

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2019

2



НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.



Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

Оформить подписку на журнал можно в любом отделении связи АО Казпочта», территориальных филиалах РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, редакции (территориальный филиал НЦЭС в г. Алматы), отделениях ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство Евразия Пресс» (в том числе на территории РФ).

Подписной индекс издания: **75888.**

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам: **+7 (727) 272 03 73, +7 (747) 373 16 17.**

Факс: **+7 (727) 273 68 80.**

Электронный ресурс: www.pharmkaz.kz; <mailto:pharmkaz@dari.kz>, pharmkaz@mail.ru

ПОДПИСКА НА 2019 ГОД

Регион: **город**

1 месяц – 768,30

3 месяца – 2 304,90

6 месяцев – 4 609,80

12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**

1 месяц – 772,60

3 месяца – 2 317,80

6 месяцев – 4 635,60

12 месяцев – 9 271,20

ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.



**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники**

№2 (211) февраль • Издаётся с 2001 г.

**Издатель: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК**

WWW.DARI.KZ

Редакционный совет

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)
Виталис Бриедис (Литва)
А.И. Гризодуб (Украина)
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)
В.Л. Дорофеев (Россия)
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)
Милан Земличка (Чешская Республика)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Е.В. Матвеева (Украина)
Б.К. Махатов (Казахстан)
И.А. Наркевич (Россия)
Т.М. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Беларусь)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

Редакционная коллегия

Н.И. Гунько
У.М. Датхаев
П.Н. Дерябин
И.Р. Кулмагамбетов
Р.С. Кузденбаева
М.И. Дурманова
В.Н. Локшин
П.Т. Надыров
А.У. Тулегенова
Ж.А. Сатыбалдиева

**Заместитель
главного редактора**
Ф.Э. Сулеева

Дизайн и верстка
А.Б. Рахметова



Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы.
пр. Абылай хана, 63, оф. 215
тел.: +7 (727) 273 03 73
факс: +7 (727) 273 55 00
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
www.pharmkaz.kz

Отпечатано в типографии

ОО «Казахское общество слепых».
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259.
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82
Дата издания: 25.03.2019 г.
Тираж: 600 экз. Заказ №17
Периодичность: 1 раз в месяц.

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.

Подписка и распространение журнала:
тел. +7 (727) 273 03 73

Подписной индекс: 75888

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки elibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых Интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	8
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
<i>КУЛАНЧИЕВА Ж.А.</i> Клинико-патогенетический полиморфизм и дифференцированная диагностика (АТФ) антифосфолипидного синдрома.....	12
<i>ТОМАРОВСКАЯ Л.Ю., БАЮРКА С.В., КАРПУШИНА С.В.</i> Разработка биоаналитической методики определения атомоксетина методом ВЭЖХ.....	17
<i>КАЛИЕВА Ш.С., ЮХНЕВИЧ Е.А., КОРНИЕНКО Ю.Ю., АМЕНОВА О.А., КАЛИЕВА Д.К.</i> Эффективность применения короткого курса антибиотикотерапии при различных инфекционных заболеваниях.....	21
<i>ИБРАГИМОВА С.И., ТУЛЕПБЕРГЕНОВА Б.А.</i> Патолофизиологические механизмы гипергликемии при предиабете.....	29
АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ	
<i>КАНТУРЕЕВА Г.Т.</i> Артериальная гипертензия у детей и подростков: особенности применения антигипертензивных средств.....	32
<i>ЖАКСЫБЕРГЕНОВ А.М., ХАСАНОВА Д.М., ТАУБАЕВА Б.Б.</i> Санитарно-эпидемиологическая оценка мероприятий по сбору и хранению просроченных лекарственных средств среди населения.....	35
<i>ӘБІЖАНОВА Б.Б., УСТЕНОВА Г.О., АМИРХАНОВА А.Ш.</i> Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығындағы стероидты емес қабынуға қарсы препараттарына талдау жасау.....	39
НАУКА И ИННОВАЦИИ	
<i>АКАНОВА А.А., КАРИБАЕВА Д.О., КУРМАНОВА Г.М.</i> Стресс как модулятор механизмов памяти.....	43

РАЗРАБОТКА БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АТОМОКСЕТИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ

В отличие от психостимуляторов, традиционно назначаемых при СДВГ, атомоксетин не является наркотическим средством и не обладает присутствием им потенциалом злоупотребления. В клинических испытаниях было показано, что атомоксетин способен обеспечивать устойчивый круглосуточный контроль симптомов СДВГ как у взрослых, так и у детей.



АННОТАЦИЯ

Разработаны методики определения атомоксетина в крови и моче методом ВЭЖХ с мультиволновым спектрофотометрическим детектированием при длине волны 270 нм. Изолирование препарата из биологических жидкостей проводили экстракцией хлороформом при pH 11-12 в присутствии сульфата аммония в качестве высаливателя. Пробоподготовка дополнительно включала экстракционную и ТСХ-очистку. Форменные элементы крови осаждали трихлоруксусной кислотой. Степень изолирования атомоксетина из модельных проб биологических жидкостей, содержащих от 50 до 200 мкг атомоксетина, составила для крови $32,7 \pm 2,7\%$ препарата, для мочи – $68,2 \pm 3,2\%$ указанного антидепрессанта.

Ключевые слова: атомоксетин, биологические жидкости, экстракция, ВЭЖХ.

Атомоксетин ((3R)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенилпропана-1-амин гидрохлорид) является первым препаратом, не относящимся к группе психости-

муляторов, который был одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и взрослых [1]. В отличие от традиционных психостимуляторов, атомоксетину не присущ потенциал к развитию злоупотребления. Атомоксетин может вызывать широкий спектр побочных эффектов [2,3], в частности, появление суицидальных мыслей является наиболее серьезным осложнением. [4]

АКТУАЛЬНОСТЬ

Зарегистрированы случаи хронических отравлений, а также острых и летальных передозировок атомоксетином [4,5,6]. По данным литературы, посмертные концентрации атомоксетина в биологических жидкостях организма составляли: артериальной крови – от 0,1 до 8,3 мг/л, крови бедренной артерии – от 0,33 до 5,4 мг/л, мочи – 0,1 мг/л. [5,6]

Для атомоксетина разработаны биоаналитические методики определения в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофо-

тометрическим детектированием в УФ-области спектра (ВЭЖХ-УФД) [7,8] и масс-спектрометрическим детектированием [9]. Последний метод анализа не всегда доступен и требует дорогостоящего оборудования. При определении атомоксетина в плазме крови методом ВЭЖХ-УФД, проведенном для фармакокинетических исследований, лекарственное вещество детектировали при длине волны 210 нм [7,8]. Детектирование вблизи коротковолновой границы УФ-спектра может снизить селективность метода в отношении соэкстрактивных компонентов биологической матрицы при анализе объектов, поступающих на судебно-токсикологическое исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методики определения атомоксетина в крови и моче методом ВЭЖХ с мультиволновым УФД для целей судебной токсикологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали модельные пробы крови и мочи, которые содержали исследуемый антидепрессант. Для этого к 20 мл мочи человека и 10 мл донорской крови прибавляли по 1 мл водного раствора атомоксетина гидрохлорида, содержащего 50, 100 и 200 мкг атомоксетина-основания. Смесь оставляли на 24 часа. Параллельно ставились «холостые» опыты.

Методика изолирования атомоксетина из крови. К модельной пробе крови прибавляли 10 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты, перемешивали. Смесь центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 3000 об/мин. Центрифугат сливали и экстрагировали биологические примеси 14 мл диэтилового эфира (дважды, по 7 мл). Фазу органического растворителя отбрасывали, водную фазу подщелачивали 20% раствором гидроксида натрия до pH 11-12, насыщали ее сульфатом аммония, затем дважды экстрагировали атомоксетином хлороформом по 5 мл каждый раз. Полученные экстракты фильтровали через бумажный фильтр с 0,5 г безводного сульфата натрия, упаривали до минимального объема (0,05 мл) и наносили полосой на линию старта хроматографической пластины для проведения ТСХ-очистки.

Методика изолирования атомоксетина из мочи. Модельные пробы мочи подкисляли до pH 1-2 с помощью 0,1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали биологические примеси 20 мл диэтилового эфира (дважды, по 10 мл). Фазу органического растворителя отбрасывали, водную фазу подщелачивали 20% раствором гидроксида натрия до pH 11-12, насыщали водный раствор сульфатом аммония, дважды экстрагировали атомоксетином хлороформом по 10 мл каждый раз. Далее поступали так, как при изолировании препарата из крови.

Для очистки экстрактов методом ТСХ использовали две подвижные фазы последовательно: хлороформ и этилацетат – метанол – 25% раствор аммо-

ния гидроксида (85:10:5). Хроматографирование проводили в присутствии стандартного раствора препарата. С непроявленной полосы хроматограммы атомоксетин ($R_f=0,74$ на пластинах Sorbfil) элюировали 4 мл метанола. Полученный элюат упаривали досуха, сухой остаток растворяли в 1 мл метанола.

Идентификацию и количественное определение атомоксетина в элюатах проводили методом ВЭЖХ с мультиволновым УФД. Использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО «Эконова», Россия).

Условия хроматографирования:

- колонка размером 2x75 мм с обращенной фазой C18 (ProntoSIL-120-5-C18 AQ);
- элюент 0,2 М перхлорат лития+0,005 М перхлорная кислота – ацетонитрил (1:1), изократический режим элюирования;
- скорость подачи подвижной фазы – 100 мкл/мин;
- температура термостата колонки – 40° С;
- объем вводимой пробы – 5 мкл.

Детектирование проводили при 7-ми длинах волн: 210, 220, 230, 250, 260, 270, 280 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентифицировали атомоксетин в экстрактах по времени удерживания (t_R) и спектральным характеристикам ($R=S_\lambda/S_{210}$). Значения t_R и R атомоксетина, выделенного из биологических жидкостей, совпадали с соответствующими параметрами препарата в стандартном растворе (рисунок): $t_R=4,4\pm 0,1$ мин ($n=3$, RSD=1,34 %). Значения R приведены в таблице 1.

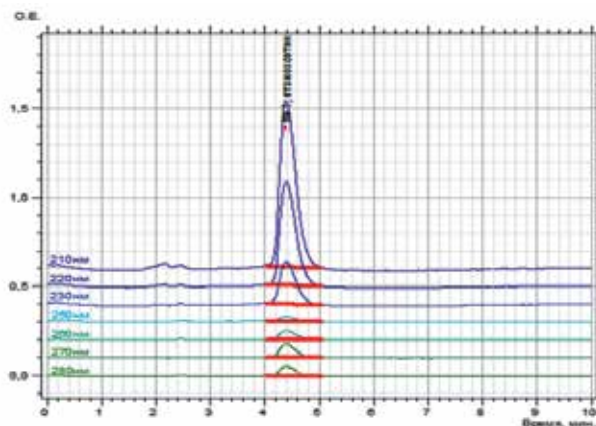


Рисунок – Хроматограмма стандартного раствора атомоксетина (100 мкг/мл)

Количественное определение проводили при $\lambda=270$ нм соответствующей области максимального специфического светопоглощения атомоксетина в метаноле. Концентрацию препарата в экстрактах рассчитывали по уравнению градуировочного графика, представляющего зависимость площади хроматографического пика (y) от концентрации (x , мкг/мл): $y=(5,24\cdot 10^{-5}\pm 4\cdot 10^{-7})\cdot x$ ($r=0,999$; $S^2=1,0\cdot 10^{-7}$). Методика количественного определения линейна в преде-

лах 10-1000 мкг/мл, значения LOD (S/N=3) и LOQ (S/N=10) составили 3 мкг/мл и 10 мкг/мл соответственно.

На основании полученных нами экспериментальных данных о степени экстракции препарата из водных растворов в зависимости от природы органического растворителя, pH водной фазы и присутствия выселевателя методики изолирования атомоксетина из биологических жидкостей были оптимизированы.

Экстракция атомоксетина рядом наиболее часто используемых для целей пробоподготовки органических растворителей (хлороформ, тетрахлорметан, ме-

тиленхлорид, гексан, диэтиловый эфир, этилацетат и другие) оказалась малоэффективной. Максимальное значение степени экстракции было получено для хлороформа при pH 12 при насыщении водной фазы сульфатом аммония (88,9%). В минимальных количествах (0,2%) атомоксетин экстрагировался диэтиловым эфиром при pH 1-2, что позволило использовать данный растворитель для экстракционной очистки.

Таким образом, с помощью разработанной методики пробоподготовки из крови было выделено $32,7 \pm 2,7\%$ (RSD=13,2%) атомоксетина, из мочи – $68,2 \pm 3,2\%$ (RSD=7,5%) препарата (таблицы 2,3).

Таблица 1 – Спектральные отношения ($R=S_A/S_{210}$) для атомоксетина

λ , нм	220	230	250	260	270	280
$R=S_A/S_{210}$	0,619	0,253	0,027	0,058	0,124	0,098
RSD, %	0,82	0,91	3,28	2,94	2,10	2,14
$\Delta\bar{X}$ (P=95 %, N=2)	0,008	0,004	0,001	0,003	0,004	0,004

Таблица 2 – Результаты количественного определения атомоксетина, выделенного из крови, методом ВЭЖХ

Прибавлено атомоксетина к 10 мл крови, мкг	Выделено атомоксетина, %		Метрологические характеристики
	\bar{X} (n=3)	RSD, %	
50	30,0	13,2	$\bar{X}=32,7$ $S=4,316$ $RSD=13,2\%$ $S_{\bar{x}}=1,433$ $\Delta\bar{X}=2,7$ $\varepsilon=8,2\%$
100	31,2	10,1	
200	37,1	6,4	

Таблица 3 – Результаты количественного определения атомоксетина, выделенного из мочи, методом ВЭЖХ

Прибавлено атомоксетина к 20 мл мочи, мкг	Выделено атомоксетина, %		Метрологические характеристики
	\bar{X} (n=3)	RSD, %	
50	67,6	10,5	$\bar{X}=68,2$ $S=5,144$ $RSD=7,5\%$ $S_{\bar{x}}=1,714$ $\Delta\bar{X}=2,7$ $\varepsilon=4,7\%$
100	66,4	7,3	
200	68,9	6,3	

ВЫВОДЫ

Разработаны методики определения атомоксетина в биологических жидкостях методом ВЭЖХ с мультимолновым УФД после пробоподготовки на основе жидкостно-жидкостной экстракции, позволяющие выделить из плазмы крови $32,7 \pm 2,7\%$ препарата, из мочи – $68,2 \pm 3,2\%$ указанного антидепрессанта.

SUMMARY

TOMAROVSKA L.YU.¹, BAIURKA S.V.¹,
KARPUSHYNA S.A.¹,

¹National University of Pharmacy, Kharkov c., Ukraine

DEVELOPMENT OF A BIOANALYTIC METHOD FOR DETERMINATION OF ATOMOXETINE USING HPLC

The methods for determination of atomoxetine in blood and urine using HPLC with multiwave spectrophotometric detection at a wavelength of 270 nm have been developed. The drug was extracted from the biological fluids with chloroform at pH of 11-12 in the presence of ammonium sulphate as a salting-out agent. Sample preparation additionally included back-extraction step and puri-

fication using TLC. Blood cells were precipitated with trichloroacetic acid. Recovery of the methods of isolation of atomoxetine from the model samples of the biological fluids containing from 50 to 200 µg of atomoxetine was

32.7±2.7% of the drug for blood, 68.2±3.2% of the antidepressant being studied for urine.

Keywords: atomoxetine, biological fluids, extraction, HPLC, bioanalytic method.

Литература:

1. Childress A.C. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. – Ther. Clin. Risk Manag. – 2015. – Vol. 12. – P. 27-39.
2. Reed V.A. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. – CNS Drugs. – 2016. – Vol. 30, Issue 7. – P. 603-628.
3. Baselt C.R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man: 9th ed. – Seal Beach, California: Biomedical Publications, 2011, 1900 p.
4. Paxton G.A., Cranswick N.E. Acute suicidality after commencing atomoxetine. – J. Paediatr. Child Health. – 2008. – Vol. 44, Issue 10. – P. 596-598.
5. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / Ed. by A.C. Moffat, M.D. Osselton, B.Widdop. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011, 2736 p.
6. Garside, D. Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses – three case reports. / D. Garside, J.D. Ropero-Miller, E.C. Riemer. – J. Forensic Sci. – 2006. – Vol. 51 (1). – P. 179-182.
7. Determination of atomoxetine in human plasma by a high performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection using liquid-liquid extraction. / W. Guo, W. Li, G. Guo, J. Zhang, B. Zhou, Y. Zhai, C.Wang. – J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2007. – Vol. 854, Issue 1-2. – P. 128-134.
8. Shang D.W., Guo W., Zhou F.C., Wang X.P., Li A.N., Zhang L., Li W.B., Lu W., Wang C.Y. Relative bioequivalence evaluation of two oral atomoxetine hydrochloride capsules: a single dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting conditions. – Drug Res. (Stuttg.). – 2013. – V. 63 (11). – P. 564-567.
9. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the analysis of atomoxetine in human plasma and in vitro cellular. / Appel D.I., Brinda B., Markowitz J.S., Newcorn J.H., Zhu H.J. – Biomed. Chromatogr. – 2012. – Vol. 26, Issue 11. – P. 1364-1370.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Почему антибиотики теряют эффективность?

Люди приобретают в магазинах товары с антибиотиками в надежде избавиться от вездесущих микробов. Однако, согласно результатам нового исследования, проведенного в Вашингтонском университете в Сент-Луисе, США, многие химические соединения не только не убивают микробов, но и делают их более устойчивыми к антибиотикотерапии.

Исследование, результаты которого опубликованы в *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, показывает, что использование триклозана может непреднамеренно обуславливать развитие резистентности бактерий даже к смертельным концентрациям антибиотиков, включая те препараты, которые обычно используют для лечения инфекции мочевыводящих путей.

Триклозан является активным ингредиентом, отвечающим за антибактериальные свойства многих потребительских товаров, включая зубную пасту, жидкость для полоскания рта, одежду, детские игрушки и даже кредитные карты.

«Высокие дозы триклозана добавляют в продукты с целью эффективного уничтожения бактериальных клеток», – отметила профессор биологии Петра ЛЕВИН (Petra Levin).

В 2017 г. FDA согласилось с угрозой применения триклозана, разработав соответствующие руководящие принципы для производителей. Однако многие компании до сих пор продолжают игнорировать данные заключения. Более того, П. Левин подчеркнула: «Триклозан очень стабилен. Он надолго задерживается в организме и окружающей среде».

П. Левин и ее коллеги установили, что триклозан воздействует на ингибиторы роста клеток, а именно на молекулу ppGpp. В результате данного процесса клетки становятся менее чувствительными к антибиотикам.

После того как триклозан воздействовал на молекулу ppGpp, она закрывала пути биосинтеза в бактериальной клетке, что не дает антибиотикам эффективно с ней бороться. Дело в том, что механизм действия многих антибактериальных препаратов нацелен именно на специфические пути биосинтеза в клетке. Например, ампициллин работает с ферментами, которые образуют клеточную стенку бактерий, а ципрофлоксацин – на синтез ее ДНК. Когда эти пути закрыты, бактерицидные антибиотики малоэффективны. Для подтверждения полученных данных планируется проведение дополнительных клинических исследований.

sciencedaily.com



Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



Вышел в свет III том Государственной фармакопеи
Республики Казахстан на казахском и русском языках

Pharmkaz.kz – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».

