

## OVERVIEW OF METHODS FOR QUALITY CONTROL OF ANALYSIS OF AZITROMYCIN

D. B. Kasimova,

G. I. Sadikova,

G. U. Tillaeva,

D. T. Gaibnazarova

M. A. Matrasulova,

M. B. Allanazarova

Tashkent Pharmaceutical Institute

[gulnozasadikova1@gmail.com](mailto:gulnozasadikova1@gmail.com)

[allanazarovamohira338@gmail.com](mailto:allanazarovamohira338@gmail.com)

**Abstract:** High-quality medicines (drugs) are the basis for safe treatment of patients. Quality issues are the most important factors in improving the living standards of the population. Quality is a complex concept that characterizes the effectiveness of a drug throughout its life: from development to use of a patient. According to modern concepts, consumer properties (quality, efficiency and safety) are formed in the process of mass production through compliance with GMP rules. Scaling up production and making it serial, the question of standardization of finished products arises. Constant expansion of the range and continuously increasing requirements for the quality of drugs determine the need to ensure effective quality control of drugs.

## ОБЗОР МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА АНАЛИЗА АЗИТРОМИЦИНА

Д.Б.Касимова, Г.И.Садикова, Г.У.Тиллаева, Д.Т.Гаибназарова М.А.Матрасулова, М.Б  
Алланазарова

Ташкентский фармацевтический институт

[gulnozasadikova1@gmail.com](mailto:gulnozasadikova1@gmail.com)

[allanazarovamohira338@gmail.com](mailto:allanazarovamohira338@gmail.com)

**Аннотация:** Качественные лекарственные средства (ЛС) основа безопасного лечения пациентов. Вопросы качества являются важнейшими факторами повышения уровня жизни населения. Качество – это комплексное понятие, характеризующее эффективность препарата в течение его жизни: от разработки до применения пациента. Согласно современным представлениям потребительские свойства (качество, эффективность и безопасность) формируются в процессе серийного производства посредством соблюдения правил GMP. Масштабируя производство и делая его серийным встает вопрос стандартизации готовой продукции. Постоянное расширение номенклатуры и непрерывно возрастающие требования к качеству ЛС обуславливают необходимость обеспечения эффективного контроля качества лекарственных препаратов.

**Вводь.** Это возможно только при наличии современных, объективных, доступных и эффективных методов. В последние года отечественный фармацевтический рынок пополнился огромным ассортиментом ЛС, имеющих разнообразные химические структуры и лекарственные формы, контроль качества которых требует усовершенствования существующих, и разработки новых методов анализа, их валидация и стандартизация.

Известно, что рациональная антибактериальная терапия составляет основу эффективного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. Критериями выбора антимикробного препарата являются его эффективность, безопасность, удобство применения, фармакоэкономические параметры. Отличительной особенностью последних десятилетий является рост резистентности возбудителей к наиболее часто используемым антибиотикам, прежде всего б-лактамам, возрастание значимости атипичных возбудителей в структуре инфекционных заболеваний. С другой стороны, наблюдается

увеличение частоты нежелательных побочных действий антибиотиков, и здесь также лидируют b-лактамы, в первую очередь пенициллины.

Согласно результатам исследования Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), проведенного в 2009–2010 гг., в большинстве стран Европы макролиды занимают второе место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в медицинской практике, уступая только пенициллинам. Азитромицин и кларитромицин входят в «первую пятерку» наиболее активно продаваемых в мире антимикробных препаратов. Потребление азитромицина достигает колоссальных объемов и продолжает неуклонно возрастать. В 2005 г. азитромицин был самым назначаемым макролидным средством в мире (IMS Drug Monitor, 2010), а объем его продаж в 2010 году превысил 1 млрд. долларов США. Основанием для такой популярности и востребованности препарата послужила доказательная клиническая эффективность азитромицина при бронхолегочных и других инфекциях наряду с его оптимальными фармакокинетическими свойствами, удобным режимом дозирования и хорошей переносимостью.

Макролидные антибиотики содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные, 15-членные (азалиды) и 16-членные. Выделяют также макролиды природные, полусинтетические и пролекарства. Среди макролидов лидирующие позиции занимает азитромицин, входящий в число самых широко используемых в мире антимикробных средств.

Азитромицин – это 15-членный полусинтетический макролид-азалид.

Макролиды, получившие название «новые» появились в практике только в конце 90-х и начало 2000 гг. Это были, прежде всего, азитромицин и кларитромицин, которые широко используются в большинстве стран. Наиболее назначаемой молекулой в мире стойко является азитромицин, превосходя самых успешных своих «коллег из класса макролидов» почти в 2 раза [2]. Другие представители этого класса, такие как спирамицин и рокситромицин, получили распространение преимущественно в странах Восточной и Западной Европы, отсутствуя при этом в Северной Америке, оставаясь классическими представителями класса макролидов [3]. Большой опыт применения в клинической практике азитромицина свидетельствует о его поистине всемирном признании. За это время препарат прекрасно зарекомендовал себя в лечении различных инфекционных заболеваний, и прежде всего бронхолегочных инфекций в странах содружества СНГ, в том числе Республике Узбекистан.

Азитромицин является одним из немногих антибиотиков, который разрешен для применения у детей с раннего возраста, а также при беременности. Отдельной темой для дальнейших исследований являются неантибиотические свойства азитромицина, которые, несомненно, со временем найдут свое полноценное клиническое применение. Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что азитромицин не только не исчерпал свой практический потенциал, но и продолжает оставаться одним из важнейших препаратов современной антибактериальной терапии, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

**Актуальность проблемы.** Учитывая выше перечисленное, необходим эффективный контроль за качеством выпускаемых препаратов, в состав которых входят антибиотики. Следовательно актуальным является вопрос в свою очередь предъявляет повышенные требования к контролю за качеством лекарственных средств и совершенствованию методов количественного определения антибиотиков, в том числе группы макролидов. Разработки новых, более совершенных методик анализа, позволяющих с высокой точностью и селективностью определять лекарственные вещества в более широких интервалах определяемых содержаний с небольшими материальными затратами. При подборе инструментального метода контроля лекарственных средств учитываются ряд требований: возможность определения следов органических веществ, находящихся в пробе с минимальной погрешностью, достаточная селективность, отсутствие сложной процедуры пробоподготовки, возможность автоматизации методики, минимально возможное время исследования, достаточная универсальность (возможность многоэлементного анализа), минимальная массогабаритность оборудования. Проводимые исследования направлены на увеличение чувствительности, серийности и экспрессности проводимых анализов.

**Цель работы.** Целью настоящего исследования является выборка новых и усовершенствование известных методик количественного определения азитромицина дигидрата лекарственных препаратах для изучения валидационных характеристик и соответствий правилам GLP.

**Результаты.** В настоящее время имеется сравнительно небольшое число работ по определению азитромицина. Определение макроколичеств азитромицина важно для оценки фармакологического действия и эффективности антибактериальной терапии, идентификации действующих веществ в лекарственных формах, а также его метаболитов в биологических матрицах. Это в свою очередь предъявляет повышенные требования к контролю за качеством лекарственных средств и совершенствованию методов количественного определения антибиотиков группы макролидов. Важной проблемой остается разработка новых, более чувствительных и селективных методов их анализа.

Так, вольтамперометрическое определение азитромицина переводят из пробы в раствор и проводят вольтамперометрическое определение. Концентрацию азитромицина определяют по высоте пика в диапазоне потенциалов от 0,70 до 0,85 В методом добавок аттестованных смесей. Способ обладает высокой чувствительностью, предел обнаружения равен  $1,86 \cdot 10^{-10}$  моль/л. 1 табл., 1 ил.

Известен инверсионный вольтамперометрический способ определения антибиотика (АБ) азитромицина дигидрата, который представляет собой 9-Deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A dihydrate ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ ).

Известны методы количественного *микробиологического определения*, а также *хроматографические методы анализа* (тонкослойная хроматография (ТСХ), *высокоэффективная жидкостная хроматография* (ВЭЖХ). Авторы отмечают мешающее действие растворителей, которые могут перекрывать пик азитромицина и снижать точность анализа. Для увеличения чувствительности определения методом ВЭЖХ использовали химическую ионизационную *масс-спектрометрию* и электрохимическое детектирование для фармакокинетического исследования содержания антибиотика в сыворотке крови у детей. Несмотря на достаточно высокую чувствительность вариантов ВЭЖХ (от  $1,3 \cdot 10^{-7}$  моль/л до  $3,2 \cdot 10^{-5}$  моль/л азитромицина), длительность анализа с учетом времени пробоподготовки, очистки, экстракции, хроматографического разделения, а также высокая стоимость приборов существенно ограничивают его использование в контрольно-аналитических лабораториях для экспрессного количественного определения антибиотика. Применение ВЭЖХ за рубежом в анализе лекарственных средств, по-видимому, связано прежде всего с интенсивной разработкой теоретических основ метода, созданием и промышленным выпуском необходимых сорбентов и аппаратуры.

*Электрохимические методы*, и, в первую очередь, такие его высокочувствительные варианты, как *инверсионные вольтамперометрические (ВА)*, отвечают современным требованиям к контролю разнообразных и сложных по составу систем: лекарственных и фармацевтических препаратов, природных объектов, пищевых продуктов. В инверсионных вариантах ВА минимально определяемая концентрация органических веществ может достигать  $10^{-10}$ - $10^{-11}$  моль/л. Методы ВА позволяют проводить серийные анализы с использованием современных компьютеризированных вольтамперометрических анализаторов с высокой экспрессностью, селективностью и, зачастую, без предварительной пробоподготовки с одновременным определением нескольких веществ из одной навески, что существенно упрощает анализ. Имеются ограниченные сведения о применении электрохимических методов, в том числе и вольтамперометрических для определения азитромицина. Наиболее близким является метод циклической вольтамперометрии (ЦВА), используемый для детектирования антибиотика после предварительного его выделения из пробы методом ВЭЖХ. Циклическое ВА определение азитромицина проводили после растворения препарата в подвижной фазе

Способ количественного определения азитромицина дигидрата (азитромицина), включающий перевод азитромицина из пробы в раствор и *вольтамперометрическое определение* с использованием индикаторного стеклоглеродного электрода, отличающийся тем, что используют инверсионную вольтамперометрию, при этом накопление азитромицина в перемешиваемом растворе проводят в течение 30-60 с при потенциале электролиза (0,10-0,25) В относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода на фонах 0,2 н раствора гидрофосфата натрия рН 8,0-9,0, в присутствии 0,1%-ного этилового спирта с последующей регистрацией анодных пиков в дифференциальном

режиме съемки вольтамперограмм при скорости развертки потенциала 20-30 мВ/с и концентрацию азитромицина определяют по высоте пика в диапазоне потенциалов 0,70 - 0,85 .

**Выводы.** Несмотря на 15-летний опыт применения, азитромицин продолжает оставаться уникальным препаратом при целом ряде инфекционных заболеваний.

Были изучены ряд методов контроля качества препаратов, содержащих азитромицин. Методики количественного определения таких препаратов не валидированы, что делает актуальной проблемой разработку стандартных методик анализа, чем положительно можно решить вопрос об обеспечении изначально гарантируемыми качественными препаратами населения.

#### Список литературы

1. Available from: <http://www.imshealth.com>.
2. Blondeau J.M., DeCarolis E., Metzler K.L., Hansen G.T. The macrolides. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:189-215.
3. Thibodeau K., Viera A. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2004; 69:1699-706.
4. Genus S.J, Genus S.K. Managing the sexually transmitted disease pandemic: a time for reevaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1103-12.
5. Management of multiple drug-resistant infections. Edited by Gillespie S. Humana Press, 2004.
6. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
7. Hunfeld K.P., Kraiczy P., Wichelhaus T.A., et al. Colorimetric in vitro susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:11-7.