

# ЎЗБЕКИСТОН ФАРМАСЕВТИК ХАВАРНОМАСИ

1

2019

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

FARMASEVTIKA ISHINI TASHKIL ETISH  
VA DORI VOSITALARI TEXNOLOGIYASI

КОНТРОЛЬ

FARMAKOGNOZIYA VA  
FARMASEVTIK KIMYO

РЕГИСТРАЦИЯ

DORI VOSITALARINING  
NOJO'YA TA'SIRLARI

FARMIN SPEKSIYA  
MA'LUMOTLARI

FARMAKOLOGIYA

ISSN 2181-0311



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

М.Ш. Жалолитдинова, Х.М. Юнусова. Анализ ассортимента нестероидных противовоспалительных лекарственных средств местного фармацевтического рынка.....	5
К.Ш. Мухитдинова, А.С. Резванов, В.Н. Абдуллабекова. Технологические аспекты разработки профилактического растительного средства для нормализации функций мочевыделительной системы.....	9
А.А. Джураева, Н.Э. Маматмусаева. Разработка состава и технологии таблеток «Септолонг».....	13
Ж. Боймирзаев, Н.А. Юнусходжаева, Н.М. Ризаева. Технология получения и стандартизация гемостатического геля на основе местного растительного сырья.....	18
Н.А. Джаббаров, Ш.Ф. Искандарова. Разработка технологии капсул, содержащих сухой экстракт софоры японской.....	22

### ФАРМАКОГНОЗИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Р.А. Хусаинова, К. А. Убайдуллаев, А. А. Жураева, К.Ш. Мухитдинова. ВЭЖХ с применением УФ- и МАСС-спектрального детекторов в анализе цефалоспоринов.....	28
З.В. Турдиева, Н.Т. Фарманова. Определение содержания остаточных количеств пестицидов в плодах <i>Ziziphus jujube mill.</i> .....	33
Ф.Б. Эшбоев, Э.Г. Юсупова, С.А. Сасмаков, Ж.М. Абдурахманов, А.П. Пиякина, Ш.С. Азимова. Синтез морфина гемосукцината.....	36
Д.У. Маджитова, У.А. Хаджиева, Б.Н. Бекчанов, У.М. Азизов. Контроль качества 2 % глицирамовой мази.	40

### ФАРМАКОЛОГИЯ

З.З. Хакимов, А.Х. Рахманов, Ш.Р. Абзалов, С.З. Рашидов. Влияние рутана и вольтарена на процесс экссудации индуцированного формалином.....	44
Ш.А. Шомуротов, О.Р. Ахмедов, Г.Х. Мамадуллаев, А.С. Тураев. Исследование специфической активности противотуберкулезного препарата Биомайрин.....	47
Э.М. Мирджураев, Д.Х. Акилов, Х.Б. Махаматходжаева. Эффективность применения антидепрессантов в комплексной фармакотерапии неспецифических болях в спине.....	52
Ш.Р. Абзалов, К.А. Убайдуллаев. Исследование острой токсичности и специфической активности сухого экстракта портулака огородного.....	56
К.З. Алимкулова, Ф.Ф. Урманова, Ш.Ш. Гулямов, Б.А. Имамалиев. Изучение острой токсичности, местно-раздражающего и алергизирующего действия сухого экстракта «Флюкам».....	60
Д.Б. Касимова, Г.У. Тиллаева, Д.Т. Гайбназарова, Ф.С. Жалилов. Азитромицин-современный макролид, его фармакокинетика и известные методы анализа.....	65
Н.А. Мусаева, И.К. Азизов. Иммуномодулирующие свойства масла кунжута при экспериментальной анемией.....	72

### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Новостная информация.....	75
---------------------------	----

### ИНФОРМАЦИЯ ФАРМИНСПЕКЦИИ

Список забракованных лекарственных средств.....	78
Сведения заседаний комиссии МЗ РУз по лицензированию фармацевтической деятельности.....	82

### НОВОСТИ РЕГИСТРАЦИИ И ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Дополнения к Государственному Реестру лекарственных средств, разрешенных к применению в медицинской практике Республики Узбекистан (за I кв. 2019 г.).....	91
Перечень нормативно - аналитических документов утвержденных в Республике Узбекистан.....	144

### НОВОСТИ ФАРМАЦИИ И МЕДИЦИНЫ

Коротко об интересном.....	145
----------------------------	-----



**K.Z. Alimkulova<sup>1</sup>, F.F. Urmanova<sup>2</sup>, Sh.Sh. Gulyamov<sup>1</sup>, B.A. Imamaliyev<sup>1</sup>**  
**The study of acute toxicity, irritant and allergizing actions of the dry extract «Flyukam»**

The acute toxicity, irritant and allergenic effect of the dry extract «Flyukam» recommended as an immunomodulating preparation of plant origin has been studied.

The study of acute toxicity was carried out according to the conventional method on white outbred mice (of both sexes). The study of irritant action was carried out according to the conventional method on intact albino rabbits by the method of conjunctival testing. Allergy effect of the extract was carried out by the method of conjunctival samples on sensitized animals.

As a result, it was found that «Flyukam» is highly harmless, since  $LD_{50} > 6000$  mg/kg - the preparation belongs to the fifth class of toxicity (almost non-toxic). The results also showed the absence of irritant and allergenic effects in the extract.

Based on the data obtained, it is possible to conclude that the preparation is highly harmless.

**Key words:** acute toxicity, immunomodulating preparation, irritant and allergenic effects.

УДК:615.355.547

**Д.Б. Касимова, Г.У. Тиллаева, Д.Т. Гаибназарова, Ф.С. Жалилов**

**АЗИТРОМИЦИН-СОВРЕМЕННЫЙ МАКРОЛИД, ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИКА И  
ИЗВЕСТНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА**

**АЗИТРОМИЦИН-ЗАМОНАВИЙ МАКРОЛИД, УНИНГ ФАРМАКОКИНЕТИКАСИ ВА  
МАЪЛУМ БЎЛГАН ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИ**

**Ташкентский фармацевтический институте**

Мақолада азитромициннинг замонавий макролидлар қаторидан асосий ўринлардан бирини эгаллаши, унинг фармакокинетикасидаги ижобий томонлари, ҳозиргача маълум бўлган таҳлил усуллари, уларнинг асосий моҳияти ва камчиликлари кўрсатилган ҳолда таҳлил қилинган.

**Таянч иборалар:** азитромицин, макролиды, фармакокинетика, методи анализа, титриметрия, электрохимические методы, ВЭЖХ, спектрофотометрия.

**Цель исследования:** проведение литературного обзора о препаратах, содержащих азитромицин.

**Материалы и методы:** патентный поиск, изучение научных статей, фармакопейных статей, данных интернет сайтов.

**Результаты и обсуждение.** Рациональная антибиотикотерапия составляет основу эффективного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. Критериями выбора антимикробного препарата являются его эффективность, безопасность, удобство применения, фармако-экономические параметры.

Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков группы макролидов стало одним из крупнейших достижений в истории антимикробной терапии. Макролиды, получившие название «новые» появились в практике только в начале 90-х гг. прошлого столетия.

Согласно результатам исследований Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), проведенного в 2001-2002 гг., в большинстве стран Европы макролиды занимают

второе место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам. 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. Потребление азитромицина достигает колоссальных объемов и продолжает неуклонно возрастать. В 1999 г. азитромицин был самым назначаемым макролидным средством в мире (IMS Drug Monitor, 1999), а объем его продаж в 2012 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 [1].

Азитромицин впервые синтезирован фармацевтической компанией Pliva. Команда исследователей в составе Габриелы Кобрехей, Горяны Радоболья-Лазаревски и Зринки Тамбурашевой во главе с доктором С. Докичем нашла азитромицин в 1980 году. Азитромицин продается в Восточной Европе под названием Сумамед и был лицензирован компанией Pfizer, которая вывела его на рынок в Западной Европе и США под названием Зитромакс, где он является одним из самых продаваемых антибиотиков.

Впервые в России азитромицин был зарегистрирован 1994 г под торговой маркой «Сумамед®» (компания «Плива», Хорватия). Основными формами выпуска являются таблетки и порошок для приготовления суспензии для внутривенного введения [5].

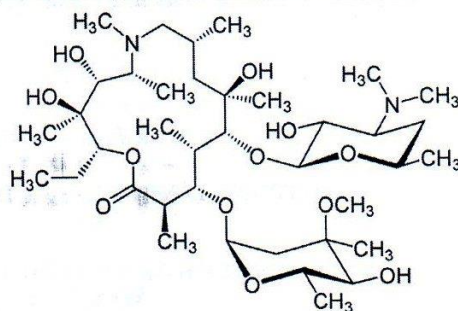
Все макролидные антибиотики содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные, 15-членные (азалиды) и 16-членные. Выделяют также макролиды природные, полусинтетические и пролекарства.

Возрос интерес к применению макролидов в клинической и амбулаторной практике при терапии инфекций в пульмонологической и оториноларингологической практике. Общие свойства: преимущественно бактериостатическое действие; активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы); низкая активность против *H. influenzae*; высокие концентрации внутри клеток; низкая токсичность; отсутствие перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактамами.

Спектр антимикробной активности макролидов охватывает практически все респираторные бактериальные патогены, включая атипичные микроорганизмы, природно устойчивые к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Для всех макролидов характерны преимущественно бактериостатическое действие, активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы), высокие концентрации в тканях (в 5–10–100 раз выше плазменных), низкая токсичность, отсутствие перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактамами. Азитромицин имеет наибольшую степень

проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них в сравнении с кларитромицином и эритромицином, что в большей степени повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите.

Азитромицин относится к группе 15-членным макролидам. В отличие от типичного представителя 14-членных макролидов эритромицина, в лактоном кольце азитромицина имеется дополнительный атом азота, что структурно позволяет отнести данный препарат к 15-членным макролидам, которые также выделяют в отдельный подкласс – азалиды.



Механизм действия азитромицина аналогичен основным принципам действия других макролидных антибиотиков. Основной точкой приложения является 50S субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Все макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в определенных условиях в отношении некоторых микроорганизмов они могут демонстрировать бактерицидный эффект.

Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина, за счет возможности создания более высоких внутриклеточных концентраций [1, 2].

Азитромицин активен в отношении большого числа как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, включая внутриклеточные патогены. Наибольшая активность его как представителя класса макролидов отмечена в отношении грамположительных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов). Азитромицин не активен в отношении энтерококков [2]. В отношении грамотрицательной флоры значимым отличием азитромицина можно назвать его высокую активность в отношении *Haemophilus influenzae* (максимальную среди всех макролидов), включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы.



Азитромицин умеренно активен в отношении *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *ersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, однако менее активен, нежели кларитромицин, в отношении *Helicobacter pylori* [3]. Одной из наиболее клинически важных характеристик является высокая активность азитромицина в отношении «атипичных» и внутриклеточных патогенов, а также возбудителей ИППЦ. Азитромицин действует на *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, причем в отношении микоплазм более активен, нежели эритромицин и кларитромицин. Азитромицин является одним из двух макролидов, активных *in vitro* в отношении *Mycoplasma hominis*. Действует на *Chlamidophia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* и *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum* [4,5].

В настоящее время есть как лабораторные, так и клинические данные, свидетельствующие об активности азитромицина в отношении некоторых видов возбудителей малярии (*Plasmodium* spp.), токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), коклюша (*Bordetella pertussis*), болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), а также комплекса *Mycobacterium avium* [7].

Одной из основных проблем сегодняшнего дня является устойчивость к макролидам пневмококков, существенный рост которой был отмечен еще в начале 90-х гг. прошлого века. Уровни резистентности пневмококков колеблются в зависимости от региона и составляют от 1-4% (Швеция, Нидерланды и др.) до 80% (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.) [1]. Однако следует отметить, что в России проблема резистентности пневмококков к макролидам не является злободневной, наиболее весомо проблема устойчивости к котримоксазолу и тетрациклинам. В то же время количество резистентных к азитромицину пневмококков находится в пределах всего 6%, что приблизительно соответствует количеству резистентных штаммов к кларитромицину и эритромицину [1]. По механизму резистентности к макролидам у пневмококков в России доминирует эффлюкс (>60%), хотя также встречаются и метилирование рибосом, и мутации в рибосомальных белках. Резистентные штаммы наиболее часто обнаруживаются у детей (особенно находящихся в закрытых детских коллективах), пациентов после недавней госпитализации и в случаях выделения пенициллинорезистентных штаммов. Механизм резистентности к макролидам является одним из предопределяющих факторов клинической эффективности лечения. Показатели МПК у резистентных штаммов *S.pneumoniae* с *ermB-*

детерминированным механизмом устойчивости, как правило, превышают 128 мг/л, что значительно превышает возможные концентрации макролидов в сыворотке или жидкости, выстилающей альвеолы, в связи с чем, клиническая неэффективность достаточно предсказуема [1].

Другой потенциальной проблемой является устойчивость *Streptococcus pyogenes*. Хотя в России и США количество резистентных к азитромицину штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7-8%, есть сообщения из отдельных центров (Китай), где уровень резистентности к макролидам, в частности эритромицину, достигает 90% и более [1]. Доминирующим механизмом резистентности в России *S. pyogenes* является эффлюкс, кодируемый геном *mefA*. Неантимикробные свойства азитромицина по данным большого числа как экспериментальных, так и клинических исследований, макролиды, в том числе и азитромицин обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим действием.

Вышеперечисленные свойства препаратов этого класса связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов [1, 2, 3]. Под влиянием макролидов происходит подавление так называемого окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и ткани. Кроме того, воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют как синтез, так и секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкины, а также усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов. Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, например кларитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, необходимо отметить дополнительное опосредованное действие азитромицина проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счет подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез. В отличие от азитромицина, действие вышеперечисленных препаратов неспецифично и вследствие эффлюкса не имеет продолжительного эффекта. Макролиды также способны уменьшать гиперреактивность бронхального дерева за счет их противовоспалительной активности и выраженность бронхоконстрикции, что, возможно, обусловлено угнетением высвобождения



ацетилхолина из нервных окончаний. Вышеперечисленные эффекты азитромицина нашли свое отражение в целом ряде клинических исследований и обзоров, прежде всего при муковисцидозе, облитерирующем бронхолите и бронхиальной астме. Потенциал азитромицина на этом не исчерпан, и, несомненно, будут интересны дальнейшие исследования по практическому значению противовоспалительного, иммуномодулирующего и мукорегулирующего свойств макролидов вообще и азитромицина в частности.

При описании клинических исследований касательно отдельных нозологий уже упоминались отдельные данные в отношении применения азитромицина у детей. Необходимо отметить, что в настоящее время азитромицин разрешен FDA для применения у детей в возрасте от 6 месяцев и старше по следующим показаниям: острый средний отит, острый бактериальный синусит, внебольничная пневмония, фарингит и тонзиллофарингит. Отдельным показанием в отношении детей является применение азитромицина для лечения коклюша. Langley и соавт. показали, что азитромицин (10 мг/кг в первый день, затем 5 мг/кг в день 2-5) сравним по эффективности с эритромицином (40 мг/кг/сут в течение 10 дней).

Азитромицин вызывает дегрануляцию нейтрофилов и стимулирует оксидативный взрыв (потребление кислорода, необходимое для осуществления функций макрофагов).

Азитромицин активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp. групп C, F и G, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*; аэробных грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus ducrei*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; анаэробных бактерий: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. Препарат активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*, а также в отношении *Treponema pallidum*. Азитромицин превосходит другие макролиды по активности против *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Основные места создания высоких и стабильных концентраций азитромицина - это ткань легкого, бронхиальный секрет, пазухи носа, миндалины, среднее ухо, простата, почки и моча. По способности проникать через гистогемати-

ческие барьеры (кроме гематоэнцефалического) азитромицин превосходит бета-лактамы и аминогликозиды. На моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что азитромицин захватывается и доставляется в очаг инфекции полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами. Строение молекулы антибиотика (наличие атома азота, отсутствующего в 14- и 16-членных макролидах) обеспечивает прочную связь с кислыми органеллами клетки и наибольший период полувыведения препарата (48-60 часов в зависимости от дозы азитромицина), что позволяет принимать его один раз в сутки.

Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в предстательную железу, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10-50 раз выше, чем в плазме крови) обусловлена низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей лизосомы. Показаниями к применению азитромицина являются инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит), инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония), орофарингеальные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, хламидийная инфекция, микоплазменная инфекция, профилактика атипичных микобактериозов при СПИДе, скарлатина. При одновременном применении азитромицина и антацидов (алюминий- и магнийсодержащих) замедляется всасывание азитромицина. Этанол и пища замедляют и снижают абсорбцию азитромицина. При совместном назначении варфарина и азитромицина (в обычных дозах) изменения протромбинового времени не выявлено, однако учитывая, что при взаимодействии макролидов и варфарина возможно усиление антикоагулянтного эффекта, пациентам необходим тщательный контроль протромбинового времени. Сочетанное применение азитромицина и дигоксина повышает концентрацию последнего. При одновременном назначении с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, бромкриптином, дизопирамидом эритромицин повышает их концентрацию в крови за счет торможения метаболизма в печени.

Поскольку азитромицин обладает клинически значимой активностью против *H. influenzae*, он имеет приоритет при лечении острого бронхита, обострения хронической обструктивной болезни легких у пациентов молодого возраста без серьезных сопутствующих заболеваний и выраженного нарушения бронхиальной проходимости [1].



Современные макролиды, в первую очередь азитромицин, занимают ведущие позиции в лечении респираторных бактериальных инфекций благодаря уникальным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, адекватному антимикробному спектру, наличию иммуномодулирующей и противовоспалительной активности, безопасности и экономической выгоде при применении. Отличительной особенностью азитромицина является пролонгированная фармакокинетика и способность накапливаться и длительно задерживаться в иммунокомпетентных клетках в течение 8–12 суток после завершения 3–5-дневных курсов приема внутрь в стандартной дозе, что согласуется с общей тенденцией сокращения сроков антимикробной терапии не в ущерб качеству лечения.

Препараты этой группы имеют небольшое количество нежелательных реакций в сравнении со многими другими антибиотиками, а также позитивными неантибиотическими эффектами, что важно при использовании их в пульмонологической, ториноларингологической, геронтологической практике. Некоторые макролиды (эритромицин, азитромицин и др.) могут быть использованы для лечения различных инфекций в период беременности и лактации. Кроме того, антибиотики этой группы демонстрируют хорошие клинико-экономические результаты при наиболее распространенных инфекциях [1].

Азитромицин можно применять для приготовления фармацевтической композиции, содержащей азитромицин в качестве действующего вещества. Азитромицин кислотоустойчив.

Биодоступность - 37%, связь с белками - низкая, объем распределения - 31,1 л/кг, плазменный клиренс - высокий. Максимальная концентрация после перорального приема 0,5 г наблюдается через 2,5 - 2,9 ч и составляет 0,4 мг/л. В тканях и клетках концентрация азитромицина в 10-50 раз выше, чем в сыворотке крови. Элиминация из сыворотки проходит в два этапа: T<sub>1/2</sub> между 8 и 24 ч после приема - 14-20 ч, T<sub>1/2</sub> в интервале от 24 до 72 ч - 41 ч.

Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в предстательную железу, в кожу и мягкие ткани; концентрируется в среде с низким рН, окружающей лизосомы. Накапливается преимущественно в лизосомах это особенно важно для эрадикации внутриклеточных возбудителей. Фагоцитами азитромицин доставляется в очаги инфекции, где высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше на 24-34%,

чем в здоровых тканях, и коррелирует со степенью воспалительного отека. В очаге воспаления бактерицидные концентрации препарата сохраняются в течение 5-7 дней после приема последнего. Азитромицин по сравнению с эритромицином имеет определенные преимущества: более активен в отношении *Haemophilus influenzae*; действует на некоторые энтеробактерии; создает наиболее высокие внутриклеточные концентрации, но меньшие, чем в плазме крови; лучше переносится больными; более удобен для приема (1 раз в сутки), меньше угнетает микросомальные ферменты печени, в связи с чем меньше вероятность лекарственного взаимодействия.

Известно, что азитромицин усиливает сосудосуживающее действие алкалоидов спорыньи, потенцирует действие дигидроэрготамина. При сочетании с тетрациклинами и левомицетином отмечен его синергизм действия. Линкозамиды и хлорамфеникол снижают эффективность макролидов. Антациды, этиловый спирт, пища замедляют и снижают всасывание азитромицина из желудочно - кишечного тракта. Азитромицин замедляет экскрецию, повышает концентрацию в сыворотке крови и усиливает токсичность циклосерина, варфарина, метилпреднизолона, фелодипина, антикоагулянтов кумаринового ряда. Ингибируя микросомальное окисление в гепатоцитах, азитромицин замедляет экскрецию, повышает концентрацию и токсичность лекарственных средств, подвергающихся микросомальному окислению (карбамазепин, алкалоиды спорыньи, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, дизопирамид, бромкриптин, теofilлин и другие ксантиновые производные, пероральные гипогликемические средства).

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.

Так, в связи с популярностью использования азитромицина в практической медицине остаётся важным вопрос проведения его контроля качества в различных лекарственных формах. Это в свою очередь предъявляет более повышенные требования к качеству лекарственных средств, а также совершенствование методов количественного определения антибиотиков группы макролидов. Решение проблемы разработки новых более чувствительных и селективных методов их анализа остаётся не оспариваемым.



В настоящее время имеется сравнительно небольшое число работ по определению азитромицина. Решение проблемы разработки новых, более чувствительных и селективных методов их анализа остается неоспоримым.

Так, сущность способа вольтамперометрического определения: азитромицин переводят из пробы в раствор и проводят вольтамперометрическое определение, для чего осуществляют накопление антибиотика в перемешиваемом растворе в течение 30-60 с при потенциале электролиза (0,10-0,25) В относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода на фонах 0,2н. раствора гидрофосфата натрия или буферного раствора Бриттона-Роббинсона, рН 8,0-9,0, в присутствии 0,1%-ного этанола с последующей регистрацией анодных пиков в дифференциальном режиме съемки вольтамперограмм при скорости развертки потенциала 20-30 мВ/с. Концентрацию азитромицина определяют по высоте пика в диапазоне потенциалов от 0,70 до 0,85 В методом добавок аттестованных смесей. Изобретение относится к области аналитической химии, в частности к инверсионному вольтамперометрическому способу определения антибиотика (АБ) азитромицина дигидрата, который представляет собой 9-Deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythrocin 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 10-10-11 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.

Известен 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 стеклоуглеродного электрода, отличающийся тем, что используют инверсионную вольтамперометрию, при этом накопление азитромицина в перемешиваемом растворе проводят в течение 30-60с 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.

Имеются сведения о титриметрического (неводное титрование), спектрофотометрического, полярографического методик анализа азитромицина как в субстанции, так и в лекарственных формах [9, 10].

В виду популярности, фармакологической активности и эффективности использования в



медицинской и фармацевтической практике остаётся актуальной задачей проблема разработки более усовершенствованных методов анализа. Также остаётся актуальной проблемой стандартизация и валидация разработанных методик с целью включения в нормативный документ для внедрения в производства.

**Заключение.** Проведены исследования по литературному обзору азитромицина: фармакологическому применению, фармакокинетики и

методов анализа. Ознакомлены рядом методов контроля качества лекарственных форм, содержащих азитромицин.

Методики количественного определения как правило, не валидированы, что делает актуальной проблему разработки стандартных методик анализа в решение вопроса по обеспечению гарантируемыми качественными и популярными лекарственными средствами.

#### Литература

1. Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin—spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical application. *Pharmacother.* - 1992; 12:161-73.
2. Gordillo M.E., Singh K.V., Murray B.E. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* - 1993; 37:1203.
3. Trautmann M., Riediger C., Moricke A., et al. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* - 1999; 4:113-20.
4. Stout J.E., Sens K., Mietzner S. Comparative activity of quinolones, macrolides and ketolides against *Legionella* species using in vitro broth dilution and intracellular susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:302-7.
5. Aydin D., Kucukbasmaci O., Gonullu N., Aktas Z. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin. *Chemotherapy.* - 2005; 51:89-92.
6. Ohrt C., Willingmyre G.D., Lee P., et al. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2518-24.
7. Cantin L., Chamberland S. In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother.* - 1993; 37:1993-6.
8. Mortensen J.E., Rodgers G.L. In vitro activity of gemifloxacin and other antimicrobial agents against isolates of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl 1):47-9.
9. А.А. Мартинович и др. Азитромицин-сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его генериков., *Клиничес. Микробиол. Антимикроб. Химиотерап.*, - 2011, т.13, № 4, - С. 335-336.
10. Азитан капсулы НД 42 Уз 6521-2017.

**Д.Б. Касимова, Г.У. Тиллаева, Д.Т. Гаибназарова, Ф.С. Жалилов**  
**Азитромицин-современный макролид, его фармакокинетика и известные методы анализа**

В статье приводятся данные об азитромицине занимающие главные места в современных макролидах, положительные аспекты его фармакокинетики были проанализированы с описанием известных методов анализа, их существующих особенностей и их преимуществ.

**Ключевые слова:** азитромицин, макролиды, фармакокинетика, методы анализа, титриметрия, электрохимические методы, ВЭЖХ, спектрофотометрия.

**D.B. Kasimova, G.U. Tillayeva, D.T. Gaibnazarova, F.S. Jalilov**  
**Azithromycin modern macrolids its pharmacogenetics and known methods of analysis**

The article presents data on azithromycin occupying the main places in modern macrolids positive aspects of its pharmacokinetics were analyzed with a description of the known methods of analysis of their existing features and their advantages.

**Key words:** azithromycin, macrolids, pharmacokinetics, analysis of titremetry, electrochemical methods, HPLC, spectrophotometry.