

## ФАРМАЦЕВТИК БОЗОР КОРХОНАЛАРИ УЧУН СИФАТНИ БОШҚАРИШ ТИЗИМИ (ФАРМАЦЕВТИК СИФАТ ТИЗИМИ)

Иминова И.М., Мавлянова М.Б.

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент, Ўзбекистон

*Мақолада фармацевтика бозоридаги ўзаро таъсирнинг янги шакллари имкониятлари кўрсатилган, дори воситалари сифатини назорат қилишнинг янги тизимни шакллантириши ва тартибга солиши ва уларнинг инсон танаси учун хавфсизлигини таъминлашнинг янги механизмлари келтирилган. Жараҳини бошқариш ёндашуvidан фойдаланган ҳолда фармацевтика сифат тизимини (ФСТ) таъминловчи ИСО 9001 ва ИСН Q10 стандартларининг аҳамияти асосланади, унинг асосини PDCA цикли ташкил этади, бу эса сифатсиз маҳсулотларни чиқаришга олиб келадиган хатоларни таҳлил қилиши ва йўқ қилишга имкон беради. ФСТ -нинг эҳсоний этилиши пиробардида наст сифатли маҳсулотларни чиқариши хавфини минималлаштирадиган яхши натижаларни беради. Юқори сифатли маҳсулот ишлаб чиқарувчиси имиджи яратилади ва халқаро бозорга чиқиши таъминланади.*

*Калиш сўзлар: сифат назорати, менежмент тизими, дори воситалари, доривор маҳсулотлар, фармацевтика сифат тизими (ФСТ), сифат кафолати, метъерий хужжатлар.*

УДК 615.451.164

## РАЗРАБОТКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА АЗИТРОМИЦИНА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА МОДЕЛЬНОЙ СМЕСИ

Д. Б. Касимова, Г.У. Тиллаева, Д.Т. Ганбизарова, Г.И. Садикова, М. Алланазарова

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан

*Предложена методика идентификации азитромицина в модельной смеси методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). На основании проведенных исследований предложена методика экстракции макролида из модельной смеси. Разработаны условия идентификации азитромицина, выбор растворителей и некоторые метрологические характеристики.*

*Ключевые слова: азитромицин, модельная смесь, ТСХ, идентификация.*

**Введение.** Азитромицин – антибиотик макролидного ряда, является полусинтетическим производным эритромицина. В клинической-практике применяется уже более 30 лет и рекомендуется, в том числе, для лечения различных инфекций [1,2]. Выпускается в лекарственных формах для энтерального и парентерального применения и имеет более 20 торговых названий [3]. При лечении гинекологических и урологических заболеваний широко используются лекарственные препараты местного действия. В связи с изложенным, нами разработана новая лекарственная модельная смесь, содержащая азитромицин, предназначенная для лечения инфекционных урогенитальных и кожных заболеваний.

**Актуальность.** Антибактериальные препараты представляют собой невозможные ресур-

сы, что обусловлено непрерывным развитием у микроорганизмов резистентности к антибиотикам. К распространению резистентности ведут избыточное применение антибиотиков населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами, а также имеет место и проблема присутствия на фармацевтическом рынке фальсифицированных образцов, делает актуальной разработку унифицированных и достаточно экспрессивных методик контроля качества ЛС, содержащих макролиды, и в частности азитромицин.

**Цель.** Целью настоящего исследования является определение идентификации азитромицина в модельной лекарственной смеси методом ТСХ.

**Материалы и методы.** Азитромицин в мо-



дельной лекарственной смеси, ТСХ, пластинки «Silufol» UV-254, азитромицин, соответствующий требованиям фармакопейной статьи ГФХП изд. (ФС 42-0213-07), органические растворители различной полярности квалификации «чда».

**Результаты и обсуждение.** При разработке методики хроматографии в тонком слое сорбента использовали субстанцию азитромицина органические растворители различной полярности квалификации. Хроматографические исследования проводили в стеклянной N-камере прямоугольного сечения по высоте, которую предварительно насыщали парами подвижной фазы в течение 30 мин при постоянной температуре. Хроматографировали восходящим способом [4] на пластинках «Silufol» UV-254 100 x100 мм. Высота подъема фронта элюента – 100 мм. Для этого навеску модельной смеси, содержащей азитромицин массой 0,2 г, помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, приливали около 40 мл воды очищенной с температурой 40°C, встряхивали в течение 5 мин до полного растворения геля и доводили объем водой очищенной до 50 мл.

Извлечение азитромицина из водной фазы в органическую проводили по три раза, используя делительную воронку и расходуя каждый раз по 10 мл хлороформа, после чего вытяжки объединяли и фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые порции фильтра, и упаривали до объема 10 мл (неспытываемый раствор).

Параллельно путем последовательных разбавлений готовили *растворы рабочего стандартного образца* (PCO) азитромицина с концентрацией 0,1% (раствор А), 0,05% (раствор В), 0,02% (раствор С). В работе использовали только свежеприготовленные растворы. С учетом требований к пробоподготовке и растворимости анализируемого вещества в качестве растворителя был выбран хлороформ.

На линию старта, расположенную на расстоянии 10 мм от нижнего края пластины, с помощью микрошприца наносили последовательно через 15 мм по 10 мкл испытуемого раствора азитромицина, извлеченного из модельной смеси, растворов А, В и С, соответственно эквивалентным 10,5 и 2 мкг PCO азитромицина. Пластины с нанесенными пробами высушивали и хроматографировали восходящим методом. Пятна на полученных хроматограммах открыва-

ли при просматривании в УФ свете при длине волны 254 нм, сравнивая при этом значения Rf исследуемых образцов и PCO. Пригодность хроматографической системы оценивали по следующим параметрам: на хроматограмме раствора С азитромицина отчетливо видно пятно.

Статистическую обработку результатов исследований проводили согласно ГФ [1,2] с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2011 (номер продукта 54521-701-3227086-17559). Оценку значимости различий проводили по t-критерию Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Азитромицин растворим в неполярных и универсальных растворителях (хлороформ, ацетонитрил, спирт 96%), практически нерастворим в воде, т.е. обладает выраженными гидрофобными свойствами. Расчетное значение критерия гидрофобности Шатца  $H=29$ . Для подбора оптимального состава подвижной фазы (ПФ) изучали хроматографическую подвижность субстанции азитромицина в индивидуальных и комбинированных растворителях различной полярности, а также в системах с различным содержанием кислотного и щелочного модификаторов (кислота уксусная и аммиака раствор концентрированный 25%). На линию старта хроматографической пластины с помощью микрошприца в одну точку наносили 10 мкл 0,5% раствора азитромицина (50 мкг). Элюирование проводили восходящим способом при наклонном положении хроматографической пластины, располагая их под углом около 70° горизонтали. Полученные хроматограммы высушивали в токе воздуха при комнатной температуре, проявляли в УФ свете и рассчитывали значения Rf. Результаты хроматографирования азитромицина в индивидуальных растворителях представлены в таблице 1.

При исследовании хроматографической подвижности субстанции азитромицина в индивидуальных гидрофобных и гидрофильных органических растворителях на пластинках «Silufol» UV-254 была выявлена следующая закономерность: с увеличением полярности элюента увеличивается хроматографическая подвижность азитромицина. Это может быть обусловлено более прочными связями между активными центрами силикагеля и адсорбционным слоем, образованным полярными растворителями, в сравнении с неполярными, вследствие чего происходит снижение способности молекул азитро-



Таблица 1

Подвижность азитромицина при хроматографировании в индивидуальных растворителях на пластинках «Silufol»UV-254

Группы растворителей по Снайдеру	Растворитель	Rf	Диэлектрическая проницаемость
I	Гексан	0,03	1,88
II	пропанол-2	0,27	19,13
	Этанол	0,37	24,55
IV	ледяная уксусная кислота	0,10	6,30
V	1,2-дихлорэтан	0,09	10,38
VI	этилацетат	0,06	6,02
	ацетон	0,36	20,54
	ацетонитрил	0,23	35,94
VIII	хлороформ	0,09	4,72

мицина вытеснять адсорбированные полярные молекулы ПФ с поверхности адсорбента.

Далее был подобран состав подвижной фазы путем смешивания растворителей из начала и конца элюотропного ряда в различных соотношениях. Полярность комбинированных элюентов оценивали по значению диэлектрической проницаемости и объемной доли индивидуальных растворителей, входящих в состав ПФ. При этом установлено, что оптимальная подвижность азитромицина наблюдается в бинарных системах хлороформ - ацетон (1:5) Rf 0.58 и хлороформ - этанол (1:1) Rf 0.51, для которых среднее приближенное значение диэлектрической проницаемости составило 17.9 и 14.6 соответственно.

В дальнейших экспериментах были исследованы влияние щелочного (раствор аммиака-25%) и кислотного (кислота уксусная) реа-

гентов на изменение величины Rf азитромицина в указанных системах. При этом установлено, что в присутствии раствора аммиака происходит увеличение хроматографической подвижности азитромицина а введение в состав ПФ кислоты уксусной ведет к ее уменьшению для обеих систем. Результаты хроматографирования в системах с различным содержанием кислотного и щелочного реагентов, как среднее пяти параллельных определений, представлены в табл. 2.

Азитромицин содержит два основных радикала и относится к слабым основаниям [3]. Однако наличие в молекуле не только основных, но и кислотных центров обуславливает его способность к ионизации как в кислой, так и в щелочной среде. Положительное влияние щелочного модификатора может быть обусловлено одновременной диссоциацией гидроксильных групп сорбата и свободных ОН-групп силикагеля, что

Таблица 2

Подвижность модельной смеси азитромицина при хроматографировании в комбинированных реагентах на пластинках «Silufol»UV-254 в присутствии кислотного и щелочного модификаторов ( $\square x \pm \Delta \square x$ , n = 5)

Система элюирования	Доля модификатора в ПФ					
	без добавления модификатора	раствор аммиака концентриров. 25%			кислота уксусная	
		0,25	0,5	1	0,25	0,5
Rf						
Хлороформ – ацетон (1:5)	0,58±0,01	0,69±0,02	0,83±0,03	0,89±0,03	0,54±0,02	0,40±0,01
Хлороформ – этанол (1:1)	0,51±0,01	0,64±0,03	0,79±0,02	0,85±0,03	0,45±0,02	0,34±0,01

ведет к снижению удерживания азитромицина. С учетом параметра в эффективности в качестве ПФ были выбраны системы хлороформ: ацетон: аммиак концентрированный (1:5:0,5) и хлороформ: этанол : аммиак концентрированный (1:1:0,5). Значения коэффициентов подвижности  $R_f$  субстанции азитромицина в указанных

системах составили  $0,83 \pm 0,02$  и  $0,79 \pm 0,02$ , соответственно. Чувствительность методики определения – 2 мкг азитромицина. Статистически обработанные результаты ТСХ-исследования в оптимальных системах растворителей приведены в таблице 3.

Метрологические характеристики качественного анализа модельной смеси азитромицина с использованием метода ТСХ

Таблица 3

Система элюирования	$R_f$	Метрологические характеристики			
		$\sigma x$	S	Sx	$\Delta \sigma x$
Хлороформ – ацетон – аммиак концентрированный (1:5:0,5)	$0,83 \pm 0,02$	0,83	0,0122	0,0055	0,0153
Хлороформ – этанол – аммиак концентрированный (1:1:0,5)	$0,79 \pm 0,02$	0,79	0,0150	0,0067	0,0186

На основании проведенных опытов обоснован выбор растворителей и условия элюирования для идентификации азитромицина методом ТСХ.

В задачи следующего этапа входило изучение возможности использования разработанной методики и хроматографирования для идентификации азитромицина в модельной лекарственной смеси, и выбора оптимальных условий его проведения: экстракции действующего вещества из лекарственной смеси и состав экстрагентов, объем пробы и др.

На хроматограммах, полученных при исследовании извлечений из модельной смеси, не идентифицируемые пятна не обнаружены, что свидетельствует о правильном выборе условий экстракции действующего вещества.

**Выводы.** Таким образом, на основании проведенных опытов обоснован выбор растворителей и условия элюирования для идентификации азитромицина методом ТСХ. Значения коэффициентов подвижности  $R_f$  субстанции азитромицина в предложенных системах (хлороформ – ацетон – аммиак концентрированный (1:5:0,5) и хлороформ – этанол – аммиак концентрированный (1:1:0,5)) составили  $0,83 \pm 0,02$  и  $0,79 \pm 0,02$  соответственно. Чувствительность методики определения – 2 мкг азитромицина. Предложена методика экстракции действующего вещества (азитромицина) из модельной смеси. Рассчитаны некоторые метрологические характеристики качественного анализа модельной смеси азитромицина при использовании метода ТСХ.

#### Литература:

1. Страчунский, Л.С. Макролиды в современной клинической практике /Л.С.Страчунский, С.И.Козлов. – Смоленск: Русич, 1998. – 302 с.
2. Bignell, C. Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae* / C.Bignell, J. Garley // *Sex Transm Infect.* – 2010. – V. 86, № 6. – P.422-426.
3. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств [Электронный ресурс] / <http://www.rlsnet.ru>.
4. Спутник хроматографиста: методы жидкостной хроматографии /О.Б. Рудаков, И.А.Востров, С.В.Федоров и др. – Воронеж: Водолей, 2004. – 528 с.
5. Государственная фармакопея РФ XII изд. – Ч. I. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.
6. Государственная фармакопея СССР XI изд. – Вып. I. – М.: Медицина, 1987. – 369 с.