

ISSN 0367-3014



издается с 1952 года

# ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

## FARMATSIYA

В номере:

- ПАТЕНТОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ
- АНАЛИЗ ВОДЫ В СУБСТАНЦИЯХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ
- ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВАМИ БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМОЙ
- БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

**2**  
**2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

### АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**И.А. Самылина, В.И. Семенов, Н.Б. Лысков**  
 Патентование лекарственных средств  
 растительного происхождения . . . . . 3

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

**С.В. Баярка, С.А. Карпушина, В.П. Мороз**  
 Химико-токсикологический анализ  
 сертралина в биологическом материале . . . . . 7

**С.Г. Абдуллина, Е.А. Калинин**  
 Кулонометрическое определение  
 воды в субстанциях антибиотиков  
 группы цефалоспоринов . . . . . 10

**Н.Б. Саидов, В.А. Георгиянц**  
 Алгоритм целенаправленного синтеза  
 биологически активных веществ,  
 производных меркапто-триазола . . . . . 13

**А.А. Жогова, И.А. Самылина, К.И. Эллер**  
 Определение аукубина в сырье  
 и препаратах подорожника большого . . . . . 15

**Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов**  
 Выявление верапамила  
 в биологических жидкостях . . . . . 19

**Т.В. Щемелинина, А.А. Сорокина**  
 Содержание аскорбиновой  
 и органических кислот  
 в траве донника лекарственного . . . . . 22

### ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА

**И.Н. Тюренков, Е.Г. Гальцова**  
 Структура потребления лекарственных  
 средств для профилактики и лечения  
 остеопороза в Волгоградской области . . . . . 25

**О.И. Малишевская, О.И. Кныш,  
И.Г. Долгова, Т.Н. Малишевская**  
 Маркетинговые исследования  
 лекарственного обеспечения больных  
 глаукомой в Тюменской области . . . . . 29

**Е.П. Гладунова, А.Ю. Широлапова, В.А. Куркин**  
 Совершенствование обеспечения  
 населения контролируемые группы  
 лекарственных препаратов . . . . . 32

### ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Л.П. Истранов, Е.В. Истранова**  
 Коллаген из кожи лошадей –  
 новое вспомогательное вещество . . . . . 37

**Е.В. Блынская, А.С. Михеева, К.В. Алексеев**  
 Дисперсионный анализ  
 и выбор вспомогательных веществ  
 при разработке состава таблеток  
 с цереброваскулярной активностью . . . . . 40

### ФАРМАКОЛОГИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТ И КЛИНИКА

**О.Г. Корнилова, М.А. Кривых, Э.Ю. Кудашева,  
Н.Д. Бунятян, Е.В. Лебединская, А.В. Нечаев,  
Е.В. Парамонова, А.Н. Миронов**  
 Гармонизация требований  
 к специфической безопасности  
 препаратов иммуноглобулинов человека  
 с мировыми стандартами качества . . . . . 43

**И.Е. Макаренко, Н.М. Фаустова,  
Г.В. Ванатиев, И.Н. Уракова,  
О.Н. Пожарицкая, М.Н. Макарова,  
В.Г. Макаров, А.Н. Шиков**  
 Оценка эффективности препарата  
 из гонад морских ежей . . . . . 47

**С.В. Дутова, М.А. Мяделец, М.Р. Карпова**  
 Иммуностимулирующие свойства  
 некоторых растений Сибири . . . . . 51

### КОМПЕТЕНТНОЕ МНЕНИЕ

**А.И. Иванов, А.В. Белостоцкий, И.В. Сударев,  
В.Г. Гандель, С.А. Никифоров, А.В. Кузьменко**  
 Формирование требований к пределам  
 микробного загрязнения помещений  
 лечебно-профилактических учреждений . . . 54

**УЧРЕДИТЕЛИ:**  
 МИНИСТЕРСТВО  
 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
 ПЕРВЫЙ МГМУ  
 имени И.М. СЕЧЕНОВА  
 РОССИЙСКИЙ ЦЕНТР  
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
 И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ  
 ИНФОРМАЦИИ

**ИЗДАТЕЛЬ –  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
«РУССКИЙ ВРАЧ»**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**И.А. САМЫЛИНА**  
 член-корреспондент РАН  
 (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ  
КОЛЛЕГИЯ:**

**В.Л. БАГИРОВА**  
 профессор (Москва, Россия)

**В.В. БЕРЕГОВЫХ**  
 член-корреспондент РАН  
 (Москва, Россия)

**В.А. БЫКОВ**  
 академик РАН  
 (Москва, Россия)

**И.И. КРАСНЮК**  
 профессор (Москва, Россия)

**В.Г. МАКАРОВ**  
 профессор  
 (Санкт-Петербург, Россия)

**И.А. НАРКЕВИЧ**  
 профессор  
 (Санкт-Петербург, Россия)

**А.И. СЛИВКИН**  
 профессор  
 (Воронеж, Россия)

**А.А. СОРОКИНА**  
 профессор – заместитель  
 главного редактора  
 (Москва, Россия)

**Е.А. ТЕЛЬНОВА**  
 профессор  
 (Москва, Россия)

**Н.А. ТЮКАВКИНА**  
 профессор (Москва, Россия)

**Г.В. ШАШКОВА**  
 кандидат  
 фармацевтических наук  
 (Москва, Россия)

**ЖИТКА УЛЬРИХОВА**  
 профессор (Вестин, Чехия)

**РЕДАКЦИОННЫЙ  
СОВЕТ:**

**Р.Н. АЛЯУТДИН**  
 профессор (Москва, Россия)

**П.В. ЛОПАТИН**  
 профессор (Москва, Россия)

**Р.С. САФИУЛЛИН**  
 профессор (Казань, Россия)

**А.В. СОЛОННИНА**  
 профессор (Пермь, Россия)

**Г.П. ЯКОВЛЕВ**  
 профессор  
 (Санкт-Петербург, Россия)

Журнал зарегистрирован  
 Министерством РФ по делам  
 печати, телерадиовещания  
 и средств массовых коммуникаций

Регистрационный номер  
 77-11255 от 26 ноября 2001 г.

Полное или частичное  
 воспроизведение или размножение  
 материалов, опубликованных  
 в журнале, допускается только  
 с письменного разрешения  
 Издательского дома «Русский врач»

Редакция рукописи не возвращает.  
 За содержание рекламных  
 материалов редакция  
 ответственности не несет.

Генеральный директор  
 Издательского дома  
 «Русский врач»  
 Г.С. Зольникова

Директор по рекламе  
 и маркетингу  
 Н.Г. Данилова

Зав. редакцией  
 Т.Л. Григорьева

Редактор  
 Т.С. Аверкина

Компьютерный набор  
 Т.Н. Пониткова

Набор, верстка  
 и дизайн выполнены  
 в Издательском доме  
 «Русский врач»

Дата выхода в свет 19.02.15

Формат 60×90/8

Бумага мелованная 90 г/м<sup>2</sup>

Печ. л. 7.00

Цена свободная

Заказ 16  
 Тираж 3000 экз.

Телефоны:  
 редакция: (499) 246-81-90  
 секретариат: (495) 789-92-72

E-mail:  
**pharmacia@rusvrach.ru**

Web-site: **www.rusvrach.ru**  
 © «Фармация», 2015

Подписной индекс  
 по каталогу Агентства  
 «Роспечать»: 71477

Подписка на электронную  
 версию на сайте  
**www.rusvrach.ru**

# ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЕРТРАЛИНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

С.В. Баюрка, канд. фарм. наук, С.А. Карпушина\*, канд. хим. наук,  
В.П. Мороз, канд. фарм. наук

Национальный фармацевтический университет,  
Украина; 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

\*E-mail: sveta.karpushina.63@mail.ru

Установлена степень изолирования сертралина из биологического материала с помощью общепринятых в химико-токсикологическом анализе методов. Наиболее эффективным оказался метод А.А. Васильевой, с помощью которого выделено  $20,8 \pm 1,9\%$  сертралина. Идентификацию и количественное содержание сертралина в элюатах проводили методом ВЭЖХ с мультиволновым УФ-детектированием.

**Ключевые слова:** сертралин, биологический материал, ВЭЖХ, мультиволновой УФ-детектор.

Сертралин [(1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-N-метил-1-нафтиламина гидрохлорид] – активный селективный ингибитор обратного нейронального захвата серотонина. Его в основном применяют для лечения тяжелых депрессивных состояний [3]. Возможны серьезные осложнения при сочетанном применении сертралина с ингибиторами МАО, ТЦА, алкоголем и другими психоактивными веществами [3]. Отмечены случаи смертельных отравлений сертралином, летальная концентрация препарата в печени – 17 мг/кг [4].

Описаны методы анализа сертралина в плазме и сыворотке крови с помощью газожидкостной хроматографии – ГЖХ (МС-, электронно-захватный детектор), высокоэффективной жидкостной хроматографии – ВЭЖХ (УФ-, МС-детектор) [5]. Методы анализа биологического материала на указанный антидепрессант разработаны недостаточно.

Цель настоящего исследования – определение степени изолирования сертралина из ткани печени с помощью общепринятых в химико-токсикологическом анализе методов А.А. Васильевой, В.Ф. Крамаренко и Стаса-Отто [2], а также разработка условий идентификации и количественного определения указанного антидепрессанта с помощью ВЭЖХ с мультиволновым УФ-детектированием.

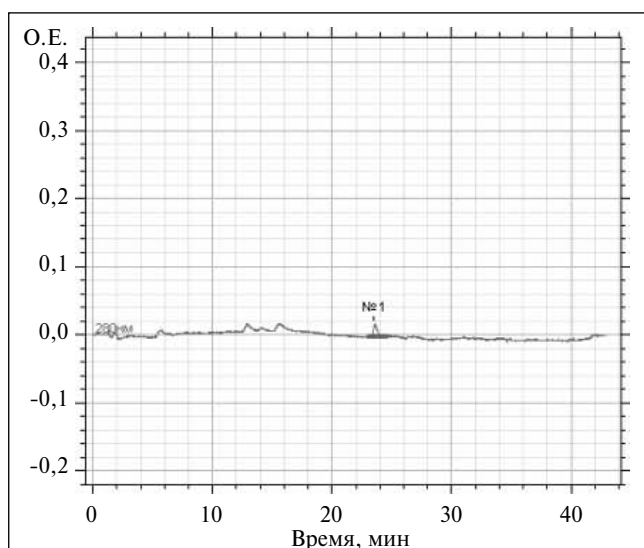
## Экспериментальная часть

В работе использовали сертралин гидрохлорид, выделенный из таблеток «Стимулотон», содержащий 100 мг сертралина в таблетке в виде 111,9 мг сертра-

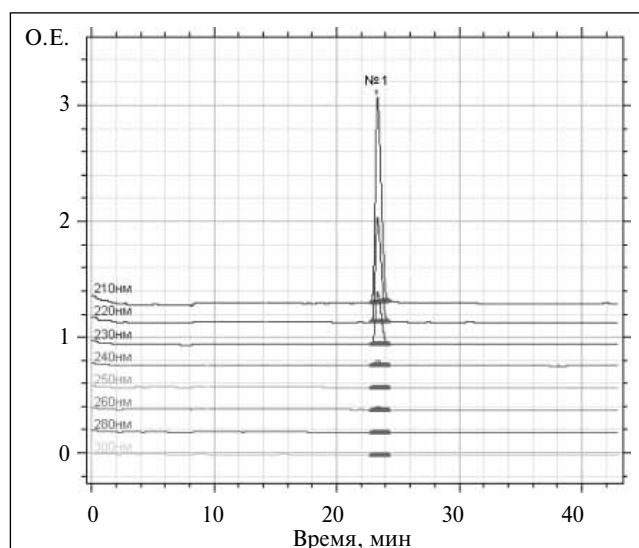
лина гидрохлорида (чистоту выделенной субстанции подтверждали методами тонкослойной хроматографии – ТСХ, УФ-спектроскопии, ВЭЖХ). Все реактивы имели квалификацию не ниже «ч.д.а.».

Для изолирования сертралина из ткани печени к 20 г модельных проб измельченной печени трупа человека, погибшего от механической травмы, добавляли водные растворы сертралина гидрохлорида, содержащие в пересчете на основание 2000 мкг препарата, и оставляли на сутки. Изолирование сертралина проводили водой, подкисленной шавелевой кислотой по методу А.А. Васильевой, этиловым спиртом, подкисленным шавелевой кислотой, по методу Стаса-Отто, водой, подкисленной серной кислотой, по методу В.Ф. Крамаренко [1, 2]. Полученные в результате изолирования «щелочные» хлороформные экстракты подвергали дополнительно экстракционной очистке. Для этого экстракты упаривали досуха на водяной бане, остаток растворяли в 20 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали примеси 2 порциями n-гексана по 10 мл (рН 1). Далее водную фазу подщелачивали до рН 8 с помощью 20% раствора натрия гидроксида и сертралин экстрагировали 3 порциями хлороформа (10, 10, 5 мл). Полученные экстракты количественно переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили их объем до метки хлороформом.

Отбирали 3–5 мл полученных экстрактов, упаривали до минимального объема (0,05 мл) и наносили полосой на хроматографическую пластинку Merck (силикагель 60 F254, размер 10×20 см). Рядом полосой наносили такой же объем экстракта, полученного из ткани печени в «холостом» опыте, и стандартный раствор сертралина в хлороформе (10 мкг в пробе). Хроматограмму развивали в хлороформе, а затем – в подвижной фазе метиловый спирт–аммония гидроксид 25% раствор (100:1,5). Детектировали сертралин с помощью реактива Драгендорфа по Мунье. Значения Rf-пятен препарата составили  $0,42 \pm 0,02$ . Сертралин элюировали с непроявленной полосы хроматограммы метиловым спиртом (степень элюирования – 99,5%), элюат упаривали, остаток растворяли в 1 мл метило-



**Рис. 1.** Хроматограмма сертралина, выделенного из печени по методу А.А. Васильевой ( $\lambda$  детектирования – 280 нм)



**Рис. 2.** Хроматограмма стандартного раствора сертралина (100 мкг/мл)

вого спирта, отбирали 10 мкл раствора и исследовали на микроколонном жидкостном хроматографе «Милихром А-02». Условия хроматографирования: колонка размером  $2 \times 75$  мм с обращенной фазой  $C_{18}$  (ProntoSIL-120-5-C18 AQ); элюент А – 0,2 М раствор перхлората лития – 0,005 М раствор перхлорной кис-

лоты, элюент Б – ацетонитрил, режим элюирования – градиентный (от 5% Б до 100% Б за 4 мин, 100% Б в течение 3 мин); скорость подачи подвижной фазы – 100 мкл/мин; температура термостата колонки – 40 °С; объем вводимой пробы – 10 мкл; детектор мультиволновой УФ-спектрофотометрический.

**Таблица 1**

**СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ ( $R=S_{\lambda}/S_{210}$ ) ДЛЯ СЕРТРАЛИНА**

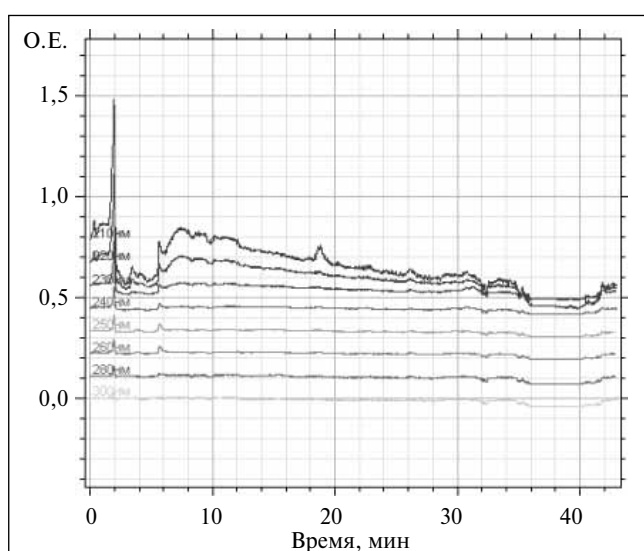
$\lambda$ , нм	220	230	240	250	260	280	300
$R=S_{\lambda}/S_{210}$	0,507	0,254	0,027	0,007	0,016	0,013	0,00017
$\Delta\bar{X}$ ( $P=95\%$ , $\nu=2$ )	0,009	0,003	0,002	0,003	0,003	0,001	$8,7 \cdot 10^{-5}$
$\epsilon$ , %	1,70	1,02	7,41	43,03	16,14	9,64	51,38

Детектировали сертралин при 8 длинах волн: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм. Идентификацию проводили по времени удерживания ( $t_R$ ) и спектральным характеристикам ( $R=S_{\lambda}/S_{210}$ ). Значения  $t_R$  и  $R$  для сертралина в элюатах (рис. 1) совпадали с соответствующими параметрами, полученными для стандартного

раствора сертралина в метаноле (100 мкг/мл), – рис. 2 и составили:  $t_R=23,32 \pm 0,01$  мин ( $n=3$ ,  $RSD=0,02\%$ ,  $\epsilon=0,05\%$ ); значения  $R$  приведены в табл. 1. Предел обнаружения сертралина в стандартных растворах составил 5 мкг/мл (критерий:  $S_s/S_n=3:1$  для  $\lambda=280$  нм).

Количественное содержание сертралина в элюатах устанавливали ВЭЖХ-методом при длине волны 280 нм, соответствующей области максимума светопоглощения препарата в метиловом спирте ( $\lambda_{max}$  при 268, 275 и 283 нм). При 280 нм отсутствовал вклад в поглощение элюатов примесей, которые детектировались в коротковолновой области УФ-спектра (210–230 нм) – рис. 3.

С использованием стандартных растворов сертралина в метиловом спирте была установлена градуировочная зависимость площади хроматографического пика ( $Y$ ) от концентрации ( $X$ ), которая описывалась уравнением:  $Y=(1,75 \cdot 10^{-4} \pm 3 \cdot 10^{-6})X$  (метрологические характеристики градуировочной зависимости:  $r=0,999$ ;  $S_0^2=3 \cdot 10^{-8}$ ;  $S_0=1,1 \cdot 10^{-6}$ ).



**Рис. 3.** Хроматограмма элюата, полученного в «холостом» опыте при изолировании по методу А.А. Васильевой

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВЭЖХ-ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРТРАЛИНА,  
ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ПЕЧЕНИ**

Добавлено сертралина к 20 г печени, мкг	Выделено сертралина, X, %	Метрологические характеристики			
		S	S <sub>x</sub>	$\Delta\bar{X}$ (P=0,95%, n=4)	$\varepsilon$ , %
Метод А.А. Васильевой					
2000	20,8	1,54	0,69	1,9	9,2
Метод Стаса-Отто					
2000	11,1	1,11	0,50	1,4	12,5
Метод В.Ф. Крамаренко					
2000	14,8	1,41	0,63	1,8	11,9

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Баяурка С.В., Рибалка Л.И. Розробка методу ізолювання пароксетину з біологічного матеріалу за допомогою хлороформу. Український біофармацевтичний журнал. 2012; 5-6. (22-23): 118-122.
2. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. М.: МЕДпресс-информ, 2012, 432.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. М.: Новая Волна», 2006; 105.
4. Baselt C. Randall. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Seal Beach, California: Biomedical Publications, 9<sup>th</sup> edition, 2011; 1900.
5. Clark's analysis of Drugs and Poisons: Third edition (Электронный ресурс). – Электрон. текстовые, граф. дан. – London: Pharmaceutical Press, 2005: 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Загл. с экрана.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1) (Complementary Guideline on Methodology dated 6 November 1996 incorporated in November 2005) (Электронный ресурс). Режим доступа: [http://www.bioforum.org.il/Uploads/Editor/karen/q2\\_r1\\_step4.pdf](http://www.bioforum.org.il/Uploads/Editor/karen/q2_r1_step4.pdf).

*Поступила 30 декабря 2014 г.*

После проверки значимости свободного члена а в уравнении линейной регрессии был сделан вывод о возможности перехода к уравнению вида  $y = b'X$ . Были установлены некоторые валидационные характеристики методики: линейность наблюдали в пределах от 12,2 до 100 мкг/мл, LOQ=12,2 мкг/мл (рассчитывали на основе величины стандартного отклонения свободного члена а ( $S_a$ ) по уравнению:  $LOQ = 10S_a^2/b$  [6]). Правильность и точность методики составили (n=5): область низких концентраций – 98,9 %, RSD=1,6%; средних – 100,8%, RSD=1,4%; высоких – 100,5%, RSD=1,0%. Результаты изолирования сертралина с помощью указанных методов приведены в табл. 2.

**Выводы**

1. Установлена степень изолирования сертралина из биологического материала с помощью общепринятых методов. Наиболее эффективным является метод А.А. Васильевой, с его помощью выделено  $20,8 \pm 1,9\%$  сертралина.

2. Учитывая липофильность сертралина, оптимизацию методов его выделения из биологического материала следует проводить с использованием амфифильных (ацетонитрил, ацетон) или липофильных (хлороформ) экстрагентов.

**CHEMOTOXICOLOGICAL ANALYSIS OF SERTRALINE IN BIOLOGICAL MATERIAL**

**S.V. Bayurka, PhD; S.A. Karpushina, PhD\*; V.P. Moroz, PhD**

*National Pharmaceutical University; 53 Pushkinskaya St., Kharkov 61002, Ukraine*

**SUMMARY**

Sertraline, an antidepressant of the selective serotonin reuptake inhibitor class, one of the most potent of reversible serotonin inhibitors, is used to treat severe depressions, but it was on repeated occasions a cause of fatal poisoning. The trial established the degree of sertraline isolation from biological material, by using the universally accepted chemotoxicological methods described by A.A. Vasilyeva, V.F. Kramarenko, and Stas-Otto. Sertraline was found in the alkaline-chloroform extracts that had been previously subjected to additional extraction and TLC purifications. Sertraline eluates were analyzed by HPLC and multi-wave UV detection. The drug was identified from its retention time ( $t_r = 23.32 \pm 0.01$  min) and spectral characteristics; LOD = 5 µg/ml (criterion,  $S_y/S_n = 3:1$  for  $\lambda = 280$  nm). The quantity of sertraline in the eluates was determined using the calibration ratio of the area of the chromatographic peak (Y) to the concentration (X) (detected at a wavelength of 280 nm), which was described by the equation:  $Y = (1.75 \cdot 10^{-4} \pm 3 \cdot 10^{-6}) \times X$  ( $r = 0.999$ ;  $S_y^2 = 3 \cdot 10^{-9}$ ). There were some validation characteristics of the methods: linearity was observed in the range from 12.2 to 100 µg/ml; LOQ = 12.2 µg/ml (criterion,  $10\sigma$ ). The correctness and accuracy of the procedure were (n = 5): the range of low (98.9%, RSD = 1.6%); moderate (100.8%; RSD = 1.4%), and high (100.5%, RSD = 1.0%) concentrations. Sertraline was isolated from the liver in a quantity of  $20.8 \pm 1.9\%$  by the Vasilyeva method,  $11.1 \pm 1.4\%$  by Stas-Otto method, and  $14.8 \pm 1.8\%$  by the Kramarenko method. The methods to isolate sertraline from biological material should be further optimized using amphiphilic or lipophilic extragents.

**Key words:** sertraline, biological material, high performance liquid chromatography, multi-wave UV detector.

**REFERENCES**

1. Baiurka S.V., Rybalka L.I. Development of the isolation method of paroxetine from the biological material by means of chloroform. Ukrainian biopharmaceutical journal. 2012; 5-6 (22-23): 118-122 (in Russian).
2. Vergeichik T. Kh. Toxicological chemistry: a textbook. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2012; 432 (in Russian).
3. Mashkovski M.D. Medicinal Means. Moscow: New Wave Publishing, 2006; 105 (in Russian).
4. C. Baselt. Randall. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man: 9<sup>th</sup> ed. Seal Beach, California: Biomedical Publications, 2011; 1900.
5. Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3<sup>th</sup> ed. (electronic resource) / Man. Ed. Laurent Y. Galichet. Electron. text., graph. data. London: Pharmaceutical Press, 2005. – 1 electron. opt. disk (CD-ROM). Title from screen.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1) (Complementary Guideline on Methodology dated 6 November 1996 incorporated in November 2005) (Электронный ресурс). – Available at: [http://www.bioforum.org.il/Uploads/Editor/karen/q2\\_r1\\_step4.pdf](http://www.bioforum.org.il/Uploads/Editor/karen/q2_r1_step4.pdf).