (модельные смеси с печенью), n=3, P=95%**

Метод изолирования	Выделено кетотифена, % (метод количественного определения)
По А. А. Васильевой (извлечение 1Б)	55,29±3,25 (УФ-спектрофотометрический) 55,20±1,99 (экстракционно-фотометрический) 54,64±1,41 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)
По В. Ф. Крамаренко (извлечение 2)	59,61±2,45 (УФ-спектрофотометрический) 62,13±3,04 (экстракционно-фотометрический) 61,90±3,35 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)
По Стасу-Отто (извлечение 3Б)	48,24±3,80 (УФ-спектрофотометрический) 49,63±4,14 (экстракционно-фотометрический) 47,04±2,86 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)
По А. В. Удалову (извлечение 4Б)	59,54±3,94 (УФ-спектрофотометрический) 60,53±5,00 (экстракционно-фотометрический) 60,26±3,22 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)
Метод изолирования хлороформом (извлечение 5)	71,94±7,22 (УФ-спектрофотометрический) 70,93±6,07 (экстракционно-фотометрический) 70,15±5,02 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)
Метод изолирования хлороформом (извлечение 6)	69,04±6,74 (УФ-спектрофотометрический) 69,87±6,07 (экстракционно-фотометрический) 68,33±4,36 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)
Модифицированный метод изолирования хлороформом (извлечение 7)	73,54±5,31 (УФ-спектрофотометрический) 73,33±8,27 (экстракционно-фотометрический) 70,07±5,86 (метод ВЭЖХ после ТСХ-очистки)

Принятые в судебно-токсикологическом анализе общие методы изолирования (А. А. Васильевой, В. Ф. Крамаренко и Стаса-Отто) позволяют выделить достаточно большое количество кетотифена из биологического материала (50-60%), что позволяет не «пропустить» препарат в ходе выполнения не направленного анализа как при работе со свежим, так и с гниющим биологическим материалом.

Согласно методу А. А. Васильевой, трупный материал измельчают и заливают водой, подкисленной щавелевой кислотой. Вытяжку процеживают через марлю. Процеженную кислую водную вытяжку взбалтывают с хлороформом, который отделяют от водной фазы. После этого кислую водную вытяжку подщелачивают и взбалтывают с хлороформом. В хлороформной вытяжке определяют наличие алкалоидов.

Необходимо отметить, что извлечения, получаемые при работе методами А. А. Васильевой, В. Ф. Крамаренко и Стаса-Отто (в классической модификации и по А. В. Удалову), являются достаточно «чистыми». Поглощение в контрольных опытах не превышает 5% от поглощения в соответствующих основных опытах, что

« позволяет проводить прямое количественное определение УФ-спектрофотометрическим и экстракционно-фотометрическими методами без предварительной ТСХ-очистки хлороформных извлечений.

Методики изолирования кетотифена хлороформом из высушенного биологического материала наиболее быстрые и удобные в исполнении. Они позволяют выделить до 70% препарата. При этом следует отметить, что извлечения 6 и 7 свободны от большинства липофильных соэкстрактивных веществ, благодаря чему более удобны в работе (поглощение в контрольных опытах не превышает 5% от поглощения в соответствующих основных опытах), а извлечение 5 является «грязным», так как поглощение в контрольном опыте достигает 20% от поглощения в соответствующих основных опытах.

Проведение количественного определения методом ВЭЖХ после ТСХ-очистки позволяет полностью исключить влияние соэкстрактивных веществ на результаты анализа.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, нами изучены возможности изолирования кетотифена из биологического материала на модельных смесях с печенью общепринятыми в судебно-токсикологическом анализе методами А. А. Васильевой, В. Ф. Крамаренко и Стаса-Отто (в классической модификации и по А. В. Удалову) и показано, что они позволяют изолировать 50-60% препарата.

Предложены экспрессные методики изолирования кетотифена хлороформом из высушенного биологического материала с и без предварительной очистки гексаном, позволяющие выделить до 70% препарата.

### ТҮЙІН

Бауыр тіндерінен кетотифенді сот-токсикологиялық талдаудағы жалпыға ортақ әдістермен оқшаулау мүмкіндіктері зерттелді. Зерттеудің нәтижесінде препараттың 50-60% дейін оқшаулау мүмкіндігі көрсетілді. Кептірілген биологиялық материалдан алынған хлороформмен кетотифенді оқшаулаудың 70% дейін препаратты бөліп алуға болатын жедел әдістемесі ұсынылды.

### SUMMARY

The possibilities of ketotifen isolation from liver tissue by the methods generally accepted in forensic and toxicological analysis have been studied and it is showed that they allow to isolate 50-60% of medicine. The express methods of ketotifen isolation by chloroform from the exsiccated biological material, which allow to isolate to 70% of medicine, have been suggested. ■

*Список использованной литературы  
можно запросить в редакции.*

УДК 615.218.2:543.054

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Масштабная операция Интерпола против поддельных лекарств прошла по всему миру

Поддельные медикаменты, стоимость которых оценивается в десятки миллионов долларов, изъяты в результате масштабной операции, организованной Интерполом. Она проводилась сразу в 150 странах. Как утверждают специалисты, распространение контрафактных лекарств через Интернет по миру растет с каждым годом, и сейчас эта проблема по серьезности не уступает наркотрафику.

Спецоперация Интерпола под кодовым названием «Пангея» охватила все шесть континентов.

В итоге, из незаконного оборота изъяли около 10 млн потенциально опасных медикаментов общей стоимостью более \$41 млн. Это в 4 раза больше, чем в ходе подобной операции в 2012 г. Все они предназначались для продажи в виртуальных аптеках по всему миру.

Поисковик Интернет-зоны Франции выдает 1 млн 700 тысяч ответов на вопрос, где купить лекарства. Сайт показывает, сколько вы сэкономите. Например, тест на ВИЧ в домашних условиях обойдется почти в 2 раза дешевле, чем в лаборатории. В ходе операции «Пангея» выяснилось, что из 9 тысяч сайтов, продающих контрафактные препараты, 3 тысячи зарегистрированы в России.

Продаются контрафактные онкологические и антималярийные препараты, анаболические стероиды для наращивания мышечной массы, БАДы и средства для похудения.

Количество контрафактных лекарств растет с каждым годом. Например, если во Франции в 2012 г. конфисковали 800 000 некачественных медицинских препаратов, то за 2013 год – 1 млн 900 тысяч. Поэтому большинство европейских стран (80%) приняли решение о запрете интернет-торговли лекарствами.

Намалия ЮРЬЕВА, 1tv.ru



А.С. АЛИПБЕКОВА, Л.М. БАЙБОЛАТОВА,  
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,  
Алматы қаласы

## КУРАТОРДЫҢ ПЕДАГОГИКАЛЫҚ ҚЫЗМЕТІНІҢ ӘР ҚЫРЫ

Оқу орнында жүзеге асырылатын тәрбие барысында оқытушының алатын орны өте үлкен. Студенттердің алдына қандай да бір міндеттерді қоймас бұрын, оқытушы студенттермен өзара әрекеттесудің ұстанымдарын таңдай білуі керек.



**Б**ұл ұстанымдарға мыналарды жатқызуға болады: студенттер куратордың жүріс-тұрысынан, іс-әрекетінен ең алдымен өздерінің досын, сонан соң әкімшілік өкілін көретіндей болуы; «қатты мен тәттіні» дұрыс қолдана білуі; әрбір студенттің бабын таба білуі; өз студенттерінің жеке өміріндегі және оқу кезінде пайда болған мәселелерін шешуге көмектесіп, олардың мүдделерін өз мүддесіндей қорғауы; заман талабына сай киініп, бет-әлпетін күтуі қажет. Сонымен қатар, бұл ұстанымдар педагогикалық өзара әрекеттестіктің табысты жүзеге асырылуына ықпал етуі тиіс [1].

«Тәрбиелеу» деген не? Бұл адамды біліммен, мәдениетпен, этикамен сусындату, оны өзінен де жоғары көтеру. Ол үшін оқытушының өзгелермен бөлісе алатын білімі болуы қажет. Оқытушының өз алдына тұлға болуы – қазіргі кезде өзекті мәселеге айналды. Әділдік сезімі, тілектестік және қаталдық – бұл адамдардың өзара қатынастарына тірек болып табылатын үш алып. Оқытушылар жоғары оқу орнындағы студенттеріне серіктес әрі әріптес ретінде қарауы керек. Алайда, бұл қарым-қатынас ағайыншылдыққа айналмағаны жөн. Оқытушының өзі білім беріп, бағыттайтын пәнді жақсы меңгергендігі, дүниетанымының кеңдігі, көп оқығандығы және ақпараттанғаны өте маңызды. Тәрбие жұмысымен айналысатын маман өз ісінің нәтижелі болатынына сенімді болуы керек. Оған қоса, студенттерді жақсы көріп, олардың әрқайсысын жеке тұлға ретінде құрметтеп, олардың жетілуіне барын салып көмектесе білгені жөн. Психологиялық тұрғыдан

алғанда біз қашан да жанымызға жақын жағымды тұлғаға қарай ұмтыламыз. Жалпы бізді тұлғаның бойындағы адамдардың басым көпшілігіне ұнайтын қасиеттері мен қабілеттері тартады. Олар: қайырымдылық, әділдік, жауапкершілік, дербестік, әрдайым қол ұшын беруге әзірлік және тағы басқа қасиеттер. Әрбір тұлғаның психологиялық ерекшеліктері мен қалыптасқан әлеуметтік қасиеттерінің үйлесіміне қарап, мамандар адамдардың көптеген типтерін ажыратады.

Куратор – ең алдымен студенттің тіршілік әрекетін ұйымдастырушы, белгілі бір өмірлік және кәсіби стратегиясын анықтау кезеңіндегі кеңесшісі. Оның негізгі функциялары төмендегідей:

- 1) барлық оқытушылардың ықпалдасуын қарастыратын және осы міндетті шешуге бағытталған студенттерді тәрбиелеудің педагогикалық міндеттері;
- 2) әлеуметтік-гуманитарлық функция – студенттерді қоршаған ортаның қолайсыз әсерінен әлеуметтік қорғау. Куратордың жұмыс істеу жүйесі тәрбиелеу мен әлеуметтік қорғау қызметіне негізделі отырып құрылады әрі сәйкес мазмұнмен толығыады;
- 3) әлеуметтік-психологиялық, яғни ұйымдастырушылық қызмет. Куратор жұмысы студенттерді ұйымдастыруға емес, олардың өзін-өзі ұйымдастыра алуына көмектесуге мән беріледі. Сол арқылы студенттердің танымдық, еңбекқорлық, эстетикалық, спорттық және басқа да түрлі әрекетін ұйымдастырады.

Куратор студенттің «өзін-өзі жетілдіру үрдісінің қызметшісі». Оның негізгі қызметі – тұлғаның өзін-

« өзі жетілдіруі мен дамытуына бағыттау болып табылады. Оны орындау «қалыптастырушы» педагогикадан өзгеше әрекеттерді қажет етеді. Мәселен, тыйымдардың орнына көмектесу; тікелей талап етудің орнына жағдайды бірге талдап, өз бетімен шешудің жолын іздеу; сенім білдіріп, инабаттылық таныту; кемшіліктермен күресудің орнына психологиялық деңгейде көрсету [2].

Жоғарыдағы қызметтерді тиімді түрде жүзеге асыру үшін кәсіби педагогикалық қабілеттердің белгілі бір деңгейде қалыптасқандығы жөн:

- *аналитикалық* – педагогикалық құбылыстарды бөлшектеу, әрбір бөлікті бүтінмен байланыстыра отырып ұғыну, заңдылықтарды табу және негізгі міндеттерге сәйкес тұжырымдар жасау қабілеті;

- *болжамдық* – мақсаттар мен міндеттерді дұрыс қою, белгілі бір нәтиже мен мақсатқа жету жолдарын болжау, жұмыстың кезеңдерін анықтап, әрбір кезеңнің уақытын нақтылау;

- *конструктивтік* – болашақ қызметті егжей-тегжейлі конструкциялау, студенттердің мүдделері мен қажеттіліктерін, жоспарлаудың әр түрлерін ескеру;

- *рефлексивтік* – мақсаттар мен нәтижелердің негізінде өзінің және студенттердің қызметіне баға беру, жетістіктер мен сәтсіздіктерді, қателіктер мен қиындықтарды анықтау;

- *коммуникативтік* – басқаларды түсінуге тырысу, қатынаста серіктестің берген белгілері туралы ақпаратты түсіндіріп беру, қатынасты ұйымдастыру және басқару қабілеті, қатынасты ынталандыру үшін педагогикалық техниканы меңгеру;

- *ұйымдастырушылық* – студенттердің көңілін өзіне және қызметіне аудара білу; түрлі үрдістер мен қызмет түрлеріне қызығушылығын арттыру; студенттерді біріккен шығармашылық қызметке бағыттау, икемді түрлер мен әдістерді пайдалана отырып, қызметті бақылауды ұйымдастыру қабілеті.

Жеке тұлғалық және кәсіптік қасиеттерінен басқа куратор бүгінгі таңда «тәрбие» деп нені түсінетіндігін және оның тәрбиелік қызметінің негіздері қандай болатынын тиісті деңгейде түсінуі керек [3]. ■

*Пайдаланылған әдебиеттер тізімін редакциядан сұратуға болады.*

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Метионин: меры предосторожности

Применение метионина в сбалансированном соотношении с другими аминокислотами предупреждает его токсическое действие. Несбалансированное применение метионина в больших дозах может оказывать повреждающее действие на клетки печени и других органов.

[grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)

### Безопасность ондансетрона

FDA сообщило специалистам о том, что антиэметическое средство ондансетрон (Зофран) в дозе 32 мг для однократного применения будет запрещено к использованию вследствие потенциальных рисков со стороны сердечно-сосудистой системы. Инструкция к применению ондансетрона претерпит изменения, из описания будет удалена информация, касающаяся схемы применения указанной дозы препарата.

FDA в настоящее время взаимодействует со всеми производителями, выпускающими как оригинальные, так и воспроизведенные препараты ондансетрона для внутривенного введения в дозе 32 мг, с целью добровольного отзыва препаратов. Ранее FDA публиковало информацию о безопасности применения ондансетрона, рекомендуя избегать применения препарата в дозе 32 мг для однократного внутривенного введения вследствие риска развития такого изменения электрической активности миокарда, как удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT может стать причиной развития пиретной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), серьезного нарушения ритма сердечной деятельности, в ряде случаев оказывающегося фатальным.

Однократное внутривенное введение ондансетрона использовалось для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией. FDA продолжает рекомендовать введение ондансетрона в дозе 0,15 мг/кг в/в каждые 4 часа трехкратно, в целях профилактики тошноты и рвоты, связанных с проведением химиотерапии. В случае превышения дозы 16 мг, при ее расчете с учетом массы тела пациента, потенциальная вероятность удлинения интервала QT может увеличиваться. Вследствие этого доза препарата не должна превышать значения 16 мг при каждом внутривенном введении. В дополнение следует отметить, что применение ондансетрона внутрь в целях профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, FDA продолжает считать эффективным. В настоящее время информации, доступной FDA, недостаточно для рекомендации альтернативной схемы однократного внутривенного применения препарата.

[fda.gov](http://fda.gov)



Н.М. ЧЕРНЯВСКАЯ, А.Р. ШОПАБАЕВА,  
Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## GDP В КАЗАХСТАНЕ: НАЧАЛО ПУТИ

Среди многих нововведений, направленных на обеспечение качества и безопасности медицинской помощи, особая роль отводится качеству лекарственных средств, которую государство гарантирует своим гражданам. Поэтому в последнее время всё чаще обсуждаются вопросы эффективности, качества и безопасности оказываемой ему медицинской помощи и лекарственных средств.



**П**ри этом работа над вопросами качества ЛС сфокусирована на процессе их производства и связанных с ним надлежащих практиках:

- Надлежащей лабораторной практике (GLP).
- Надлежащей клинической практике (GCP).
- Надлежащей производственной практике (GMP).

Гораздо меньше внимания уделяется качеству работы дистрибьютора, хотя речь идет о здоровье людей. Дистрибьюторское звено является важнейшей составляющей фармацевтического рынка, то есть посредником между производителем и потребителем ЛС. Поэтому именно от дистрибьюторов зависит сохранение надлежащего качества лекарственного препарата (ЛП) на пути к пациенту, так как на протяжении 80% времени от общего срока годности ЛП находится в управлении у дистрибьютора [6].

В 1994 году, впервые в Европейском союзе (ЕС), в Руководстве по надлежащей практике распределения лекарств (Good Distribution Practice) были разработаны и введены в действие правила Надлежащей дистрибьюторской практики (GDP). Также Всемирной организацией здравоохранения были разработаны и приняты следующие нормативные документы:

- Надлежащая практика дистрибуции (WHO, TRS N863, 1996).

- Надлежащая практика хранения (WHO, 2001).
- Надлежащая практика торговли и дистрибуции для фармацевтических и исходных материалов – лекарственного сырья (WHO, 2001) [3].

Стандарт GDP Республики Казахстан, принятый в 2006 году, предполагает наличие у дистрибьютора соответствующей инфраструктуры, ответственного и обученного персонала, соблюдения и документирования всех операционных процедур, надежного и безопасного хранения ЛС, а также эффективной системы отзыва препаратов с рынка [2].

Площадкой внедрения новых медицинских технологий станет «Госпиталь будущего». Его я рассматриваю как локомотив развития всей казахстанской системы здравоохранения. Он призван стать образцом внедрения в Казахстане передовых методов лечения и новейших медицинских технологий.

Н.А. НАЗАРБАЕВ

◀ В настоящее время на фармацевтическом рынке РК нередки случаи, когда при возникновении проблем с качеством препаратов дистрибьюторы занимают позицию, согласно которой причина выявленного факта проявления ненадлежащего качества ЛС заключается непосредственно в его производстве, а производители, в свою очередь, связывают возникновение отклонений и возвратов с несоблюдением условий хранения и транспортировки ЛС. Ситуация усугубляется тем, что на рынке стран СНГ чрезвычайно сложно отследить «судьбу» серии препарата, что, в случае отзыва, может привести к самым неблагоприятным последствиям для всех участников рынка и, в первую очередь, для пациентов.

Стандарты GDP и GMP тесно связаны, что облегчает взаимодействие производителей и дистрибьюторов как в конфликтных ситуациях, так и в текущей работе. Сотрудничество в рамках надлежащих практик является надежной основой системы качества ЛС, позволяющей обеспечить «прослеживаемость» серии, прозрачность движения товаров.

Одним из серьезных преимуществ внедрения стандарта GDP для отечественных предприятий является существенное повышение конкурентоспособности в процессе сотрудничества с локальными, региональными и зарубежными партнерами. Сложившийся на фармацевтическом рынке профицит складских зон определяет ориентированность крупных зарубежных компаний при выборе оператора не только и не столько на стоимость услуг дистрибьютора, находящуюся примерно в одном ценовом диапазоне, а в большей степени на надежность, наличие надлежащей инфраструктуры и профессионализм партнера. Прежде чем заключить контракт GDP, производители проводят инспекцию оптовых компаний и отдают предпочтение тем из них, что способны гарантированно сохранить качество продукта и доказать это.

К примеру, компании Pfizer вообще не имеют складских помещений. Выпуск продукции распланирован вперед и, согласно договорам, произведенные партии лекарственных препаратов отгружаются сразу дистрибьютору [6]. Понятно, что в этом и подобных случаях требования к оптовику предъявляются высочайшие, и производители предпочитают работать только с надежными и проверенными партнерами.

Таким образом, в соответствии стандарту GDP заинтересованы различные субъекты фармацевтического рынка, деятельность которых не сводится только к бизнес-процессу, а является существенной частью всей системы здравоохранения (таблица).

В этой связи возникает закономерный вопрос: если соответствие стандарту GDP так важно и необходимо дистрибьютору в рамках партнерства с крупными поставщиками, то почему лишь немногие из отечественных дистрибьюторов работают в рамках этого стандарта? С какими проблемами сталкиваются

Таблица. Заинтересованность в соответствии GDP субъектов фармацевтического рынка	
Заинтересованная сторона	Характер интереса
Государство	Наличие гарантий сохранения качества ЛС, отсутствие фальсификатов в цепи поставок
Производители ЛС	Наличие гарантий сохранения качества ЛС, бережное отношение к товару и возможность повторного выпуска препарата в случае возврата
Пациенты (конечные потребители)	Безопасность ЛС
Собственник дистрибьюторского склада	Конкурентные преимущества, гарантированное присутствие на фармацевтическом рынке завтра, увеличение капитализации компании

ся компании, какие трудности возникают при внедрении GDP? В поиске ответов на эти вопросы стоит пристальнее взглянуть на отечественный фармацевтический рынок, его общее состояние и уровень развития.

Сразу обращает на себя внимание парадоксальность сложившейся ситуации в части дистрибуции. В развитых странах, в том числе странах ЕС, государство ограничивает количество дистрибьюторских компаний. Количество обслуживаемого населения одним субъектом доходит до 15 млн. В Казахстане, при населении около 17 млн человек, к настоящему времени выдано около 2000 лицензий в этой области. Согласно статистике, внешнеэкономической деятельностью в РК занимаются около 500 компаний – дистрибьюторов фармацевтической продукции.

Все дистрибьюторские компании, функционирующие на фармацевтическом рынке РК, можно сгруппировать по уровням:

- 1. Крупные компании – держатели контрактов с заводами-производителями ЛС.
- 2-3. Средние и малые компании – посредники между компаниями 1-го уровня и розничным звеном, то есть аптеками.

Из них на сегодняшний день подтвердили соответствие стандарту GDP только четыре: ТОО «Аманат», «Инкар», «Желдорфармация» и «Медсервис Плюс» [6]. Необходимо отметить, что в РК стандарты надлежащих практик утверждены, но при этом нормативно-правовыми актами не установлен срок, после которого участники фармацевтического рынка должны будут соответствовать правилам GCP, GLP и GDP. Требование о переходе на стандарт GMP с 1 января 2015 года содержится только в Отраслевой программе развития фармацевтической и медицинской промышленности. Но условия рынка, повышение требований партнеров к дистрибьюторам и растущая конкуренция заставляют его участников развиваться и самосовершенствоваться. Рано или поздно несоответствие GDP будет означать отсутствие конкурентоспособности, и те, кто не будет соответствовать требованиям партнеров, которые день ото дня становятся все жестче, потеряют контракты, не имея возможности обеспечить даже минимально необходимый уровень сервиса.

Внедрение GDP требует от компании выполнения серьезных условий и задач. И дело не только в финансовой стороне вопроса. Хотя при нынешнем уровне развития инфраструктуры (особенно небольших компаний) переход на новый стандарт потребует серьезных материальных затрат. Необходимо переоборудовать и модернизировать склады, внедрить IT-технологии, так как до сих пор в РК использование ручного труда составляет 95%. Большие усилия необходимо будет приложить на выстраивание системы качественного управления, а также повышение уровня исполнительской дисциплины и компетенции персонала. Одних теоретических знаний недостаточно, чтобы выстроить стройную эффективную систему качества на уже существующем предприятии. Необходимы специалисты самого высокого уровня, способные решать текущие вопросы и в то же время проектировать и внедрять новые методики и решения. Залогом успеха при переходе на GDP-формат является взаимодействие всех сотрудников компании. Не формальное следование новым правилам, а понимание цели и осознание долгосрочных перспектив развития позволит предприятию установить и поддерживать заданный уровень качества. Здесь важную роль играет профессионализм и стиль управления руководством, его умение доступно и корректно разъяснить персоналу преимущества и выгоды внедрения новых стандартов работы.

Основные этапы внедрения GDP можно условно разделить на 7 ключевых шагов:

- 1) Формирование убежденности собственников и/или высшего руководства.
- 2) Диагностический аудит.
- 3) Базовое обучение.
- 4) Составление плана внедрения GDP.
- 5) Реализация плана внедрения.
- 6) Самооценка.
- 7) Официальное признание соответствия.

По срокам внедрение GDP в среднем занимает 6-18 месяцев, в зависимости от вовлеченности руководителей компаний.

Стоит отметить роль уполномоченного лица, как контролера всех аспектов качества. Если какой-либо момент деятельности компании не согласуется с правилами GDP, его задача – передать информацию высшему руководству. Уполномоченные лица несут ответственность не только перед работодателем, но

и перед регуляторными органами. Они должны установить рабочие отношения с инспекторами и, насколько возможно, обеспечить их информацией во время инспектирования участков. К сожалению, у компании может возникнуть искушение возложить всю ответственность на одного человека. Конечно, персонификация ответственности является одним из ключевых моментов GMP/GDP, но следует признать, что деятельность уполномоченного лица зависит от многих коллег по работе [4]. Поэтому для его успешной работы рекомендуется, чтобы в компании была организована и функционировала система качества, охватывающая все аспекты GDP.

Правила стандарта GDP предусматривают проведение самоинспекций. Внутренние проверки позволяют осуществлять независимую оценку деятельности предприятия на текущий момент, выявить слабые стороны и возможные несоответствия, предупредить их влияние на качество. Как в этом, так и в остальных процессах, происходящих в компании, важнейшую роль играет документация. Четко сформулированные, не допускающие разночтений документы позволяют предупредить возможные ошибки.

Каждый дистрибьютор может создать свою систему документации GDP. Универсальных моделей, одинаково подходящих всем желающим, не бывает. Каждый раз нужно искать наиболее оптимальное решение, исходя из исходных данных. Лишь основываясь на собственном опыте, предпочтениях и целях, можно создать уникальную систему качества. В принципах GDP жестких требований немного: это, скорее, определенная философия, способ структурировать и дисциплинировать действия всех участников логистических процессов. [4]

Таким образом, уже сегодня, в свете нарастающей необходимости внедрения международных стандартов, можно с большой долей вероятности прогнозировать пути развития фармацевтической дистрибуции Казахстана. Становится понятно, что далеко не все участники рынка справятся с ужесточением требований со стороны партнеров и регуляторных органов. Введение GDP позволит приблизиться к западной модели рынка, когда существует лишь несколько крупных оптовых компаний, способных практически полностью обеспечить потребности аптечного сектора.

По данным исследований европейского рынка, проведенных IFR, во Франции один дистрибьютор с полным ассортиментом имеет 27 региональных складов, в Германии – 8, в Великобритании – 5. При этом дистрибьютор располагает складскими помещениями средней площадью 70 000 м<sup>2</sup>. Стоимость оборудованного складского комплекса площадью 10 000 м<sup>2</sup> составляет \$7-10 млн. [4]

Кроме того, результатом станет наличие гарантий сохранения качества лекарственных препаратов, отсутствие фальсификатов в цепи постав-

« вок. Компания-дистрибьютор получит конкурентные преимущества, а вместе с тем увеличится и её прибыль.

Но, конечно, самый важный результат – получение нашим конечным потребителем, пациентом, безопасного и эффективного лекарства. Не будем забывать, что все мы в большей или меньшей степени им и являемся.

### SUMMARY

Pharmaceutical distribution segment the market is the key to maintain the quality of medicines. State guarantees the safety and efficacy drugs may only purpose-

fully and system implementation of international quality standards.

### ТҮЙІН

Фармацевтикалық нарықтың дистрибьюторлық сегменті дәрілік заттардың сапасын сақтаудың шешуші негізі болып табылады. Дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен тиімділігінің мемлекеттік кепілдіктерін қамтамасыз етуге халықаралық сапа стандарттарын мақсатты бағытта және жүйелі түрде енгізу арқылы қол жеткізуге болады. ■

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Риск развития псевдомембранозного колита

Целью систематического обзора, проведенного учеными из Великобритании, была оценка частоты развития псевдомембранозного колита (ПМК) и его обострений у пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), а также оценка влияния сопутствующего приема антибиотиков или изменения антисекреторной терапии в виде назначения блокаторов H2-гистаминовых рецепторов. Для этой цели из базы данных MEDLINE и EMBASE были отобраны контролируемые наблюдательные исследования по оценке риска развития ПМК при назначении ИПП за период от создания базы до декабря 2011 г.

В обзор было включено 42 наблюдательных исследования, объединивших данные 313 000 пациентов. Суммарный анализ 39 исследований выявил статистически значимые взаимосвязи между применением ИПП и развитием ПМК, отношение рисков (ОР) 1,74 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–2,85,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, не принимавшими ИПП. Суммарный анализ 3 исследований показал значимый сопутствующий риск рецидивирующих ПМК на фоне приема ИПП (ОР 2,51, 95% ДИ 1,16–5,44,  $p < 0,005$ ). Анализ по подгруппам не оправдал ожиданий ввиду абсолютной ясности причины значительной статистической неоднородности. Скорректированное косвенное сравнение показало, что использование блокаторов H2-гистаминовых рецепторов в качестве альтернативной терапии связано с более низким риском ПМК по сравнению с ИПП (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,97). Совместное назначение ИПП и антибиотиков, напротив, сопровождалось увеличением риска ПМК (ОР 1,96, 95% ДИ 1,037–3,70) по сравнению с монотерапией ИПП. Для ИПП и антибиотиков индекс синергии Rothman составлял 1,36, а соотношенная пропорция риска при лекарственном взаимодействии – 0,19, что подтверждало повышение риска развития ПМК при комбинированной терапии в сравнении с назначением препаратов по отдельности.

Таким образом, несмотря на значительную статистическую и клиническую неоднородность, результаты проведенного мета-анализа показали возможную взаимосвязь между назначением ИПП и частотой развития первичного эпизода и рецидивов ПМК. Более того, риск развития данного осложнения возрастает при одновременном назначении ИПП и антибиотиков. В то же время применение блокаторов H2-гистаминовых рецепторов в этом отношении более безопасно.

[antibiotic.ru](http://antibiotic.ru)

### Этодолак: показания к применению

Этодолак – нестероидное противовоспалительное средство. Показаниями к применению этодолака являются:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, а именно псориатический, ревматоидный, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), остеоартроз;
- болевой синдром: миалгия, оссалгия, артралгия, головная и зубная боль, посттравматический болевой синдром, сопровождающийся воспалением, альгодисменорея.

Этодолак предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. На прогрессирование заболевания не влияет.



[grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)

Э.Д. АБДУКАХАРОВА,  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
кафедра базисной и клинической фармакологии,  
г. Бишкек, Кыргызстан

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ САМОЛЕЧЕНИЕ: РОЛЬ ИНФОРМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ СПЕЦИАЛИСТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В настоящее время предметом широких дискуссий в сфере здравоохранения стали вопросы нерационального использования лекарственных средств (ЛС) и тенденция роста случаев самолечения населения. Согласно данным ВОЗ, более 50% всех ЛС в разных странах мира назначают или реализуют ненадлежащим образом, и каждый второй пациент принимает их неправильно. Менее 50% стран на государственном уровне стимулируют рациональное использование ЛС [1].



**В** Кыргызстане, как и в других странах, широко распространено лекарственное самолечение среди населения (72%). За 2012 год из общего числа полученных карт-извещений о нежелательных побочных реакциях (НПР) выявлены серьезные последствия ненадлежащего использования ЛС пациентами в результате самостоятельного их применения. В 57% случаях отмечались НПР в виде аллергических реакций, в основном, на антибактериальные препараты [2].

Обозначенные проблемы приобретают особую остроту, так как бесконтрольное и нерациональное использование ЛС сопряжено с уменьшением терапевтического потенциала ЛС (в частности, это рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам), увеличением заболеваемости и смертности при злоупотреблении растущим количеством ЛС, избыточной тратой денежных средств и уменьшением доступности ЛС. Одной из приоритетных задач для устранения вышеизложенных проблем является способствование интенсивному развитию уровня информированности пациентов

и врачей о ЛС, где ключевая роль отводится специалисту фармацевтического профиля.

Концепция ВОЗ «Здоровье для всех в XXI веке», направленная на укрепление здоровья и профилактику заболеваний при повышении самостоятельности пациента, модифицирует систему «врач – фармацевт – пациент – лекарство» с приоритетом функций фармацевта [3].

Согласно ВОЗ и Панамериканской организации здравоохранения, одним из основных атрибутов деятельности фармацевта должно быть содействие пациентам по правильному выбору и надлежащему использованию лекарственных средств [4]. Таким образом, важнейшей функцией фармацевта первого стола является:

- Консультирование посетителей аптек о применении безрецептурных препаратов и контроль процесса самолечения.
- Информирование, инструктирование, предупреждение пациентов по приему лекарств, назначенных врачом.

- Пропаганда здорового образа жизни и профилактики заболеваний.

Следовательно, фармацевт, обладающий современной информацией о лекарственных препаратах, может предоставлять адекватную информацию населению о рациональном применении лекарств при ответственном самолечении.

Целью настоящего исследования явилось изучение мнений посетителей аптек о состоянии и качестве информационно-консультационной помощи, предоставляемой фармацевтом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен социологический опрос методом выборочного анонимного анкетирования посетителей аптечных учреждений. Согласно анализу литературных источников, данный метод является наиболее распространенным при исследовании мнений в сфере медицины и фармации [5]. Объектами исследования стали определенные путем случайной выборки розничные аптечные учреждения города Ош, расположенные в центре города, спальном районе, рядом с лечебно-профилактическими учреждениями, а также на окраине.

Таким образом, исследованием были охвачены все виды аптек по категориям и территориальному расположению, что позволило получить достаточно полную и объективную картину исследования. Опрос проводился с помощью специально разработанной анкеты, содержащей 28 вопросов, из них 2 – открытого типа, 8 – полузакрытого типа, 13 – закрытого типа и 5 вопросов, отражающих демографический портрет респондента. Всего в анкетировании приняли участие 214 посетителей аптек старше 18 лет. Полученные данные обрабатывались с применением специализированного пакета прикладных программ статистической обработки SPSS 16.0 для Windows XP.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным данным, 62,1% посетителей аптек составляют женщины, остальные 37,9% – мужчины. По возрастной категории контингент респондентов распределился следующим образом:

- 24,8% – от 18 до 27 лет;
- 27,6% – от 28 до 37 лет;
- 25,2% – от 38 до 47 лет;
- 18,2% – от 48 до 57 лет;
- 4,2% – старше 60 лет.

Среди пациентов высшее образование имели 45,3%, неоконченное высшее – 5,1%, среднее специальное – 32,7%; среднее – 16,8%. В социальном разрезе 66,9% опрошенных имеют рабочие специальности, на учащихся приходится 13,1%, пенсионеры составили 7,9% и 12,1% – безработные.

Установлено, что основной мотивацией выбора аптеки при необходимости приобретения фармацевтической продукции для большинства респондентов

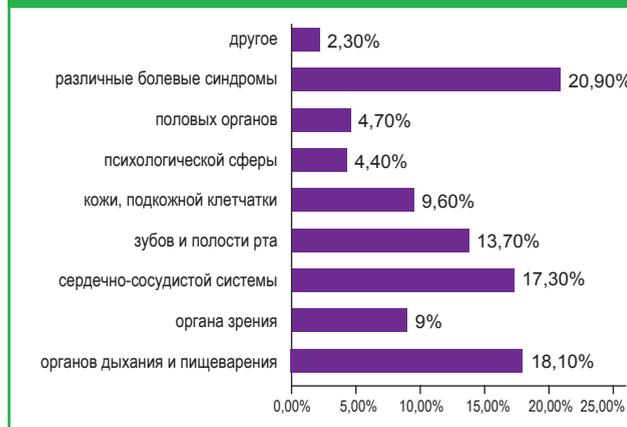
**Рисунок 1. Факторы, влияющие на выбор аптеки при необходимости приобретения фармацевтической продукции**



(26,1%) является сравнительно низкая цена на ЛС. Немаловажен тот факт, что для пациентов показатель профессиональной грамотности сотрудников стоит на втором месте (20,6%) при выборе аптечного учреждения (рис. 1).

Согласно зарубежным данным, один фармацевтический работник в среднем консультирует по симптомам и недомоганиям около 10 пациентов в день [6]. В ходе исследования выяснилось, что наиболее частой причиной обращения (более 3 раз в месяц) пациентов за помощью фармацевта являются различные болевые синдромы – 20,9% (рис. 2).

**Рисунок 2. Причины обращения пациентов к фармацевту (по частоте)**

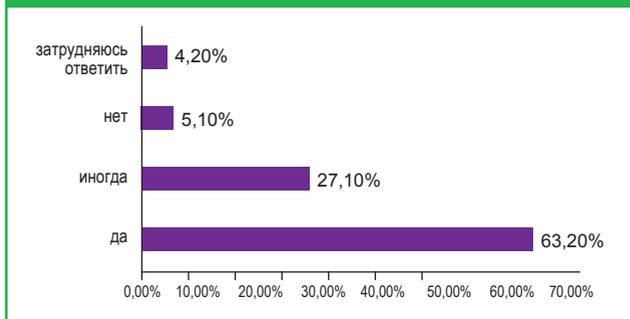


Обеспечение качественной фармакотерапии в значительной мере зависит от рационального выбора лекарственного средства из множества существующих альтернативных препаратов. По результатам нашего исследования оказалось, что 39,3% участников при выборе ЛС чаще всего пользуются рекомендациями фармацевта.

Наибольшая часть посетителей аптек (63,6%) осознает потребность в профессиональной помощи при приобретении лекарственных средств, считая

важным получение консультации от фармацевтического работника (рис. 3).

**Рисунок 3. Структура ответов на вопрос: важно ли для Вас получение консультации от фармацевта относительно фармацевтической продукции?**

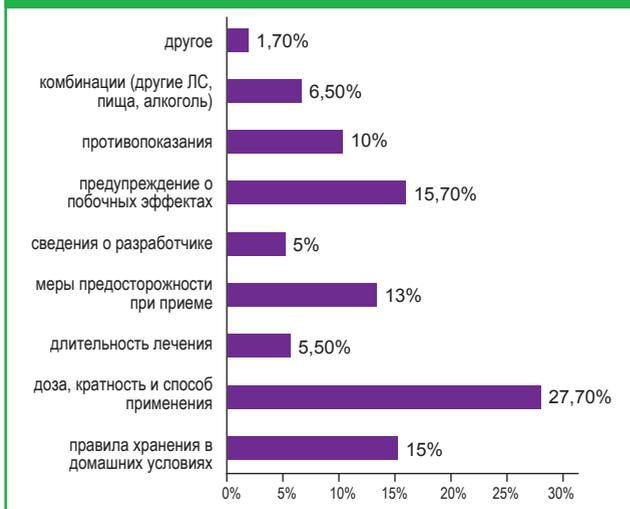


Полученные рекомендации от фармацевта всегда соблюдают 57,5% пациентов. В то же время 27,1% считают, что фармацевты могут ответить на интересующие их вопросы, связанные с лекарственными средствами, но консультации зачастую дают неохотно.

При приобретении ЛС без рецепта врача посетители аптек чаще всего (27,7% случаев) задают вопросы о дозе, кратности и способе применения ЛС. Реже их интересуют предупреждение о возможных побочных эффектах (15,7%), правила хранения в домашних условиях (15%), меры предосторожности при приеме (13%), противопоказания (10%), взаимодействие при комбинировании с другими ЛС, пищей, алкоголем, табакокурением (6,5%), длительность лечения (5,5%), сведения о разработчике (5%) (рис. 4).

В ходе опроса респондентам было предложено оценить показатели, характеризующие степень удовлетворенности или неудовлетворенности работой фармацевта.

**Рисунок 4. Структура ответов на вопрос: какую информацию относительно ЛС Вы бы хотели получить от фармацевта?**



Оценка проводилась по параметрам:

- 1) внешний вид;
- 2) внимательность;
- 3) демонстрация товара;
- 4) честность;
- 5) тактичность;
- 6) ответственность;
- 7) способность к грамотному и аргументированному общению;
- 8) сдержанность;
- 9) умение перевести медицинские понятия в общедоступные;
- 10) поведение вне контакта с посетителями.

Средняя оценка (по 10-балльной шкале) показателей составила 7,5 баллов. Выявлено, что информационно-консультационными услугами фармацевта абсолютно удовлетворены лишь 38,3% посетителей аптек.

В аптеке США или Австралии сделают прививку от гриппа, измерят давление и продадут средство, его повышающее или понижающее. Окажут первую помощь при травмировании. В Великобритании провизор может обследовать покупательницу и выписать ей средство экстренной контрацепции.

### ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой заинтересованности посетителей аптек в получении современной и достоверной информации относительно лекарственных средств от фармацевта. Однако в обеспечении консультационной помощи в рамках профессиональной компетенции фармацевта имеются значительные пробелы, требующие принятия образовательных, управленческих и других мер вмешательства на государственном уровне.

### ТҮЙІН

Мақалада тұрғын халықты өз бетінше емдеу үдерісіндегі фармацевттің рөлі қарастырылған. Дәріханалық мекемелердің келушілерінің және фармацевтикалық ақпараттық-кеңес қызмет көрсету жағдайы және сапасы туралы пікірлерін зерттеу нәтижелері қарастырылған.

### SUMMARY

The article considers the role of a pharmacist in the process of self-medication of population. Results of research of customers' opinions of pharmacists about condition and quality of pharmaceutical and consultation services. ■

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

УДК: 61:615:615.4:614.27

Р.Б. АЮПОВА, З.Б. САКИПОВА, К.К. КОЖАНОВА, С. УСЕНБЕКОВА,  
 Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,  
 г. Алматы

## МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ФИТОПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

На сегодняшний день в Республике Казахстан потребность населения в лекарственных средствах удовлетворяется полностью, однако доля ЛС отечественного производства в общем потреблении составляет лишь 15%. Сложившаяся ситуация не может не беспокоить как правительство РК, так и производителей, потому как лекарственные средства являются важной составляющей национальной безопасности любого государства.



**П**оэтому по разрешению данной ситуации принимаются определенные действия. Была принята Государственная программа развития фармацевтической и медицинской промышленности, где большая роль отводится готовым лекарственным формам, доля которых на рынке ЛС в настоящее время превышает 90% [1]. Кроме того, государством приняты другие отраслевые законодательные и нормативные акты для планомерного развития отрасли, что в конечном итоге привело к увеличению доли продукции отечественных производителей до 15% [2,3].

Для того, чтобы реализация программы приносила желаемые результаты, необходим научный подход: маркетинговые исследования рынка лекарственных средств и форм как внутренних, так и внешних конкурентов, изучение эффективности производства, качества и конкурентоспособности товаров.

Увеличение средней продолжительности жизни людей и рост населения повышают спрос на лекар-

ственные средства, в том числе на лечение и профилактику заболеваний стареющего населения. Следствием этого является постоянное наращивание выпуска лекарственных средств, в числе которых – лекарственные формы для местного применения.

Среди препаратов аппликационного воздействия рациональной лекарственной формой, в которой можно реализовать многофакторное воздействие на поврежденные ткани, являются мягкие лекарственные формы, представленные мазями, пастами, кремами, гелями, линиментами (рис. 1) [4].

Современная номенклатура лекарственных препаратов для наружного применения в Казахстан достаточно большая. Ее можно разделить на две группы:

- ЛС, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента синтетические лекарственные вещества;
- ЛС с действующими лекарственными веществами растительного происхождения.

Фитопрепараты для наружного применения на рынке представлены, в основном, мазями, масляными экстрактами, суппозиториями, каплями, гелями, пленками. Наиболее востребованы мази, которые составляют более 65% от общего числа предлагаемых лекарственных препаратов данной категории; суппозитории – 15%; растительные масляные экстракты – 12%; пасты, капли в общей совокупности составляют около 5%, гели, пластыри, пленки, карандаши – 3% [5].

На рисунке 1 представлена диаграмма удельного веса каждой лекарственной формы, содержащей фитоконпонент из общего количества лекарственных средств данной категории.



Лекарственные средства в виде мягких лекарственных форм импортируются из 100 стран, в том числе из Германии, Австрии, Португалии, Бельгии, Швейцарии, Польши, Венгрии, Словении, Италии, Эстонии, Литвы, Индии, Ирана. Из стран ближнего зарубежья лидируют производители из России, Беларуси, Украины.

Большое разнообразие лекарственных субстанций в составе мазей объясняет их применение при многих заболеваниях. Наиболее широко мази используются при лечении воспалительных заболеваний кожи (21%), ран и бактериальных инфекций кожи (18%), артритов, невралгий, радикулитов, заболеваний суставов различного генеза (17%), грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек (12%).

Наибольший ассортимент мягких лекарственных форм на рынок Казахстана поставляют следующие фармкомпании: «Нижфарм» (Россия), Schering,

Bayer, Schering-Ploug (Германия), Ranbaxy, Lupin, Microlabs, Glenmark, Agio (Индия), Польша, Борисовский ЗМП (Белоруссия), Борщаговский ХФЗ, ФФ «Дарница» (Украина), Schering (Италия), Таллиннский завод АО (Эстония), Gedeon Richter (Венгрия), Lek, KRKA (Словения). Остальные фирмы представлены одним либо 2-4 наименованиями. Номенклатурный анализ лекарственных средств показал, что 94% из всего количества зарегистрированных мягких лекарственных форм являются импортом из стран ближнего и дальнего зарубежья.

В Казахстане производство мягких лекарственных форм представлено, большей частью, препаратами, созданными по технологии времен СССР и сохранившими прежние названия. Это стрептоцидовая, цинковая, ихтиоловая, серная, метилурациловая, фурацилиновая мази, линимент бальзамический и т.д. Практически нет современных высокотехнологичных мягких лекарственных форм нового поколения.

Лидирующие позиции среди производителей занимают заводы Santo, «Ромат», ТОО «Шаншаров», «Рауан», АО «Фармация» (Караганда). Остальные компании представлены 1-2-мя наименованиями (табл. 1).

**Таблица 1. Отечественные производители мягких лекарственных форм на казахстанском рынке**

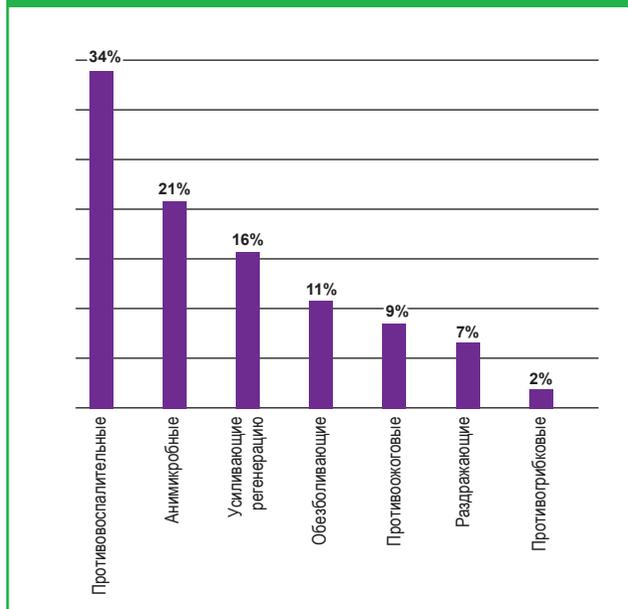
Компания	Количество наименований ЛС	Относительная величина, %
Santo	7	1,6
Ромат	5	1,13
ТОО «Шаншаров»	4	0,9
Рауан	3	0,67
АО «Фармация» (Караганда)	7	1,6

Из данных таблицы следует, что отечественные мягкие лекарственные формы составляют около 6% от общего числа наименований последних.

Анализом установлено, что особую группу составляют мази, содержащие биологически активные вещества из лекарственного растительного сырья, действующие вещества которых представлены различными фармакотерапевтическими группами, такими как противовоспалительные, антимикробные, усиливающие регенерацию, обезболивающие, противоожоговые, раздражающие и противогрибковые.

Установлено, что на рынке, в основном, представлены фитопрепараты противовоспалительного действия, их удельный вес составляет 34%. Далее – группа фитопрепаратов антимикробного действия, их удельный вес составляет 21%. Препараты, усиливающие регенерацию – 16%. Менее широко представлены группы фитопрепаратов обезболивающего действия – 11%, противоожогового – 9%, раздражающего – 7%. Совокупность гемостатических, капилляроукрепляющих, тонизирующих и противогрибковых фитопрепаратов составляют всего 2% [6]. На рисунке 2 представлены фитопрепараты по фармакологическому действию.

**Рисунок 2. Группы фитопрепаратов для наружного применения по фармакологическому действию**



Интересны исследования фитопрепаратов, представленных на рынке в зависимости от систематического положения вида растения. В результате анализа установлено, что наиболее широко представлены фитопрепараты из семейства бобовые, сложноцветные, миртовые: они составляют около 48%. Далее следуют семейства пасленовые, маковые и сосновые – 21%. Семейства злаковые, валериановые, ореховые – 31% [7].

Выпускаемые фармацевтической промышленностью фитосредства по содержанию делятся на три группы:

- 1) содержащие сумму биологически активных веществ;
- 2) содержащие очищенную сумму биологически активных веществ;
- 3) содержащие индивидуальные вещества.

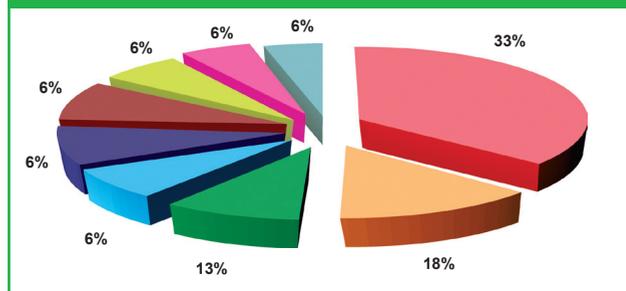
Установлено, что лидирующее место занимают эфиромасличные растения, их доля составляет 33%, затем идут алколоидсодержащие лекарственные растения, их доля составляет 18%. Третье место занимают флаваноидсодержащие лекарственные растения, их доля составляет 13%. В группу «Разное» входят все остальные лекарственные растения, содержащие кумарины, смолы, жирные масла и т.д. Их доля составляет около 6% каждого [8]. На рисунке 3 представлено содержание БАВ в лекарственных растениях.

### ВЫВОДЫ

В результате проведенного комплексного маркетингового исследования рынка фитопрепаратов для наружного применения можно сделать следующие выводы:

1. На фармацевтическом рынке удельный вес фитопрепаратов для наружного применения в гелеобраз-

**Рисунок 3. Диаграмма содержания БАВ в лекарственных растениях**



ном состоянии составляет всего лишь 3% от общего количества.

2. Удельный вес фитопрепаратов противогрибкового действия для наружного применения на рынке – около 2%.

3. Эфиромасличные растения занимают лидирующее место среди БАВ из лекарственного растительного сырья, используемых в фитотерапии при различных заболеваниях.

Таким образом, разработка гелей с биологически активными веществами из эфиромаслических растений, обладающих противогрибковым действием, является актуальной для фармацевтической промышленности нашей республики.

### ТҮЙІН

Сыртқа қолдануға арналған фитопрепараттарды Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығында екі үлкен топқа бөлуге болады. Олар синтетикалық және өсімдік текті дәрілік заттар.

Нарығымызда сыртқа қолдануға арналған фитопрепараттар негізінен жақпамайлар, өсімдік майларының сығындылары, суппозиторийлер, тамшылар, гельдер, үлбірлер ұсынылған. Бүгінгі таңда аталған санаттағы жалпы көрсетілген дәрілік заттардың 65%-ын жақпамайлар құрайды. Олар жоғарғы сұранысқа ие. Ал, суппозиторийлер – 15%; өсімдік майларының сығындысы – 12%; пасталар мен тамшылар – 5%; гельдер, буласырлар, үлбірлер, қарындаштар – 3% пайызды құрайды.

### SUMMURE

The modern pharmaceutical market of medicines for external use in the Republic of Kazakhstan extensive. All medicines for external use, available on the market can be divided into two large groups: synthetic and herbal remedies.

Phytopreparations for external application in the market are mainly ointments, oils, suppositories, solutions, drops and films. The most widely represented by the medicinal form among them are the ointment, which account for about 65%; further suppositories – make up 15%; vegetable oil is about 12%, followed solutions, pastes, drops; they account for about 5% and gels, patches, films, pencils are about 3%. ■

В. К. ЯКОВЕНКО,

к.ф.н., доцент кафедры промышленной фармации и экономики Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ВХОДНОГО КОНТРОЛЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ФАРМПРЕДПРИЯТИИ

На протяжении последнего десятилетия мировой рынок диетических добавок и лекарственных средств на растительной основе характеризуется высокими темпами роста. По оценкам экспертов ВОЗ, в ближайшие десять лет доля препаратов, изготавливаемых из лекарственного растительного сырья, достигнет шестидесяти процентов в общих объемах потребления фармацевтических средств. Одним из факторов, влияющих на рост доверия потребителей растительных лекарственных препаратов и диетических добавок, является внедрение стандартов надлежащей производственной практики [7].



**Р**егламентация процессов производства растительных препаратов существенно отличается в зависимости от предусмотренного назначения продукта, который может предлагаться как лекарственное средство, продукт питания и средство медицинского или косметического назначения. В Европейском союзе руководство по формированию модуля качества регистрационного досье растительных лекарственных препаратов (HMPCs) разрешает использовать растительное сырье, произведенное с соблюдением положения EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) [5]. Наличие у производителя сертификата GACP гарантирует соблюдение технологии в процессе выращивания и переработки сырья, предоставление достовер-

ной информации об использованных пестицидах, фунгицидах. Отсутствие в Украине аграрных предприятий, прошедших сертификацию на соответствие Good Agricultural and Collection Practice (GACP), использование значительного количества дикорастущего лекарственного растительного сырья требует от фармацевтических компаний проведения входного контроля с проверкой всех показателей спецификации, в том числе и радиологического контроля. Контроль качества исходного сырья и материалов является частью общей системы обеспечения качества как по стандартам ISO, так и по правилам Надлежащей производственной практики (GMP) [2, 3].

Потребность в лекарственном сырье огромна, и с каждым годом она возрастает. Так, для лечения сер-

« дечно-сосудистых заболеваний 77% препаратов изготавливаются из растительного сырья, для лечения болезней желудочно-кишечного тракта и печени – 74%, для лечения заболеваний нервной системы – около 30%.

*Целью нашей работы* было проведение анализа регистрирующей документации входного контроля лекарственного растительного сырья (ЛРС), определение типичных несоответствий или отклонений в качестве растительного сырья, оценка возможности использования нестандартного сырья с использованием методов управления рисками.

Исследования проводились на базе украинской фармацевтической компании, которая занимается производством оригинальных лекарственных препаратов с 1994 года. Все препараты компании имеют в своем составе исключительно природные (растительного и животного происхождения) компоненты, в качестве лекарственных средств зарегистрированы 11 наименований в виде мазей, сборов и настоек. В составе лекарственных препаратов используется более 50 видов субстанций растительного происхождения в виде фрагментированного или измельченного лекарственного растительного сырья, настоек и экстрактов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В некоторых монографиях Европейской фармакопеи и Государственной фармакопеи Украины стандартизация ЛРС проводится по нескольким группам БАВ. Так, в цветках ромашки количественно определяют не только содержание эфирного масла, но и суммы флавоноидов; в траве тысячелистника нормируется содержание эфирного масла и общих полифенолов [1, 6].

Использование одного вида растительного сырья в нескольких лекарственных препаратах, отличающихся и лекарственной формой, и фармакологическим действием, требует от производителя дополнительно вводить в спецификации проведение идентификации и количественного анализа нескольких групп веществ. Одним из примеров такого подхода являются цветки ноготков, которые входят в состав 5 лекарственных препаратов, выпускаемых фармацевтической компанией: настоек, сборов, а также в виде липофильного экстракта цветков ноготков в составе мази. Согласно ГФ СССР (XI изд.) в цветках ноготков определяется содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70-процентным спиртом (не менее 35%); Европейская фармакопея и ГФ Украины нормирует количественное содержание суммы флавоноидов (не менее 0,4%). Оценка качества цветков ноготков по флавоноидам может служить объективным показателем при производстве сборов и настоек, которые также стандартизируются по количественному содержанию флавоноидов. Для получения липофильного экстракта является важным содержание в сырье каротиноидов, однако их содержание не нормируется фармакопеями. Данный показатель был до-

полнительно включен в спецификацию предприятия «Цветки ноготков» и определяется при проведении входного контроля. Как свидетельствуют результаты анализов, 100% партий сырья, полученного в 2010-2012 годах, соответствуют требованиям спецификации по содержанию суммы флавоноидов. Содержание суммы каротиноидов колебалось от 23,2 мг/% до 98,7 мг/% и в 50% случаев не отвечало требованиям спецификации. Таким образом, включение дополнительного количественного показателя позволило дифференцированно использовать сырье для производства нескольких лекарственных препаратов.

При производстве и контроле качества лекарственных средств из лекарственного растительного сырья часто используются процедуры и технические приемы, которые в значительной степени отличаются от применяемых при производстве и анализе обычных фармацевтических продуктов.

Входной контроль лекарственного растительного сырья выполняется сотрудниками отдела контроля согласно стандартных рабочих методик: «Отбор проб лекарственного растительного сырья», «Определение числовых показателей в растительном сырье и сборах из растительного сырья», «Микроскопический анализ растительного сырья и сборов из растительного сырья», «Определение степени зараженности растительного сырья амбарными вредителями», «Определение внешних признаков растительного сырья», «Определения содержания радионуклидов в растительном сырье и сборах из растительного сырья».

Одним из вопросов, возникающим при приемке лекарственного растительного сырья, является отбор проб и обеспечение репрезентативности выборки и образца, отобранного для анализа. Как показывает практика, зачастую партия лекарственного растительного сырья, имеющая один общий сертификат качества, является неоднородной, что выявляется при первичном осмотре или в процессе отбора проб. Разработанная стандартная рабочая методика «Отбор проб лекарственного растительного сырья» предусматривает разделение партии ЛРС на однородные части, после чего заключение о качестве каждой из них принимается индивидуально.

Нами были изучены результаты фармакогностического анализа более 40 видов ЛРС, поступившего на предприятие в 2009-2011 годах, и определены наиболее часто встречающиеся несоответствия для групп сырья и отдельных его видов. Данные исследований представлены в таблице.

**Таблица. Оценка результатов входного контроля лекарственного растительного сырья**

Вид растительного сырья	Общее количество поставок/ Количество партий нестандартного сырья	Абсолютное число несоответствий показателям спецификации	Вид и количество одноименных несоответствий показателям спецификации
1	2	3	4
Корневища аира	17/3	3	–
Корни алтея	21/7	7	зола общая – 4
Корневища с корнями валерианы	6/2	2	содержание эфирного масла – 2
Цветки бузины черной	24/7	9	потеря в массе при высушивании – 3 другие части растения – 4
Корневища и корни девясила	9/4	4	органические примеси – 2
Трава донника лекарственного	8/4	4	содержание стеблей толще 3 мм – 3
Трава зверобоя	6/2	2	содержание стеблей – 2
Цветки ноготков	8/4	17	корзинки без цветков – 6 побуревших корзинок – 3 содержание каротиноидов – 4 потеря в массе при высушивании – 2
Листья крапивы	19/7	11	содержание стеблей – 6 почерневшие листья – 2
Столбики с рыльцами кукурузы	24/13	14	почерневших частей – 10 потеря в массе при высушивании – 4
Цветки липы	17/7	9	осыпь цветков – 5 соцветий с плодами – 2 других частей растения – 2
Листья мяты	18/10	20	остатки стеблей – 8 почерневшие листья – 2 потеря в массе при высушивании – 3 содержание эфирного масла – 6
Корни одуванчика	18/6	7	плохо очищенных от корневых шеек и листьев – 3
Трава пастушьей сумки	21/8	8	органическая примесь – 4
Листья подорожника	20/16	24	потеря в массе при высушивании – 5 побуревшие листья – 9 цветочных стрелок – 3 количественное содержание полисахаридов – 3
Трава полыни горькой	6/3	4	стеблей диаметром более 4мм – 2
Цветки ромашки	19/5	5	содержание эфирного масла – 2 влажность – 2
Почки сосны	4/1	3	–
Трава горца птичьего	11/4	6	органические примеси – 4; побуревшие части – 2
Створки фасоли обыкновенной	17/3	3	других частей растения – 2
Листья толокнянки	15/8	8	почерневших листьев – 8
Трава тысячелистника	11/6	7	содержание эфирного масла – 2 содержание полифенолов – 3
Трава хвоща полевого	31/12	12	потеря в массе при высушивании – 2 посторонние примеси – 10
Трава чабреца	23/15	22	посторонние примеси – 10 содержание эфирного масла – 5 стебли толще 0,5 мм – 4
Трава череды	13/6	6	стебли отдельно – 4
Листья шалфея	23/10	15	других частей растения – 8 органические примеси – 2 содержание эфирного масла – 2
Плоды шиповника	25/17	26	почерневших плодов – 14 зола общая – 8 других частей растения – 3

Как видно из таблицы, некоторые виды несоответствий являются характерными для отдельных типов сырья, то есть листьев, цветков, травы. Так, для травы череды, чабреца, полыни, зверобоя и донника, в которых нормируется содержание стеблей и их тол-

щина, наблюдается стабильное превышение этих показателей спецификации. Также типичным несоответствием для сырья в виде листьев можно назвать наличие примеси других частей растения (стеблей, цветочных стрелок и т.п.), наиболее часто это наблюда-

« ется при анализе листьев мяты, шалфея, крапивы. Общим несоответствием при товароведческом анализе цветков можно назвать превышение содержания осыпи цветков и примесей других частей растения. Как свидетельствуют результаты входного контроля, потеря в массе при высушивании и общая зола наиболее часто выходят за пределы спецификации или находятся в пограничной зоне для корней, корневищ и других подземных органов растений. Также были определены показатели качества, у которых чаще всего встречаются отклонения от спецификации, каждого наименования растительного сырья. Отклонение от требований спецификации требует разработки стандартной процедуры, позволяющей проводить оценку результатов входного контроля ЛРС и принятия решения о его использовании.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прием и использование сырья, имеющего отклонения от спецификации, это определенные риски для качества. В соответствии с нормативным документом «Управление рисками для качества» (Quality Risk Management (ICH Q9) [4], для оценки возможных рисков, связанных с изменчивостью исходного сырья, нами были применены несколько методов. Это предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA), анализ опасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis – HAZOP), анализ режимов и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA). С использованием данных методов проведено ранжирование отклонений по степени критичности, то есть степени воздействия на процесс и конечный продукт.

К критическим показателям лекарственного растительного сырья относятся: зараженность амбарными вредителями II и III степеней, идентификация и количественное содержание биологически активных веществ, уровень содержания радионуклидов, наличие примеси ядовитых растений, плесень, гниль, устойчивый посторонний запах. При несоответствии критических показателей нормативным требованиям партия ЛРС бракуется и подлежит возврату поставщику. Растительное сырье, не соответствующее требованиям радиационной безопасности (уровень содержания радионуклидов цезия (137) и стронция (90) превышает допустимые пределы), изымается из обращения и подлежит утилизации.

К некритическим показателям ЛРС отнесены те, которые могут быть улучшены после дополнительных процедур (высушивание, измельчение, отсеивание и др.), что позволяет в результате получить стандартное сырье. К некритическим показателям ЛРС отнесены: потеря в массе при высушивании, содержание примесей (другие части растения, минеральные и органические примеси), отклонения от нормируемых параметров измельченности.

### ВЫВОДЫ

Проведенный анализ выявил отклонения от спецификаций, характерные для отдельных видов и групп лекарственного растительного сырья. С использованием методов оценки и управления рисками для качества были определены критические и некритические показатели сырья, а также возможность использования в технологическом процессе ЛРС, имеющего отклонения от спецификации. Разработана стандартная рабочая методика «Оценка результатов входного контроля ЛРС».

### ТҮЙІН

Өсімдіктің бастапқы шикізаты сипаттамасының ақпараттандырылуын жоғарылату мүмкіндігі кіріс бақылауын қосымша көрсеткіштер енгізу арқылы зерттелді. Тіркеу құжаттамасының талдауына негізделе отырып, дәрілік өсімдік шикізатының жекелеген түрлерінің сапа көрсеткіштеріне сипаттас ауытқулар анықталды. Сапаға төнетін қауіптерді басқару әдістерін пайдалана отырып, болуы мүмкін ауытқуларға бағыну және жіктеу жүргізілді.

### SUMMARY

A possibility of informativity increase of the incoming control has been studied by entering the additional indexes in a specification for herbal raw material. On the basis of the logged data analysis the distinguishing derivations of the qualitative indexes of certain types of medicinal herbal raw have been defined. An estimation and classification of possible derivations have been conducted with the use of methods of risks management for quality. ■

*Список использованной литературы можно запросить в редакции.*

УДК 615.32/42.072

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Пропафенон+дигоксин

При сочетанном применении пропафенона и дигоксина повышается экспозиция (AUC) дигоксина в равновесном состоянии (на 60-270%) и снижается клиренс дигоксина (на 31-67%). Рекомендуется мониторинг плазменного уровня сердечного гликозида дигоксина у пациентов, получающих антиаритмическое средство пропафенон, и корректировка дозы дигоксина – при необходимости.



pharmakonalph.com