Федеральное агентство по образованию

Федеральное государственное учреждение
НОВГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени
ЯРОСЛАВА МУДРОГО

Институт медицинского образования
Фармацевтический факультет

Попова Кристина Владимировна
Студентка 6 курса 0453 группы

« Ассортимент и контроль качества лоратадина ».

Дипломная работа
По специальности 060108 "Фармация"
Квалификация провизор

Великий Новгород

2016 г.

Содержание:

Перечень используемых сокращений …….3

Введение. Актуальность проблемы. ……..4

I. Литературный обзор

1.1. Историческая справка.

1.1.1. История открытия антигистаминных препаратов. ……7

1.1.2. Роль гистамина в развитии аллергических реакций. ……10

1.2. Антигистаминные препараты.

1.2.1.Фармакологическое действие. ……...12

1.2.2 Классификация. ……...17

1.2.2.1. Препараты 1-го поколения. …….22

1.2.2.2. Препараты 2-го поколения. ……25

1.2.2.3. Препараты 3-го поколения. ……28

1.2.3. Исследование рынка антигистаминных препаратов в России. .. 30

II. Собственные исследования

2 . Ларотодин. …….45

2.1. Один из популярных антигистаминных препаратов. ……45

2.2. Фирмы производители лоратадина …….

2.3. Методики анализа. ……...50

2.6. Сравнительная оценка стоимости лоратадина по отд. регионам ..57

III.Экспериментальная часть.

3.1. Разработка методики анализа по гидроксамовой реакции. …..59

Заключение. …….71

Литература. ……. 72

Перечень сокращений:

В настоящей дипломной работе использованы следующие сокращения :

НТД - нормативно-техническая документация

ГОСТ - государственный общесоюзный стандарт

ГФ - государственная фармакопея

ОКК - отдел контроля качества

ЖКТ –желудочно-кишечный тракт

ФС - фармакопейная статья

ФСП - фармакопейная статья предприятия

ПДК - предельно допустимая концентрация

СОВС - стандартный образец вещества свидетеля

СО - стандартный образец

ЛС- лекарственное средство

ЛП- лекарственный препарат

ЛВ- лекарственное вещество

ЛФ –лекарственная форма

МНН –международное непатентованное название

ТН – торговое название

ЦНС – центральная нервная система

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ССС – сердечно-сосудистая система

Введение

Актуальность проблемы

Аллергические заболевания в последнем десятилетии приобрели масштаб глобальной медико-социальной проблемы. По прогнозам ВОЗ уже к 2016 году примерно половина жителей Европы будет страдать аллергией. На сегодняшний день для лечения и профилактики аллергических заболеваний патогенетически обоснованно применение антигистаминных средств. Рациональный выбор антигистаминного препарата является главной задачей врача, провизора, а также ввиду официально безрецептурного отпуска .

Согласно данным ВОЗ, в настоящее время около 35% населения планеты страдают аллергическими заболеваниями. В США этот показатель составляет 14%; в Европе - 15-25% [26]. Уровень распространенности аллергических заболеваний в России составляет от 13,9 до 35% [51].

Аллергические заболевания - это и поллинозы (аллергия на пыльцу растений), и аллергия на шерсть и перхоть животных, продукты питания, лекарства. И с каждым годом растет число всевозможных аллергенов, которые вызывают аллергические риниты, дерматиты, конъюнктивиты и т.д., и т.п. Плюс длинный перечень разнообразных осложнений – от мокнущих экзем и бронхиальной астмы до смертельно опасного отека Квинке.

Факторами возникновения аллергических реакций являются аллергены антигены, вызывающие реакции гиперчувствительности. К ним относят: домашнюю пыль, шерсть животных, пыльца растений, пищевые продукты, бытовая химия, лекарственные препараты, косметика и другие. Как правило, аллергия - болезнь мегаполисов. Это связано с более частой выявляемостью аллергических реакций у городских жителей [4,17].

В России много аллергических форм бронхиальной астмы, аллергического ринита, распространена пищевая аллергия у детей, лекарственная аллергия у взрослых [9].

Аллергия представляет важнейшую медико-социальную проблему, масштабы которой будут расти год от года. С распространением аллергических заболеваний будут повышаться и затраты на лечение больных,

что, к сожалению, позволяет прогнозировать увеличение объемов продаж препаратов этой группы как в стоимостном, так и в натуральном выражении.

По праву XXI в. называют эпохой аллергии. Ученые давно обратили внимание, что заболевание чаще всего встречается в индустриально развитых регионах. Учитывая, что в настоящее время подавляющее большинство граждан России проживают именно в пределах городских территорий, для производителей противоаллергических ЛП рынок сулит стабильный доход. Основными тенденциями здесь будут, очевидно, постепенный переход на препараты более новых поколений, а также рост доли дженериков. При этом подходы к снятию симптомов аллергии постоянно развиваются, в частности, за счет появления профилактических препаратов барьерного действия.

Принимая во внимание вышеперечисленные обстоятельства, становится понятной необходимость изучения существующего ассортимента противоаллергических препаратов. Для более подробного изучения мною был выбран препарат второго поколения лоратадин. Лоратадин зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для лечения аллергических заболеваний, что подтверждено многолетним клиническим применением. Кроме того, лоратадин выгодно отличается по стоимости курса лечения от препаратов последнего поколения, что является актуальным для нашей страны.

Актуальность работы в том, что антигистаминные препараты занимают большую нишу в арсенале фармацевтических препаратов, ввиду постоянного роста аллергических заболеваний.

Цель и задачи исследования

Целью выпускной квалификационной работы является изучение теоретических основ группы антигистаминных препаратов и одного из представителей этой группы – лоратадина, а также исследование методов фармацевтического анализа данного препарата.

Для достижения поставленной цели в данной дипломной работе необходимо решить следующие задачи :

- определить группу противоаллергических препаратов, их место на фармацевтическом рынке;

- рассмотреть позиции лоратадина на фармацевтическом рынке России.

- рассмотреть методы фармацевтического анализа лоратодина;

- разработать методику анализа лоратодина по гидроксамовой реакции;

- определить оптимальные условия образования гидроксаматов железа (III);

- разработать методику количественного определения лоратадина в лекарственных формах методом спектрофотометрии.

Научная новизна

Гидроксамовая реакция впервые применяется для определения лоратадина методом спектрофотометрии и для идентификации исследуемого препарата. Спектрофотометрическое определение в видимой области спектра на основе щелочного гидролиза препарата и последующего фотометрического определения продуктов реакции является перспективным в оценке качества таблеток лоратадина.

Практическая ценность работы

В ходе работы был проведен анализ ассортимента ангигистаминного препарата лоратадин. Проведенные исследования отражают позиции лоратадина на современном фармацевтическом рынке по отношению к другим препаратам этой группы, позволят аптекам разработать стратегии формирования ассортимента антигистаминных препаратов.

В ходе проведения эксперимента установлено, что разработанная методика проста и удобна в выполнении, высокочувствительна, точна, избирательна. Метод не требует использования сложного оборудования и дорогостоящих реактивов, в связи с чем можно говорить об экономичности метода.

I. Литературный обзор

1.1. Историческая справка

1.1.1. История открытия противогистаминных препаратов

Впервые гистамин был выделен из продуктов гниения белков в 1876 году. Внимания фармакологов это вещество тогда не привлекло. Однако, когда в 1910 году Барджер, Дейл и Ледлоу выделили гистамин из спорыньи, произвели его синтез и обнаружили, что он вызывает сильное сокращение гладкой мускулатуры и снижение артериального давления, началось его широкое физиологическое и фармакологическое изучение. Интерес к гистамину еще больше повысился, когда в 1927 году его обнаружили в легких и других тканях животных (Бест и Дейл) [32]. Гистамин также был обнаружен в растениях, обладающих жгучими свойствами (крапива), в слюне насекомых (комаров, клопов) [60]. Последовали исследования, показавшие, что этот биогенный амин играет важную роль в регуляции процессов жизнедеятельности организма и что он участвует в развитии ряда патологических процессов. Так, в 1917-1929 годах было обнаружено, что гистамин высвобождается из клеток организма при ожогах, реакциях антиген-антитело, воспалении. При внутрикожном введении растворов гистамина обнаруживалось повышение проницаемости сосудов, отек тканей. Гистамин стали рассматривать как один из “медиаторов” воспаления и аллергии. Таким образом, стала назревать идея о целесообразности создания фармакологических средств, влияющих на гистаминергические процессы, в первую очередь противогистаминных препаратов.

Реализовать эту идею удалось впервые в конце 30-х годов. В 1935-1937 годах Бове и другие синтезировали и изучили на противогистаминную активность большое количество соединений различных химических групп и обнаружили среди них ряд эффективных веществ.

Первыми противогистаминными препаратами, нашедшими практическое применение, были производные фенилэтилендиамина антерган и его пиридинсодержащий аналог неоантерган, а также

производные фенотиазина фенетазин (этизин) и прометазин (дипразин, пипольфен). В 50-х годах в практику широко вошел дифенгидрамин (димедрол). Затем появился ряд других эффективных противогиетаминных препаратов: супрастин (хлорпирамин), тавегил (клемастин) и др.

Обнаружение эндогенного гистамина и создание противогистаминных препаратов свидетельствовали о наличии в организме “мест связывания" гистамина - рецепторов. По латинскому названию Histaminum их назвали Н- рецепторами, а противогистаминные препараты – блокаторами Н-рецепторов.

В 1950-55-е годы появились первые данные (Эш, Шилд и др.) о существовании в организме гистаминовых рецепторов двух типов: Н1 - и Н2. Окончательно эго представление утвердилось в конце 60-х - начале 70-х годов (Блэк) [32]. Н2 - блокаторы используются для лечения язвенной болезни, так как они угнетают секрецию соляной кислоты. В начале 80-х годов были открыты Н3 - рецепторы, представленные преимущественно в центральной нервной системе [47].

При фармакологическом исследовании созданных противогистаминных средств выяснилось, что они обладают не только противогистаминной активностью, но оказывают также в той или иной степени холинолитическое и спазмолитическое, а также седативное действие. Димедрол стали даже применять в качестве снотворного средства. Седативный эффект может быть в некоторой степени полезен при лечении аллергических заболеваний, но он служит препятствием к применению противогистаминных препаратов лицами, деятельность которых требует быстрых и координированных психических и физических реакций. В связи с этим, актуальной стала задача создания эффективных противогистаминных препаратов, лишенных седативного компонента. Одним из первых таких препаратов стал диазолин [32], затем в лаборатории М.Д. Машковского была создана оригинальная группа Н1 противогистаминных препаратов, не имеющих аналогов, - хифенадин (фенкарол) и сиквефенадин (бикарфен, гистафен). Данная группа препаратов обладает двойным механизмом действия: они не

только блокируют Н1 рецепторы, но и активируют фермент диамин-оксидазу (гистаминазу), снижая концентрацию гистамина в тканях [47].

Первым препаратом второго поколения был терфенадин, его удалось синтезировать в 1977году. Это открытие положило начало активной разработке препаратов второго поколения. В последние годы создан ряд противогистаминных препаратов, обладающих высокой активностью (астемизол, цетиризин и другие) [51].

Следующим этапом в разработке антигистаминных препаратов было создание акривастина, ставшего связующим звеном между препаратами второго и третьего поколений. Акривастин является активным метаболитом трипролидина - антигистаминного препарата первого поколения [48].

Большинство антигистаминных средств 2 поколения представляют собой пролекарства, метаболизирующиеся в печени.

В ходе клинического применения были обнаружены аритмогенные свойства терфенадина и астемизола. Отсутствие аритмогенного эффекта у большинства активных метаболитов антигистаминных препаратов 2 поколения определило направление поиска новых более безопасных средств. К ним относятся фексофенадин, норастемизол, дезлоратадин. Эти препараты принято называть препаратами третьего поколения.

На сегодняшний момент известно приблизительно 150 препаратов, обладающих антигистаминной активностью, но не все они нашли применение в аллергологической практике [47].

1.1.2. Роль гистамина в развитии аллергических реакций

Гистамин является одним из важнейших медиаторов аллергиических реакций.

В организме человека гистамин - 5(2-аминоэтил) имидазол - образуется из аминокислоты гистидина в результате ее декарбоксилирования, опосредованного ферментом 1-гистидиндекарбоксилазой. В тучных клетках и базофилах гистамин накапливается в гранулах, где находится в связанном состоянии с белковым и протеогликановым матриксом. Высвобождаясь из гранул, гистамин быстро диффундирует в окружающие ткани и проникает в системный кровоток уже через 2-2,5 мин, достигая здесь пиковых значений через 5 мин. Однако уже через 15-30 мин его концентрация в крови возвращается к исходному уровню. Наиболее активное его высвобождение гистамина наблюдается в утренние часы. Свободно циркулирующий гистамин окисляется (диаминооксидаза) или метилируется (гистаминметилтрансфераза) и выводится преимущественно с мочой в виде имидазолуксусной кислоты и метил-гистамина. Лишь около 3 % его декретируется в неизмененном виде[48].

У человека наиболее высокие концентрации гистамина отмечаются в коже, легких и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. В коже, легких гистамин находится главным образом в гранулах тучных клеток, а в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта гистамин в свободной форме участвует в регуляции кислотности желудочного сока (при этом гистамин взаимодействует с Н2 - подвидом гистаминовых рецепторов). Освобождение гистамина из гранул тучных клеток происходит при действии различных химических и физических раздражителей, но наиболее активно при взаимодействии аллергена с

антителами на поверхности тучных клеток. Гистамин, высвобождаемый тучными клетками в ходе аллергических реакций, взаимодействует преимущественно с Н1- рецепторами . Н1- рецепторы обнаружены в тканях надпочечников, печени, мозга, гладкой мускулатуры дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др. Н2-рецепторы присутствуют в тканях желудочно-кишечного тракта и сердечнососудистой системы. Н3-рецепторы идентифицированы в коре головного мозга и некоторых периферических тканях, включая гладкую мускулатуру бронхов [48].

1.2. Антигистаминные препараты.

1.2.1. Фармакологическое действие.

Известно, что среди жителей крупных городов почти четверть населения страдает от какого-либо аллергического заболевания. Не спасет и жизнь вдали от шумных мегаполисов: поллиноз, бронхиальная астма, аллергические риниты – привычные «спутники» загородной жизни. Медики говорят, что наблюдается тенденция к росту числа аллергических заболеваний. Получается, что от аллергии никто не застрахован.

Может ли человек полностью излечиться от аллергии ? Увы, на сегодняшний день лекарства, окончательно решающего проблему этой неприятной болезни, не существует. Иммунная система – хрупкий механизм, работа которого зависит от огромного количества внешних факторов. Стрессы, наследственность (у родителей, страдающих аллергией, с высокой вероятностью аллергиком будет и ребенок), изменения гормонального фона, увеличившееся число аллергенов химического происхождения – иммунитет попросту не справляется с такими нагрузками. В итоге никогда ранее не знавший о том, что такое аллергия, человек внезапно оказывается лицом к лицу со всеми ее проявлениями.

Первые серьезные разработки антигистаминных средств (препаратов, блокирующих высвобождение гистамина и снимающих аллергические симптомы) начались еще в середине XX в. Для борьбы с ринитами, поллинозом, дерматозами, аллергическими реакциями на укусы насекомых были разработаны ЛС, которые в наши дни называют препаратами 1 поколения (клемастин, ципрогептадин и др.).

Конечно, их появление в какой-то мере облегчило жизнь аллергиков, но препараты 1 поколения обладали рядом существенных недостатков. Во-первых, принимавшие их люди постоянно испытывали сонливость, не могли сконцентрироваться и сосредоточиться, в ряде случаев набирали вес. Летчикам и водителям, а также тем, чья работа связана с необходимостью повышенной концентрации внимания, препараты 1 поколения вообще были

противопоказаны. Прибавим к этому еще и необходимость многократного приема таблеток в течение дня, что, безусловно, было весьма неудобно, и постепенное снижение терапевтической активности (тахифилаксию).

В 80-е гг. XX в. на фармрынок вышли антигистаминные средства, применение которых не вызывало столь ярко выраженного седативного эффекта. В 90-х гг. антигистаминные препараты пополнились рядом новинок, при применении которых не возникает сонливости и не наблюдается выраженного снижения терапевтической активности (тахифилаксии). Такие препараты позволяют сегодня держать аллергию под контролем и не требуют от больного существенно менять образ и ритм жизни.

В основе острых аллергических реакций лежит гиперчувствительность немедленного типа. Ее опосредуют молекулы, которые высвобождаются тучными клетками при взаимодействии аллергена с IgE на поверхности клеток: гистамин, триптаза и мембранные липидные медиаторы – лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов. Медиаторы тучных клеток играют ключевую роль в развитии анафилаксии, риноконъюнктивита и крапивницы. Роль гистамина в развитии бронхиальной астмы и экземы, по–видимому, минимальна, о чем свидетельствует неэффективность антигистаминных средств при этих состояниях. В зависимости от органа–мишени реакция гиперчувствительности замедленного типа может быть вызвана активированными тучными клетками или Т–клетками.

Аллергический ответ является очень сложным процессом, который включает в себя дегрануляцию тучных клеток, активацию Т–лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и в меньшей степени базофилов, а также синтез и высвобождение хемокинов. Образование и секреция медиаторов тучными клетками, эозинофилами и базофилами прямо и/или косвенно способствует появлению симптомов аллергии.

Гистамин является биогенным амином (образуется в организме путем декарбоксилирования аминокислоты гистидина). Содержится гистамин в тучных клетках, базофилах, лейкоцитах.

Схема 1



Схема 1: Локализация гистаминовых рецепторов.

Параллельно с изучением патогенеза аллергии разрабатывались новые подходы к ее лечению. Гистамин участвует в механизме практически всех основных симптомов аллергии, стимулируя Н1–рецепторы. Поэтому первыми противоаллергическими средствами стали антигистаминные препараты (АГП). Первоначально эти препараты не обладали достаточной селективностью в отношении Н1–гистаминовых рецепторов. Некоторые из первых представителей этой группы нашли применение не при аллергических, а при других заболеваниях благодаря наличию седативной активности. Центральные эффекты этих препаратов были главным фактором, ограничивающим их применение при аллергических заболеваниях.

Создание неседативных антигистаминных препаратов стало возможным, когда в 1966 г. были открыты три подтипа гистаминовых рецепторов. Под термином «седация» понимают различные угнетающие эффекты на центральную нервную систему, включая ухудшение памяти, когнитивной и психомоторной функции, обработки информации. Влияние седации, вызванной антигистаминными средствами, на безопасное выполнение различных задач в повседневной жизни представляет не только научный

интерес, но и является важным критерием при выборе препарата для амбулаторных больных с аллергией.

Антигистаминные препараты – средства для профилактики и лечения аллергиических заболеваний – представляют один из крупнейших сегментов розничного рынка. В данном анализе мы попытались отобразить «расстановку сил» в этой фармакотерапевтической категории.

Аллергия часто проявляется сочетанно и поражает одновременно несколько органов сразу, поэтому лечение обычно бывает симптоматическим.

Препараты, применяемые при различных аллергических состояниях, разнообразны — среди них местные ЛП: противозудные дерматологические, офтальмологические и назальные, а также системные антигистаминные средства.

Эффекты, обусловленные стимуляцией Н1- рецепторов:

- Расширение артериол, снижение артериального давления (в тяжелых случаях шок), повышение проницаемости сосудистой стенки, выход плазмы из сосудистого русла, отек тканей;
- Местное покраснение кожи (расширение сосудов), появление волдырей (отек), зуд;
- Выраженное сужение бронхов, усиление секреции бронхиальных желез;
- Стимуляция высвобождения катехоламинов клетками надпочечников [48,30].

Основным биологическим эффектом, связанным с активацией Н2-рецепторов, является повышение секреции хлористоводородной (соляной) кислоты в желудке. Одновременная активация Н1- и Н2-рецепторов проявляется тахикардией, гипотензией, гиперемией лица и головной болью. Хотя роль Н2 - рецепторов в патогенезе аллергических реакций не вполне ясна, имеются сведения, согласно которым антагонисты Н2 - гистаминовых рецепторов могут быть эффективны при лечении хронической крапивницы и анафилаксии.

Активацию Н3 подтипа гистаминовых рецепторов связывают с

влиянием на нейронную передачу в вегетативной нервной системе и симпатических ганглиях дыхательных путей. Предполагается, что ими опосредуются синтез и выделение гистамина в нейронах центральной нервной системы, что может привести к снижению его высвобождения из тучных клеток и уменьшению выделение тахикининов немиелинизированными нервными волокнами в дыхательных путях. Кроме того, активация Н3- рецепторов может оказывать негативное влияние на фармакологическую активность, связанную с активацией Н1- гистаминовых рецепторов. Следовательно, нельзя исключить, что воздействие на Н3- рецепторы, находящиеся в состоянии определенного антагонизма с Н1- рецепторами, может иметь некоторое значение при лечении аллергических заболеваний, особенно органов дыхания [48].

Таблица №1.

Требования к идеальному блокатору Н1 – гистаминовых рецепторов.

Требования к идеальному блокатору Н1-гистаминовых рецепторов	Фексофенадин	Цетиризин	Лоратадин	Мизоластин
Эффективность При аллергическом рините	+	+	+	+
Эффективность При хронической идиопатической крапивнице	+	+	+	+
Фармакодинамика Приём 1 раз в сутки	+	+	+	+
Фармакодинамика Быстрое начало действия	+	+	±	
Фармакодинамика 24-й эффект	+	+	+	+
Фармакодинамика Противовоспалительная активность	+	+	+	+
Фармакодинамика Отсутствие тахифилаксии	+	+	+	+
Фармакокинетика Быстрое всасывание	+	+	+	
Фармакокинетика Отсутствие кумуляции	+	+	+	+

Фармакокинетика Возможность приёма с кетоконазолом и эритромицином	+	+	+	X
Фармакокинетика Отсутствие необходимости в изменении дозы при нарушении функции печени в пожилом возрасте	+	+	+	X
Безопасность Истинная неседативность	+	X	X	X
Безопасность Отсутствие влияния на QT в случае передозировки или взаимодействия	+	+	+	X

По степени седативной активности выделяют три группы или «поколения» антигистаминных средств:

1) Н1–антагонисты 1–го поколения, обладающие заметным седативным эффектом;
2) Н1–антагонисты 2–го поколения, не дающие седативного эффекта в рекомендуемой терапевтической дозе, однако при увеличении дозы проявляющие седативный эффект;
3) Н1–антагонисты 3–го поколения, не вызывающие признаков седации и при превышении терапевтической дозы.

1.2.2. Классификация АГП.

Антагонисты Н1–рецепторов представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, которая является важнейшей для проявления противогистаминной активности. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут выступать пиридин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол. Присоединение боковой цепи осуществляется через «соединительный» атом азота, углерода или кислорода.

Н1–антагонисты обладают следующими свойствами, связанными с химической структурой:

– липофильные свойства, связанные с наличием в молекуле различных ароматических или гетероциклических колец и алкильных заместителей;

– основные свойства нитрогруппы;

– особенность «соединительного» атома (в зависимости от природы этого атома классические противогистаминные препараты принято делить на 6 основных групп: этаноламины, фенотиазины, этилендиамины, алкиламины, пиперазины, пиперидины).

Антигистаминные препараты – это вещества, подавляющие действие свободного гистамина. При попадании в организм аллергена, гистамин высвобождается из тучных клеток соединительной ткани, входящих в иммунную систему организма. Он начинает взаимодействовать со специфическими рецепторами и вызывать зуд, отек, сыпь и иные аллергические проявления. За блокирование этих рецепторов отвечают антигистаминные препараты.

Существует несколько подходов к классификации блокаторов Н- рецепторов. Поскольку в организме человека были обнаружены три подвида рецепторов гистамина, то стала возможной классификация гистаминоблокаторов по типу рецепторов, на которые они влияют.

Классификация гистаминоблокаторов:

Н1- антигистаминные средства - димедрол, тавегил, лоратадин, астемизол и другие.

Н2- антигистаминные средства - циметидин, ранитидин, фамотидин и другие.

Н3- антигистаминные средства - бетагистин (бетасерк) [60].

Блокаторы Н1-рецепторов принято называть антигистаминными средствами, так как именно с блокадой этого подвида рецепторов связана противоаллергическая активность.

Наибольшее распространение получила классификация антигистаминных средств по поколениям.

Данная классификация является весьма условной, так как до сих пор нет единого мнения о том, какой принцип должен быть положен в основу этой классификации. Такими критериями могут быть: время создания препарата, антигистаминная активность, наличие побочных эффектов, конкурентное или неконкурентное соединение с рецептором, воздействие самого препарата или его активного метаболита [53].

Некоторые ученые придерживаются мнения, что существует два поколения антигистаминных препаратов: классические антигистаминные препараты и препараты нового поколения, не обладающие седативным эффектом.

Другие ученые считают, что антигистаминные препараты необходимо делить на три поколения: первое поколение - классические антигистаминные препараты, второе поколение - препараты, не влияющие на другие типы рецепторов, третье поколение - активные метаболиты препаратов первого и второго поколения. Примеры препаратов различных поколений приведены в таблице №2.

Таблица №2

Классификация антигистаминных препаратов по поколениям.

I-ое поколение	II-ое поколение	III-е поколение
Димедрол, Тавегил Пипольфен ,Супрастин Фенистил ,Диазолин, Фенкарол	Лоратадин Эбастин Астемизол Терфенадин Азеластин Цетиризин	Дезлорагадин Фексофенадин Порастемизол

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, выпуск IV (2003) предлагает следующую классификацию:

- 1 поколение: азеластин, диметинден, дифенгидрамин, клемастин, хифенадин, хлорогирамин.
- 2 поколения: акривастин, лоратадин, эбастин.

- фармакологически активные метаболиты: цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин.

- антигистаминные препараты, обладающие мембраностабилизирующими свойствами: азеластин, кетотифен.

- комбинированные препараты [51].

С точки зрения эффекта, оказываемого на организм, все противогистаминные препараты можно разделить на препараты местного и системного действия [30]. К антигисгаминным средствам для местного назначения относят азеластин, левокабастин, антазолин и дифенгидрамин, выпускаемые в виде назального спрея и глазных капель [5].

Также важное значение имеет классификация антигистаминных средств по химической структуре, приведенная в табл.№3 [57, 50, 11, 47].

Таблица №3

Классификация антигистаминных препаратов по химической структуре.

№ п/п	Структурный класс	Международное название	Торговое наименование
1	Этаноламины	Дифенилгидрами-на гидрохлорид	Димедрол
		Клемастина фумарат	Тавегил
2	Фенотиазины	Прометазина гидрохлорид	Пипольфен,Дипразин
3	Этилендиамины	Хлоропирамин	Супрастин
4	Хинуклидины	Хифенадин	Фенкарол
5	Алкиламины	Диметинден	Фенистил
		Бромфенирамина малеат	Броматан
6	Пиперазины	Гидроксизина гидрохлорид	Атаракс
		Цетиризин	Зиртек, Цетрин
7	Пиперидины	Ципрогептадин	Перитол
		Терфенадин	Селдан, Терфена
8	Пиридоиндолы	Мебгидролин	Диазолин
9	Пиперидин-имидазоловые	Астемизол	Гисманал
10	Азатидиновые	Лоратадин	Кларитин
11	Трипролидиновые	Акривастин	Семпрекс
12	Оксипиперидиновые	Эбастин	Кестин
13	Бензилимидазолпиперидин	Мизоластин	-

	овые		

Антагонисты Н1 - рецепторов представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, которая является важнейшей для проявления противогистаминной активности. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут выступать пиридин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол. Присоединение боковой цепи осуществляется через соединительный атом азота, углерода или кислорода [50,53]

1.2.2.1. Препараты 1-го поколения.

Они появились в 1936 году и продолжают использоваться. Эти лекарственные средства вступают в обратимую связь с Н1-рецепторами, что объясняет необходимость большой дозировки и высокой частоты приемов.

Антигистаминные препараты 1 поколения характеризуются следующими фармакологическими свойствами:

- снижают мышечный тонус;
- оказывают седативное, снотворное и холинолитическое действие;
- потенцируют воздействие алкоголя;
- оказывают местноанестезирующее действие;
- дают быстрый и сильный, но кратковременный (4-8 часов) лечебный эффект;
- долгий прием снижает антигистаминную активность, поэтому каждые 2-3 недели средства меняют.

Димедрол назначают при сенной лихорадке, крапивнице, морской, воздушной болезни, вазомоторном насморке, бронхиальной астме, при аллергических реакциях, вызванных введением лекарственных веществ (например, антибиотиков), при лечении язвенной болезни, дерматозах и др.

Диазолин имеет те же показания к применению, что и другие антигистаминные препараты, но отличается от них особенностями воздействия.

Супрастин назначают для лечения сезонного и хронического аллергиического конъюнктивита, крапивницы, атопического дерматита, отека Квинке, зуда разной этиологии, экземы. Его используют в парентеральной форме при требующих неотложной помощи острых аллергических состояниях.

Тавегил в форме инъекций применяют при ангионевротическом отеке, а также анафилактическом шоке, в качестве профилактического и лечебного средства от аллергических и псевдоаллергических реакций.

Таблица №4

H1- гистаминные препараты 1-го поколения.

Классы	Международное название	Торговое название
Этаноламины	Diphenhydramine	Димедрол
	Dimenhydrinate	Драмина
	Doxylamine	Доксиламин
	Clemastine	Тавегил
	Carbinoxamine	Ринопронт
	Phenyltoxalamine	Кодипронт
Фенотиазины	Prometazine	Пипольфен
	Alimenazine	Терален
Этилендиамины	Chloropyramine	Супрастин
	Antazoline	Сперсаллерг
Алкиламины	Dimentindene	Фенистил
Пиперазины	Hydroxyzine	Атаракс
	Meclozine	Бонин
Пиперидины	Cyproheptadine	Перитол
Пиридоиндолы	Mebhydrolin	Диазолин
Хинуклидины	Sequifenadine	Бикарфен
	Quifenadine	Фенкарол
Бензоциклогептатиофены	Ketotifen	Задитен
Оксатомид	Oxatomide	Тинсет
Фталазиномы	Azelastine	Аллергодил
Пиперидин-карбоновые кислоты	Levocabastine	Гистимет

Противопоказания к применению АГЛС 1 поколения:

1. Работа, требующая психической и двигательной активности, внимания;
2. Заболевания: бронхиальная астма, глаукома, язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки со стенозирующими явлениями в пилорической и дуоденальной области, аденома предстательной железы, задержка мочеиспускания, сердечно-сосудистые заболевания [11];

3. Эпилепсия [60];

4. Нельзя применять вместе с успокаивающими, снотворными препаратами, ингибиторами МАО, противодиабетическими средствами и алкоголем.

Лекарственные взаимодействия.

АГЛС 1 поколения потенцируют антихолинергическое действие М- холиноблокаторов, синтетических противосудорожных препаратов,

нейролептиков, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО, средств для лечения паркинсонизма.

АГЛС 1 поколения усиливают центральное депрессивное действие гипнотических средств (общих анестетиков), седативных и снотворных средств, транквилизаторов, нейролептиков, анальгетиков центрального действия, алкоголя [11].

Таким образом, часто встречающиеся побочные реакции и многоплановый фармакологический спектр действия антигистаминных препаратов первого поколения существенно ограничивают их использование в широкой клинической практике из-за часто встречающихся побочных реакций и многочисленных противопоказаний. Важно также учитывать, что эти препараты не желательно назначать пациентам, осуществляющим виды деятельности, требующие повышенного внимания и быстрых психических реакций (в частности, вождение автотранспорта) [48].

В ближайшем будущем Н1- антагонисты останутся в арсенале лекарственных средств широкого клинического применения. Это связано с накопленным 50-летним опытом применения этих средств, наличием инъекционных лекарственных средств. Кроме того, следует отметить относительно низкую стоимость препаратов данной группы [47].

1.2.2.2. Препараты 2-го поколения.

Они имеют преимущества по сравнению с лекарствами первого поколения:

1. отсутствует седативный и холинолитический эффект, поскольку эти лекарственные средства не преодолевают гематоэнцефалический барьер, только некоторые лица испытывают умеренную сонливость;
2. умственная деятельность, физическая активность не страдают;
3. действие препаратов достигает 24 часов, поэтому их принимают раз в сутки;
4. они не вызывают привыкания, что позволяет назначать их длительное время (3-12 месяцев);
5. при прекращении приема препаратов, терапевтический эффект длится около недели;
6. лекарственные средства не адсорбируются с продуктами питания в ЖКТ.

Но антигистаминные препараты 2 поколения оказывают кардиотоксический эффект различной степени, поэтому при их приеме ведется контроль сердечной деятельности. Они противопоказаны пожилым больным и пациентам, страдающим от нарушений работы сердечно-сосудистой системы.

Возникновение кардиотоксического действия объясняется способностью антигистаминных препаратов 2 поколения блокировать калиевые каналы сердца. Риск усиливается, когда эти средства сочетают с противогрибковыми лекарствами, макролидами , антидепрессантами, от употребления грейпфрутового сока, и при наличии у больного выраженных нарушений функций печени.

Показания к применению АГЛС 2-го поколения.

1. Сезонный аллергический ринит, конъюнктивит.
2. Круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит.
3. Зудящие дерматозы (гистаминопосредованные: крапивница, отек Квинке, атопический дерматит).

Изучается возможность использования АГЛС 2 поколения в лечении бронхиальной астмы. Это обусловлено очевидной ролью гистамина в развитии приступа удушья при этом заболевании; отсутствием побочных эффектов, ограничивающих их применение при бронхиальной астме (не вызывают сухости слизистых оболочек и ухудшения отхождения вязкой мокроты) и с высоким сродством с Н1-рецепторами. Тем не менее, оценки результатов применения АГЛС 2 поколения в лечении бронхиальной астмы противоречивы [11].

Кларидол используют для лечения сезонного, а также циклического аллергического ринита, крапивницы, аллергического конъюктивита, отека Квинке и ряда других заболеваний, имеющих аллергическое происхождение. Он справляется с псевдоаллергическими синдромами и аллергией на укусы насекомых. Входит в комплексные меры по лечению зудящих дерматозов.

Кларисенс способен подавлять высвобождение гистамина и лейкотриена С4 из тучных клеток. Его применяют для лечения и профилактики таких проявлений аллергии как ринит, конъюнктивит, дерма-тоз. Препарат входи в комплексное лечение отека Квинке и различных аллергических укусов насекомых. При наличии псевдоаллергических реакций, Кларисенс способен быстро облегчить состояние больного.

Кларотадин содержит активное вещество лоратадин, являющееся селективным блокатором Н1-гистаминовых рецепторов, на которые оно оказывает непосредственное влияние, позволяя

избегать нежелательных эффектов, присущих другим антигистаминным средствам. Показаниями к применению служат аллергические конъюнктивиты, острая хроническая и идиопатическая крапивница, ринит, псевдоаллергические реакции, связанные с высвобождением гистамина, аллергические укусы насекомых, зудящие дерматозы.

Ломилан показан при аллергическом насморке (рините) сезонного и постоянного характера, кожных высыпаниях аллергического генеза, псевдоаллергиях, реакции на укусы насекомыми, аллергическом воспалении слизистой глазного яблока.

ЛораГексал рекомендуют при круглогодичных и сезонных аллергических ринитах, конъюнктивитах, зудящих дерматозах, крапивнице, отеке Квинке, аллергических укусах насекомых и различных псевдоаллергических реакциях.

Кларитин содержит действующий компонент – лоратадин, блокирующий Н1-гистаминовые рецепторы и предотвращающий выделение гистамина, брадиканина и серотонина. Антигистаминная эффективность длится сутки, а терапевтическая наступает спустя 8-12 часов. Кларитин назначают для лечения ринита аллергической этиологии, аллергических кожных реакций, пищевой аллергии и легкой степени бронхиальной астмы.

Рупафин обладает уникальным активным компонентом – рупатадином, отличающимся антигистаминной активностью и избирательным действием на Н1-гистаминовые периферические рецепторы. Его назначают при хронической идиопатической крапивнице и аллергическом рините.

Кестин блокирует гистаминовые рецепторы, повышающие проницаемость сосудов, вызывающие мышечные спазмы, приводящие к проявлению аллергической реакции. Применяется для

лечения аллергиического конъюнктивита, ринита и хронической идиопатической крапивницы.

1.2.2.3. Препараты нового, 3-го поколения.

Эти вещества являются пролекарствами, это значит, что, попадая в организм, они из исходной формы преобразуются в фармакологически активные метаболиты, за исключением цетиризина и акривастина.

Сами они при применении в терапевтических дозах практически не определяются в кровотоке, поскольку быстро подвергаются биотрансформации с образованием активных и более длительно действующих метаболитов, обеспечивающих основные терапевтические эффекты и не обладающих аритмогенной активностью исходных форм. Их биотрансформация осуществляется с помощью изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 [5]. При использовании антигистаминных препаратов в диапазоне терапевтических доз их аритмогенный эффект практически не проявляется благодаря тому, что создают в плазме крови крайне низкие концентрации. Однако этот побочный эффект носит дозозависимый характер и может проявиться в случаях передозировки или замедленного метаболизма. Значимое нарушение скорости биотрансформации с неполным метабо-лизмом исходного продукта может иметь место при циррозах печени, а также при одновременном назначении антигистаминных препаратов с другими лекарственными средствами, способными угнетать активность ферментов печени, участвующих в превращении пролекарств в активные формы. Таким свойством обладают кетоконазол, итраконазол, макролиды (кроме азитромицина), циметидин, ранитидин, флуоксетин, флувоксамин, ингибиторы ВИЧ-протеаз (индинавир, ригонавир), некоторые другие вещества, а также флавоноид, содержащийся в соке грейпфрута.

Все антигистаминные препараты 3 поколения не имеют кардиотоксического и седативного эффекта, поэтому их могут применять лица, чья деятельность связана с высокой концентрацией внимания.

Эти лекарственные средства блокируют Н1-рецепторы, а также оказывают дополнительное влияние на аллергические проявления. Они обладают высокой селективностью, не преодолевают гематоэнцефалический барьер, поэтому им не свойственны негативные последствия со стороны ЦНС, отсутствует побочное влияние на сердце.

Наличие дополнительных эффектов способствует применению антигистаминных препаратов 3 поколения при длительном лечении большинства аллергических проявлений.

Гисманал назначается в качестве лечебного и профилактического средства при сенной лихорадке, аллергических кожных реакциях, в том числе крапивнице, аллергическом рините. Эффект от препарата развивается на протяжении 24 часов и достигает максимума спустя 9-12 суток. Его продолжительность зависит от предшествующей терапии.

Трексил – это быстродействующий избирательно активный антагонист Н1-рецепторов, производный от бутерофенола, отличающегося химической структурой от аналогов. Используется при аллергическом рините для облегчения его симптомов, аллергических дерматологических проявлениях (дермографизм, контактный дерматит, крапивница, атоническая экзема,), астме, атонической и спровоцированной физической нагрузкой, а также в связи с острыми аллергическими реакциями на различные раздражители.

Телфаст – высокоэффективный антигистаминный препарат, являющийся метаболитом терфенадина, поэтому обладает большим сходством с Н1-рецепторами гистамина. Телфаст связывается с ними и блокирует, предотвращая их биологические проявления в качестве аллергических симптомов. Стабилизируются мембраны тучных клеток и

уменьшается высвобождение из них гистамина. Показаниями к применению служит отек Квинке, крапивница, сенная лихорадка.

Зиртек – конкурентный антагонист метаболита гидроксизина, гистамина. Препарат облегчает течение и иногда предупреждает развитие аллергических реакций. Зиртек ограничивает высвобождение медиаторов, уменьшает миграцию эозинофилов, базофилов, нейтрофилов. Лекарственное средство используется при аллергическом рините, бронхиальной астме, крапивнице, конъюнктивите, дерматите, лихорадке, кожном зуде, антиневротическом отеке.

1.2.3. Исследование рынка антигистаминных препаратов в России.

Антигистаминные препараты – средства для профилактики и лечения аллергических заболеваний – представляют один из крупнейших сегментов розничного рынка. В данном анализе мы попытались отобразить «расстановку сил» в этой фармакотерапевтической категории.

Более 50% рынка противоаллергических препаратов занимают антигистаминные средства системного действия. Такие ЛП наиболее востребованы у покупателей в связи с удобством приема и возможностью приобрести их в аптеках без рецепта. Эта же группа весьма привлекательна для производителей — все больше игроков расширяют за счет нее свой продуктовый портфель. Так, в 2012—2013 гг. в ГРЛС (Государственный реестр лекарственных средств) был зарегистрирован ряд отечественных препаратов с МНН цетиризин (2 поколение антигистаминных препаратов), левоцитризин и дезлоратадин (оба относятся к 3 поколению). Возможно, появление на рынке современных российских дженериков даст толчок к общему снижению цен на препараты последних поколений в сегменте.

Что касается предпочтений покупателей при выборе антигистаминных средств, то долевое соотношение продаж препаратов 1

и 2 поколений практически сопоставимо. Препараты 1 поколения, обладающие выраженным побочным эффектом — сонливостью, продолжают оставаться востребованными в связи с их доказанной высокой безопасностью и эффективностью, в т.ч. при применении в педиатрической практике. Относительно недавно поступившие в продажу ЛП 3 поколения занимают на рынке 16,7%.

Наибольший объем продаж приходится на МНН цетиризин – около 10 ТМ занимают 20,2% рынка, среди них – Зиртек, Цетрин и Зодак входят в ТОП10 препаратов, представленных в анализируемой группе. Доля энантиомера цетиризина – левоцетиризина (ТМ Ксизал) – составляет 3,5% всех продаж группы. Большая эффективность (сродство к гистаминовым Н1- рецепторам у левоцетиризина больше, чем у цетиризина) определяет его высокую стоимость, а это в свою очередь повлияло на спад продаж Ксизала в кризис (-12%). Лидером среди антигистаминных средств является Супрастин (хлоропирамин). По-прежнему весьма востребованными остаются препараты первого поколения Диазолин (мебгидролин) и Тавегил (клемастин) – прирост продаж составил +39% и, соответственно, +5%. Фенистил (диметинден) – наиболее близок к антигистаминным препаратам 1 поколения, однако отличается от них значительно меньшей выраженностью седативного эффекта, его доля в группе составляет 3,7%. Свыше 10 ТМ выпускается под МНН лоратадин, главная из которых – ТМ Кларитин – находится на 3 месте рейтинга ТМ. Метаболит лоратадина – дезлоратадин (ТМ Эриус) – занимает 11% рынка антигистаминных средств. По 2,8% занимают МНН фексофенадин (ТМ Телфаст, Фексадин и др.) и эбастин (Кестин).

Антигистаминные препараты представляют собой группу средств для лечения аллергических реакций и заболеваний. По итогам 2014 г. объем рынка этих ЛС составил 7 млрд. рублей, что эквивалентно 56,5 млн. упаковок. По сравнению с 2013 г. объем продаж увеличился на 11,6% в денежном выражении и на 9,6% – в натуральном.

Подавляющая часть ЛС в анализируемом сегменте – безрецептурные (93%); на долю Rx-препаратов приходится всего около 7%, при этом они демонстрируют отрицательную динамику роста, в отличие от ОТС-средств.

По итогам прошлого года на рынке было представлено более 60 ТМ. Лидером рынка в денежном выражении стала ТМ Супрастин («Эгис»), доля которой составила 15,9%. На втором месте – ТМ Эриус («Шеринг-Плау») с долей 11,2%. Замыкает тройку лидеров ТМ Кларитин («Шеринг-Плау»), на его долю пришлось 10,1% всех аптечных продаж.

Наивысшие темпы прироста продемонстрировала ТМ Зодак, продажи которой в 2014 г. увеличились на 42,2% по сравнению с 2013 г.

Продажи антигистаминных препаратов в таблетках составили подав-ляющее большинство (88,1%, доля рынка в натуральном выражении). Такие формы выпуска, как капли и инъекции, занимают 5,6% и 4,8% рынка в натуральном выражении соответственно. Остальные лекарственные формы (сиропы, суспензии, капсулы, гранулы, суппозитории) суммарно составляют менее 1,5%.



Рис. 1. ТОП 10 ТМ в денежном выражении.

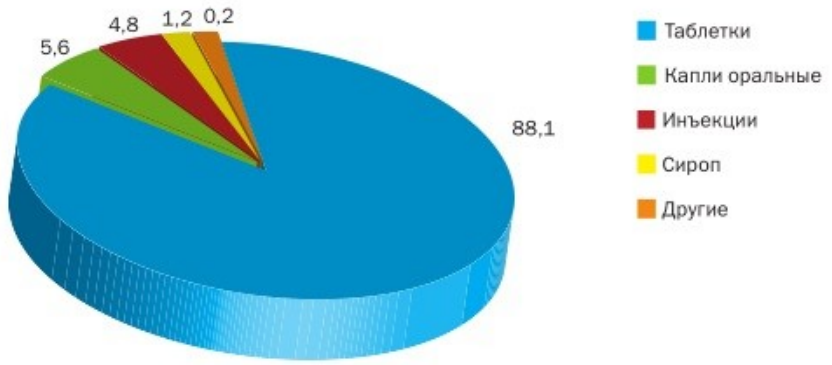


Рис. 2. Распределение антигистаминных препаратов по лекарственным формам.

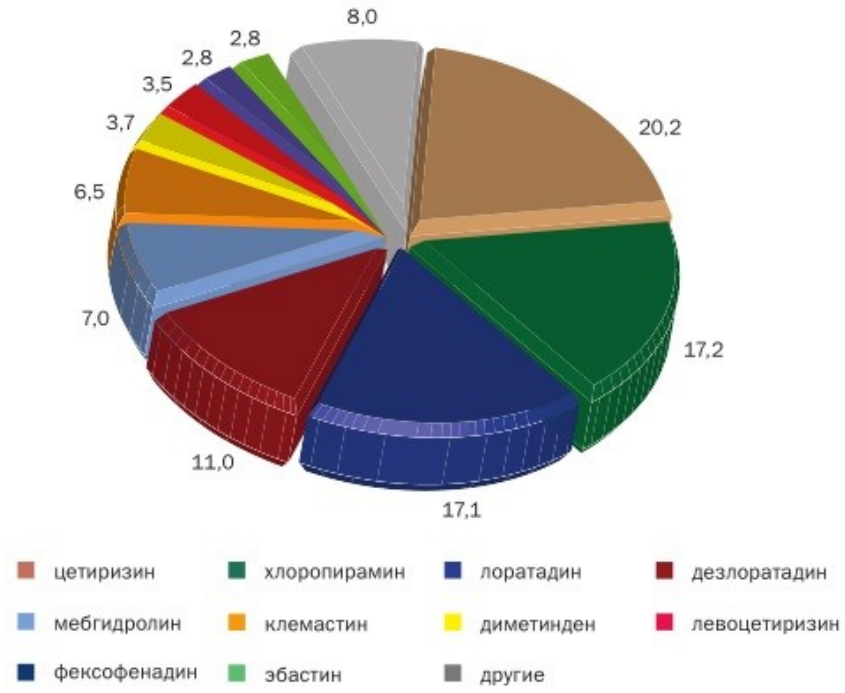


Рис 3. Итоги продаж антигистаминных препаратов в коммерческом розничном секторе фармрынка в 2014 г.

Антигистаминные препараты представляют собой группу средств для лечения аллергических реакций и заболеваний. По итогам 2014 г. объем рынка этих ЛС составил 8,1 млрд. рублей, что эквивалентно 63,5 млн. упаковок. По сравнению с 2013 г. объем продаж увеличился на 6% в денежном выражении и на 5% – в натуральном выражении.

Большая часть ЛС в анализируемом сегменте являются безрецептурными (83%); на долю Rx-препаратов приходится около 17%, при этом демонстрируется положительная динамика роста и в группе Rx, и OTC. Как и в 2013 г. на рынке антигистаминных препаратов представлены в основном зарубежные производители (90,14%).

По итогам прошлого года на рынке было представлено 60 ТМ. Лидером рынка в денежном выражении стала ТМ Супрастин («Эгис»), доля которой составила 13,8%. На втором месте – ТМ Эриус («Шеринг-Плау») с долей 9,9%. Замыкает тройку лидеров ТМ Зиртек (UCB-Pharma), на его долю пришлось 8,9% всех аптечных продаж.

Продажи антигистаминных препаратов в таблетках составили большинство (73% доля рынка в натуральном выражении). Драже и капли занимают 15% и 6% рынка в натуральном выражении соответственно. Остальные лекарственные формы (сиропы, суспензии, капсулы, инъекционные лекарственные формы, суппозитории) составляют 6,1%.



Рис. 4. ТОП 10 ТМ продаж в 2014 г.

Аллергия является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. По мнению экспертов WAO, в настоящее время у 40% мирового населения выявляют одно или несколько аллергических

заболеваний. Россия, к сожалению, не является исключением, и рынок противоаллергических препаратов продолжает расти год от года.

О росте количества аллергических заболеваний в РФ можно судить на примере аллергического ринита (поллиноза) — одного из наиболее частых проявлений аллергии: согласно данным Минздрава, за 2012 г. таких больных в стране стало на 2% больше. Безусловно, эти цифры лишь частично отражают общую картину, т.к. значительное число пациентов с аллергией не обращаются к врачу, а обходятся консультациями аптечных работников или прибегают к самолечению.

Наиболее высокий показатель официальной численности больных с аллергическим ринитом наблюдается в Приволжском ФО (21,5%), минимальный — в Дальневосточном ФО (2,9%). Самый значительный прирост заболеваемости по сравнению с предыдущим периодом зафиксирован в Северо-Кавказском ФО — +11%.

Всплеск аллергических заболеваний в России в основном наблюдается в весенне-летний период — во время цветения отдельных видов растений, а также в период активного кондиционирования жилых и офисных помещений. В 2013 г. максимальные показатели по розничным продажам антигистаминных средств наблюдались в мае и июне (рис. 2). В начале текущего года наблюдается аналогичная тенденция, но значительный по сравнению с прошлогодними показателями прирост продаж был заметен уже в феврале-марте.

Основные ТМ в сегменте противоаллергических ЛП по доле продаж на розничном коммерческом секторе российского фармрынка , МАТ май 2014 г. (руб.) , %						
Способ применения	**АТС-группа**	**Рей-тинг**	**ТМ**	**Корпорация**	**Доля рынка , МАТ май**	**Прирост продаж , МАТ май 2013/МАТ май 2014 ,%**

					2014 , %	
Наружно	D04A-Препараты для лечения зуда, включая антигиста-минные и анестетики	1	Фенистил	NOVARTIS	6,64	17
		2	Псило бальзам	STATA	1,21	12
		3	Ирикар	DEUTSCHE HOMEOPATH	0,04	-3
Назально	R01A-Назальные препараты	1	Назонекс	MSD	9,48	34
		2	Виброцил	NOVARTIS	6,74	-11
		3	Авамис	GSK	3,63	22
		4	Флисконазе	GSK	1,06	-7
		5	Тафен назаль	SANDOZ	1,02	15
Для внутреннего применения	R06A0-Антигиста-минные препараты системные	1	Супрастин	SERVIER	10,09	4
		2	Цетрин	DR REDDYS LAB	6,72	16
		3	Эриус	MSD	6,53	3
		4	Зиртек	USB	6,29	0,3
		5	Кларитин	MSD	5,91	8
Глазные капли	S01G-Глазные противоал-лергические, противоотёч-ные препараты, антисептики	1	Окуметил	ALEXANDRIA EGYPT	0,70	68
		2	Опатанол	ALCON	0,65	35
		3	Аллергодил	MEDA PHARMA	0,36	11
		4	Кромогексал	SANDOZ	0,36	21
		5	Лекролин	SANTEN	0,34	13

Источник: по данным IMS Health

Рейтинг АТС-групп по средней цене антигистаминных препаратов в розничном коммерческом секторе российского фармрынка , МАТ май 2014 г.	
АТС-группа	**Средней цена , руб. МАТ май 2014 г.**
R01A1 - Назальные кортикостероиды без противо-микробных препаратов	**632,6**
S01G3 - Офтальмологические антилергические средства, множественного действия	**391,0**

D04A0 - Препараты для лечения зуда, включая антигистаминные препараты и анестетики	**289,2**
R01A6 - Назальные противоаллергические препараты	**211,9**
R06A0 - Антигистаминные препараты системные	**156,0**
S01G1 - Офтальмологические антиаллергические средства , антигистамины	**129,7**
S01G2 - Офтальмологические антиаллергические средства , стабилизаторы тучных клеток	**92,7**

Источник: по данным IMS Health

Объем рынка антигистаминных средств за период июнь 2013 г. — май 2014 г. составил 14,1 млрд. руб., что на 10% выше показателей годом ранее. В основном рост обусловлен повышением средних цен на противоаллергические препараты, в натуральных показателях прирост продаж незначителен (+2%).

Объем рынка системных и местных противоаллергических препаратов по итогам продаж за период с апреля 2013 г. по март 2014 г. (так называемый МАТ март 2014 г.), составляет 9,21 млрд. руб. в розничных ценах, что на 12% превосходит показатели предыдущего аналогичного периода. В упаковках рост не превышает 4%. В абсолютном выражении было продано 61 млн. единиц продукции (прирост продаж составил 3,8%).

«Чумой третьего тысячелетия», «болезнью цивилизации» медики окрестили аллергию. Ученые расходятся в оценках масштаба этой проблемы. По данным официальной статистики, у 0,5—1,5% населения встречаются проявления аллергических реакций. Доклады Института иммунологии РФ свидетельствуют о наличии различных форм аллергии у 17—30% россиян. Пессимисты от медицины вообще перефразируют

известный афоризм: «людей — неаллергиков не бывает; есть те, кто еще не встретился со своим аллергеном».

Численность больных аллергией постоянно растет. Не следует связывать этот факт исключительно с улучшением диагностической базы, хотя перечень возможных иммунологических анализов в прайс-листе любой лаборатории поражает своей внушительностью. Огромное количество пищевых добавок, поступающих в организм с продуктами питания; высокая степень загрязненности воздуха, особенно в городах; атаки прямых аллергенов (домашней пыли, бытовой химии и косметики, пыльцы, лекарств и пр.) — все это способствует дальнейшей аллергизации населения.

Клинические проявления аллергии — различные состояния, сопровождающиеся высвобождением гистамина в тканях: сенная лихорадка, аллергиический ринит, крапивница, реакции на укусы насекомых, отек Квинке, зудящие дерматозы, экзема и т.д. Гистамин, стимулируя Н1-рецепторы, участвует в каскаде реакций, «запускающих» симптомы аллергии. Поэтому основными противоаллергическими средствами продолжают оставаться антигистаминные препараты.

Как известно, в зависимости от наличия угнетающего действия на центральную нервную систему (ЦНС), противоаллергические средства подразделяются на три основные группы-поколения. Препараты 1 поколения обладают выраженным седативным эффектом, 3— в принципе не проявляют признаков седации. Медикаменты 2 поколения при употреблении в рекомендованной дозе не угнетают функции ЦНС, однако при превышении дозировки снижают внимание и скорость реакций, ухудшают память и координацию движений, вызывают вялость и т.д. В современных условиях при выборе антигистаминного препарата обязательно должен учитываться род занятий «заложника» аллергии. Одно дело, если речь идет о купировании аллергического приступа у ребенка, для которого выраженный седативный эффект может быть в некоторых

случаях даже оправдан. И совершенно другое, если в подобной терапии нуждается взрослый человек, помимо работы проводящий несколько часов в день за рулем автомобиля. Поэтому вполне ожидаемо, что доля рынка препаратов 2 и 3 поколений за последние три года выросла (+3,4 и 2,2%, соответственно). «Старожилы» группы потеснились: их доля сократилась на 6,1% .

Максимальные темпы прироста продаж и в денежном, и в натуральном выражении демонстрируют наиболее современные группы средств. Так, для антигистаминных препаратов 3 поколения прирост продаж в стоимостном выражении по итогам анализируемого периода составил 20%; 2 поколения — 15%. Препараты 1 поколения потреблялись в объемах, сопоставимых с таковыми в аналогичный предыдущий период (прирост 0,4% в рублевом эквиваленте).

Противоаллергические средства — одна из классических сезонных групп на российском фармрынке. Пик продаж традиционно приходится на весенне-летний период, когда наблюдается максимальная активность цветения различных растений. «Жертвы» поллинозов являются постоянными клиентами аптечных учреждений именно с апреля по август.

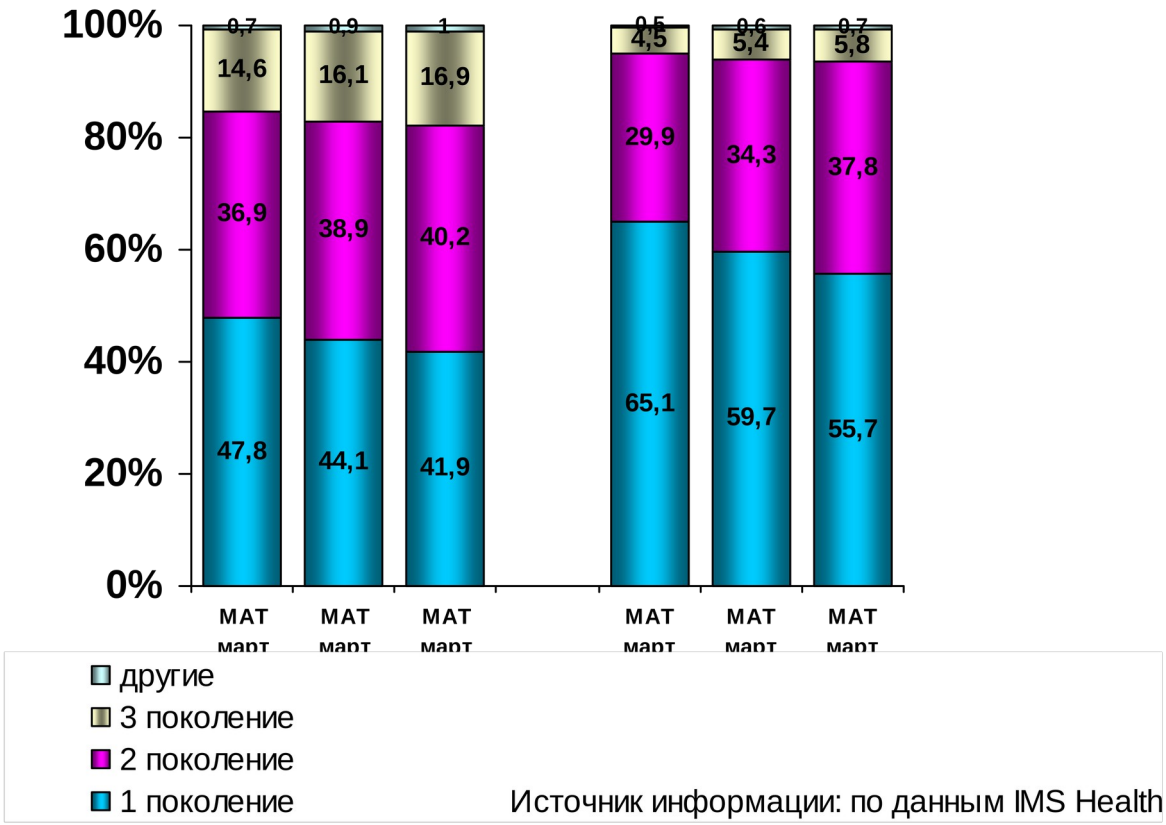


Рис. 1. Долевое соотношение продаж антигистаминных препаратов разных поколений, МАТ март 2013 - МАТ март 2015 г.,%.

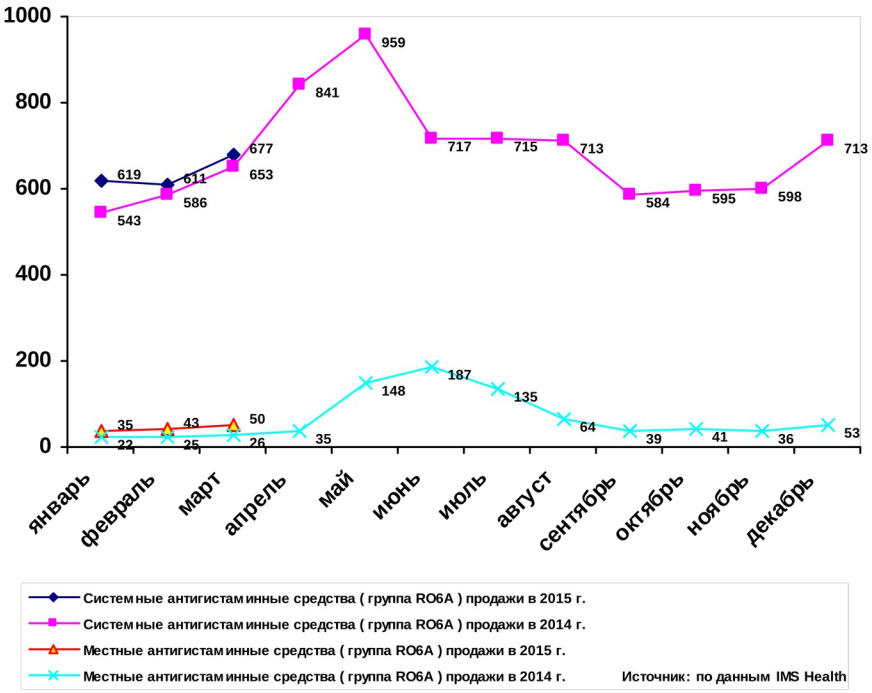


Рис. 4. Сезонность продаж системных и местных антигистаминных препаратов , январь 2014 – март 2015 г., млн руб.

Сезонный фактор влияет на продажи антигистаминных препаратов независимо от наличия седативного эффекта: для ЛП всех трех поколений 2 квартал года — период максимальных продаж, а осенне-зимний период — время логичного «проседания» .

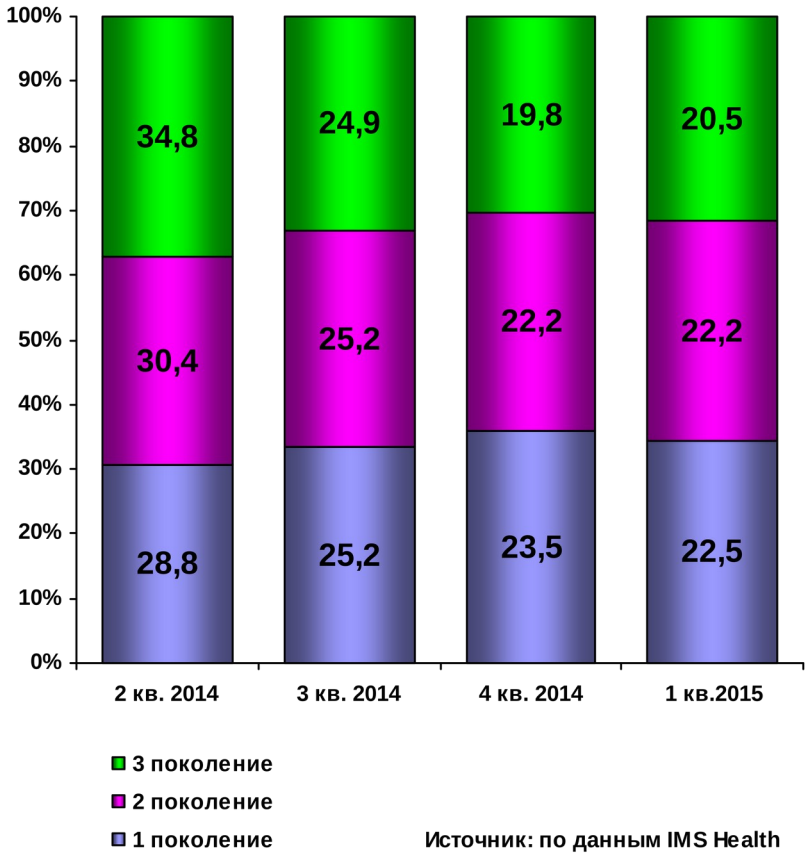


Рис. 2. Долевое соотношение продаж антигистаминных препаратов различных поколений в натуральном выражении в течении года МАТ март 2015 г.,(%, упак.)

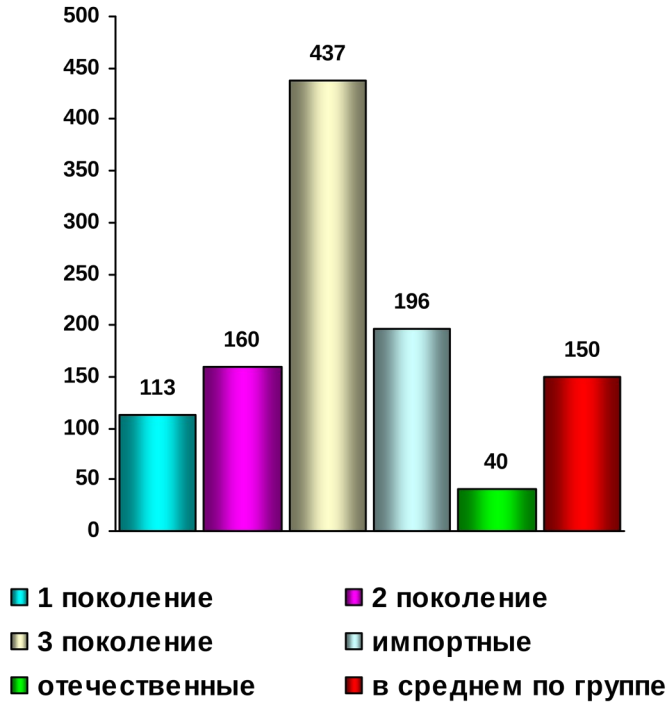


Рис. 3. Средние розничные цены на антигистамин. препараты МАТ март 2015 г., руб.

Цены антигистаминных средств значительно варьируются в зависимости от поколения и производителя. Так, наиболее «бюджетным» является среднестатистический отечественный препарат — 40 руб. за условную упаковку. Наиболее дорогостоящим — импортное средство 3 поколения по цене 437 руб. (в арсенале российских фармкомпаний пока нет ни одного подобного ЛС).

В рейтинге торговых марок постоянные соперники — седативные антигистаминные средства и представители 2 поколения — представлены в одинаковом количестве (шесть позиций против шести). Лидером группы противоаллергических средств традиционно является «Супрастин».

Доля его продаж по итогам анализируемого периода МАТ март 2014 г. составляет 14,9%. Однако прирост продаж (10%) несколько уступает среднерыночному показателю (14%). Возможно, именно длительный коммерческий успех «Супрастина» подтолкнул маркетологов компании

Egis/Servier к тому, чтобы назвать новый выводимый на рынок препарат созвучным бестселлеру именем - «Супрастинекс». Продажи ТМ «Супрастинекс», которой состоялся в начале 2013 г., демонстрируют восходящий тренд: прирост розничной реализации по итогам анализируемого периода составил 37%.

Подавляющее большинство из TOP15 ТМ анализируемого сегмента предназначены для системного применения. Показательный пример того, насколько эффективны продажи линеек лекарственных препаратов, — ТМ «Фенистил». Этот препарат, будучи единственным в группе представленным в формах для наружного и системного применения, является вторым по продаваемости противоаллергическим брендом.

Третья позиция рейтинга принадлежит ТМ «Эриус» — наиболее продаваемому в России антигистаминному средству 3 поколения.

К сожалению, в ближайшее время ожидать коренного изменения в соотношении на рынке препаратов зарубежных и локальных фармкомпаний не приходится. Портфель российских производителей на 54% составляют препараты 1 поколения, наиболее продаваемый из которых по-прежнему «Диазолин». Впрочем, в рамках действующей программы импортозамещения в ближайшее время возможно увеличение производства отечественных лоратадинов (2 поколение препаратов): в течение анализируемого периода МАТ март 2014 г. их доля в объеме продаж локальных компаний составила 30%.

Наибольший прирост продаж закономерно отмечен у компании Dr. Reddy’s Laboratories.

По данным компании TNS, в 2013 г. рекламный бюджет ТМ «Цетрин» был вторым по объему после ТМ «Фенистил» (форма выпуска — гель).

Прогнозы в отношении перспектив аллергии неутешительны: иммунологи обещают дальнейшее распространение и усугубление аллергических заболеваний. Так, ожидается, что к 2016 г. половину всех

жителей России в той или иной степени можно будет считать аллергиками. Лекарственных средств для полноценного лечения, а не симптоматической терапии этого заболевания пока не создано, поэтому закономерен дальнейший рост продаж препаратов, купирующих аллергические реакции.

II. Собственные исследования

2.1. Лоратадин - один из популярных антигистаминных препаратов

Одним из наиболее популярных антигистаминных препаратов второго поколения является лоратадин. В отличии от большинства других препаратов второго поколения лоратадин можно назначать детям начиная с 2 лет (акривастин и фексофенадин назначают с 12 лет). Лоратадин оказывает противоаллергическое, противозудное, антиэкссудативное действие, снижает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, устраняет спазм гладких мышц [16,17].

Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Эффект проявляется через полчаса после приема, достигает максимума через 4-6 ч [60]. Препарат лоратадин отличается медленным выведением из организма, действующая концентрация в крови сохраняется после однократного приема внутрь до 24 часов [32]. Обладает слабой бронхорасширяющей активностью. Применение в течение месяца не приводит к развитию толерантности.

Таким образом, можно отметить преимущества лоратадина перед классическими антигистаминными препаратами:

- Высокая специфичность и сродство к Н1- рецепторам;
- Быстрое начало действия;
- Достаточная продолжительность действия;
- Отсутствие блокады других видов рецепторов;
- В терапевтических дозах препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер;
- Абсорбция препарата не зависит от приема пищи;
- Отсутствие тахифилаксии [17].

Лоратадин показан при аллергическом рините (сезонном и круглогодичном), поллинозе, аллергическом конъюнктивите, острой

и хронической идиопатической крапивнице, отеке Квинке, псевдоаллергических реакциях, вызванных гистаминолибератарами, бронхиальной астме (вспомогательное средство), аллергических реакциях на укусы насекомых, зудящих дерматозах (контактных, аллергодерматитах, хронических экземах) [60].

2.2. Фирмы производители лоратадина

Фирма производитель	**Коммерческое наименование медикамента**	**Страна производитель**	**Форма выпуска**	**Дозировка**
Розфарм	***Лоратадин***	Российская Федерация	Таблетки	Принимают внутрь за 5 или 10 минут до еды. ***В сутки взрослым и детям от двенадцати лет и старше*** единожды назначают по 10 миллиграмм (*одна таблетка*). ***Детям от двух лет и до двенадцати*** предписывают принимать по 5 миллиграмм лоратадина. В случае нарушения функции печени суточную дозу уменьшают в два раза.
Синтез	***Лоратадин***	Российская Федерация		
Озон	***Лоратадин***	Российская Федерация		
Вертекс	***Лоратадин***	Российская Федерация		
Татхимфармпрепараты	***Лоратадин***	Российская Федерация		
Биосинтез	***Лоратадин***	Российская Федерация		
Natur Product Europe	***Лоратадин***	Нидерланды		
Teva Pharmaceutical Industries	***Лоратадин Тева***	Венгрия		
Розфарм	***Лоратадин***	Российская Федерация	Сироп	Внутрь до еды. Сироп рекомендуется применять лицам, которые испытывают трудности с проглатыванием таблеток. ***Для взрослых и детей с двенадцати лет и старше*** предусмотрена доза в 10 миллиграмм (*2 чайные ложки сиропа*). ***С двух до двенадцати лет*** назначают одну чайную ложку, что соответствует
Hemofarm	***Лоратадин-Хемофарм***	Сербия	Сироп	

				5 мг лоратадина.
Hemofarm	***Лоратадин-Хемофарм***	Сербия	Шипучие таблетки	Таблетку следует предварительно растворить в стакане с водой (*200 – 250 миллилитров*). Шипучие таблетки лоратадина нельзя разжевывать, глотать или сосать во рту. ***Детям старше двенадцати лет и взрослым*** следует принимать в течение суток одну шипучую таблетку (*10 мг*). ***Детям от двух до двенадцати лет*** назначается половина таблетки (*соответствует 5 миллиграммам*).

2.3. Сравнительная оценка стоимости препаратов лоратадина по отдельным регионам

Ценообразование препаратов лоратадина зависят от поставщиков, регионов продажи и политики аптечных организаций. Можно это рассмотреть на примере сравнения цен на отдельные торговые наименования лоратадина в Великом Новгороде и Кимрах.

Таблица 2

Таблица средних цен на антигистминный препарат Лоратадин по регионам России

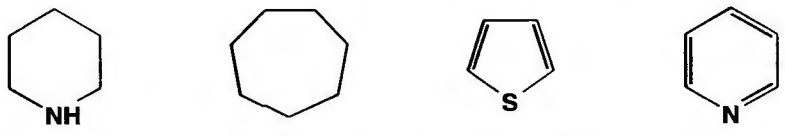
Название	**Производитель**	**Великий Новгород**	**Кимры**
Дезал (дезлоратадин) 5 мг №10	Актавис Лтд/Мальта	175	189
Дезал5 мг №30	Актавис Лтд/Мальта	326	379
Дезал 5 мг 100 мл	Актавис Лтд/Мальта	270	200
Кларитин 10 мг №7	Шеринг-Плау Бельгия	155	172
Кларитин 10 мг №10	Шеринг-Плау Бельгия	201	210
Кларитин 10 мг №30	Шеринг-Плау Бельгия	538	543
Кларитин 10 мг 120 мл сироп	Шеринг-Плау Бельгия	331	364
Ломилан 10 мг 7	Сандоз Словения	115	103

Ломилан 10 мг 10	Сандоз Словения	133	128
Ломилан 120 мл сироп	Сандоз Словения	99	95
Лора Гексал 10 мг №10	Гексал Германия	44	45
Лоратадин 10 мг №10	Тева Израиль	182	193
Лоратадин 10 мг №10	Хемофарм Словения	68	73
Лоратадин 10 мг №10	Вертес РФ	18	23
Лоратадин10 мг №30	Маркиз-Фарма РФ	52	57
Лоратадин10 мг №30	Биосинтез РФ	48	58
Лоратадин 10 мг №10	Озон РФ	20	23
Лоратадин 10 мг №10	Татхимфарм РФ	16	18
Лордестин 5 мг №10	Гедеон Рихтер Германия	256	233
Лордестин5 мг №30	Гедеон Рихтер Германия	727	694
Эриус 5 мг №7	Шеринг-Плау Бельгия	406	435
Эриус5 мг №10	Шеринг-Плау Бельгия	538	529
Эриус120 мл сироп	Шеринг-Плау Бельгия	735	724

2.4. Фармацевтический анализ

Лоратадин

Лоратадин относится к производным пиперидинилиденциклогептана.



Пиперидин циклогептан тиофен пиридин

Лоратадин – Loratadine (Кларитин)

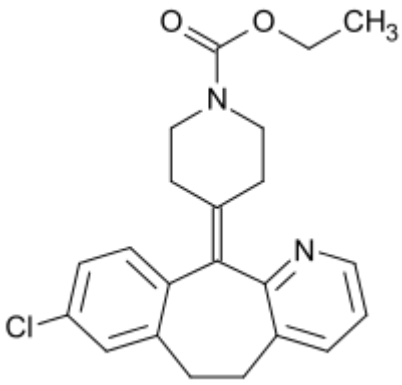


Рис. Химическая формула.

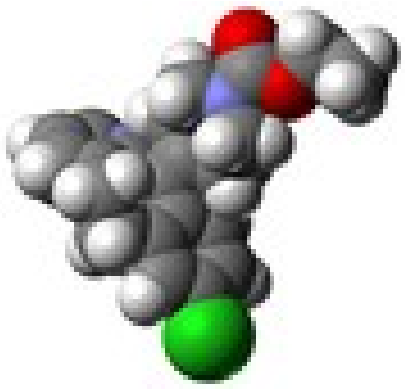


Рис.8. 3D модель Ван-дер-Ваальса молекулы лоратадина.

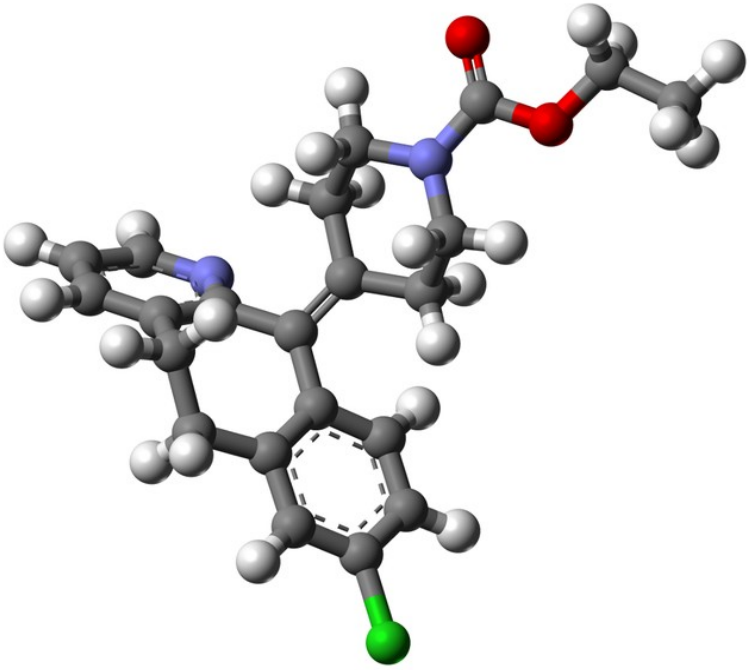


Рис 7. Шарико-стержневая 3-D модель молекулы лоратадина.

Название по ИЮПАК: этиловый эфир 4-(8-хлор 5,6-дигидро-11Р-бензо-[5,6]циклогепта[1,2в]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты.

Брутто-формула: $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

Молярная масса: 382.88 г/моль

Фармакологические свойства : Продолжительно блокирует **H1-гистаминовые рецепторы**. Подавляет высвобождение **гистамина** и **лейкотриена** С4 из **тучных клеток**. Предупреждает развитие и облегчает течение **аллергических реакций**. Обладает противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действием. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие **отека** тканей, снимает **спазмы гладкой мускулатуры**. Противоаллергический эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 8-12 ч и длится 24 ч. Не влияет на **центральную нервную систему** и не вызывает привыкания (так как не проникает через **гематоэнцефалический барьер**).

Лекарственное взаимодействие: Ингибиторы CYP3A4 (в том числе кетоконазол, эритромицин), ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (циметидин и др.) увеличивают концентрацию лоратадина в крови.

Фармакокинетика : Быстро и полностью всасывается в **желудочно-кишечном тракте**. T_{Cmax} — 1.3-2.5 ч; прием пищи замедляет её на 1 ч. Cmax у пожилых людей возрастает на 50 %, при алкогольном поражении **печени** — с увеличением тяжести заболевания. Связь с **белками плазмы** — 97 %. Метаболизируется в печени с образованием активного **метаболита дескарбоэтоксилоратадина** при участии **изоферментов цитохрома** CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6. **Css** лоратадина и метаболита в плазме достигаются на 5 сутки введения. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. **$T_{1/2}$** лоратадина — 3-20 ч (в среднем 8.4), активного метаболита — 8.8-92 ч (в среднем 28 ч); у пожилых пациентов соответственно — 6.7-37 ч (в среднем 18.2 ч) и 11-38 ч (17.5 ч). При алкогольном поражении печени $T_{1/2}$ возрастает пропорционально тяжести заболевания. Выводится **почками** и с **желчью**. У пациентов с **хронической почечной недостаточностью** и при проведении **гемодиализа** фармакокинетика практически не меняется.

Показания : Аллергический **ринит** (сезонный и круглогодичный), **конъюнктивит**, **поллиноз**, **крапивница** (в том числе хроническая идиопатическая), **ангионевротический отек**, зудящий **дерматоз**; псевдоаллергические реакции, вызванные высвобождением гистамина; аллергические реакции на укусы насекомых.

Противопоказания: Гиперчувствитсть, период лактации, детский возраст до 2 лет.

С осторожностью : Печеночная недостаточность, беременность.

Особые указания : В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Побочные эффекты : Нежелательные явления встречались приблизительно с той же частотой, что и при применении с **плацебо**.

У взрослых: Головная боль, повышенная утомляемость, сухость во рту, сонливость, тошнота, гастрит, аллергические реакции (сыпь), анафилаксия, алопеция, нарушение функции печени.

У детей: Головная боль, повышенная нервная возбудимость, седация.

Передозировка. *Симптомы :* Сонливость, **тахикардия**, головная боль.

Лечение: Промывание желудка, прием активированного угля.

Законодательное регулирование : В **США** и **Великобритании** лоратадин — единственный препарат класса блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов длительного действия, отпускаемый без рецепта.

В Российской Федерации препарат « Лоратадин » относится к препаратам, отпускаемым без рецепта.

2.5. Методики анализа

2.5.1. Определение субстанции лоратадина методом ТСХ

Приготовление испытуемого раствора.

3,0 г (точная навеска) лоратадина переносят количественно в колбу вместимостью 20 мл, добавляют 10 мл метанола и взбалтывают в течение 15 мин. Полученную смесь фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», предварительно промытый.

Приготовление раствора сравнения лоратадина.

5 мг СО субстанции лоратадина растворяют в 10 мл метанола.

На линию старта хроматографической пластинки SilicaGel 60 F254 размером 5 Х 15 см наносят 50 мкл испытуемого раствора и такое же количество раствора сравнения. Пластину помещают в насыщенную парами хроматографическую камеру со смесью диэтиловый эфир - диэтиламин (40 : 1) и хроматографируют восходящим методом.

В момент, когда фронт растворителей достиг 10 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат в токе воздуха до исчезновения запаха диэтиламина и просматри-вают в УФ-свете при 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора наблюдается пятно, расположенное на уровне основного пятна на хроматограмме РС. (рис. 5)

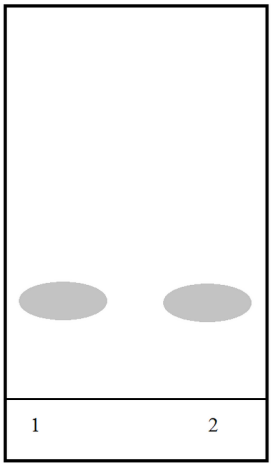


Рис.5. Схема ТСХ субстанции лоратадина

Вывод:

ТСХ — хроматографический метод, основанный на использовании тонкого слоя адсорбента в качестве неподвижной фазы. Он основан на том, что разделяемые вещества по-разному распределяются между сорбирующим слоем и протекающим через него элюентом, вследствие чего расстояние, на которое эти вещества смещаются по слою за одно и то же время, различается. ТСХ предоставляет большие возможности для анализа и разделения веществ, поскольку и сорбент, и элюент могут варьироваться в широких пределах. При этом коммерчески доступен ряд пластинок с различными сорбентами, что делает возможным быстрое и рутинное использование метода.

2.5.2. Анализ субстанции и лекарственной формы методом ВЭЖХ

Приготовление испытуемого раствора.

3,0 г (точная навеска) лоратадина переносят количественно в колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл метанола, перемешивают в течение 30 мин, фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 30 мл. К осадку в сосуде прибавляют 10 мл метанола и перемешивают в течение 10 мин. Полученную суспензию фильтровуют через бумажный фильтр «синяя лента» в ту же мерную колбу. Осадок на фильтре промывают 5 мл метанола, объём полученного фильтрата доводят до метки метанолом и перемешивают.

Полученный раствор дополнительно фильтруют через нейлоновый или мембранный фторопластовый фильтр с размером пор 0,46-0,47 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

Приготовление РС.

50 мг (точная навеска) СО лоратадин помещают и в мерную колбу вмести-мостью 50 мл, растворяют в 40 мл метанола, доводят объём раствора метанолом до метки, и перемешивают.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через нейлоновый или мембранный фторопластовый фильтр размером пор 0,46-0,47 мкм, отбрасывют первые 2 мл фильтрата.

По 10 мкл испытуемого раствора и РС лоратадина хроматографируют на жидкостном хроматографе с УФ спектрофотометрическим детектором.

Вывод:

ВЭЖХ— один из эффективных методов разделения сложных смесей веществ, широко применяемый как в аналитической химии, так и в химической технологии. Основой метода- это участие компонентов разделяемой смеси в сложной системе Ван-дер-Вальсовых взаимодействий (преимущественно межмолекулярных) на границе раздела фаз. ВЭЖХ входит в состав группы методов, которая, включает предварительное разделение исходной сложной смеси на относительно простые. Полученные простые смеси анализируются затем обычными физико-химическими методами или специальными методами, созданными для хроматографии. Принцип метода состоит в разделении компонентов смеси, основанном на различии в равновесном распределении их между двумя несмешивающимися фазами, одна из которых неподвижна, а другая подвижная (элюент).

Оборудование для проведения ВЭЖХ является дорогостоящим, поэтому имеется не во всех организациях, осуществляющих контроль качества лекарственных средств. Это обстоятельство делает актуальной разработку новых, более доступных, методов количественного определения таблеток лоратадина.

2.5.3. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области

Наиболее точным и высокочувствительным является спектрофотометрический метод анализа.

Сравнение: ФСО лоратадина или спектр, представленный на рисунке 1. Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО лоратадина растворяют по отдельности в минимальном объеме ацетона и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

Испытания. Раствор 1,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

2.5.4. Спектрофотометрический анализ.

В последнее время для анализа фармацевтических препаратов широко применяется абсорбционная спектроскопия — анализ, основанный на светопоглощении. К ним относится метод, используемый для анализа исследуемого вещества — спектрофотометрия в видимой области.

Спектрофотометрические измерения в ультрафиолетовой и видимой областях чаще всего проводят для растворов, хотя такие измерения могут быть проведены и для веществ, находящихся в парообразном, жидком и твердом состоянии. Образец анализируемого вещества при спектрофотометрических определениях обычно растворяют в соответствующем растворителе. Для этих областей пригодны многие растворители, в том числе вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры, разведенные растворы аммиака, едкого натра, хлористоводородной или серной кислоты [18]. Выбор растворителя должен определяться растворимостью анализируемого вещества и его способностью к поглощению излучения. Растворитель не должен поглощать в исследуемом интервале длин волн [43,58].

Некоторые анализируемые вещества необходимо предварительно

перевести в соединение, поглощающее излучение [18].

Спекторофотометрия используется для идентификации соединений, исследования состава, количественного анализа индивидуальных веществ и многокомпонентных систем.

Основные характеристики метода.

• Чувствительность. Чувствительность выражается углом наклона градуировочного графика. Тангенс угла наклона равен молярному коэффициенту поглощения в. Чем больше значение имеет молярный коэффициент поглощения вещества, тем чувствительнее его определение [19, 58]. Согласно закону Бугера-Ламберта-Бера наибольшее значение молярный коэффициент поглощения имеет при длине волны λ_{max}, для которой наблюдается максимальное поглощение. Следовательно, если проводить определение вещества, при длине волны λ_{max} достигается большая чувствительность определения [58].

• Воспроизводимость. Для получения воспроизводимых результатов желательно измерять оптическую плотность в максимуме поглощения.

• Правильность. Систематические погрешности при спектрофотометрическом определении могут возникнуть в связи с отклонениями от закона Бугера-Ламберта-Бера. Для снижения систематической ошибки измерения проводят, применяя раствор сравнения, который содержит все компоненты, кроме определяемого вещества.

• Предел обнаружения. По значению ε вещества и оптической плотности раствора сравнения можно оценить предел обнаружения вещества данным методом [19].

Спектрофотометрия в видимой области - измерение количества поглощенного немонохроматического излучения в области 380-780 нм.

Этот метод применяется для количественного анализа лекарственных средств, которые либо сами окрашены, либо образуют окрашенные продукты реакции при взаимодействии с соответствующими реактивами. Например, для количественного определения препаратов,

содержащих фенольный гидроксил, применяется реакция образования азокрасителя; гидроксамовая реакция используется для количественного определения сложных эфиров, лактонов, лактамов и т.д.

Применение стандартного образца обязательно во всех случаях анализа.

Стандартные образцы - это вещества, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при их анализе с использованием физико-химических методов. Эти образцы подразделяются на Государственные стандартные образцы (ГСО) и рабочие стандартные образцы (РСО).

Выпуск ГСО осуществляется в соответствии с фармакопейной статьей. Фармакопейная статья на ГСО разрабатывается и пересматривается предприятиями, выпускающими или разрабатывающие лекарственные средства, согласовывается с Государственным институтом по стандартизации лекарственных средств и утверждается в установленном порядке.

В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, соответствующих требованиям ФС.

III. Экспериментальная часть

3.1. Разработка методики анализа по гидроксамовой реакции

Для определения подлинности препарата большинство рассмотренных ФС рекомендует спектрофотометрию в ультрафиолетовой области спектра.

Гидроксамовая реакция является одной из распространенных качественных реакций в фармацевтическом анализе. В настоящее время гидроксамовые реакции используются как тест на сложные эфиры [3]. Она основана на наличии (3 - лактамного кольца в молекулах этих соединений.

Установление оптимальных условий проведения гидроксамовой реакции.

Реактивы:

Гидроксиламина гидрохлорид

Исследуемый раствор препарата

10 % - ый раствор хлорида железа (III)

1Н раствор натрия гидроксида

1Н раствор соляной кислоты

На проведение гидроксамовой реакции влияют многие факторы: природа растворителя, свежесть используемых реактивов. Наиболее существенное влияние оказывает водородный показатель среды. В кислой среде не происходит гидролиз препарата, следовательно, не образуется и ацетгидроксамовая кислота; в щелочной среде выпадают осадок гидроксида железа (III). Что неприемлемо для фотометрического определения.

Идентификация лоратадина.

Приготовление исследуемого раствора и проведение гидроксамовой реакции проводим по следующей методике.

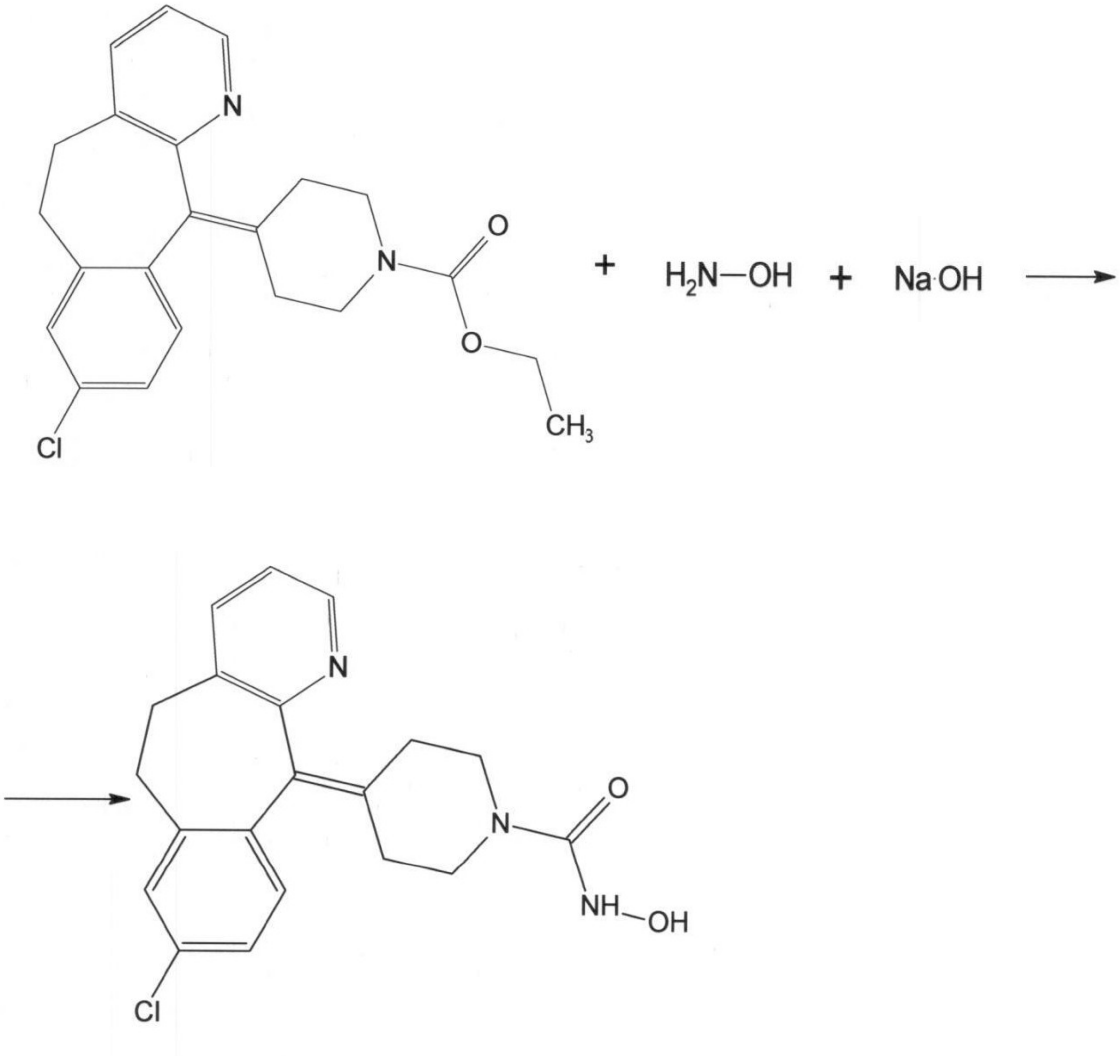
Методика.

Порошок растертых таблеток растворяем в 2 мл

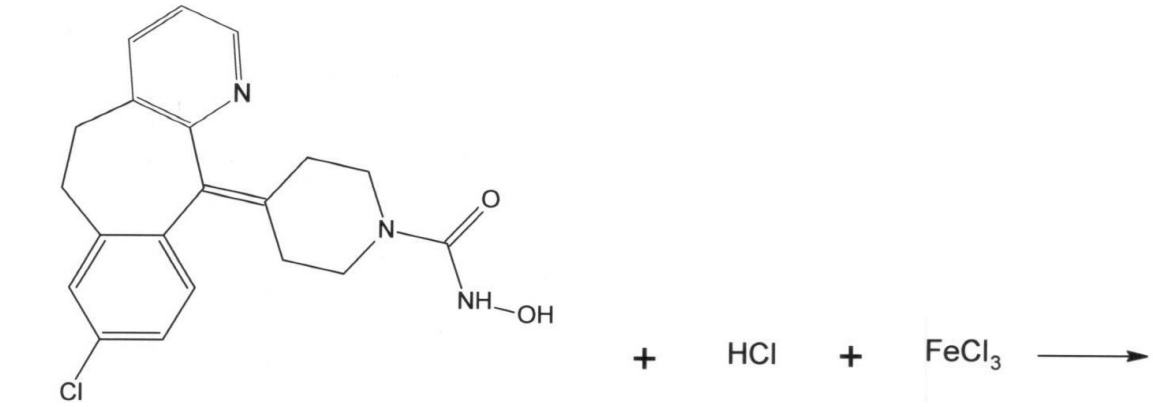
диметилсульфоксида, фильтруем. К фильтрату прибавляем 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 1 мл 1Н раствора гидроксида натрия. Полученную смесь оставляем на 10 мин. Добавляем 1,1 мл 1Н раствора соляной кислоты, затем несколько капель 10% раствора железа хлорида (III). Через несколько секунд наблюдаем появление оранжевого окрашивания.

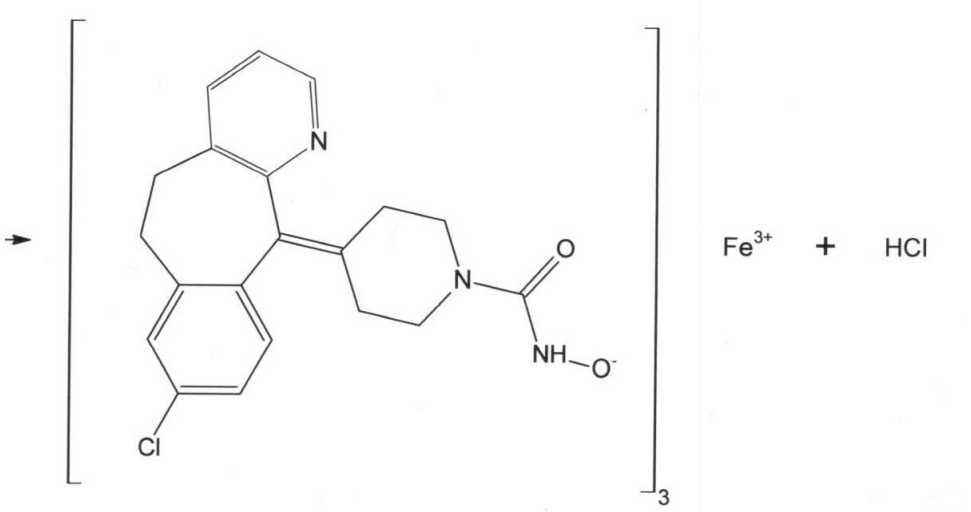
Образование гидроксаматов происходит по следующей схеме:

I. Гидролиз сложноэфирной группировки лоратадина.



II. Образование гидроксамата железа.





В результате данной реакции образуется гидроксамат железа (III) оранжевого цвета. Далее определяем область Максимального светопоглощения полученного прозрачного окрашенного раствора. Определение проводим на спектрофотометре СФ - 46 при толщине слоя кювет 1 см. По результатам определения построили спектр поглощения.

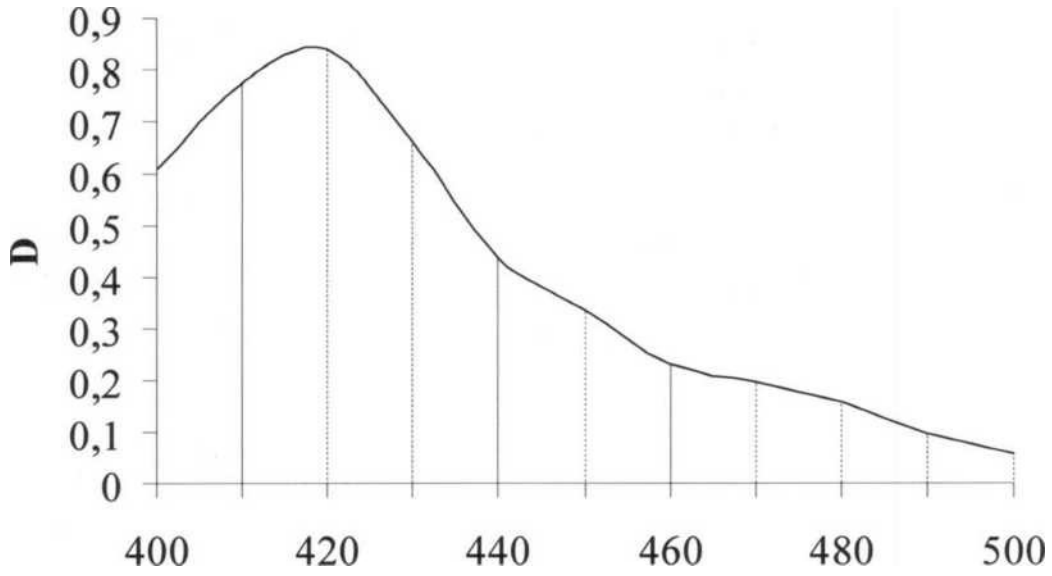


Рис. 11. Спектр поглощения гидроксамата железа.

В ходе эксперимента установлено, что наибольшее поглощение в видимой области гидроксамата железа (III) наблюдается при длине волны λ_{max} = 420 нм (рис. 11).

Определение предела обнаружения препарата лоратадин

Предел обнаружения - наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. Предел обнаружения зависит от концентрации реагентов, присутствия посторонних ионов, среды и температуры растворов.

Методика: 0,05 г лоратадина растворяем в 10 мл диметилсульфоксида, фильтруем. Полученный фильтрат количественно переносим в колбу емкостью 50 мл. Прибавляем 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 1 мл 0,1 Н раствора гидроксида натрия. Оставляем на 10 минут для гидролиза. Раствор доводим диметилсульфоксидом до метки (исследуемый раствор А).1 мл раствора А содержит 1 мг лоратадина.

1 мл раствора А переносим в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводим объем раствора до метки диметилсульфоксидом (раствор Б).

1 мл раствора Б содержит 0,02 мг лоратадина. К 1 мл полученного раст-вора Б прибавляем несколько капель соляной кислоты и 1-2 капли хлорида железа (III). Появляется оранжевое окрашивание.

1 мл раствора Б переносим в мерную колбу емкостью 25 мл, доводим объем до метки диметилсульфоксидом (раствор В). Раствор В содержит 8 мкг лоратадина. К 1 мл полученного раствора В прибавляем несколько капель соляной кислоты и 1-2 капли хлорида железа (III). Окрашивание не развивается.

Таким образом, в ходе данного эксперименты был установлен предел обнаружения лоратадина по данной методике - 0,02 мг лоратадина в 1 мл раствора.

Определение подчинения закону Бугера - Ламберта – Бера

Готовим стандартный раствор лоратадина по следующей методике.

Методика: 10 мг препарата растворяем в 10 мл диметилсульфоксида (в 1 мл полученного раствора содержится 1 мг лоратадина).

В ряд мерных колб, вместимостью 10 мл, вносим соответственно по 0,1 мл (0,1мг); 0,2 мл (0,2мг); 0,5мл (0,5мг); 0,7мл (0,7мг); 1мл (1мг); 1,2мл (1,2мг); 1,5 мл (1,5 мг); 0,7 мл (0,7мг) стандартного раствора лоратадина. В каждую мерную колбу добавляем 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида и 1 мл 1Н раствора гидроксида натрия. Оставляем на 10 минут. К полученной смеси прибавляем 1,1 мл 1Н раствора соляной кислоты, затем 0,1 мл 10% раствора хлорида железа (III).

Объемы в колбах доводим диметилсульфоксидом до метки и измеряем оптическую плотность окрашенных растворов на спектрофотометре СФ- 46 при толщине слоя кювет 1см. В качестве раствора сравнения используем раствор, содержащий все компоненты,

кроме раствора стандартного образца.

Результаты измерений представлены в табл. №9.

Табл. №9

№	Раствор лоратадина 1мг/мл	Гидроксиламина гидрохлорид	1Н раствор NaOH	1Н раствор HCl	10% раствор FeCl3	Димексид	D
1.	0,1 мл	100 мг	1 мл	1,1 мл	0,1 мл	До 10 мл	0,060
2.	0,2 мл						0,125
3.	0,5 мл						0,315
4.	0,7 мл						0,445
5.	1 мл						0,645
6.	1,2 мл						0,77
7.	1,5 мл						0,863
8.	1,7 мл						0,868

На основании полученных данных строим график зависимости D = f(C)

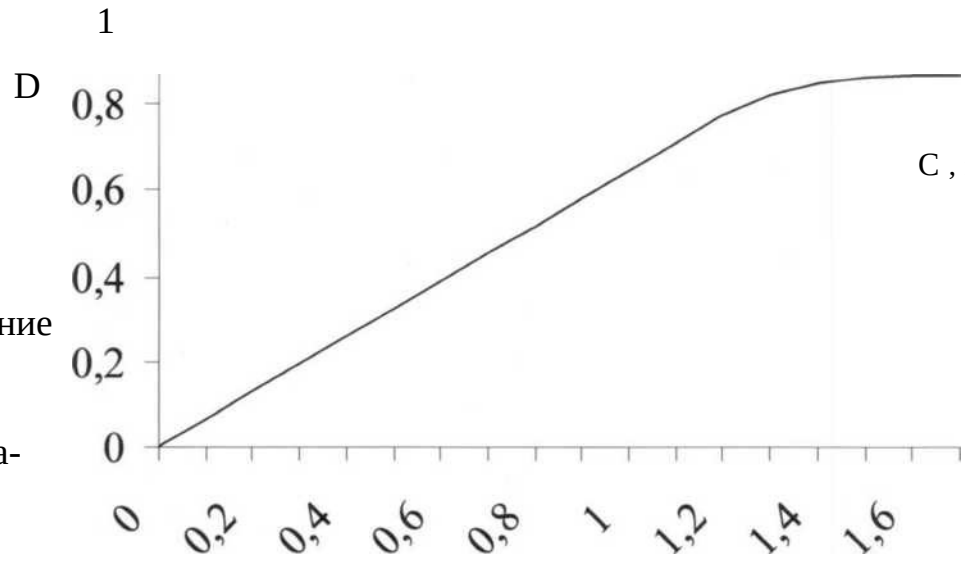


Рис.12. Подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера.

Как видно из рисунка, график имеет вид прямой, проходящей через начало координат. Следовательно, закон Бугера – Ламберта – Бера соблюдается при концентрации лоратадина от 0,1 мг до 1,2 мг в 1 мл раствора.В ходе эксперимента были подсчитаны значения удельного и молярного показателя

поглощения по формулам:

$$D = f (C)$$

$$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L \qquad \varepsilon = E_{1см}^{1\%} * M / 10 \text{ , где}$$

$E_{1см}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения ;

ε - молярный показатель поглощения ;

D – значение оптической плотности РСО ;

C – концентрация вещества ;

L – толщина слоя ;

M – относительная молекулярная масса вещества , г/моль .

$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L = 0,06/0,001^*1 = 60,0$

$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L = 0,125/0,002^*1 = 62,5$

$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L = 0,315/0,005^*1 = 63,0$

$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L = 0,445/0,007^*1 = 63,57$

$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L = 0,645/0,01^*1 = 64,5$

$E_{1см}^{1\%} = D/C^* L = 0,77/0,012^*1 = 64,17$

$\varepsilon = E_{1см(среднее)}^{1\%} * M / 10 = 62,96 * 382,89 / 10 = 2410,55$

Результаты определения удельного и молярного показателей поглощения лоратадина отражены в таблице №10.

Таблица №10

Удельный и молярный показатель поглощения лоратадина.

Содержание препарата,мг	Концентрация,%	D Гидроксамата железа (III)	$E^{1\%}_{1см}$	$E^{1\%}_{1см}$ Среднее	ε
0,1	0,001	0,060	60,0	62,96	2410,55
0,2	0,002	0,125	62,5		
05	0,005	0,315	63,0		
0,7	0,007	0,445	63,57		
1	0,01	0,645	64,5		
1,2	0,012	0,770	64,17		

Количественное определение таблеток лоратадина без использования стандартного образца

Приготовление исследуемого раствора: Таблетки лоратадина растираем в порошок. Около 0,14 г порошка растертых таблеток (т.н.) помещаем в колбу вместимостью 10 мл, растворяем в диметилсульфоксиде. Фильтруем. Объем раствора доводим до метки.

1мл полученного раствора вносим в мерную пробирку на 10 мл. Прибавляем 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 1 мл 1Н раствора гидроксида натрия. Полученную смесь оставляем на 10 мин. Добавляем 1,1 мл 1Н раствора соляной кислоты, затем 0,1 мл 10% раствор железа хлорида **(III).** Доводим до метки диметилсульфоксидом. Измеряем оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре СФ- 46 при толщине слоя кювет 1см. В качестве раствора сравнения используем раствор, содержащий все компоненты за исключением раствора препарата.

Содержание лоратадина в одной таблетке определяют по формуле:

Содержание лоратадина в одной таблетке определяют по формуле :

$$X = \frac{D_1 * B * 10 * 10}{E^{\%}_{1см} * a * 100 * 1}$$, где

D_1 - оптическая плотность исследуемого раствора ;

B - средняя масса одной таблетки ;

$E^{\%}_{1см}$ - удельный показатель поглощения стандартного образца лоратадина ;

a - навеска , взятая для анализа , г ;

10 - разведение .

Средняя масса таблетки:

$$B = m20 / 20 = 2{,}822/20 = 0{,}1411$$

Результаты вычислений представлены в таблице.

Таблица №11

Результаты количественного определения таблеток лоратадина без использования стандартного образца.

№ п/п	Взято для анализа , г	Найдено , г	Должно быть , г
1.	0,142	0,0102	0,00925-0,01075
2.	0,137	0,0105	
3.	0,139	0,0104	
4.	0,140	0,0103	
5.	0,141	0,0102	

Количественное определение лоратадина в таблетках (метод стандарта)

Приготовление стандартного образца (РСО):

10 мг препарата растворяем в 10 мл диметилсульфоксида (в 1 мл полученного раствора содержится 1 мг лоратадина).

Приготовление исследуемого раствора:

Таблетки лоратадина растираем в порошок. Около 0,14 г порошка растертых таблеток (т.н.) помещаем в колбу вместимостью 10 мл, растворяем в диметилсульфоксиде. Фильтруем. Объем раствора доводим до метки.

Методика: Берем две пробирки. В одну помещаем 1 мл РСО лоратадина, в другую - 1 мл исследуемого раствора. В каждую пробирку добавляем 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида и 1 мл 1Н раствора гидроксида натрия. Оставляем на 10 минут. К полученной смеси прибавляем 1,1 мл 1Н раствора соляной кислоты, затем 0,1 мл 10% раствора хлорида железа (III). Объем раствора доводим до метки растворителем.

Измеряем оптическую плотность окрашенных растворов на СФ-46 в кюветах с толщиной слоя 1 см. раствор сравнения содержит все реактивы, кроме препарата и РСО.

Содержание лоратадина в граммах (Х) в одной таблетке рассчитываем по формуле:

$$X = \frac{D_1 * a_0 . * B}{D_0 * a_1}$$, где

D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора ;

D_0 - оптическая плотность РСО лоратадина ;

a_0 - навеска РСО лоратадина ;

a_1 - навеска порошка растёртых таблеток , г;

B - средняя масса таблетки , г;

Результаты определения представлены в таблице.

Таблица №12

Результаты количественного определения таблеток лоратадина с использованием стандартного образца.

№ п/п	a_1, г	D_1	D_0	Найдено , г	Должно быть , г
1.	0,1415	0,645	0,645	0,00997	0,00925-0,01075
2.	0,1430	0,647	0,645	0,00989	

3.	0,1396	0,642	0,645	0,01006	
4.	0,1393	0,644	0,645	0,01011	
5.	0,1421	0,646	0,645	0,00995	

Полученные экспериментальные данные подвергаем статистической обработке.

Рассчитываем следующие статистические параметры:

- Среднее арифметическое значение;
- Среднее квадратичное отклонение отдельных результатов от среднего арифметического;
- Среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического;
- Точность определения;
- Относительная ошибка.

Содержание препарата в процентах (X) при использовании стандартного образца рассчитывается по формуле:

$$X_{\%} = \frac{D_1 * 0{,}001 \cdot * B * 100\%}{D_0 * a_1 * 0{,}001}$$

$$X_{\%ср} = \sum X / n = (\ 99{,}7 + 98{,}9 + 100{,}6 + 101{,}1 + 99{,}5\ ) / 5 = 99{,}96$$

Среднее квадратичное отклонение отдельных результатов от средней арифметической, (S):

$(X_1 - X_{ср}) = 99{,}7 - 99{,}96 = -0{,}26$ $\quad (X_1 - X_{ср})^2 = 0{,}0676$

$(X_2 - X_{ср}) = 98{,}9 - 99{,}96 = -1{,}06$ $\quad (X_2 - X_{ср})^2 = 1{,}12$

$(X_3 - X_{ср}) = 100{,}6 - 99{,}96 = 0{,}64$ $\quad (X_3 - X_{ср})^2 = 0{,}4096$

$(X_4 - X_{ср}) = 101{,}1 - 99{,}96 = 1{,}14$ $\quad (X_3 - X_{ср})^2 = 1{,}29$

$(X_5 - X_{ср}) = 99{,}5 - 99{,}96 = -0{,}46$ $\quad (X_5 - X_{ср})^2 = 0{,}211$

$$S = \frac{\Sigma(X - X_{ср})^2}{n-1} = \frac{0,0676 + 1,12 + 0,4096 + 1,29 + 0,211}{5-1} = 0,7745$$

Среднее квадратичное отклонение от средней арифметической:

$$S_x = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0,7745}{\sqrt{5}} = 0,3464$$

Точность определения:

$$\varepsilon_{0,95} = S_x * t_\rho = 0,3464 * 2,78 = 0,9630$$

Относительная ошибка:

$$A = \frac{\varepsilon_{0,95} * 100}{X_{ср}} = \frac{0,9630 * 100}{99,96} = 0,9634\ \%$$

Таблица №13

Статистическая обработка результатов анализа.

Препарат	Найдено		Метрологические характеристики				Должно быть , г
	г	%	X	S_x	$E_{0,95}$	A %	
Таблетки лоратадина 0,01	0,00997	99,7	99,96	0,3464	0,9630	0,9634	0,00925-0,01075
	0,00989	98,9					
	0,01006	100,6					
	0,01011	101,1					
	0,00995	99,5					

Таким образом, относительная ошибка эксперимента составляет 0,963%.

В ходе проведенных экспериментов:

1) Предложена методика идентификации противоаллергического лекарственного препарата лоратадин с помощью гидроксамовой реакции.

Проводится щелочной гидролиз препарата в присутствии гидроксиламина гидрохлорида, затем продукты реакции взаимодействуют с солями железа (III), в результате чего появляется оранжевое окрашивание.

2) Были подобраны оптимальные условия проведения реакции. Установлен предел обнаружения лоратадина по этой реакции - 0,02 мг в 1 мл раствора.

3) Определены значения удельного и молярного показателей поглощения для лоратадина: $E^{1\%}_{1см} = 62,96$; $\varepsilon = 2410,55$.

4) Снят спектр поглощения окрашенных продуктов реакции. Для гидроксамата железа (III) был найден максимум при длине волны 420 нм.

5) Было установлено, что закон Бугера - Ламберта - Бера выполняется при концентрации лоратадина от 0,1 до 1,2 мг в 1 мл раствора.

6) Разработан фотометрический метод количественного определения лоратадина. Относительная ошибка эксперимента составила 0,963%.

7) Предложенные методики могут быть применены как в контрольно-аналитических лабориях, так и в отделах контроля качества на фармацевтических предприятиях.

Выводы

В результате проделанной работы я:

1. Ознакомилась с антигистаминными препаратами, существующими на современном фармацевтическом рынке.
2. Рассмотрела позиции лоратадина по отношению к другим препаратам данной группы.
3. Изучила ассортимент препаратов лоратадина в России.
4. Изучила современные методы контроля качества лоратадина, предлагаемые различными производителями этого препарата.
5. Применила гидроксамовую реакцию для идентификации и количественного определения лоратадина.
6. Определила оптимальные условия образования гидроксамата железа (III).
7. Определены значения удельного и молярного показателей поглощения для лоратадина.
8. Снят спектр поглощения окрашенных продуктов реакции. Для гидроксамата железа (III) был найден максимум поглощения при длине волны 420 нм.
9. Было установлено, что закон Бугера - Ламберта – Бера выполняется при концентрации лоратадина от 0,1 до 1,2 мг в 1 мл раствора.
10. Разработала методику количественного определения лоратадина в субстанции и лекарственных формах методом спектрофотометрии.

11. Предложенные методики идентификации и количественного определения лоратадина могут быть рекомендованы для применения в контрольно-аналитических , бтохимических и химико-токсикологических лабораториях.

Список литературы:

1. «Аптекарь» Что сильнее аллергии? Апрель 2010 г №5/6, 11.
2. Багирова В.Л. Управление и экономика фармации: Учебник. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. - 720 с.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учебник для вузов. — Пятигорск, 2003.-720 с.
4. Белоусова Т.А. Аллергодерматозы - болезни современной цивилизации// Русский медицинский журнал, 2003.- №27, С. 1538-1541.
5. Борисова Е.О. Антигистаминные средства: этапы развития// Фармацевтический вестник, 2005.- №17 (380), С. 18-20.
6. Васильев Ф.А. Розничный рынок системных противоаллергических препаратов в России в 2006 году// Фармацевтический вестник, 2007.- №14 (461), С. 16-17.
7. Горбунов А.Л. Противоаллергические препараты: изучаем спрос// Новая аптека, 2006.- №5, С.34-36.
8. Горелова С. Анализ аптечных продаж антигистаминных препаратов// Российские аптеки, 2004.- №4, С. 14-17.
9. Горячкина Л.А. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний: мифы и реальность// Лечащий врач, 2006.- №4, С. 20-21.
10. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний// Русский медицинский журнал, 2001.-№21, С. 945-949.
11. Горячкина Л.А., Передкова Е.В. Применение антигистаминных

препаратов: главное — не навредить // Фармацевтический вестник, 2004.- №17(338), С. 29-30.

12. Государственный реестр лекарственных средств: Официальное издание (по сост. на 1 февр. 2002 г.) / М-во здравоохранения Рос. Федерации; Пред. кол. Катлинский А.В. – 2002. – Т. 1. – 1300 с.
13. Государственная фармакопея РФ. XII изд., часть 1. – М.: Медицина, 2008. – 704 с.
14. Грацианская А.Н. Лорагексал и цетиризин-гексал - “добросовестные генерики” антигистаминных препаратов в России //Фарматека, 2005.- №12, С.58-61.
15. Грачева С.Н. Аллергические заболевания: Как помочь пациенту?// Фармацевтическое обозрение, 2006. - март, С. 57-60.
16. Гуревич К.Г. Некоторые аспекты лечения аллергических заболеваний у детей // Фарматека, 2004.- № 9-10 (87), С. 67-70.
17. Гуревич К.Г. Применение лоратадина в современной клинической практике // Фарматека, 2004.- № 12(89), С. 38-41.
18. ГФ СССР XI издания. Вып. 1. - М.: Медицина, 1986.
19. Дорохова Е.Н., Прохорова Г.В. Аналитическая химия. Физикохимические методы анализа: Учеб. Для почвенно-агрохим. Спец. Ун-тов и вузов. - М.: Высш. Шк., 1991.-256с.
20. Ивахненко П. Н., Килякова Н. Н. Фотометрическое определение лекарственных препаратов. - Фармация, 1980.
21. Ильина Н.И., Польнер С.А. Круглогодичный аллергический ринит // Consilium Medicum, 2001.- Т. 3, №8, С. 384-393.
22. Караулов А.В. Кларотадин в лечении аллергических заболеваний// Международный Медицинский Журнал, 2001.-№2, С. 36-38.
23. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М.Хаитова – М.: МЕДпресс–информ, 2002, с. 500 – 527.
24. Кобзарь Л.В. Ассортимент и ассортиментная политика аптечного

учреждения //Новая аптека. Директор аптеки, 2004.- №3, С. 53.-56.

25. Колпакова М.В., Попов Д.М. Хим. — фармац. журнал, 1994, т.28, №7.
26. Корвяков С.А. Аллергия: заболеваемость удваивается каждые 10 лет // Новая аптека. Аптечный ассортимент, 2006.- №5, С. 17-19.
27. Коростовцев Д.С. Дезлоратадин (Эриус) - новый неседативный антигистаминный препарат // Аллергология, 2001. - №1, С. 42-43.
28. Корнева О.В. Современный взгляд на антигистаминные препараты// Новая аптека. Аптечный ассортимент, 2007.- №1, С. 32-33.
29. Краснов Е.А., Блинникова А.А., Физико-химические методы в анализе лекарственных средств: Учебное пособие. – Томск, 2010. – 167 с.
30. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб./ Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2003.-640с.
31. Лусс Л.В. Лечение аллергических заболеваний: выбор антигистаминных препаратов // Врач, 2004.- №5, С. 57-60.
32. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: ООО “Издательство Новая Волна”, 1998.- 320 с.
33. Машковский М.Д. лекарственные средства: в 2т. Т.1.- 14-е изд., перераб., испр. И доп.- М.: ООО “Издательство Новая Волна”, 2002,- 540с., 8с. Ил.
34. НД №42-11831 -01 - Лоратадин, субстанция.
35. НД №42-12295-02 - Лорагексал , таблетки 10 мг.
36. Отто М. Современные методы аналитической химии (в 2-х томах)М.: Техносфера, 2004.- 288с.
37. Патологическая физиология. Учебник/ под редакцией А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А. Владимирова.- М.: Триада - Х, 2000.-574с.
38. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: пер. с нем. - Л.: Химия, 1981. - 624 с.
39. Пономарев В. П. Аналитическая химия. - Москва, Высшая школа, 1982.

40. Потребность в товарах аптечного ассортимента: как изучать и анализировать спрос. Л. Б. Оконенко, В. Ю. Перевозчикова — Журнал «Новая Аптека», № 6, 2004.
41. РЛС «Регистр лекаственных средств» 2015г.
42. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие для студ. фарм. вузов и фак. / Э.Н.Аксенова и др. – М. : Медицина, 2001. – 379 с.
43. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учеб. Пособие / Под ред. А.П. Арзамазцева.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина,2001.- 384 с.
44. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. Сенова П.Л. - М.: Медицина, 1978.-360с.
45. Светланова Б.А. Рынок противоаллергических препаратов в 2001-2002гг // Фармацевтический вестник, 2003.-№ 15(294), С. 9-10.
46. Сергеева И.Г., Криницына Ю.М. современные антигистаминные средства в комплексной терапии аллергических заболеваний кожи // Аллергология, 2003.- №4, С. 21-23.
47. Сергеев Ю.В., Гусева Т.П. Антигистаминные препараты в практике терапевта// Лечащий врач, 2005.- №3, С. 28-32.
48. Соколов А.С. Современная антигистаминная терапия аллергических заболеваний: в центре внимания безопасность // Фарматека, 2001. - №2, С. 25-29.
49. Сравнительное изучение антигистаминной и антиаллергической активности некоторых противогистаминных препаратов/ Фридлянд Д.Г., Гущин А. С., Прошина Ю.А., и др. // Терапевтический архив, 2002.-№3,С. 67-72.
50. Тузлукова Е.Б., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Антигистаминные препараты// РМЖ, 2002.- №5, С.-269-272.
51. Тюренков И.Н., Абрамова М.В. Российский рынок антигистаминных препаратов//Экономический вестник фармации, 2005.-№6-7(88- 89), С.

39-43.

52. Умаров С.З. Медицинское и фармацевтическое товароведение: учебник/ С.З. Умаров, И.А. Наркевич, Н.Л. Костенко, Т.Н. Пучинина. - М.: ГЭОТАР- МЕД, 2003.-368 с.
53. Фармакоэкономика терапии аллергических заболеваний современными антигистаминными препаратами/ Дрынов Г.И., Стремухов А.А., Иванюшина О.К. и др. // Медицинская помощь, 2004.- №2, С. 45-49.
54. «Фармацевтический вестник» Обзор фармацевтического рынка по итогам 2014 г. №25 август 2014
55. ФСП №42-0017146601 - Кларотадин, таблетки 0,01 г.
56. ФСП №42-0183099101 - Кларисенс, таблетки 0,01г.
57. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-МЕД,2001. - 664 с.
58. Цитович И.К. Курс аналитической химии. Учебник. 7-е изд. - Спб.: Издательство “Лань”, 2004.-496с.
59. Чакчир Б.А., Алексеева Г.М. Фотометрические методы анализа: Методические указания. - Спб.: СПХФА , 1999. - 43с.
60. Шабанов П.Д. Антигистаминные и противоаллергические средства. Фармакология Кларисенса // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2002.- №2, С.76-80.
61. Шаменкова Н.В. Усовершенствование определения иридоидов в траве пустырника // Фармация, 2005.- №5, С. 15-19.
62. Шахтмейстер И.Я. Кларотадин в комплексной терапии зудящих дерматозов // Русский медицинский журнал, 1998. - №20, С. 1328 - 1335.
63. Эролин (лоратадин) в лечении аллергических заболеваний у детей. / Макарова И.В., Бутырина Т.Г., Жиглинская О.В. и др// Аллергология, 2003.- №4, С. 36-38.

Приложения : *Приложение № 1.*

Препараты 1 поколения :











Продолжение приложения № 1

Препараты 2 поколения :













Продолжение приложения № 1.













Продолжение приложения № 1.

Препараты 3 поколения :













Приложение 2:



Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.







Продолжение приложения № 2.






ЩЕЛЬ