

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи
УДК: 614.2:614.26:615.33:615.071**

САЛЯМОВА ШАХЛО ТУРАКУЛОВНА

**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ
ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН**

**15.00.01 - технология лекарств и организация
фармацевтического дела**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

ТАШКЕНТ – 2005

Работа выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте МЗ РУз

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор А.Н.
Юнусходжаев

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Х.С. Зайнутдинов

кандидат фармацевтических наук
М.Я. Ибрагимова

Ведущая организация: Институт химии растительных веществ

Защита состоится «04» октября 2005 года в «14⁰⁰» часов на заседании специализированного совета Д.087.12.01 при Ташкентском фармацевтическом институте по адресу: 700015, Ташкент, проспект Айбека, 45.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского фармацевтического института.

Автореферат разослан «03» сентября 2005 года.

Ученый секретарь

**специализированного совета Д.087.12.01,
доктор фармацевтических наук, профессор**

М.А. Таджиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) является важной медико-социальной и экономической проблемой, требующей учета влияния комплекса разнообразных факторов на всех этапах продвижения ЛС - от создания до поступления к непосредственному потребителю.

В последние десятилетия вследствие бурных темпов роста производства наблюдалось заметное расширение ЛС, находящихся в обращении на национальных и международных рынках. С другой стороны неэффективное регулирование производства и торговли лекарствами, как странами-экспортерами, так и странами-импортерами привело к существенному увеличению на рынках количества поддельных и некачественных лекарств, последствия, применения которых непредсказуемы, поскольку данная продукция не попадает под правила обеспечения качества, разработанные для легального производства.

Проблема распространения фальсифицированных лекарственных средств (ФЛС) является актуальной во всем мире. Подделка ЛС – это ничто иное, как угроза жизни и здоровью людей, что, как следствие, может стать угрозой национальной безопасности.

По различным источникам в странах СНГ уровень фальсификации ЛС колеблется в пределах 10-30% товарооборота, что заставляет специалистов настойчиво требовать от всех организаций, имеющих непосредственное отношение к обращению ЛС, принятия безотлагательных мер.

К сожалению, в настоящее время имеются лишь отрывочные данные об уровне и масштабах фальсификации ЛС в РУз и не существует простого или стандартного выхода, в создавшемся положении для решения этой проблемы во всех странах. Без учета конкретных ситуаций, инфраструктуры и реалий бесспорно лишь то, что проблема фальсификатов становится весьма актуальной и требует пристального внимания со стороны государства, в том числе правоохранительных органов. Не разработаны научно обоснованные методы идентификации ФЛС. Существующие методы контроля качества ЛС, особенно производимых в странах СНГ, не во всех случаях позволяют идентифицировать фальсификат, содержащий субстанцию, имеющую схожие функциональные группы. Также, актуальной является разработка высокочувствительных и достоверных экспресс-методов анализа ФЛС, поскольку многие лаборатории системы АК «Доридармон» не оснащены высокочувствительными современными приборами. В частности, ЛС нуждаются в квалифицированной экспертной оценке. Необходимость такой оценки, с одной стороны, требует значительных материальных ресурсов и вложений, так как предполагает полное воспроизведение методов и сопоставление с требованиями международных стандартов; с другой стороны - разработки новых, приемлемых для каждого государства критериев подхода, позволяющих выявить не предусмотренные фармакопейными стандартами показатели качества.

Анализ качества препаратов должен проводиться, в первую очередь, для социально значимых, жизненно важных ЛС.

Одной из наиболее крупных и часто употребляемых лекарственных групп являются антибиотики. В зарубежных странах по объему продаж антибиотики занимают 2-3 место, а в

отдельных странах по объему потребления выходят на первое место. К наиболее популярным классам антибиотиков относятся антибиотики цефалоспоринового ряда. Популярность цефалоспоринов обусловлена их широким спектром действия, устойчивостью в отношении пенициллинообразующих стафилококков, а также относительно низкой частотой случаев перекрестной аллергии у больных с гиперчувствительностью к пенициллинам.

Как показали результаты анализа, чаще всего ФЛС выявляются в процессе контроля качества препаратов на соответствие требованиям нормативных документов по таким показателям, как «Подлинность», «Описание» и «Количественное содержание».

Различия в требованиях к качеству субстанций и препаратов, представленных в фармакопеех и нормативно-аналитических документах, подтверждают необходимость разработки методов идентификации ФЛС.

Цель исследования. Целью данной работы является разработка комплексной системы мероприятий, направленных на предотвращение производства, ввоза и распространения нестандартных и ФЛС в Республику Узбекистан для обеспечения населения качественными и безопасными ЛС.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести анализ состояния ФЛС на фармацевтическом рынке Узбекистана, систематизировать и классифицировать их по соответствующим группам;
- изучить современные методы идентификации ФЛС для усовершенствования и разработки экспресс-методов анализа;
- исследовать основные параметры, характеризующие безопасность и эффективность ФЛС;
- изучить систему сертификации ЛС для определения ее влияния на показатели качества ФЛС;
- изучить побочные реакции при применении ФЛС и выявить их морально-этические и экономические последствия;
- изучить существующую законодательную базу лекарственного обращения для разработки нормативных актов, направленных на прекращение оборота ФЛС.

Объект и методы исследований. Объектом исследования являются ФЛС, в основном антибиотики цефалоспоринового ряда. При исследовании проведен комплексный анализ состояния лекарственного обращения. В работе использованы современные физико-химические методы исследования (ВЭЖХ, ТСХ, ИК-спектроскопия).

Достоверность и обоснованность. ИК-спектры снимали на спектрофотометре «Avatar-360» FT-IR фирмы «Nicolet Instrument Corp.» (США), используя образцы в виде дисков с KBr диаметром 7 мм.

Определение посторонних примесей проводили методом ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Hewlett Packard модели HP 1090 Series II, снабженном диодоматричным детектором с переменной длиной волны для регистрации электронных спектров поглощения в УФ - и видимой области, а также методом ТСХ и цветных реакций.

Положения, выносимые на защиту:

- данные о находящихся в обращении нестандартных ЛС;
- классификация ФЛС;
- побочные реакции и возможные экономические последствия при применении ФЛС;
- результаты совершенствования методов идентификации ФЛС;
- результаты экспресс-метода анализа группы цефалоспоринов;
- результаты изучения влияния сертификации на показатели качества ФЛС;
- практические научно-методические рекомендации для выявления ФЛС.

Научная новизна работы. Впервые проведено изучение рынка ФЛС в РУз, проведен комплексный анализ состояния служб регламентации лекарственного обращения, определена классификация ФЛС, разработаны высокочувствительные и экспресс-методы анализа, разработаны соответствующие определения для введения в законодательные акты о фальсификации ЛС, предусмотрены дополнительные меры по установлению наказания, рекомендована программа медико-санитарного просвещения для всех уровней лекарственного обращения.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований получены данные, которые могут быть использованы в дальнейшей работе по выявлению ФЛС на территории РУз при разработке нормативно-технических документов (НТД), регламентирующих фармацевтическую деятельность, а также в учебных программах подготовки специалистов в области фармации и медицины.

По результатам проведенных исследований разработаны соответствующие определения для введения изменений в законодательные акты по фальсификации ЛС.

Разработанные практические рекомендации по дальнейшему совершенствованию методов идентификации ФЛС и обеспечения населения качественными и безопасными ЛС направлены в

ЛПУ системы Министерства здравоохранения РУз, руководителям областных администраций, оптовым фармацевтическим предприятиям и другим участникам фармацевтического сектора для внедрения в практику.

Реализация результатов. Результаты исследований рекомендованы для использования в экспериментальных работах контрольно-аналитических лабораторий и уполномоченных испытательных центров, занимающихся контролем качества и сертификацией ЛС. Основные положения и отдельные фрагменты диссертационной работы использованы при подготовке учебно-методических пособий и лекционного материала по предметам «Фармацевтический менеджмент» и «Современные методы анализа лекарственных средств» на фармацевтическом факультете Ташкентского фармацевтического института.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения проф. М.А. Азизова (Ташкент, 2003), 5 Международном симпозиуме по химии природных соединений (Ташкент, 2003), 3 Международной научно-практической конференции «Наука и социальные проблемы общества: медицина, фармация и биотехнология» (Харьков, 2003), II Международном форуме ГК «Жемчужина» «Здравоохранение, фармация и медицина» (Сочи, 2003), XI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2004), а также на научных семинарах Ташкентского фармацевтического института (выписка из протокола №8 от 22.06.2005г.) и Узбекском химико-фармацевтического научно-исследовательского института им. А.С. Султанова (выписка из протокола №3 от 30.06.2005 г.).

Внедрение результатов исследования. Разработанные «Методические рекомендации по выявлению фальсифицированных лекарственных средств» (акт от 11.04.2005г.) и «Экспресс – анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств группы цефалоспоринов» (акт от 19.04.2005г., от 21.07.2005г.) используются в экспериментальных работах деятельности контрольно-аналитических лабораторий системы АК «Дори-Дармон» и различных испытательных центрах, занимающихся контролем качества и сертификацией ЛС, а также представлены медицинским работникам ЛПУ системы МЗ РУз в качестве пособия при идентификации фальсифицированных лекарственных средств.

Учебно-методические пособия «Защита прав потребителей и предотвращение фальсификации лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан» (акт от 01.04.2005г.) используются на фармацевтическом факультете Ташкентского фармацевтического института при обучении студентов на кафедре организации фармацевтического дела по предмету «Фармацевтический менеджмент» и на кафедре фармацевтической химии по предмету «Современные методы анализа лекарственных средств», а также на факультете повышения квалификации фармацевтов.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи, 5 тезисов докладов и 4 учебно-методические пособия.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, раздела собственных исследований, заключения, общих выводов, источников использованной литературы и приложений. Работа иллюстрирована 11 рисунками, 12 таблицами и 3 схемами. Список цитируемой литературы включает 169 источников, из них 58 на иностранных языках.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы о направлениях и аспектах изучения проблем фармацевтического рынка ФЛС.

Во второй и третьей главах представлены результаты собственных исследований.

Литературный обзор (**глава I**) посвящен анализу состояния ФЛС на фармацевтическом рынке Дальнего Зарубежья, в странах СНГ и Республике Узбекистан. Рассмотрена законодательная база лекарственного обращения.

В **главе II** рассмотрены нестандартные ЛС, находящиеся в обращении на фармацевтическом рынке, определена классификация ФЛС и изучены экономические последствия побочных реакций при применении ФЛС.

С целью изучения динамики фальсификации ЛС приведен анализ ФЛС, выявленных с 1996 по 2004 г. Данные получены из лаборатории системы АК «Дори-Дармон» и других испытательных центров и органов по сертификации ЛС. Результаты представлены на диаграмме (рис.1.).

Рис.1. Выявленный по годам процент ФЛС из некачественных ЛС за 1996-2004 гг

Первая серия фальсифицированных препаратов в Республике Узбекистан обнаружена в 1998 г. С этого времени по настоящий день выявлено 665 случаев фальсификации лекарственных препаратов, в частности, в 1998 г. - 16 наименований ФЛС производства Индии, в 1999 г. —105 серий 91 наименования препаратов, в 2000 году выявлены подделки 142 препаратов в 261 сериях. Отмечено, что ранее подделывались дешевые таблетки и различные растворы, (раствор йода, спиртовой раствор бриллиантового зеленого, раствор борной кислоты, линимент бальзамический по Вишневскому, таблетки ампициллина тригидрата и др.). На сегодняшний же день основная масса фальсификатов по внешнему виду ничем не отличается от подлинных препаратов — те же штрих-коды, серия и дата выпуска, голограмма на упаковке также не вызывает сомнений.

Подделываются чаще всего препараты стран СНГ-39%, 31% подделок копируют зарубежные препараты, 28% - подделки отечественного производства и 2% - из Прибалтики. На рис.2 представлено соотношение некачественных ЛС по регионам.

Анализ показывает, что основная часть ФЛС попадает в страну из-за рубежа (Индия, Польша, страны СНГ и др.). Подделываются практически все лекарственные препараты, имеющие рынок сбыта, но наибольший процент подделок среди хорошо известных и часто используемых препаратов как отечественных, так и зарубежных фирм. В Узбекистане выявлены также случаи фальсификации продукции зарубежных фирм-производителей - «Плива», «Авентис», «Эбеве», «Лек», «Новартис», «Эли-Лилли», «Пфайзер» и др. Установлены случаи подделки лекарств и российских производителей, таких как ОАО «Биосинтез», ОАО «Красфарма», ОАО «Биохимик», ОАО «Ай Си Эн Томский химфармзавод» и др.

Рис.2. Соотношение некачественных ЛС по регионам за 2004 год

Нами также проведен посерийный анализ результатов лабораторных исследований ФЛС за 2002-2004 гг.. Выявленные данные по забракованным, фальсифицированным и незарегистрированным ЛС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Классификация нестандартных ЛС по сериям за 2002-2004 гг.

№	Нестандартные лекарственные средства	2002		2003		2004	
		Наим-й	серий	Наим-й	серий	Наим-й	серий
1.	Фальсифицированные	111	149	220	320	52	64
2.	Забракованные	50	60	75	103	73	138
3.	Незарегистрированные	35	38	36	48	291	314
	Всего:	196	247	331	471	416	516

В 2002 - 2004 гг. в общей сложности выявлено 283 наименования 533 серий ФЛС, 198 наименований 301 серии забракованных ЛС и 362 наименования 400 серий незарегистрированных ЛС.

В целях усиления контроля качества ЛС и выявления некачественной и фальсифицированной продукции, а также фирм ее производящих и реализующих на основании приказа МЗ РУз проведена проверка аптечных учреждений независимо от форм собственности.

Следует отметить, что в соответствии с планом – графиком, согласованным с Республиканским Советом по координации деятельности контролирующих органов, в 2004 году Фарминспекцией проверено 287 хозяйствующих субъектов, занимающихся фармацевтической деятельностью.

К сожалению, своевременно выявлять фальсификат бывает порой очень сложно. Внешние отличительные признаки настолько незначительны, что заметить их можно только скрупулезно сравнивая с оригиналом. В ряде случаев фальсификат по химическому составу полностью соответствует требованиям нормативной документации.

Фальсифицированные препараты в большинстве случаев не соответствуют требованиям нормативных документов по пяти основным показателям: «упаковка», «маркировка», «описание», «подлинность» и «количественное содержание». При этом, в 55 % случаев они выявляются по несоответствию упаковки и маркировки и в 12 % случаев - по несоответствию подлинности. На рис.3 показано расхождение по показателям качества ФЛС за 2004 г.

Результаты лабораторного анализа показывают, что на сегодняшний день в Республике Узбекистан выявлены фальсифицированные лекарственные препараты почти всех фармакотерапевтических групп (таблица 2).

Таблица 2

Структура распределение ФЛС по фармакотерапевтическим группам за 2004 год

№	Фармакологические группы	%
1.	Антибактериальные препараты	47,8
2.	Средства, влияющие на ЖКТ	13,5
3.	Анальгетики	10,9
4.	Средства, влияющие на тканевый обмен	9,5
5.	Противогрибковые препараты	7,7
6.	Гормональные препараты	5,6
7.	Прочие средства	5

Как показали исследования, в структуре подделок лидируют антибиотики, на долю которых приходится почти половина всех выявленных за последнее время фальсификаций.

В Республике Узбекистан также зафиксировано несколько случаев фальсификации таких препаратов, как клафоран, кефзол, кларитин, бисептол, виагра, но-шпа, низорал, эссенциале-н и др., при этом фальсификаты не только ввозятся, но и производятся в Республике Узбекистан. Выявлены случаи производства лекарственных препаратов, (нафтизин, линимент Вишневского, пертуссин, гемодез, левомицетин, субстанции и др.), не соответствующих требованиям стандартов, в большинстве случаев по показателям «стерильность» и «микробиологическая чистота».

В зависимости от оснащенности предприятий-изготовителей фальсификатов в одних случаях их продукцию можно распознать сразу по упаковке или маркировке, а в других случаях для выявления фальсифицированной продукции необходимо проведение тщательного лабораторного анализа с использованием современных высокочувствительных и экспресс-методов анализа.

Следует отметить, что хотя отдельными авторами и проведена определенная работа, направленная на систематизацию ФЛС, однако она полностью не охватывает все возможные варианты процесса фальсификации ЛС. Учитывая вышеизложенное, нами проведена дифференциация ФЛС, выявленных при ввозе и реализации в Республике Узбекистан, в зависимости от условий их производства.

Первая группа - ЛС, в которых отсутствуют действующие вещества, так называемые «плацебо» (средства). В их производстве используют обычные нейтральные компоненты (тальк, известь и др.). Такая фальсификация редкая и практически отличается от оригинала. Эти ЛС хотя могут быть и безопасными, но являются неэффективными.

Вторая группа - препараты, содержащие имитирующие ингредиенты. В них действующее вещество заменяется на более дешевое, но менее эффективное. Такая группа наиболее опасна, поскольку препарат не оказывает ожидаемого терапевтического эффекта (ТЭ).

Третья группа – препараты, содержащие действующие вещества, происхождение которых отличается от обозначенного на упаковке. Большого вреда больному они не наносят, но при этом резко снижается ТЭ от применения препарата.

Четвертая группа – препараты, содержащие точное количество действующего вещества, но отличающиеся от оригинала по первичной упаковке и маркировке. От этих групп препаратов, большой получает ТЭ, но убытки от них несут производители ЛС.

Пятая группа - препараты, так называемые «полужалсификаты», они обладают достаточным уровнем качества, выпускаются от имени производителя, по составу, названию и упаковке схожи с оригинальными препаратами, являющимися брендами известных фирм. Однако при реализации их происходит нарушение исключительных прав производителей на интеллектуальную собственность.

Шестая группа - препараты-копии. В них содержится то же действующее вещество и в тех же количествах, и выпускаются они производителями, имеющими современные технологии, иногда и самими производителями. Это наиболее трудно определяемые группы подделок.

Последние три варианта подделок характерны для легальных фармацевтических производств, от небольших до крупных. В мировой практике по различным оценкам этим занимается 6-8% фармацевтических компаний. Чаще всего так поступают дочерние предприятия известных фирм в том или ином регионе. Это наиболее трудно определяемые группы подделок. Отличить такую подделку от оригинала можно только в специализированной химической лаборатории. Иногда и аналитическими методами не всегда удается установить авторство лекарственного средства.

Вышеперечисленные фальсификаты в целом опасны для здоровья, поскольку они не подвергаются предусмотренному для легальной продукции контролю качества. Проблема безопасности ЛС становится все более актуальной во всем мире. Это связано, прежде всего, с внедрением в медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсibilизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных и фальсифицированных лекарственных препаратов.

Вследствие проникновения на фармацевтический рынок фальсифицированной продукции могут наблюдаться следующие нежелательные явления:

- не оказывается соответствующее фармакотерапевтическое воздействие на организм больного в связи с отсутствием или недостаточным количеством действующего вещества в составе ЛС;
- если препарат содержит действующие вещества, которые не указаны на этикетке, в организм больного попадают вредные и ненужные биологически активные вещества, оказывающие побочные (или токсические) воздействия на больного;
- подрывается доверие к официальным производителям и их продукции;
- наносится экономический урон фирмам - производителям и государственным учреждениям.

Количество летальных исходов, связанных с применением лекарств, в настоящее время исчисляется сотнями тысяч. В целях обеспечения безопасности препаратов и предотвращения использования фармацевтического рынка иностранными компаниями, как рынка сбыта неликвидной продукции и предупреждения дальнейшего развития правонарушений в сфере оборота ЛС необходимо объединить усилия правительственных учреждений, производителей фармацевтической продукции, поставщиков, потребителей, правоохранительных органов и таможенных служб.

Побочные действия ЛС стали не только серьезной медицинской, социальной, но также и экономической проблемой. Нами проведен мониторинг причин побочных реакций ЛС и было выявлено (некоторые из них согласуются с данными ВОЗ):

- не использование назначенного режима лечения;
- низкое качество ЛС;
- до 50% ненадлежащего назначения ЛС (антибиотики - до 75%, данные ВОЗ);
- самолечение;
- некомпетентность медицинских работников или отсутствие практики назначения.

О внимании государственных органов к проблеме безопасности лекарств в Республике Узбекистан свидетельствует приказ МЗ РУз от 9 июля 2001 года № 303 «Обеспечение информацией о побочных действиях лекарственных средств». Однако достоверно выявленные серьезные ПР, клинически значимые лекарственные взаимодействия, установленные для многих ЛС, вынуждают более строго подходить к вопросам регулирования их обращения.

В **главе III** приведены результаты исследования ФЛС группы антибиотиков цефалоспоринового ряда с применением современных методов анализа (ВЭЖХ, ТСХ, ИК-спектроскопия) и специфических реакций. Разработан экспресс-метод анализа для выявления ФЛС группы цефалоспоринов. Для определения ФЛС нами были предложены этапы выявления ФЛС в РУз (рис. 4).

В анализе поддельных препаратов основное значение должно придаваться следующим методам установления подлинности:

- простые качественные реакции (окраска, осадок и т.п.), ТСХ (сравнение со свидетелем);
- инфракрасная спектроскопия в области 4000-400 см⁻¹ (сравнение со стандартным ИК - спектром);
- высокоэффективная жидкостная хроматография (сравнение со стандартными хроматограммами).

Сочетание простых аналитических реакций, которые можно проводить на фильтровальной бумаге или выпарительной чашке, и метода ИК-спектроскопии позволяет практически однозначно установить подлинность лекарственного средства, а методом ВЭЖХ можно определить с высокой

точностью количественное содержание действующих веществ. Процедуры ТСХ более специфичны и избирательны. Они могут быть использованы для распознавания лекарственных веществ, оценки содержания лекарственного вещества и выявления сопутствующих субстанций, которые могут рассматриваться как посторонние включения. Такое сочетание современных методов анализа позволяет с достаточной степенью достоверности подтвердить наличие или доказать отсутствие в лекарственном средстве действующего вещества, указанного на упаковке.

В молекуле цефалоспоринов β -лактамное кольцо конденсировано с шестичленным тиазиновым циклом. Присутствие β -лактамного кольца в молекулах цефалоспоринов позволяет идентифицировать окрашенные гидроксаматы ионов d-элементов.

Рис. 4. Схема выявления фальсификаций ЛС в РУз

Реакцию подлинности на цефалоспорины проводили в белой фарфоровой чашке. При этом не требовалось большого количества испытуемого препарата и реактива. Результат реакции хорошо виден на белом фоне. Для проведения одной реакции необходимо всего 2 капли данного раствора.

В начале в щелочной среде лекарственное вещество подвергалось реакции с гидроксиламином. Эта первая реакция протекает относительно медленно, поэтому необходимо подождать 2-3 мин. Затем проводили вторую реакцию – с раствором меди (II) сульфата, после его добавления наблюдали образование в чашке осадка гидроксамата меди зеленого (с различными цветовыми оттенками). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Наименование препарата	Реактив 1	Реактив 2	Цвет осадка
цефазолин	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Светло-голубовато-зеленого цвета (цвета морской волны)
цефалотин	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Светло-голубовато-зеленого цвета (цвета морской волны)
цефалексин	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Светло-голубовато-зеленого цвета (цвета морской волны)
цефуроксим	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Зеленого цвета
цефамандол	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Оливково-зеленого цвета с голубоватым оттенком
цефотаксим	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Зеленого (травяного) цвета
цефтриаксон	1мл 1м гидроксиламин гидрохлорида и 0,3 мл 1м раствора натрия гидроксида	1 капля 1м раствора уксусной кислоты и 1 капля раствора меди сульфата	Светлого желто-зеленого цвета

Цветные реакции на цефалоспорины проводили в стеклянной пробирке. В пробирку около 150 мм высоты и 15 мм диаметром помещали 2 мг испытуемого лекарственного вещества в 0,05 мл очищенной воды и смешивали, затем прибавляли 2 мл смеси, состоящей из 1 мл 1м серной кислоты и 1 мл формальдегида. Раствор тщательно перемешивали, после чего наблюдали окрашивание содержимого в пробирке с различными оттенками цвета. Пробирку нагревали на водяной бане в течение 1 мин, затем наблюдали интенсивность окрашивания (таблица 4).

Для проведения ТСХ препаратов группы цефалоспоринов использовали пластинки «Сорбфил» с УФ-индикатором: ПТСХ-АФ-В-УФ размером 10х15 см.

Навеску массой 100 мг помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл смеси (1:1) метанола и фосфатного буфера, pH 7,0 и взбалтывали в течение 5 мин. Доводили объем раствора до метки и перемешивали. Смесь фильтровали через бумажный фильтр в коническую колбу, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. Рядом в качестве стандартного образца вещества-свидетеля наносили 10 мкл (50 мкг) испытуемого раствора описанным методом. После хроматографирования пластинку высушивали и пятна детектировали в свете УФ-лампы (при 254 нм) облучателем хроматографического УФС—254/365.

Таблица 4

Цветные реакции для определения ФЛС группы цефалоспоринов

Наименование препарата	Приготов. раствора	Реактив	Окрашивание	
			в начале реакции	через 1 мин при нагревании на водяной бане
Цефотаксим	2мг исп.пор. +0,05 мл очищ.воды	2 мл смеси р-ра серной кислоты и формальдегида	светло-желтый	коричневый
Цефутоксим	2мг исп.пор. +0,05 мл очищ.воды	2 мл смеси р-ра серной кислоты и формальдегида	светло-коричневый	красно-коричневый
Цефазолин	2мг исп.пор. +0,05 мл очищ.воды	2 мл смеси р-ра серной кислоты и формальдегида	светло-желтый	желтый
Цефалотин	2мг исп.пор. +0,05 мл очищ.воды	2 мл смеси р-ра серной кислоты и формальдегида	коричневато-красный	красновато-коричневый
Цефалексин	2мг исп.пор. +0,05 мл очищ.воды	2 мл смеси р-ра серной кислоты и формальдегида	светло-желтый	темно-желтый
Цефтриаксон	2мг исп.пор. +0,05 мл очищ.воды	2 мл смеси р-ра серной кислоты и формальдегида	зеленовато-желтый	желтый

Для препарата ампициллина тригидрата использовали пластинки «Силуфол» УФ 254 размером 5x15 см с нанесением 10 мкл (50 мкг) раствора, полученного взбалтыванием 0,02 г порошка растертых таблеток с 5 мл воды и отфильтрованного через бумажный фильтр. Рядом в качестве стандартного образца вещества-свидетеля наносили 10 мкл (50 мкг) испытуемого раствора описанным методом. Пластинку сушили на воздухе в течение 10 мин, затем помещали в камеру со смесью растворителей ацетон - фосфатный буфер, pH 7,4 (7,5:50) и хроматографировали восходящим методом. Подвижная фаза (ПФ) представляет собой специально подобранный для конкретного случая растворитель или смесь растворителей. Под действием капиллярных сил ПФ самопроизвольно перемещается вдоль пластины от стартовой линии до линии финиша, увлекая за собой лекарственные вещества, содержащиеся в пробах. После достижения ПФ линии финиша хроматографирование прерывали, извлекая пластину из хроматографической камеры. Пластины высушивали и проявляли в парах йода. На хроматограмме испытуемого раствора обнаружено одно пятно, которое значительно отличается по положению от пятна раствора сравнения на хроматограмме раствора стандартного образца.

Показано также, что методика имеет высокую чувствительность и возможно нанесение на хроматографическую пластинку меньших количеств испытуемого вещества – 5 мкг и менее.

ИК – спектры поглощения испытуемых препаратов регистрировали в области 400 –4000 см⁻¹ на спектрофотометре «Avatar-360» FT-IR фирмы «Nicolet Instrument Corp.» (США), используя образцы в виде дисков с KBr диаметром 7 мм, на примере препаратов цефазолина натриевой соли, цефотаксима натриевой соли и ампициллина тригидрата.

Результаты сравнительного анализа данных ИК-спектров испытуемого препарата со стандартными образцами подтверждают отсутствие цефазолина натриевой соли во флаконе цефазолина. Наличие характерных интенсивных полос поглощения при 765, 1122, 1252, 1307, 1418, 1500, 1620, 1699 и 1777 см⁻¹ указывает на присутствие во флаконе бензилпенициллина натриевой соли (рис.5).

В препарате «Кефзол» со стандартными образцами подтверждено отсутствие цефазолина натриевой соли во флаконе, а наличие характерных интенсивных полос поглощения при 1046,

1242, 1282 и 1388 см⁻¹ (дублет), 1538, 1645, 1727 и 1759 см⁻¹ указывает на присутствие во флаконе цефотаксима натриевой соли.

В препарате «Ампициллина тригидрат» также было выявлено отсутствие ампициллина тригидрата во флаконе и наличие в нем лактозы моногидрата, которой свойственны полосы поглощения при 775, 990, 1034, 1168, 1202, 1300, 1384, 1437 и 1638 см⁻¹.

Определение посторонних примесей имеет важное значение для оценки чистоты и безопасности препарата, так как превышение допустимых пределов примесей не только снижает терапевтическую активность препарата, но и оказывает токсическое влияние на организм человека. По содержанию посторонних примесей в цефалоспориновых антибиотиках имеется различие между требованиями фармакопей и нормативных документов. Так, определение примесей в субстанции цефазолина нормируют только Европейской (ЕР) и Британской фармакопее (ВР), в лекарственной форме – только ВР методом ТСХ (не более 1%). В остальных фармакопеях этот показатель отсутствует. В спецификациях на препараты европейских и российских фирм-производителей включена методика определения содержания примесей по ВР. В спецификации фирмы Eczacıbası (Турция) примеси в цефазолине определяют методом ВЭЖХ, при этом содержание отдельных примесей должно быть не более 1,2%, суммы – не более 2,8%.

Определение примесей в субстанции цефотаксима включено во все фармакопеи методом ВЭЖХ, по данным фармакопей содержание каждой примеси должно быть не более 1%, суммы – не более 3%.

Определение посторонних примесей на примере препарата цефазолина натриевой соли и цефотаксима натриевой соли методом ВЭЖХ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Hewlett Packard модели HP 1090 Series II, снабженном диодно-матричным детектором с переменной длиной волны для регистрации электронных спектров поглощения в УФ- и видимой области, автоинжектором для различных объемов вводимой пробы, термостатом колонок с возможностью подогрева элюента. Колонка с сорбентом Nucleosil C₁₈ размером 150 мм с внутренним диаметром 4,6 мм, размером частиц 5 мкм производства фирмы «Merck» Германия. Подвижная фаза: 120 мл метилового спирта и 1000 мл буферного раствора (pH 8,0±0,05), дегазированная любым удобным способом. Скорость потока элюента – 1 мл/мин. Детектирование проводили при 254 - 270 нм, объем вводимой пробы -20 мкл. Температура термостата колонки комнатная. Интерпретация результатов проводилась автоматически с помощью программы HPLC (3D) Chemstation.

На основании проведенных исследований выбраны оптимальные условия идентификации препаратов цефазолина и цефотаксима натриевой соли.

Как видно из приведенных хроматограмм (рис. 6,7), данным методом удалось выявить наличие посторонних примесей, на что указывает разное время удерживания.

По сравнению с методиками, включенными в действующую НД, разработанные качественные реакции, ТСХ, ИК- спектроскопия и ВЭЖХ методики оценки качества препаратов группы антибиотиков цефалоспоринового ряда более совершенны, так как являются унифицированными, обеспечивают требуемую точность, получение достоверных результатов анализа и позволяют надежно оценивать качество препаратов одновременно по показателям «подлинность» и «количественное определение».

Поскольку ТСХ не дает возможности определять количественное содержание примесей, последние определяются методом ВЭЖХ.

Учитывая на оснащенность испытательных лабораторий оборудованием и реактивами, нами рекомендовано определение посторонних примесей универсальным методом ТСХ, а метод ВЭЖХ можно использовать как альтернативный.

В результате проведенных исследований найдены оптимальные условия проведения реакций, определена их чувствительность. Предложенные реакции (качественные реакции и ТСХ) специфичны, просты в выполнении, нетрудоемки.

Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности применения методов ТСХ, ВЭЖХ, ИК-спектроскопии и качественных реакций для идентификации антибиотиков.

Одновременное применение этих аналитических подходов позволяет с большой вероятностью определить факт подделки, при этом преимуществом предлагаемого подхода является быстрота проведения анализа: среднее время проведения цветных реакций – 5-10 мин (без учета приготовления реактивов), для ТСХ – 30-60 мин, ИК - спектрометрии – 15-20 мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены и обобщены сведения, характеризующие медико-социальные аспекты фальсификации лекарственных средств на фармацевтическом рынке.

2. Проведен комплексный анализ состояния службы регламентации и других сегментов лекарственного обращения на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан, а также системы

сертификации фармацевтической продукции. Научно обоснованы пути совершенствования контрольно-разрешительной системы с целью предотвращения производства, ввоза и распространения нестандартных и ФЛС в Республике Узбекистан.

3. На основании результатов системного анализа предложена унифицированная классификация ФЛС. Систематизированы и обобщены побочные реакции и последствия, возникающие вследствие применения нестандартных и ФЛС.

4. Разработаны экспресс-методы анализа для идентификации ФЛС группы цефалоспоринов; определены также спектральные характеристики с помощью ИК-спектроскопии. Показано, что эти показатели являются необходимыми для идентификации ФЛС группы цефалоспоринов.

5. Учитывая экспериментальные данные и оснащенность испытательных лабораторий оборудованием и реактивами, рекомендовано проводить определение посторонних примесей универсальным методом ТСХ, а метод ВЭЖХ использовать как дополнительный.

6. Предложены соответствующие определения ФЛС для внесения изменений и дополнений в отдельные законодательные акты, обоснована необходимость дополнительных мер по установлению наказания, рекомендована также программа медико-санитарного просвещения на всех уровнях лекарственного обращения.

7. Обоснована необходимость создания единой информационной базы для координации всех случаев выявления ФЛС, совершенствования деятельности служб регламентации контрольно-аналитических лабораторий и других сегментов лекарственного обращения, принятия оперативных решений по предупреждению и пресечению обращения ФЛС на фармацевтическом рынке Республики Узбекистана.

8. Методические рекомендации по выявлению ФЛС, защита прав потребителей и предотвращение фальсификации ЛС на фармацевтическом рынке страны, а также экспресс – методы анализа для выявления ФЛС внедрены в практику контрольно-аналитических лабораторий и уполномоченных испытательных центров, занимающихся контролем качества и сертификацией ЛС. Указанные материалы также внедрены в учебный процесс Ташфарми.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. О проблемах фальсификации лекарственных средств в Республике Узбекистан // 3-Междун. науч.-практ. конф. «Наука и социальные проблемы общества: медицина, фармация и биотехнология»: Сб.науч.тез. и докл. – Харьков: Нац.фарм.ун-т, 2003. -С. 253.
2. Салямова Ш.Т., Насырова Д.Г., Камилова С.С. Стратегические подходы к решению проблемы фальсифицированных лекарственных средств в Республике Узбекистан // II-Междун. форум «Здравоохранение, фармация и мединдустрия 2003»: Сб.науч.тез. и докл. Сочи (Россия), 2003. -С. 32-33.
3. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. Классификация фальсифицированных лекарственных средств // 5 Междун. симп. по химии природ. Соед. АН РУз: Сб.науч.тез. и докл. -Ташкент, 2003. -С. 44.
4. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. О проблемах сертификации и фальсификации лекарственных средств // Науч. конф. молодых ученых, посв. 90-летию со дня рожд. проф. М.А.Азизова: Сб.тез. и докл. –Ташкент, 2003. -С. 137.
5. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. К вопросу о фальсификации лекарственных средств // Узб. фармацевтик хабарномаси. -2003.-№2. -С. 21-24.
6. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. Поддельные лекарства: проблемы и решения // XI Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. и докл. –Москва, 2004. -С.893.
7. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. Об идентификации препарата «Кефзол» // Фарм. журн. - Ташкент.-2004. -№1. -С. 52-54.
8. Салямова Ш.Т., Юнусходжаев А.Н. Совершенствование методов идентификации препаратов цефазолина и ампициллина // Фарм. журн. - Ташкент. -2004. -№3. -С. 35-39.
9. Методические рекомендации по выявлению фальсифицированных лекарственных средств / Джалилов Х.К., Тулаганов А.А., Насырова Д.Г., Дусматов А.Ф., Салямова Ш.Т. – Ташкент, 2004. – 20 с.
10. Защита прав потребителей и предотвращение фальсификации лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан / Салямова Ш.Т., Саипова Д.Т. – Ташкент, 2004. – 22 с.
11. Узбекистон Республикаси фармацевтика бозорида истеъмолчилар хукукини химоялаш ва дори воситаларини калбакилаштиришнинг олдини олиш / Саипова Д.Т., Салямова Ш.Т. – Ташкент, 2004. – 20 с..
12. Экспресс-анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств группы цефалоспоринов / Салямова Ш.Т., Убайдуллаев К.А. – Ташкент, 2005. – 42 с.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор
Салямова Шахло Туракуловна
15.00.01 – «Дори турлари технологияси ва фармацевтика ишини ташкил қилиш» ва 15.00.02 – «Фармацевтик кимё ва фармакогнозия» ихтисосликлари бўйича «Ўзбекистон Республикасида калбакилаштирилган дори воситаларининг ҳолати ва идентификация усуллари тақомиллаштириш» мавзусидаги диссертациясининг КИСҚАЧА МАЗМУНИ

Калитли сузлар: фармацевтика бозори, калбакилаштирилган дори воситалари, дори воситаларининг бозордаги муомаласи, субстанция, сифат, таҳлил, ишлаб чиқарувчи, истеъмолчи, лаборатория, фармназорат, сертификациялаш, синов марказлари, регламентация, цефалоспоринлар, экспресс-таҳлил, ЮкХ, ЮССХ, Ик-спектроскопия, нозуя таъсир.

Тадқиқот объектлари: Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика бозори, калбакилаштирилган дори воситалари муомаласини бошқарувчи миллий бугин, антибиотиклар гуруҳига мансуб калбакилаштирилган дори воситалари.

Ишнинг мақсади: Аҳолини сифатли ва безарар дори воситалари билан таъминлаш мақсадида ностандарт ва калбакилаштирилган дори воситаларининг Ўзбекистон Республикасига киритилиши, ишлаб чиқарилиши ва таъминланишини олдини олиш учун комплекс тизимли тадбирлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқот усуллари: комплексли, тизимли, физик-кимёвий таҳлил, ЮССХ, ЮкХ, Ик-спектроскопия ва специфик сифат реакциялар.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: дори воситалари муомаласини бошқарувчи миллий хизмат тизимининг комплекс таҳлили утқизилди, калбакилаштирилган дори воситаларининг таснифи белгиланди, Ўзбекистон Республикасида калбакилаштирилган дори воситаларини аниқлаш масаласи йулга қуйилди, антибиотиклар гуруҳига мансуб калбакилаштирилган дори воситаларини идентификациялаштириш учун ута сезгир ва экспресс-таҳлил усуллари ишлаб чиқилди, жорий этилган «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тугрисида»ги ЎзР қонунига узгартиришлар киритиш учун калбаки дори воситаларига мувофик таърифлар тақриф этилди, жазони белгिलाб борасида қушимча чора-тадбирларни амалга ошириш қузда тутилди, шунингдек дори воситалари муомаласининг барча бугинлари учун тиббий – маърифий тадбирлар дастури тавсия этилди.

Амалий аҳамияти: калбакилаштирилган дори воситаларини идентификациялаштириш усулини қелғусида тақомиллаштириш ва аҳолини сифатли, ҳамда безарар дори воситалари билан таъминлаш бўйича ишлаб чиқилган услубий тавсияномалар Қогликни сақлаб вазирлигига, вилоят бошқарма бошлиқларига, фармацевтика улғуржи савдо қорхоналари ва фармацевтика фаолиятининг бошқа иштирокчилари амалиётига тадбиқ этиш учун тавсия этилди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: услубий тавсияномалар Фармацевтика институтининг таълим жараёнига жорий этилди, даволаш-профилактика ва дорихона муассасалари тиббиёт ва фармацевт ходимларига, шунингдек Ўзбекистон Республикасида сифат назорати ва дори воситаларини сертификациялаштириш жараёни билан шугулланувчи назорат-таҳлил лаборатория ва синов марказлари вақилларига, калбакилаштирилган дори воситаларини таҳлил қилишда тажрибавий ишларда қойдаланиш учун қулланма сифатида амалиётга тадбиқ этилди.

қулланиш соҳаси: фармацевтика ишини ташкил қилиш, фармацевтик кимё (фармацевтика) ва фармакология (тиббиёт).

РЕЗЮМЕ

диссертации Салямовой Шахло Туракуловны
на тему «Анализ состояния и совершенствование методов идентификации фальсифицированных лекарственных средств в Республике Узбекистан»
на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям:
15.00.01 –технология лекарств и организация фармацевтического дела, 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

Ключевые слова: фармацевтический рынок, фальсифицированные лекарственные средства, фальсификация, подделка, оборот лекарственных средств, субстанция, качество, анализ, производитель, потребитель, лаборатория, фарминспекция, сертификация, испытательные центры, регламентация, цефалоспорины, экспресс-методы, ТСХ, ВЭЖХ, ИК-спектроскопия, побочные реакции.

Объекты исследования: фармацевтический рынок РУз, фальсифицированные лекарственные средства, служба регламентации лекарственного обращения, фальсифицированные лекарственные средства группы антибиотиков.

Цель работы: разработка комплексной системы мероприятий, направленных на предотвращение ввоза и распространения нестандартных и фальсифицированных лекарственных средств в Республике Узбекистан для обеспечения населения качественными и безопасными лекарственными средствами.

Метод исследования: комплексный, системный, физико-химический анализ, ВЭЖХ, ТСХ, ИК-спектроскопия и специфические качественные реакции.

Полученные результаты и их новизна: проведен комплексный анализ состояния службы регламентации лекарственного обращения, определена классификация фальсифицированных лекарственных средств, решена задача выявления фальсифицированных лекарственных средств в РУз, разработаны высокочувствительные и экспресс-методы анализа для идентификации фальсифицированных лекарственных средств группы антибиотиков, предложены соответствующие определения по фальсифицированным лекарственным средствам с целью внесения изменений в действующий Закон РУз «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности», предусмотрены дополнительные меры по установлению наказания, а также рекомендована программа медико-санитарного просвещения для всех уровней лекарственного обращения.

Практическая значимость: разработанные методические рекомендации по дальнейшему совершенствованию методов идентификации фальсифицированных лекарственных средств и обеспечению населения качественными и безопасными ЛС направлены в Министерство здравоохранения, руководителям областных администраций, оптовым фармацевтическим предприятиям и другим участникам фармацевтического сектора для внедрения в практику.

Степень внедрения и экономическая эффективность: методические рекомендации внедрены в учебный процесс ТашФарми, а также используются лечебно-профилактическими и аптечными учреждениями, контрольно-аналитическими лабораториями и уполномоченными испытательными центрами РУз, занимающимся контролем качества и сертификацией ЛС, в качестве пособия при выявлении фальсифицированных лекарственных средств.

Область применения: организация фармацевтического дела, фармацевтическая химия (фармация) и фармакология (медицина).

RESUME

Thesis of Salyamova Shakhlo Turakulovna on the academic degree competition of the candidate of Pharmacy, specialties: 15.00.01 – Drug manufacturing technology and pharmacy organizing; 15.00.02 - Pharmaceutical chemistry and Pharmacognosy. “Analysis of the state and improvement of the identification methods for counterfeited drugs in the Republic of Uzbekistan “

Key words: pharmaceutical market, falsified drugs, falsification, counterfeit, circulation of the medicinal agents, substantia, quality, analysis, manufacturer, consumer, laboratory, pharmaceutical inspection, certification, test centers, regulation, cephalosporins, express-methods, TLC, HPLC, IR-spectroscopy, side effects.

Objects of the inquiry: pharmaceutical market of the Republic of Uzbekistan, false medicinal agents, national regulation service of drug circulation, counterfeited medicinal agents of the antibiotics group.

Aim of the inquiry: development of complex system measures directed to the prevention of importation and distribution of non-standard and counterfeited drugs in the Republic of Uzbekistan for provision of population with qualitative and safe medicinal agents.

Method of inquiry: complex, system, physico-chemical analysis, TLC, HPLC, IR-spectroscopy and specific qualitative reactions.

The results achieved and their novelty: complex analysis of the state of drugs regulation service has been carried out; falsified drugs classification has been determined too; the problem of revealing counterfeited drugs in the Republic of Uzbekistan was solved; high sensitive and express-methods of analysis were developed for identification of the falsified medicinal agents of antibiotics group; the appropriate definitions on the counterfeited drugs were suggested for introducing some changes to the acting Law in the Republic of Uzbekistan “On medicinal agents and Pharmaceutical activities”; additional measures on setting penalty were provided and the program for medical-sanitary education for all levels of drug circulation was recommended as well.

Practical value: the developed methodical recommendations on the further improvement of the identification methods of falsified drugs and provision of the population with qualitative and safe medicinal agents were directed to the Ministry of Health; to leaders of regional administrations, wholesale pharmaceutical enterprises and other participants of the pharmaceutical sector for introduction to practice.

Degree of embed and economical effectivity: methodical recommendations were introduced to the educational process of the Pharmaceutical Institute as well as they were recommended to the medical and pharmaceutical collaborators of treatment-and-prophylactic, pharmaceutical institutions, control analytical laboratories and representative test centers dealing with drug quality control and certification in the Republic of Uzbekistan for use in experimental works as a manual while revealing falsified drugs.

Sphere of usage: Pharmacy organizing, Pharmaceutical chemistry (Pharmacy) and Pharmacology (medicine).

Салямова Ш.Т.