

ФАРМАЦИЯ

КАЗАХСТАНА



2013



научный и информационно-аналитический журнал для врачей, провизоров и фармацевтов

Учредитель и издатель: Министерство здравоохранения Республики Казахстан

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

WWW.DARI.KZ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Б.К. Султанбаева

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; 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. 08. 2013 г.

Тираж — 1500 экз. Заказ №2433

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

Мнение редакции и членов редакционного совета может не совпадать с точкой зрения авторов.

Выражаем благодарность коллективу Лекарственного информационно-аналитического центра за предоставленные фотографии.
Для создания коллажа на обложке использована фотография Айганым ИБРАГИМОВОЙ.

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	11
НОВОСТИ ФАРМАЦИИ	18
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РК	
Проекты монографий III тома Государственной фармакопеи РК.....	20
ПРОГРАММА «САЛАМАТТЫ ҚАЗАҚСТАН» В ДЕЙСТВИИ	
<i>Н. ТОДОРОВА.</i> В ЛИАЦ подскажут, научат и дадут совет.....	32
Борьба с фальсифицированными медикаментами продолжается.....	35
АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ	
<i>Е. БАССОВ.</i> Истечение сроков патентной защиты лекарственных средств.....	37
<i>А.Н. КУАТОВА.</i> Доля импорта фармацевтических товаров производства Испании на рынке Казахстана.....	39
<i>Н.А. ВЕТЮТНЕВА, О.П. ШУКАЕВА.</i> Анализ анкетирования украинских специалистов по вопросам актуальности применения БЛС.....	42
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
<i>Л.Ю. БУРМАГИНА, С.Я. ЖИГАЙЛО, Н.В. ОСТАПЧУК, Н.Н. ВАЛЯЕВА, Ж.Ш. АХАУОВА.</i> Состояние бактериальной грибковой микрофлоры дерматологических больниц.....	46
<i>М.А. БАЙМУРАТОВА, М.З. САРСЕНБАЕВА, З.С. АБДУСАЛАМОВА, Г.Т. СЕЙКЕТОВА, Д.Л. ЦЕХИН.</i> Урогенитальный кандидоз и ценность бактериологического исследования.....	49
<i>Л.Ю. КЛИМЕНКО, Г.П. ПЕТЮНИН, Т.А. КОСТИНА.</i> Подходы к определению специфичности/ селективности при валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе.....	53
ЮБИЛЕИ	
<i>С.А. АБИЛЬКАЕВА:</i> Работать для науки и подрастающего поколения – это и есть счастье!.....	57
ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМПРОИЗВОДСТВА	
<i>Н.В. ХОХЛЕНКОВА, Т.Г. ЯРНЫХ.</i> Разработка промышленной технологии густого экстракта коры дуба.....	58

Л. Ю. КЛИМЕНКО, к. ф. н., доцент кафедры аналитической химии
Национального фармацевтического университета,
Г. П. ПЕТЮНИН, д. ф. н., профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии, судебно-медицинской
токсикологии и фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования,
Т. А. КОСТИНА, к. х. н., доцент кафедры аналитической химии
Национального фармацевтического университета,
Украина

ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СПЕЦИФИЧНОСТИ/СЕЛЕКТИВНОСТИ ПРИ ВАЛИДАЦИИ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Наличие фундаментальных работ [1-3] в области валидации аналитических методик для целей фармацевтического анализа заставляет задуматься о разработке стандартизованных процедур валидации методик, использующихся в судебно-токсикологическом анализе.



Ранее [4] нами были проанализированы описанные в международных руководящих и рекомендательных документах [5-8] подходы к определению специфичности/селективности при проведении валидации биоаналитических методик, в том числе и для судебно-токсикологического анализа, сделан вывод об оптимальности использования для термина «специфичность/селективность» – формулировки, в основу которой положено определение ICH [9]: «Способность однозначно определять целевой анализ(ы) в присутствии других компонентов, присутствие которых ожидаемо». Также перечислены виды мешающих веществ, влияние которых нужно оценивать при определении данного параметра, а именно:

- 1) компоненты blank-пробы;
- 2) метаболиты целевого анализа(ов);
- 3) продукты распада целевого анализа(ов);
- 4) лекарственные вещества, применяемые совместно с целевым анализом(ами);
- 5) внутренние стандарты со стабильными изотопами;

- 6) структурные аналоги целевого анализа(ов);
- 7) наиболее часто встречающиеся анализы и их метаболиты для данной лаборатории;
- 8) лекарственные вещества данной классификационной группы [4].

Что касается практических подходов к определению специфичности/селективности биоаналитических методик, то нами освещено [4] наличие двух точек зрения на решение этой проблемы. Одна из них основана на доказательстве отсутствия отклика в пустой (blank-) матрице, а вторая – на допустимости малых помех до тех пор, пока прецизионность и правильность методики находятся в пределах приемлемых значений. Сделан вывод о целесообразности использования в судебно-токсикологическом анализе первого подхода. При этом дискуссионным оставлен вопрос о количестве анализируемых образцов blank-матрицы и критериях отсутствия отклика [4].

Цель исследования: формирование подходов к процедуре определения специфичности/селективности при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного

- « определения для судебно-токсикологического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая аргументы, изложенные в [1, 3], все приведенные ниже рассуждения предполагают использование нормализованных координат для проведения валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения, при этом аналитический диапазон методики находится в пределах 25-175%.

Согласно существующей практике [10] для УФ-спектрофотометрических методик количественного определения различных аналитов в биологических объектах конечная аналитическая операция выполняется либо после предварительной ТСХ-очистки пробы, либо без таковой.

УФ-спектрофотометрические методики количественного определения без предварительной ТСХ-очистки а priori являются неспецифичными в отношении метаболитов и продуктов распада целевого аналита, препаратов сопутствующей терапии, структурных и фармакологических аналогов, поэтому применять их рекомендуется только для случаев, когда на предварительных этапах (скрининг, обнаружение и идентификация) показано и доказано, что данный целевой аналит находится в пробе один.

В данном случае для подтверждения специфичности методики (для решения такой узкопоставленной задачи) необходимо доказать, что относительная систематическая погрешность, вносимая компонентами blank-пробы и продуктами распада целевого аналита в определение анализируемого вещества δ_{noise} , %, является незначимой по сравнению с максимальной допустимой неопределенностью анализа ΔA_s , % , то есть не превышает максимально допустимой систематической погрешности δ . Таким образом, в соответствии с [11] можно записать следующее соотношение:

$$\begin{aligned} \delta_{noise}, \% &= \frac{100 \cdot (A_{blank} + A_{impurities})}{A_{sample}} = \\ &= \frac{100 \cdot (A_{matrix} + A_{procedure} + A_{storage} + A_{degradation})}{A_{sample}} = \\ &= \delta_{matrix} + \delta_{procedure} + \delta_{storage} + \delta_{degradation} = \\ &= \delta_{blank} + \delta_{impurities} \leq 0,32 \cdot \max \Delta A_s = \max \delta, \end{aligned} \quad (1)$$

где в числителе стоит сумма оптических плотностей компонентов blank-пробы A_{blank} и продуктов распада аналита $A_{impurities}$, а в знаменателе – оптическая плотность анализируемого раствора A_{sample} .

Вклад компонентов blank-пробы δ_{blank} , %, можно представить в виде суммы вкладов эндогенных компонентов матрицы δ_{matrix} , %, и процедуры пробоподготовки $\delta_{procedure}$, %, а величину $\delta_{impurities}$, % – как сумму вкладов, вносимых продуктами раз-

ложения целевого аналита, образующимися в процессе пробоподготовки $\delta_{degradation}$, %, и хранения $\delta_{storage}$, %.

В судебно-токсикологическом анализе традиционно закладываются разные требования к максимально допустимой неопределенности анализа вблизи нижней точки аналитического диапазона методики и для всего остального диапазона концентраций – 25% и 20% соответственно [8, 12]. Отсюда логично следует, что выполнять определение специфичности/селективности необходимо для анализируемого образца с концентрацией вещества, находящейся вблизи нижней точки аналитического диапазона методики (точка ~25%), и для точки ~50%, если для точки ~50% условие (1) выполняется, то и для более высоких концентраций оно будет выполняться.

На первом этапе определяют δ_{blank} , для чего измеряют оптическую плотность 3-10 blank-проб, полученных с использованием различных источников биологической матрицы, и используют для дальнейших расчетов ее среднее значение.

В случае, если систематическая погрешность, вносимая компонентами blank-пробы, превышает максимально допустимую систематическую погрешность ($\delta_{blank} > \max \delta$), мы предлагаем оценивать каждое из слагаемых δ_{matrix} и $\delta_{procedure}$ отдельно для того, чтобы установить и, по возможности, устранить причину, приводящую к завышенному значению δ_{blank} .

Для оценки $\delta_{procedure}$ необходимо выполнить 3-10 «холстых» опытов без использования матрицы и показать, что вклад компонентов, вносимых процедурой пробоподготовки в оптическую плотность анализируемого раствора, является незначимым по сравнению с δ_{blank} , т. е. в соответствии с [11] выполняется соотношение:

$$\delta_{procedure} \leq 0,32 \cdot \delta_{blank}. \quad (2)$$

Определить δ_{matrix} можно как разность между δ_{blank} и $\delta_{procedure}$.

Невыполнение условия (2) свидетельствует о неадекватном подборе процедуры пробоподготовки либо о низком качестве реактивов, использованных для ее выполнения. В такой ситуации можно действовать в одном из двух следующих направлений:

- 1) радикально менять процедуру пробоподготовки;
- 2) установить стадии пробоподготовки, вносящие максимальный вклад в оптическую плотность, и модифицировать их. Для этого систематическим путем необходимо последовательно исключать либо отсеивать каждую стадию и, пользуясь принципом незначимости [11], устанавливать значимость либо незначимость вклада каждой стадии в суммарную величину оптической плотности компонентов, вносимых процедурой пробоподготовки $A_{procedure}$.

В случае выполнения условия (2) можно использовать среднее значение оптической плотности blank-пробы для корректировки значений оптических плот-

ностей анализируемых растворов, что, собственно говоря, и происходит в случае расчета концентрации аналита в анализируемом образце по методу калибровочного графика [5-9; 12]. Поскольку в большинстве случаев [10] в судебно-токсикологическом анализе проводится стандартная подготовка пробы независимо от целевого аналита, то значения данного абсолютного показателя могут накапливаться в лаборатории (за счет образцов, поступивших на анализ и не содержащих веществ экзогенной природы), усредняться и использоваться при последующей валидации новых методик и в работе с анализируемыми образцами.

На втором этапе определяют относительную систематическую погрешность, вносимую в определение анализируемого вещества продуктами разложения целевого аналита, образующимися в процессе пробоподготовки ($\delta_{degradation}$, %) и хранения ($\delta_{storage}$, %). В данном случае речь идет о продуктах разложения, которые не удалось зафиксировать на этапах скрининга, обнаружения и идентификации.

Для УФ-спектрофотометрических методик количественного определения, на наш взгляд, имеет смысл оценивать вклад лишь продуктов разложения, поглощающих при той же аналитической длине волны, при которой выполняется количественное определение целевого аналита. Поэтому для оценки $\delta_{degradation}$ и $\delta_{storage}$ мы предлагаем воспользоваться методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детекцией при данной аналитической длине волны. Методом ВЭЖХ необходимо проанализировать:

- растворитель, используемый для проведения анализа методом УФ-спектрофотометрии;
- раствор сравнения с концентрацией аналита, соответствующей его концентрации в конечном фотометрируемом растворе при условии нулевых потерь в ходе анализа;
- раствор аналита с выполнением полной процедуры пробоподготовки (теоретическая концентрация аналита в фотометрируемом растворе при условии нулевых потерь должна быть равна концентрации аналита в растворе сравнения).

Внутренней нормализацией найти относительный вклад продуктов разложения целевого аналита, образующихся в процессе пробоподготовки и хранения в оптическую плотность при количественном определении.

Определять $\delta_{degradation}$ и $\delta_{storage}$ необходимо не только в точках ~25% и ~50%, но и в верхней точке аналитического диапазона методики (~175%). Это позволит доказать, что количество продуктов разложения прямо пропорционально количеству аналита в пробе (в этом случае продукты разложения аналита не будут влиять на результаты количественного определения, поскольку:

$$\begin{aligned} A_{sample} &= A_{blank} + A_{analyte} + A_{impurities} = A_{blank} + \epsilon_{analyte} \cdot C_{analyte} + \\ & \epsilon_{impurities} \cdot C_{impurities} \\ C_{impurities} &= k \cdot C_{analyte} \\ A_{sample} &= A_{blank} + \epsilon_{analyte} \cdot C_{analyte} + \epsilon_{impurities} \cdot k \cdot C_{analyte} \\ A_{sample} &= A_{blank} + (\epsilon_{analyte} + \epsilon_{impurities} \cdot k) \cdot C_{analyte} \end{aligned}$$

и информация о величине $\delta_{degradation}$ и $\delta_{storage}$ будет иметь субою исследовательское значение).

В противном случае оценивать значимость систематической погрешности, вносимой продуктами разложения аналита, можно следующим образом:

1) если систематическая погрешность, вносимая компонентами blank-пробы, не превышает максимально допустимую систематическую погрешность ($\delta_{blank} \leq \max \delta$), проверяют выполнение условия (1); в случае невыполнения условия (1) необходимо корректировать значения оптических плотностей анализируемых растворов на среднее значение A_{blank} ;

2) если принято решение использовать среднее значение A_{blank} для корректировки значений A_{sample} , необходимо показать незначимость суммы $\delta_{degradation}$ и $\delta_{storage}$ по сравнению с максимально допустимой неопределенностью аналита, то есть в соответствии с [11]:

$$\delta_{impurities} \leq 0,32 \cdot \max \Delta_{A_s} = \max \delta \quad (3)$$

В случае невыполнения условия (3) можно констатировать, что методика не соответствует требованиям по параметру «специфичность/селективность» и непригодна для выполнения поставленной задачи.

Что касается УФ-спектрофотометрических методик количественного определения с предварительной ТСХ-очисткой, то сама процедура ТСХ-очистки призвана свести к минимуму влияние мешающих веществ на результаты анализа, то есть повысить специфичность методики, поэтому и требования к специфичности/селективности таких методик должны быть более жесткими.

Основные принципы выбора условий проведения ТСХ-очистки можно сформулировать следующим образом:

- разделение целевого аналита с его метаболитами и продуктами распада, а также с препаратами сопутствующей терапии, структурными и фармакологическими аналогами;
- попадание пикта целевого аналита в диапазон $R_f = 0,3 - 0,7$ при условии, что основная масса эндогенных компонентов матрицы находится либо в зоне «старта» ($R_f = 0 - 0,2$), либо в зоне «финиша» ($R_f = 0,7 - 1,0$).

Поэтому при определении специфичности/селективности УФ-спектрофотометрических методик количественного определения с предварительной ТСХ-очисткой из всех перечисленных выше видов мешающих веществ имеет смысл оценивать только влияние компонентов blank-пробы, то есть условие (1) можно записать в таком виде:

$$\begin{aligned} \delta_{matrix, \%} &= \delta_{blank} = \frac{100 \cdot A_{blank}}{A_{sample}} = \frac{100 \cdot (A_{matrix} + A_{procedure})}{A_{sample}} \\ &= \delta_{matrix} + \delta_{procedure} \leq 0,32 \cdot \max \Delta_{A_s} = \max \delta. \end{aligned} \quad (4)$$

При невыполнении условия 4 проверяют значимость $\delta_{procedure}$ по сравнению с δ_{blank} , и если ус-

ловие 2 не соблюдается, то поступают так, как указано выше.

Выполнение условия 2 при невыполнении условия 1 свидетельствует о неадекватном подборе условий проведения ТСХ-очистки (подвижная фаза, пластины и т. д.), и дальнейшие действия должны быть направлены на их модификацию.

Оценка вклада компонентов blank-пробы в суммарное поглощение анализируемого раствора может помочь в решении вопроса о том, в каком случае можно готовить модельные растворы для проверки линейности без использования матрицы и проведения процедуры пробоподготовки. На первый взгляд – по аналогии с [1, 3] – это возможно в том случае, когда вклад компонентов blank-пробы в суммарную величину фонового поглощения является незначимым, а учитывая, что компоненты blank-пробы обесценивают до 100% фонового поглощения, bblank должна быть незначимой по сравнению с максимально допустимой систематической погрешностью, то есть в соответствии с [11] выполняется соотношение:

$$\delta_{\text{blank}} \leq 0,32 \cdot \max \delta = 0,32 \cdot 0,32 \cdot \max \Delta_{\text{дл}} = 0,1 \cdot \max \Delta_{\text{дл}} \quad (5)$$

Такое достаточно жесткое условие справедливо лишь в отношении методик, в которых расчет концентрации анализа проводится по методу калибровочного графика. В случае же использования метода стандартного раствора или метода добавок модельные растворы для проверки линейности можно готовить без использования матрицы и проведения процедуры пробоподготовки даже в случае невыполнения условия (5).

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами сформулированы теоретические подходы к определению специфичности/селективности при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа. На основании систематического применения принципа незначимости [14] предложены и обоснованы критерии приемлемости для данного валидационного параметра.

ТҮЙІН

Сот-токсикологиялық талдау жасағанда мелшерді белгілейтін УФ-спектрофотометриялық әдістің сенімділігін тексерудің өзгешелігі/өзара іріктеуді анықтаудың әдіс-тәсілдері тужырымдалды. Сонымен қатар, аталған валидациялық параметрлердің тиімділігінің өлшемі ұсынылды.

SUMMARY

Approaches to determination of specificity/selectivity when carrying out the validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis have been formulated and the acceptability criteria for the validation parameter have been suggested. ■

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

УДК 543.422.3-76:543.054

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Риск развития эозинофилии на фоне монтелукаста

В редких случаях у пациентов с бронхиальной астмой, получающих монтелукаст (Сингулар), развивалась системная эозинофилия, иногда сопровождавшаяся клинической картиной системного васкулита, соответствующего синдрому Черджа-Стросс – состоянию, зачастую требующему системного введения глюкокортикостероидов. Отмечается, что развитию этого грозного состояния часто, хотя и не во всех случаях, предшествовало снижение доз пероральных форм глюкокортикостероидов.

Специалистам следует внимательно относиться к появлению у пациентов, принимающих монтелукаст, таких симптомов, как системная эозинофилия, геморрагические высыпания (соответствующие васкулитно-пурпурному типу кровотоочивости), ухудшение функции органов дыхания, кардиальные, а также связанные с нейропатией жалобы. В то же время следует отметить, что достоверной причинно-следственной связи между приемом монтелукаста и развитием указанных патологических состояний не установлено.

Длительность курса терапии клобетазолем

Длительность курса терапии у пациентов, применяющих препараты сильнодействующих глюкокортикостероидов, не должна превышать 2 недели. В случае аппликации мази клобетазола (Дермовейт) на небольшие площади возможно назначение препарата на более длительный срок.

Мазь клобетазола вызывала угнетение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при ее применении в дозах менее 2 г в сутки в течение недели у пациентов, страдающих экземой.

pharmakonalph.com

