

"Астана медицина университеті" КеАҚ

ӘОЖ: 615.03/615.9:616.24-002.5

ХПК: А 61 К 31/455 А 61 31/70

Махмуд Назерке Сейдуалықызы

**ГЕПАТОУЫТТЫЛЫҒЫ ТӨМЕН ЖӘНЕ ҰЗАҚ ӘСЕР ЕТЕТІН
ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ТАЛДАУ
ӘДІСТЕРІН ҚҰРАСТЫРУ**

7М10104 – «Фармация»

Медицина ғылымдарының магистрі дәрежесін алу үшін

диссертациялық жұмыс

Ғылыми жетекшісі: фарм.ғ.д., профессор Арыстанова Т.А.

Астана 2024 ж.

МАЗМҰНЫ

<u>НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР</u>	
<u>АНЫҚТАМАЛАР</u>	
<u>БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР</u>	
<u>КІРІСПЕ</u>	
<u>1. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ</u>	
<u>1.1 Химиотерапиядағы туберкулезге қарсы комбинирленген препараттар</u>	
<u>1.2 Туберкулезді емдеуде ұзақ уақыт әсер ететін препараттар</u>	
<u>1.3 Табиғи адаптоген негізінде жасалған комбинирленген туберкулезге қарсы препараттың құрамын негіздеу</u>	
<u>1.4 Мия тамырының шикізаты мен оның негізінде жасалған дәрілік препараттарды талдау және стандарттау</u>	
<u>ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ</u>	
<u>2. ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІЛЕРІН ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІН СИПАТТАУ</u>	
<u>2.1 Зерттеу материалдары</u>	
<u>2.1.1 Белсенді ингредиенттер</u>	
<u>2.1.2 Қосымша ингредиенттер</u>	
<u>2.1.3 Реактивтер</u>	
<u>2.2 Зерттеу әдістері</u>	
<u>2.2.1 Химиялық әдістер</u>	
<u>2.2.2 Физикалық және физико-химиялық әдістер</u>	
<u>3.КОМБИНИРЛЕНГЕН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ САПА СПЕЦИФИКАЦИЯСЫН ЖАСАУ</u>	
<u>3.1 Таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы белсенді компоненттерді химиялық және физико-химиялық әдістермен идентификациялау әдісін жасау</u>	
<u>3.1.1 Белсенді ингредиенттерді химиялық реакциялар көмегімен анықтау</u>	
<u>3.1.2 Белсенді ингредиенттерді және олардың тектес қоспаларын жұқа қабатты хроматография әдісімен анықтау әдістемесі</u>	
<u>3.1.3 Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін УК-спектрофотометрия әдісімен сандық мөлшерін анықтау әдістемесі</u>	
<u>3.2 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясын жасау және стандарттау</u>	
<u>3.2.1 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясы</u>	
<u>3.2.2 Тұрақтылықты зерттеу және жарамдылық мерзімін белгілеу</u>	
<u>ҚОРЫТЫНДЫ</u>	
<u>ТҮЙІНДЕР</u>	
<u>ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ</u>	
<u>ҚОСЫМША А</u>	
<u>ҚОСЫМША Ә</u>	

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Диссертациялық жұмыста келесі нормативтік сілтемелер қолданылды:

«Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы.

«Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министірінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165 бұйрығы.

АНЫҚТАМАЛАР

Диссертациялық жұмыста тиісті анықтамалары бар келесі терминдер қолданылады:

Аналитикалық әдістеме (analytical procedure) – аналитикалық сынақты орындау үшін қажетті әрекеттер тізбегінің егжей-тегжейлі сипаттамасын (соның ішінде сыналатын үлгілерді, стандартты үлгілерді, реактивтерді дайындаудың сипаттамасын, жабдықты пайдалануды, градуирлеу қисығын құруды, қолданылатын есептеу формулаларын және т.б.) қамтитын дәрілік заттарды сынау әдістемесі.

Валидация (validation) – объективті куәліктерді ұсыну арқылы нақты болжамды пайдалануға немесе қолдануға арналған талаптардың орындалғанын растау.

Репродуктивтілік (reproducibility) – зертханааралық сынақтардағы прецизиондылықты сипаттайтын қасиет.

Сызықтық (linearity) – әдістеменің қолдану ауқымы (аналитикалық саласы) шегінде аналитикалық сигналдың үлгідегі анықталатын заттың концентрациясына (мөлшеріне) тікелей пропорционалды тәуелділігі.

Прецизиондылық (дәлдік) (precision) – әдістемеде белгіленген жағдайларда бір біртекті сынамадан алынған көптеген сынақтарда жүргізілген өлшемдер сериясы арасындағы нәтижелердің (мәндердің) жақындығын (таралу дәрежесін) білдіру.

Зертханаішілік (аралық) прецизиондылық (intermediate precision) – зертхана ішіндегі вариациялардың (әртүрлі күндер, әртүрлі талдаушылар, әртүрлі жабдықтар, реактивтердің әртүрлі сериялары (партиялары) және т.б.) бір сериядан алынған бірдей үлгілерді сынау нәтижелеріне әсері.

Спецификалығы (ерекшелігі) (specificity) – аналитикалық әдістеменің сыналатын үлгідегі басқа заттарға (қоспалар, деградация өнімдері, қосалқы заттар және т.б.) тәуелсіз анықталатын затты бір мәнді бағалау қабілеті.

Тұрақтылық (robustness) – аналитикалық Әдістеменің әдеттегі (стандартты) пайдалану кезінде оның сенімділігін көрсететін сынақ жағдайында берілген шағын өзгерістердің әсеріне төзімді болу қабілеті.

Қайталану (әдістеме ішіндегі прецизиондылық) (repeatability (intra-assay precision)) – қысқа уақыт ішінде бірдей жұмыс жағдайында (мысалы, бір талдаушы немесе талдаушылар тобы, бір жабдықта, бірдей реактивтермен және т. б.) қайталама сынақтарды орындау кезіндегі әдістеменің дәлдігі.

Сандық анықтау шегі (quantitation limit) – үлгідегі заттың ең аз мөлшері, оны тиісті дәлдікпен және дұрыстықпен анықтауға болады.

Анықтау шегі (detection limit) – үлгідегі анықталатын заттың ең аз мөлшері, оны анықтауға болады, бірақ міндетті түрде дәл анықталмайды.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ТБ – туберкулез
ТБҚЗ – туберкулезге қарсы заттар
ТБҚП – туберкулезге қарсы препарат
МТС – мия тамыр сығындысы
ГҚ – глицирризин қышқылы
ПГ – пиридоксин гидрохлориді
НК – никотин қышқылы
УАНҚ – уақытшы аналитикалық нормативтік құжат
МФ – Мемлекеттік Фармакопея
КДП – комбинирленген дәрілік препарат
КДЗ – комбинирленген дәрілік заттар
МС – масс-спектрометрия
ЖФ – жылжымалы фаза
СҮЕ – стандартты үлгі ерітіндісі
СЖҮ стандартты жұмыс үлгісі
ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография
УК-СФ – УК-аймақтағы спектрофотометрия
ХР – химиялық реакция
ОА – оптикалық айналымы
рН – рН анықтау
ИҚ – инфрақызыл
УК – ультра-күлгін

КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕРДІҢ ТІЗІМІ

<u>Кесте 1 – Әлемнің жетекші фармакопояларындағы мияның шикізаты мен ГҚ-ын бақылау әдістері</u>	
<u>Кесте 2 – Диффузия коэффициенттерінің мәндері</u>	
<u>Кесте 3 – Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін анықтау нәтижелері</u>	
<u>Кесте 4 – Комбинирленген туберкулезге қарсы таблетканың белсенді компоненттерінің және олардың еріткіштер жүйесінің R_f мәндері</u>	
<u>Кесте 5 – Таблетканың құрамындағы изониазидке сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы</u>	
<u>Кесте 6 – Таблетканың құрамындағы рифампицинге сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы</u>	
<u>Кесте 7 – Таблетканың құрамындағы ГҚ-на сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы</u>	
<u>Кесте 8 – Таблетканың құрамындағы гидразинге сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы</u>	
<u>Кесте 9 – Таблетканың құрамындағы 3-формилрирампицинге сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы</u>	
<u>Кесте 10 – Таблетканың құрамындағы рифампицин-хинонға сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы</u>	
<u>Кесте 11 – Таблетканың зертханалық үлгісін хроматографиялау нәтижелерін статистикалық өңдеу</u>	
<u>Кесте 12 – Сызықтық тәуелділік әдістемесі</u>	
<u>Кесте 13 – Өзірленген әдістеменің дұрыстығын бағалау</u>	
<u>Кесте 14 – Қайталануын бағалау әдістемесі</u>	
<u>Кесте 15 – Әдістеменің прецизиондылығын бағалау</u>	
<u>Кесте 16 – Дәрілік препараттың сандық анықтау әдістемесінің дұрыстығын бағалау</u>	
<u>Кесте 17 – «Жеделдетілген қартаю» әдісімен сақтау кезіндегі таблетканың сапа көрсеткіштері</u>	
<u>Сурет 1 – Таблетканың зертханалық үлгісінің n-бутанол-этанол-аммиак (30:10:5) еріткіштер жүйесіндегі хроматограммасы</u>	
<u>Сурет 2 – Изониазид пен рифампициннің ультракүлгін спектрлері</u>	
<u>Сурет 3 – ГҚ, ПГ және НҚ ультракүлгін спектрлері</u>	

КІРІСПЕ

Жұмыстың өзектілігі:

Эпидемиялық жағдайдың нашарлауы соңғы жылдары туберкулез (ТБ) бойынша терең әлеуметтік-экономикалық өзгерістердің салдары болып, қоғамның барлық топтарына әсер етуде.

Туберкулезді емдеудің негізгі тиімді әдісі химиотерапияда қолданылатын изониазид пен рифампицин туберкулезге қарсы белсенділігі жоғары болуымен қатар, біршама жанама әсерлерге ие: асқазан-ішек жолдарының, жүйке жүйесінің, көру органдарының, зәр шығару жолдарының бұзылуына алып келеді. Екі препарат бауырда метаболизм процесіне ұшырайды, ағзадан өт және несеп арқылы шығарылады. Дегенмен, изониазид пен рифампицинді ұзақ уақыт қолдану бауырдың уытты дәрілік зақымдануына әкеледі, эндогенді интоксикация синдромының дамуымен бірге - липидтердің асқын тотығуы белсендіріледі, лизосомалық ферменттер босатылады, бауырдың метаболикалық қызметі бұзылады. Изониазид организмде никотин қышқылы мен пиридоксин тапшылығын тудырады, бұл полиневритке әкеледі.

Туберкулезге қарсы заттардың (ТБҚЗ) жанама әсерлерін төмендету мақсатында оларды мия тамыры сығындысымен (МТС) біріктірген орынды. Мұндай қосылыстың перспективасы айқындайды: біріншіден, МТС - негізгі компоненті глицирризин қышқылы кең спектрлі (гепатопротекторлық, иммуномодуляциялық, детоксикациялық және айқын репаративті) және бұл иммундық тапшылық ауруы ретінде ТБ терапиясында және ТБҚЗ қолдану кезінде уытты реакциялардың дамуында маңызды патогенетикалық мәнге ие; екіншіден, ежелден бастап мия тамыры мен оның компоненттері туберкулезостатикалық және иммунокоррекциялық фибробласттардың контракциясын күшейтетін агент ретінде қолдану үлкен маңызға ие. Осының нәтижесінде, мия тамырының сығындылары - гепатобилиарлық жүйенің қосалқы патологиясы бар балаларда ТБ емдеуде антипиретикалық әсер береді, қан көрсеткіштерін жақсартады, дене салмағының жоғарылауына ықпал етеді және өкпе тініндегі қалдық өзгерістердің жиілігін төмендетеді.

Кешенді ТБ химиотерапиясының ерекшеліктерін және мия тамыры препараттарының жан-жақты фармакологиялық әсерінің бірегейлігін ескере отырып, құрамында изониазид, МТС және пиридоксин гидрохлориді бар гепатоуыттылығы төмен және пролангирленген әсері бар комбинирленген туберкулезге қарсы зат; құрамында изониазид, МТС, пиридоксин гидрохлориді және никотин қышқылы бар балалар практикасында қолдануға арналған сироп; құрамында әсер етуші заттар ретінде изониазид, рифампицин және МТС бар капсулалар әзірленді. Сондай-ақ, МТС дозасы уытты гепатит дамуының алдын

алу үшін профилактика ретінде алынған. Ал, пиридоксин және никотин қышқылы витамин тапшылығының алдын алу үшін ұсынылған дозаларда енгізіледі.

“Астана медицина университеті” КеАҚ, “Фармацевтикалық пәндер” кафедрасында құрамында изониазид, рифампицин, табиғи адаптоген МТС, пиридоксин гидрохлориді, никотин қышқылы бар комбинирленген дәрілік препарат жасалды.

Жұмыстың мақсаты:

Құрамында туберкулезостатиктер, табиғи адаптоген және дәрумендер бар комбинирленген ТБҚЗ-дың сапа спецификациясын әзірлеу және стандарттау.

Жұмыстың міндеттері:

1. Комбинирленген дәрілік препараттың (КДП) белсенді компоненттеріне химиялық және физика-химиялық әдістермен идентификация жасау.
2. Белсенді компоненттерге сандық анықтау әдістерін жасау.
3. Әзірленген әдістемелерге валидация жүргізу.
4. Таблеткалар түрінде комбинирленген туберкулезге қарсы заттарға сапа спецификациясын құрастыру.

Зерттеу нысаны:

Зерттеу нысаны – құрамында туберкулезостатиктер – изониазид және рифампицин, табиғи адаптоген - МТС және витаминдер – пиридоксин гидрохлориді және никотин қышқылы бар таблеткалар түріндегі комбинирленген туберкулезге қарсы зат.

Зерттеу әдістері:

Жұмыста талдаудың заманауи аспаптық әдістері - УК-спектрофотометрия және жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) пайдаланылатын болады.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет сапа спецификациялары әзірленіп, уыттылығы төмен таблетка түріндегі пролонгирленген және комбинирленген ТБҚЗ стандартталады.

Тәжірибелік маңыздылығы:

Әзірленген сапа спецификациясы комбинирленген ТБҚП-тарға арналған техникалық-нормативтік құжаттың (УТНҚ) жобасына енгізу үшін ұсынылады.

Зерттеу базасы:

“Астана медицина университеті” КеАҚ, “Фармацевтикалық пәндер” кафедрасы.

Қорғауға ұсынылатын негізгі атқарылған жұмыстар:

- Таблетканың белсенді ингредиенттерін химиялық және физика-химиялық әдістермен анықтау әдістемелері.
- Белсенді ингредиенттерді және олардың тектес қоспаларын ЖҚХ әдісімен анықтау әдістемесі.
- Белсенді ингредиенттерді УК-спектрофотометрия әдісімен сандық мөлшерін анықтау әдістемесі.
- КДП-ның сапа спецификациясы.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертацияның толық көлемі 71 бетті, сондай-ақ 17 кесте мен 3 суретті құрайды. Әдебиет көздерінің тізімінде 77 пункт бар. Ұсынылған зерттеудің сипаттамасы кіріспе, 3 тарау, қорытынды, қолданылған әдебиеттердің тізімін қамтиды. Кіріспеде тақырыптың өзектілігі негізделді, зерттеудің мақсаты мен міндеттері тұжырымдалды, жүргізілген зерттеулердің ғылыми жаңалығы мен практикалық маңыздылығы атап өтілді, сондай-ақ қорғауға ұсынылатын негізгі атқарылған жұмыстар баяндалды.

1-тарау әдебиетке шолу жасауға арналған.

2-тарауда зерттеу объектілері мен әдістерінің сипаттамасы көрсетілген. Комбинирленген таблеткадағы белсенді ингредиенттердің химиялық және физика-химиялық талдау әдістері келтірілген.

3-тарауда тәжірибелік бөлімде таблетка түріндегі КДП-ның химиялық және физика-химиялық, сандық анықтау әдістемелерін әзірлеу, сапа спецификациясын әзірлеу және стандарттау бойынша зерттеулердің нәтижелері келтірілді.

Қорытындыда жүргізілген зерттеулердің негізгі нәтижелері тұжырымдалған.

Зерттеу жүргізу кезінде диссертация мәтінінде алынған нәтижелер статистикалық түрде өңделді және кестелерде, суреттерде ұсынылып, тиісті формулаларда көрсетілді.

Диссертацияны апробациялау:

Жұмыстың негізгі ережелері баяндалып келесі жинақтарда 2 мақала және 3 тезисте жарияланды:

- 86-шы Бүкілресейлік ғылыми "Теориялық және практикалық медицина мәселелері" атты жас ғалымдар мен студенттердің Халықаралық

конференциясында "РЕСЕЙ ФЕДЕРАЦИЯСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІНІҢ БАШҚҰРТ МЕМЛЕКЕТТІК МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ ХАБАРШЫСЫ ISSN 2309-7183" №1, 5 наурыз 2022 жыл, Бет.120-124, Уфа, Ресей;

- "Фармацевтика саласының қазіргі жағдайы: мәселелері мен болашағы" Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясының жинақтарында, 2021 ж. Бет.289-290, Өзбекстан Республикасы,Ташкент фармацевтикалық институты;
- Ғалым-фармаколог, медицина ғылымдарының докторы, профессор Мұхамбетов Дамир Дәулетқалиұлының құрметіне арналған "Қазақстан Республикасының фармакологиясының өзекті мәселелері" атты ғылыми-практикалық конференциясының жинақтарында, 12 қараша 2021 ж., Бет.17-19, Астана қ. Астана Медициналық Университеті, Жалпы фармакология кафедрасы;
- Фармация факультетінің 20 жылдығына арналған "Қазіргі Фармация: білім берудегі жаңа тәсілдер және өзекті зерттеулер" атты II Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясының жинақтарында, 5 мамыр 2022 ж. Бет.130-137, Астана қ. Астана Медициналық Университеті, Фармацевтикалық пәндер кафедрасы;
- Қазақстан Республикасы Тәуелсіздігінің 30 жылдығына арналған жас ғалымдар мен студенттердің Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында 14 мамыр 2022 ж. Бет.484-485, Астана қ. Астана Медициналық Университеті.

1. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.1 Химиотерапиядағы туберкулезге қарсы комбинирленген препараттар

Жоғары туберкулездік белсенділігі бар препараттардың ішінде бірінші орында – изониазид. Изониазидтің әсер ету механизмі биологиялық рН жағдайында иондалмайды және бұл күйде жасуша қабырғасы арқылы микобактерияға оңай енеді. Онда каталазаның әсерінен гидразин қалдығы бұзылады және иондалған изоникотин қышқылы түзіледі, ол жасушадан кері кете алмайды және оның ішінде жинақталады, НАД синтезіне никотин қышқылының қосылуын бәсекеге қабілетті түрде тежейді және осылайша жасушаның өмірлік белсенділігін бұзады. Бұл процестің жеке фазалары тәжірибе жүзінде расталды [1].

Өзінің жоғары емдік белсенділігімен ерекшеленетін изониазид туберкулезге қарсы препараттардың бірінші қатарының туындыларымен салыстырғанда уыттылығын жоғары, бұл препарат молекуласында байланыспаған гидразин тобының болуына байланысты. Препараттың ацетилденуі және гидроксилденуі бауырда жүреді. Изониазидтің ең жоғары концентрациясы бауыр мен бүйрек тіндерінде түзіліп, өтпен және несеппен шығарылады. Ұзақ уақыт қолданғанда (5-6 ай) препарат гепатотоксикалық әсерге ие. Изониазид организмде пиридоксин тапшылығын тудырады, пиридоксальфосфаттың тежелуімен байланысты, бұл трансаминазалық реакциялардың тежелуіне әкеледі, бұл өз кезегінде метаболикалық бұзылыстарды және полиневриттің дамуын тудырады [2].

Рифампицинді жасау бойынша жұмысты итальяндық ғалымдар 1957 жылы *Streptomyces mediterranei* жаңа штаммының ашыту сұйықтығынан антибиотик рифамициндер тобын бөліп алған кезде бастады. Олардың кейбіреулері туберкулезге қарсы белсенділікке (рифамицин В) және кең спектрлі бактерияға қарсы белсенділікке ие болды. Рифампицин В бірқатар химиялық өзгерістерге ұшырады және 400-ден астам синтезделген туындылардың ішінде рифампицин өнімі 1969 жылдан бері бірқатар елдерде тәжірибеде қолданылып келе жатқан туберкулезді емдеуде жоғары белсенділік танытты [1].

Рифампицин тез өсетін жасушадан тыс микроорганизмдерге қарсы ең үлкен белсенділікке ие, сонымен бірге жасушаішілік қоздырғыштарға бактерицидтік әсер етеді. Рифампицин сонымен қатар туберкулез микобактериясының баяу және мезгіл-мезгіл өсіп келе жатқан түрлеріне қарсы белсенді [3].

Изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол өмірлік маңызды препараттар санатына жатады [4].

X ғасырдың 40-50-жылдарының басында стрептомицин, пара-аминосалицил қышқылы және изониазид пайда болғаннан бері туберкулезге қарсы химиотерапия айтарлықтай өзгерістерге ұшырады. Бұл препараттармен

монотерапия біршама табысқа жетті. Кейінгі зерттеулер көрсеткендей, бір дәрімен емдеу симптомдарды дер кезінде жеңілдетсе де, ақыр соңында төзімді ағзаларды таңдауға және өлімге әкелетін аурудың қайталануына әкелді. Тек туберкулезге қарсы үш дәрі – стрептомицин, пара-аминосалицил қышқылы және изониазид комбинациясы 100% жағдайда емделуге мүмкіндік берді [5].

Бекітілген дозалары бар комбинирленген препараттардың бірқатар артықшылықтары бар:

- жоғары резистенттілік қаупін азайту;
- қателіктерді болдырмауға мүмкіндік бере отырып, емдеуді жеңілдетеді - бір дәрі, бір доза;
- қолданылатын таблеткалардың санын азайту - дәстүрлі 10-12 таблетканың орнына көп компонентті препараттардың 3-5 таблеткасы қолданылады;
- пациенттердің көпшілігіне амбулаториялық негізде емдеуге мүмкіндік беретін емдеу тәртібі мен режимін қатаң сақтауды қамтамасыз ету;
- сақтау тәртібін және қойма айналымын жеңілдету, дәрілік қамтамасыз етудің сандық қажеттілігін жеңілдету, туберкулезге қарсы препараттардың «қара» нарығын жою [6].

Изониазид пен рифампицинді біріктіріп қолданудың 3 жылдық тәжірибесі жинақталған. Туберкулезді емдеуде изониазид пен рифампициннің комбинациясы жоғары тиімді деген қорытындыға келді [7].

Туберкулезді менингитті емдеуде стрептомициннің изониазидпен және рифампициннің изониазидпен комбинирленген емдік әсері зерттелді. Изониазид пен рифампицинді қабылдаған топта өлім-жітім төмен және неврологиялық асқынулар жиілігі төмендегені көрсетілген [8].

Фтизоетам (0,15 г изониазид және 0,4 г этамбутол) жоғары сапалы бақыланатын емдеуге мүмкіндік беретін және науқасқа дәрілік жүктемені азайтатын комбинирленген туберкулезге қарсы препарат [9].

Рифинаг – туберкулезге қарсы комбинирленген препарат, оның құрамында екі туберкулезге қарсы препараттар кешені бар: рифампицин 0,15 г және изониазид 0,1 г [10].

Рифатердің құрамында үш туберкулезге қарсы препараттардың комбинациясы бар - рифампицин, изониазид және пиразинамид. Ұзақ уақыт қолданғанда Рифатер бауырдың, бүйректің және перифериялық қанның дисфункциясын тудырады [11].

Комбинирленген туберкулезге қарсы терапия кезіндегі жағымсыз реакциялардың сипаты мен жиілігі зерттелді. Рифампицинді изониазидпен біріктіру бауыр функциясының, бүйрек функциясының бұзылуымен және геморрагиялық синдроммен қатар жүреді [12].

Изониазид пен рифампициннің негізгі жағымсыз реакцияларына осы препараттармен емдеу кезінде гепатиттің пайда болуы жатады. Изониазид пен рифампицинді біріктіріп қабылдағанда трансаминазалар мен сілтілі

фосфатазаның белсенділігі тек изониазидті қолданғанға қарағанда анағұрлым жоғарылайды, ал өт секрециясы, өт қышқылдарының, билирубин мен холестериннің синтезі және өттен бөлінуі айтарлықтай артады. Бауыр гомогенаттарындағы және қандағы малондиальдегид пен диен конъюгаттарының мөлшері жоғарылайды, бұл қанықпаған май қышқылдарының және гепатоциттік мембрана липидтерінің асқын тотығу қарқындылығының жоғарылауын көрсетеді. Изониазидтің гепатоуыттылығының жоғарылауы сульфгидрил топтары санының айқынырақ төмендеуімен және бауыр мен қандағы дисульфидті топтардың бір мезгілде жоғарылауымен де көрінеді. Авторлар рифампициннің әсерінен изониазидтің гепатоуыттылығының күшеюі рифампициннің микросомальды тотығу ферменттеріне индукциялық әсерінен болады деп есептейді [13, 14, 15, 16, 17].

Изониазидті қолдану кейбір науқастарда клиникалық және серологиялық көріністері жүйелі қызыл жегіге ұқсайтын синдромның дамуын тудыратыны белгілі. Бұл иммунорегуляциялық бұзылыстарға байланысты деп есептеледі [18].

Өкпе туберкулезінің ауыр түрімен ауыратын науқастардың иммундық статусы иммунокоррекцияны қажет ететін ауыр иммундық тапшылықпен сипатталатыны анықталды [19].

Қолайсыз генетикалық фоны бар науқастарда өкпе туберкулезіне арналған химиотерапия кезіндегі жағымсыз реакциялардың алдын алу құрамында мия тамыры, қалақай, түймедақ және қабынуға қарсы, спазмолитикалық, тыныштандыратын, иммуномодуляциялық әсері бар басқа да дәрілік өсімдіктерді қолдануды қамтиды. Жағымсыз реакциялардың алдын алуды күшейту үшін ультракүлгін сәулеленумен дәрілік шөптерді жинаудың комбинациясы ұсынылды [20].

Тәжірибелерде және клиникаларда туберкулезге қарсы препараттарды қолдану кезінде «Розобтин» жаңа шөптік препаратының гепатопротекторлық әсері анықталды және дәлелденді. Оның негізгі әсер ету механизмі анықталды, ол бауырдың зақымдануы кезінде липидтердің бос радикалды тотығуын тежеу, биомембраналарды тұрақтандыру және тіндердің регенерациясын белсендіруден тұрады [21].

ТҚП-тың гепатоуыттылығын төмендету үшін туберкулезді емдеуге организмнің изониазид әсерін төмендетпей бауырдың метаболикалық белсенділігін жақсартатын SUMS-1 энтросорбентін қосу ұсынылды [22].

Өкпе туберкулезімен ауыратын науқастарда және В гепатиті вирусының маркерлерінде гепатотоксикалық реакциялардың алдын алу және жою мүмкіндігіне шөптік дәрілік препараттардың әсері зерттеліп ұсынылды. Қоспаға мия тамырын қосқанда 100% жағдайда гепатопротекторлық әсерге

қол жеткізілетіні анықталды. Мия ағзалар мен тіндердің өзгерістерге төзімділігін арттырады, регенерацияны тездетеді, айқын гепатопротекторлық, антиоксидантты, антигипоксиялық, детоксикациялаушы, иммуномодуляциялық және басқа әсерлерді қамтамасыз етеді [23].

Мия тамыры препараттарының иммуномодуляциялық, қабынуға қарсы, антиоксиданттық, гепатопротекторлық және кардиопротекторлық әсерлері бар [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Әсер ету спектрі кең болғандықтан, мия тамыры препараттарын туберкулезді кешенді емдеуде қолдануға болады.

Әдебиет деректерін талдау туберкулездің әртүрлі формаларын, соның ішінде өкпе туберкулезін емдеуде халық медицинасында және дәрілік шөптер туралы жинақтарда қолданылатын 150-ге жуық өсімдік түрлерін анықтауға мүмкіндік берді. Клиникалық жағдайларда туберкулезді емдеуде тиімді емдік әсер көрсеткен түрлердің бірқатары анықталды (*Allium sera* L. және *A. sativum* L., *Mentha piperita* L., *Myrtus communis* L., *Origanum vulgare* L.). Өкпе туберкулезін, созылмалы бронхитті, созылмалы пневмонияны кешенді емдеуде *Eucalyptus* L., *Hyssopus officinalis* L., *Hypericum perforatum* L. эфир майлары негізіндегі аэрозольдарды қолдану оң емдік нәтиже берді. *Artemisia scoraria* Waldst.et Kit. эфир майлары үшін туберкулоstaticкалық белсенділіктері анықталды. Нәтижелер флорада туберкулоцидтік және туберкулоstaticкалық белсенділігі бар жаңа өсімдік түрлерін кеңейтілген және терең іздестіру қажеттілігін көрсетеді [33].

Мия тамырының сығындысы фтизиатриялық тәжірибеде де қолданылды. Мия тамырының сұйылтылған сығындысы туберкулезге қарсы препараттармен бірге гепатобилиарлы жүйенің қатарлас патологиясы бар науқас балалардағы кеуде ішілік лимфа түйіндерінің туберкулезін инфильтрация фазасында емдеу үшін жақсы әсер береді және олардың төзімділігін жақсартады, қызуды түсіретін әсері бар, қан көрсеткіштерін жақсартады, салмақтың өсуіне ықпал етеді және өкпе тініндегі қалдық өзгерістердің жиілігін азайтады [34].

Ежелгі заманнан бері мия тамырын және туберкулезді емдеуге арналған компоненттерді қолдану фибробласттардың жиырылуын күшейтетін туберкулезге қарсы және иммунокоррекциялық агент ретінде де белгілі [35].

Глицирризин қышқылы, вирусқа қарсы, қабынуға қарсы және иммуномодуляциялық әсері бар өсімдіктің бірі - жалаңаш мия тамырының (*Glycyrrhiza glabra*) негізгі фармакологиялық компоненті [12]. Бұл глициррет қышқылының тритерпен туындысы агликонынан және дисахарид фрагментінен тұратын қосылыс [13].

1.2 Туберкулезді емдеуде ұзақ әсер ететін препараттар

Соңғы жылдары туберкулезге қарсы жаңа препараттарды іздестіру келесі бағыттар бойынша жүргізілуде:

- 1) ескі ТБҚЗ-ды жаңадан қолдану;
- 2) ескі ТБҚЗ-ды жаңа өмірге қайта жаңғырту;
- 3) белгілі химиялық топтардағы жаңа ТБҚЗ әзірлеу;
- 4) ТБҚЗ-дың жаңа химиялық топтарының пайда болуы.

Ұзақ әсер ететін түйіршіктер түріндегі изониазидтің заманауи дәрілік түрі әзірленді және оның фармакокинетикасы зерттелді. Изониазидтің пектинмен 1:6 құрамы таңдалды. Изониазид таблеткаларымен салыстырғанда пектин түйіршіктеріндегі изониазидтің гепатоуыттылығының төмендеуі байқалады [36, 37].

Изониазидті клиникалық және амбулаториялық жағдайларда қолдануда жинақталған айтарлықтай тәжірибе препараттың ағзадағы белгілі бір концентрациясын сақтауға, белгіленген уақытта препарат үшін емдік әсерді қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін таблеткалар түріндегі препараттың ұзартылған түрін жасауды қажет етті. Ұзақ әсер ететін изониазид таблеткалары ұсынылды. Қосымша заттар ретінде целлюлоза этил эфирі және этанол ерітіндісі, аэрозил, тальк, кальций стеараты және крахмал пайдаланылды. Изониазидтің стандартты дозасы бір таблеткаға 0,3 г құрайды [38,39,40,41,42].

Ұзақ әсер ететін 3% суда еритін изониазидті гель жасалды [43,44].

Изониазид пен этионамидтен тұратын тік ішек суппозиторийлерінің құрамы әзірленді. Пиридоксин гидрохлориді ректалды суппозиторийлерге нейпропротектор ретінде енгізілді [45,46].

Бірқатар жұмыстар жаңа қауіпсіз және тиімді туберкулезге қарсы препараттарды жасауды көрсетеді. Табиғи текті өнімдер негізіндегі препараттарды, атап айтқанда, туберкулездің алдын алу және емдеуге арналған дәрілік өсімдіктерді әзірлеуге ерекше көңіл бөлінеді [47, 48, 49, 50].

Құрамында изониазид, пиридоксин және биосластин бар «Глицирразид» және «Глицирразид В6» таблеткалары түріндегі комбинирленген туберкулезге қарсы препараттар алғаш рет жасалды. Препараттар ұзақ әсер етеді және туберкулостаздық белсенділігі бойынша стандартты изониазид препаратымен биоэквивалентті [51, 52].

Бірқатар зерттеулер белсенді заттардың, соның ішінде таблеткадағы изониазидтің шығарылу жылдамдығы мен дәрежесін жақсарту үшін целлюлоза туындыларын қолдануды көрсетті [53, 55, 56, 57, 58].

1.3 Табиғи адаптоген негізінде жасалған комбинирленген туберкулезге қарсы препараттың құрамын негіздеу

Соңғы жылдары туберкулезге қарсы химиотерапия айтарлықтай өзгерістерге ұшырады. Монотерапия кешенді терапиямен ауыстырылды, оның ішінде бірнеше туберкулезге қарсы препараттардың комбинациясы, бұл микроорганизмдердің резистенттілігін төмендетеді және дәруменді, гепатопротекторлық белсенділігі бар препараттарды енгізу ықтималдығын жоғарылатады.

Мамандардың көзқарасы бойынша туберкулездің «өңделмеген» (бұрын емделмеген) түрін емдеу үшін қолданылатын ең перспективалы комбинация изониазид пен рифампициннің бір дәрілік формадағы комбинациясы болып табылады. Бұл жағдайда изониазид екі дәріге де сезімтал барлық бактерияларды және рифампицинге төзімді бактериялардың өте аз санын жояды, ал рифампицин екі дәріге де сезімтал бактерияларды өлтіруге көмектеседі және ең бастысы изониазидке төзімді бактериялардың санын жояды. Туберкулезге қарсы бірінші қатардағы екі препараттардың комбинациясы жағымсыз реакцияларды, ең алдымен гепатоуыттылықты арттырады [59,60,61].

Осыған байланысты біз өсімдік текті гепатопротектор – құрғақ мия тамырының сығындысын қолдану арқылы изониазид пен рифампициннің жағымсыз реакцияларын түзету мүмкіндігін зерттедік.

Глицирризин қышқылы – мия тамырының негізгі белсенді ингредиенті. Глицирризин қышқылы гепатопротекторлық қасиетке ие, себебі молекуланың соңғы бөлігінде глюкурон қышқылының қалдықтары бар, олар бауырдан бөлінетін глюкурон қышқылынан 3,5 есе белсенді. Глицирризин қышқылы бос радикалдардың, липидтердің тізбекті тотығуының улы өнімдерінің түзілуін тежейді, бос радикалдардың «тұзақшысы» ретінде әрекет етеді [62, 63, 64].

МТС енгізу тек дәрілік гепатиттің дамуын болдырмайды, сонымен қатар қабынуға қарсы, иммуномодуляциялық, антирадиальды, туберкулезге қарсы әсерлердің арқасында емдеудің тиімділігін арттырады, ағзаның төзімділігін жақсартады және ағзалар мен тіндердің өзгерістерге төзімділігін арттырады.

Эксперименттік зерттеулер мен клиникалық бақылаулар туберкулездік интоксикацияның әсерінен пиридоксин мен никотин қышқылының алмасуы бұзылатынын көрсетті. Қандағы пиридоксальфосфат пен НАД мөлшері статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмендейді. Бауыр, қаңқа бұлшықеттері мен өкпе тіндерінде НАД және ОНК деңгейі төмендейді. Туберкулез процесі дамыған сайын бұл витаминдердің шынайы тапшылығы арта түседі [65,66,67].

Антибактериалды препараттармен емдеудің белгілі бір кезеңдерінде

витамин тапшылығы табиғи түрде артады. Гвинея шошқаларының тәжірибелік туберкулезін пиридоксинмен біріктірілген ГИНК препараттарымен емдегенде пиридоксин алмасуындағы бұзылулар толығымен жойылады және РР витаминінің тапшылығы айтарлықтай төмендейді. Клиникадағы емдік туберкулезге қарсы кешенге пиридині бар витаминдерді қосу емдік әсерді арттырумен және В6 және РР витаминімен қамтамасыз етуді жақсартумен қатар туберкулездік препараттардың науқас ағзасына жанама әсерлерін азайтады [68, 69].

1.4 Мия тамырының шикізаты мен оның негізінде жасалған дәрілік препараттарды талдау және стандарттау

Мия тамыры мен глицирризин қышқылын Қазақстан Республикасында 20-дан астам дәрі-дәрмектерді өндіру үшін қолданылады, ал әлемде 1500-ден астам атау тіркелген, олардың сапасы заманауи әдістерді қолдана отырып бақыланады [70].

Мия өсімдігінің бастапқы шикізаты мен дәрілік препараттары да осындай әдістермен бақылануы керек. Дәрілік заттардың ассортиментін жылдан жылға кеңейту, олардың стандарттау әдістерін жетілдіруді және сапаны кейіннен міндетті бағалауды талап етеді, бұл нормативтік құжаттамада көрініс табуы тиіс [71]. Әлемнің жетекші фармакопоялары мияның шикізаты мен дәрілік препараттарын, жоғары эффективті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ) әдістерімен глицирризин қышқылының (ГҚ) сандық құрамы бойынша бақылайды [72].

1-кестеде көрсетілген фармакопоялар жалаңаш мия мен Оралдық мия тамырын қолдануға рұқсат береді. Жалаңаш мия мен Оралдық мия тамырынан басқа, Қазақстан, ЕО [73] және Қытайдың фармакопоясында [74] ісінген мия тамырына рұқсат етіледі. Төменде келтірілген алты фармакопояның бесеуі ГҚ-ын анықтауда (ЖЭСХ) әдісін қолданады.

Кесте 1 – Әлемнің жетекші фармакопояларындағы мияның шикізаты мен ГҚ-ын бақылау әдістері

Қазақстан	Ресей	ЕО (Еуропалық одақ)	Қытай	АҚШ	Жапония
Қолдануға рұқсат етілген мияның түрі					
Оралдық мия Жалаңаш мия Ісінген мия	Оралдық мия Жалаңаш мия	Оралдық мия Жалаңаш мия Ісінген мия	Оралдық мия Жалаңаш мия Ісінген мия	Оралдық мия Жалаңаш мия	Оралдық мия Жалаңаш мия
Глицирризин қышқылының үлесі %					
4,0 кептірілген	6,0 толық	4,0 кептірілген	2,0 құрғақ затқа	2,5 құрғақ затқа	2,5 құрғақ

шикізатта	кептірілген шікізатта	шикізатта	қайта есептегенде	қайта есептегенде	затқа қайта есептегенде
Шікізатта және дәрілік препаратта ГҚ-ын бақылау әдістері					
ЖЭСХ	СФӘ	ЖЭСХ	ЖЭСХ	ЖЭСХ	ЖЭСХ
Толқын ұзындығы 254нм	Толқын ұзындығы 258нм	Толқын ұзындығы 254нм	Толқын ұзындығы 250нм	Толқын ұзындығы 254нм	Толқын ұзындығы 254нм
ҚР МФ II	РФ МФ XIV	ЕО Ф	Қытай Ф	АҚШ Ф	Жапония Ф

Келтірілген фармакопеяларда ГҚ-ның ЖЭСХ көмегімен стандартталған мөлшері 2,0% -дан (Қытай) бастап – 2,5% (АҚШ, Жапония) - 4,0 % (ЕО, Қазақстан) – 6% (Ресей) аралығын қамтиды.

Еуропалық Одақтың, АҚШ-тың, Қытайдың және Жапонияның фармакопеяларында көрсетілген хроматография әдістерінің негізгі шарттары ГҚ анықталатын толқын ұзындығы 254 нм – ҚР, ЕО, АҚШ, Жапония; 250 нм - Қытай; 258 нм- РФ СФӘ әдісімен.

Қазақстан Республикасының фармакопеясы (ҚР Ф) КСРО ыдырағаннан кейін енгізілген, содан кейін мемлекеттік фармакопеяны ЕО Фармакопеясымен (ЕО Ф) үйлестірген. Қазақстан Республикасының фармакопеясы [75] ГҚ-ын бақылаудың ЖЭСХ-әдісін және ЕО Ф-на сәйкес келетін 4,0% норманы енгізді.

ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ

2. ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІЛЕРІН ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІН СИПАТТАУ

Ғылыми зерттеулерді жүргізу үшін пайдаланылған материалдар мен әдістер Қазақстан Республикасындағы дәрілік заттардың сапасын регламенттейтін ҚР Мемлекеттік фармакопееясының, АНҚ, УАНҚ және басқа да нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келеді.

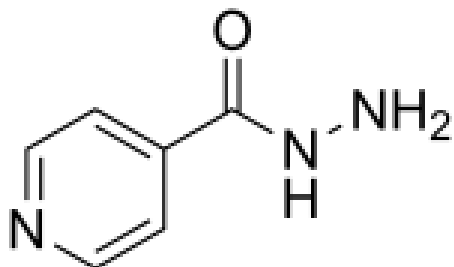
Ғылыми жұмыста химиялық, физика-химиялық зерттеу әдістері қолданылды.

2.1 Зерттеу материалдары

2.1.1 Белсенді ингредиенттер

Isoniazidum

Изониазид (ҚР МФ, II том - 2008)



$C_6H_7N_3O$

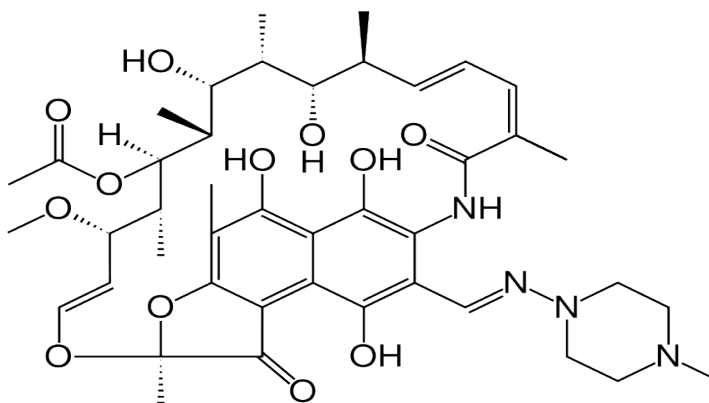
М.м. 137,14

Изоникотин қышқылының гидразиді - иіссіз, ащы дәмі бар ақ кристалды ұнтақ. Тазартылған суда оңай ериді, 95% спиртте қиын ериді, хлороформда өте аз ериді, эфирде іс жүзінде ерімейді.

Туберкулезге қарсы дәрі.

Rifampicinum

Рифампицин (ҚР МФ, II том - 2008)



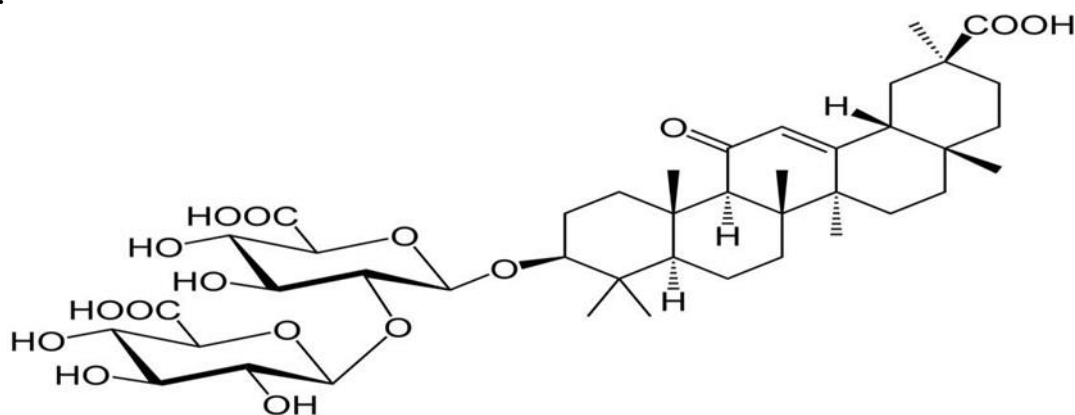
$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

М.м. 822,94

Лиофилизацияланған ұнтақ, қызыл-қоңыр немесе кірпіш-қызыл түсті кеуекті масса, иіссіз. Жарыққа, ылғалға және ауаға сезімтал.
Туберкулезге қарсы дәрі.

Licorice Root Extract

Мия тамырының құрғақ сығындысы (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – мия тамырының (*Glycyrrhiza glabra L.*) құрғақ сығындысы. Құрамында 17%-дан кем емес негізгі әсер етуші заты – глицирризин қышқылы бар, *Fabaceae* тұқымдасына жататын, жалаңаш мия тамырынан – *Glycyrrhiza glabra L.* және оралдық мия тамырынан – *Glycyrrhiza uralensis Fisch* алынатын құрғақ сығынды.



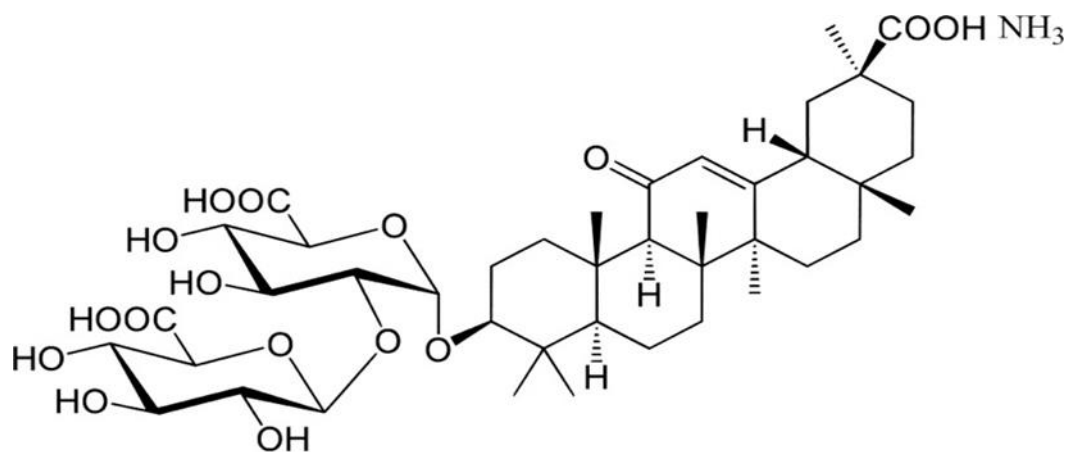
$C_{42}H_{62}O_{16}$

М.м. 822,1

Өзіне тән әлсіз иісі бар, қоңыр сары және қоңыр түсті ұсақ ұнтақ болып келеді. Субстанцияны сумен шайқау кезінде коллоидты, қатты көбіктенгіш ерітінді пайда болады. Су тартқыш қасиетке ие.

Glycyrrhizic acid ammonium salt

Моноаммоний глицирризинаты (глицирам) (МЕМСТ 30333-2007)- жалаңаш мия (*Glycyrrhiza Glabra L.*) тамырынан алынған глицирризин қышқылының моно алмастырылған аммоний тұзы.



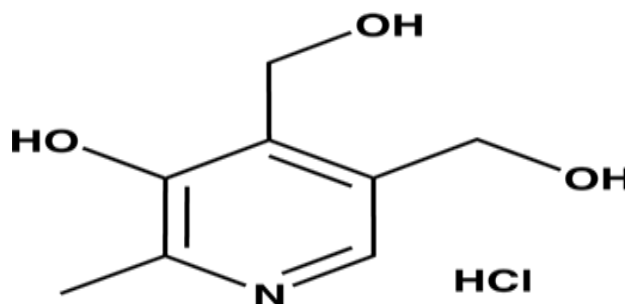
$C_{42}H_{64}NO_{16}$

М.м. 840

Иіссіз, тәтті дәмі бар, кілегейлі түсті микрокристалды ұнтақ. Суда тұтқыр ерітінді түзе отырып ериді, сілті ерітінділерінде өте жақсы ериді, спиртте ерімейді.

Pyridoxine Hydrochloride

Пиридоксин гидрохлориді (В₆ дәрумені) (ҚР МФ, II том - 2008) – зат алмасу процессінде маңызды рөл атқаратын, орталық және перифериялық жүйке жүйесінің қалыпты жұмыс атқаруын қамтамасыз ететін дәрумендік зат.



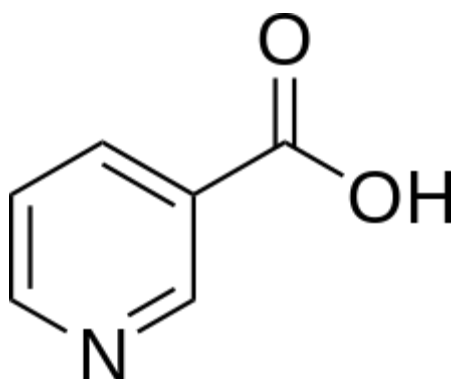
$C_8H_{12}ClNO_3$

М.м. 205,6

Ащы-қышқыл дәмі бар, иіссіз, ақ түсті немесе түссіз кристалды ұнтақ. Тазартылған суда оңай ериді, 95% спиртте аз ериді, этил эфирінде іс жүзінде ерімейді.

Acidum nicotinicum

Никотин қышқылы (ҚР МФ, II том - 2008) — ниацин, В₃, РР дәрумендері. Асқазан, ішек-қарын жұмысын қалыптастыратын, ағзаның холестерин мөлшерін реттейтін, көмірсу, май, ақуыз алмасуына қатысатын қышқыл.



$C_6H_5NO_2$

М.м. 123.11

Иісі жоқ, аздап қышқыл дәмі бар ақ кристалды ұнтақ. Суда және 95% спиртте қиын ериді, ыстық суда ериді, эфирде өте аз ериді.

2.1.2 Қосымша ингредиенттер

Microcrystallinecellulose

Микрокристалды целлюлоза (МКЦ) (E470) (ФС 42-3728-99)

$C_{14}H_{26}O$

М.м. 210

МКЦ - табиғи полимер, ол құрылымдаушы, тұрақтандырғыш, қоюландырғыш және толтырғыш ретінде қолданылатын тазартылған ағаш целлюлозасы. Аморфты ақ ұнтақ, иіссіз, өте жұқа қысқа таяқшалы кеуекті бөлшек болып табылады. Сұйылтылған қышқылдарда, органикалық еріткіштерде және майларда ерімейді, сұйылтылған сілті ерітінділерінде ериді.

Calcium stearate

Кальций стеарат (E470) (ТУ 6-09-4233-76)

$C_{36}H_{70}CaO_4$

М.м. 607.03

Түссіз (ақ) біртекті ұнтақ, аздап майлы, суда ерімейді.

Potato starch

Картоп крахмалы (ГОСТ Р 53876-2010)

$(C_6 H_{10}O_5)_n$

Картоп крахмалы – ақ аморфты зат, дәмі мен иісі жоқ, суық суда ерімейді, ыстық суда ісінеді және жартылай ериді, тұтқыр коллоидты ерітінді (крахмал пастасы) түзеді.

Tween 80

Твин-80 (E433) (ТУ 6-14-938-79)

$C_{64} H_{124}O_{26}$

М.м. 1310

Твин 80 – майлы және тұтқыр сұйық зат. Заттың түсі ашық сарыдан сарыға дейін болуы мүмкін. Өзіне тән өткір емес иісі бар. Өсімдік, жануар майларында және суда ериді.

2.1.3 Реактивтер

Бром (ҚР МФ, I том - 2008)

Bromine

Br₂

М.м. 159,8

Бұл стандарт тұншықтырғыш иісі бар қызыл - қоңыр ұшпа сұйықтық бромға қолданылады; суда орташа ериді, хлороформда, көміртегі тетрахлоридінде, этил спиртінде, эфирде және концентрлі тұз қышқылында оңай ериді.

Хлорсутек қышқылы (ҚР МФ, I том - 2008)

Hydrochloric acid

HCl

М.м. 36,46

Бұл стандарт реактив – тұз қышқылына (сутегі хлоридінің сулы ерітіндісі) қолданылады, ол ауаға түтін шығаратын өткір иісі бар түссіз сұйықтық; сумен, бензолмен және эфирмен араласады.

Метанол (ҚР МФ, I том - 2008)

Methanol

CH₃OH

М.м. 32,04

Бұл стандарт метанолға қолданылады, этил спиртіне ұқсайтын иісі мен дәмі бар түссіз сұйықтық.

Натрий гидроксиді (ҚР МФ, I том - 2008)

Sodium hydroxide

NaOH

М.м. 40,0

Бұл стандарт натрий гидроксиді реактивіне қолданылады, кристалды құрылымы бар ақ қабыршақтар, кесектер немесе цилиндрлік таяқшалар тәрізді болып келеді; жоғары гигроскопиялық, суда және спирте жақсы ериді; ауадан көмірқышқыл газы мен суды тез сіңіреді және біртіндеп натрий көмірқышқыл газына айналады.

Этил спирті (ҚР МФ, I том - 2008)

Ethyl alcohol

C₂H₅OH

М.м. 46,05

Бұл стандарт өнеркәсіпте медициналық тәжірибеде еріткіш ретінде қолданылатын этил спиртіне қолданылады. Өзіне тән иісі бар түссіз, ұшпа сұйықтық болып табылады.

А маркалы этил спиртінің концентрациясы – кемінде 95%.

Үшхлорсірке қышқылы (ҚР МФ, I том - 2008)

Trichloroacetic acid

C₂HCl₃O₂

М.м. 163,4

Үшхлорсірке қышқылы - α және β -кристалдық формаларда болатын түссіз, гигроскопиялық кристалдар. Оның сірке суының жағымсыз иісі бар. Суда жақсы ериді.

Натрий сульфиді (ҚР МФ, I том - 2008)

Sodium sulphide

Na₂S*9H₂O

М.м. 240,2

Түссіз, тез сарғаятын, ауада бұлыңғыр кристалдар. Суда өте оңай ериді. Ауа өткізбейтін контейнерде сақтау керек.

Азот қышқылы (ҚР МФ, I том - 2008)

Nitric acid

HNO₃

М.м. 63,0

Мөлдір түссіз немесе түссіз сұйықтық, сумен оңай араласады.

Темір (III) хлориді (ҚР МФ, I том - 2008)

Iron (III) chloride

FeCl₃*6H₂O

М.м. 270,3

Ауада бұлыңғыр қызғылт-сары немесе қоңыр түсті кристалды масса. Суда өте оңай ериді, 96% спиртте ериді. Темір (III) хлориді жарықтың әсерінен тотықсызданады. Ауа өткізбейтін контейнерде сақтау керек.

Бутанол-1 (ҚР МФ, I том - 2008)

Butanol-1

C₄H₁₀O

М.м. 74,1

Мөлдір, түссіз сұйықтық. 96% спиртпен араласады. Реактив маркасы х.т., хлороформның массалық үлесі кемінде 99,8%.

Мұзды сірке қышқылы (ҚР МФ, I том - 2008)

Glacial acetic acid

C₂H₄O₂

М.м. 60,1

Өзіне тән иісі бар мөлдір сұйықтық. Мұзды сірке қышқылы көптеген еріткіштермен араласады, органикалық қосылыстарды жақсы ерітеді, онда HF, HCl, HBr, HI және т.б. газдар ериді, гигроскопиялық. Азеотропты қоспалар түзеді.

Реактив маркасы х.т., хлороформның массалық үлесі кемінде 99,8%.

2.2 Зерттеу әдістері

2.2.1 Химиялық әдістер

1. Белсенді ингредиенттердің түпнұсқалығын анықтау

а) Изониазид

Комбинирленген дәрілік препараттағы изониазидті анықтау үшін келесі реакциялар қолданылады: мыс сульфатының ерітіндісімен түсті реакция, күміс нитратының аммиак ерітіндісімен реакция.

б) Рифампицин

Комбинирленген дәрілік препараттағы рифампицинді анықтау үшін аммоний персульфатының 10% ерітіндісімен реакция қолданылды.

с) Глицирризин қышқылы

Глицирризин қышқылын мия тамырының құрғақ экстрактісінде және комбинирленген препаратта анықтау үшін үштерпенді құрылымға арналған арнайы реакциялар жүргізіледі.

д) Пиридоксин гидрохлоридін (В₆ дәрумені)

Комбинирленген дәрілік препараттағы пиридоксин гидрохлоридін анықтау үшін темір (III) ионымен түсті реакция қолданылады.

е) Никотин қышқылы

Комбинирленген дәрілік препараттағы никотин қышқылын анықтау үшін сусыз натрий карбонатымен реакция қолданылады.

2.2.2 Физикалық және физико-химиялық әдістер

1. Ерітінділердің рН мәндері, ерігіштігі, ыдырауы және меншікті жұтылу көрсеткіші ҚР МФ I том – 2008 сәйкес жүргізілді.

2. Ерітінділердің рН мәндері, рН-метр 827 («MetrohmAG», Швейцария) көмегімен анықталды. Өлшеу жұмыстары аналитикалық таразыларды («RADWAG», серия AS, Польша) және өлшеуіш ыдыс-аяқ жиынтығын (Ресей) қолдану арқылы жасалды.

3. Жұқа қабатты хроматография

Жұқа қабатты хроматография әдісі таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттағы белсенді ингредиенттер мен олардың тектес қоспаларын анықтау үшін қолданылды. Хроматография шарттарын таңдау белсенді ингредиенттердің барлық компоненттерін селективті бөлуге және бір уақытта анықтауға қол жеткізілетін етіп жүргізілді.

Жұмыс жұқа қабатты хроматографияны (Ресей) жүргізуге арналған аспаптар жиынтығын қолданып, «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А-УФ, ПТСХ-П-А-УФ және ПТСХ-П-В-УФ (жоғары эффе́ктивті) 10×10 см пластинкаларында жүргізілді.

5. УК-спектрофотометрия

Әдіс комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы ингредиенттердің өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтауға қолданылды.

Жұмыс Ресей ОКБ «Спектр» бағдарламалық жасақтамамен қамтылған СФ-2000 көмегімен орындалды.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу.

Алынған зерттеу нәтижелерін өңдеу кезінде Стьюдент ($P = 0,95$) бойынша сенімділік критерийін пайдалана отырып, вариациялық-статистикалық талдау әдісі қолданылды.

Комбинирленген препаратта белсенді ингредиенттерді сандық талдау әдістемелерінің спецификалығын, сызықтық тәуелділігін, тұрақтылығын, прецизиондылығын анықтау үшін жалпы ҚР МФ, I том 2008 –"Аналитикалық әдістемелер мен сынақтарды валидациялау" сәйкес валидация әдісі пайдаланылды.

Статистикалық өңдеу нәтижелері тиісті бөлімдерде келтірілген.

3. КОМБИНИРЛЕНГЕН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ САПА СПЕЦИФИКАЦИЯСЫН ЖАСАУ

3.1. Таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы белсенді компоненттерді химиялық және физико-химиялық әдістермен идентификациялау әдісін жасау

3.1.1. Белсенді ингредиенттерді химиялық реакциялар көмегімен анықтау әдісі

Зерттеу нысандары – диаметрі 10 мм, фаскалы жалпақ цилиндр тәрізді, екі жақты дөңес формалы ашық қоңыр түсті ішке қолдануға арналған таблеткалардың зертханалық үлгілері. Нысан №10 қаптамадағы ішке қолдануға арналған таблеткалар болып табылады. Бір таблетканың орташа салмағы 0,65 г \pm 0,065 г құрайды.

Белсенді ингредиенттер:

№	Атауы	Мөлшері (г/мг)
1.	Изониазид	0,1000
2.	Рифампицин	0,1500
3.	Глицирризин қышқылы	0,200
4.	Пиридоксин гидрохлориді (В ₆ дәрумені)	0,060
5.	Никотин қышқылы	0,050

Қосымша ингредиенттер:

№	Атауы	Мөлшері (г/мг)
1.	Картоп крахмалы	0,070
2.	МКЦ	0,010
3.	Твин-80	0,005
4.	Кальций стеараты	0,005

Комбинирленген дәрілік препарат құрамындағы белсенді ингредиенттерді түсті реакциялар көмегімен анықтау үшін таблетканың лабораториялық қоспа үлгісі жасалды.

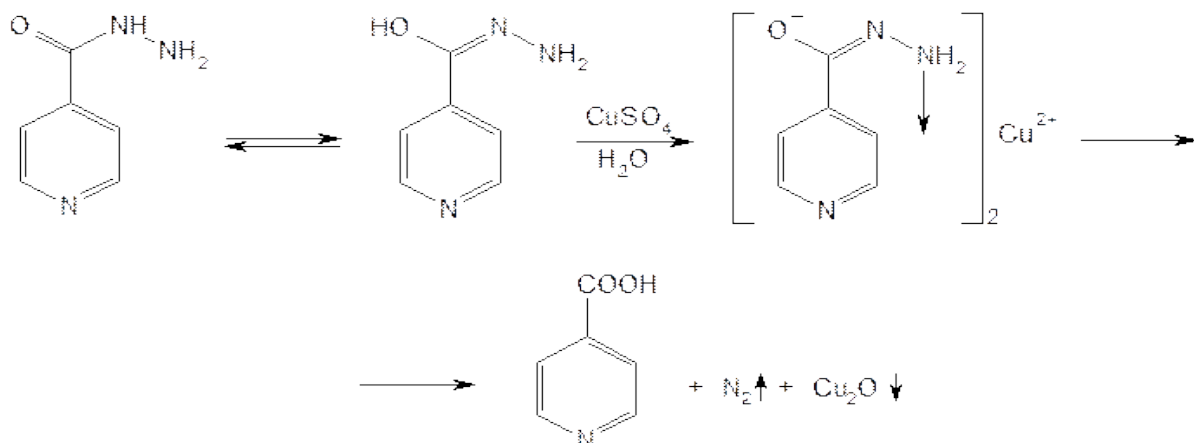
Изониазидті анықтауға арналған реакциялар.

Изониазид-амфолит. Негіздік қасиеттері пиридин сақинасындағы азот атомының және гидразин фрагментіндегі амин тобының болуымен, ал қышқылдық қасиеті амид тобының болуымен байланысты.

1. *Мыс сульфатының ерітіндісімен түсті реакция*

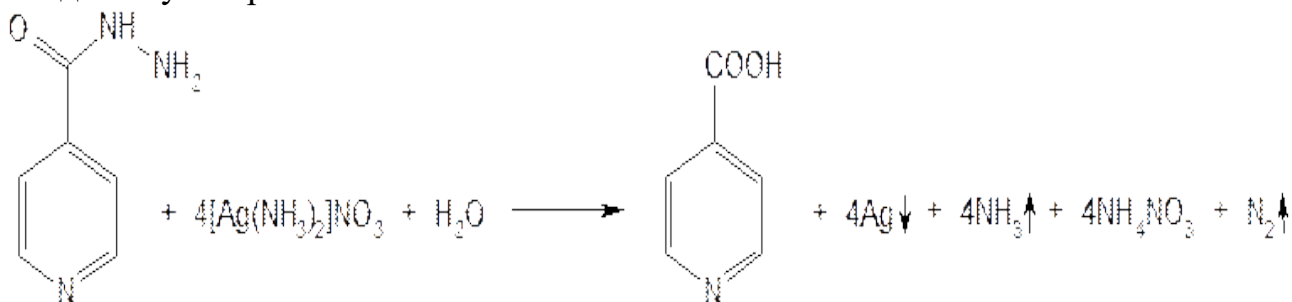
Әдістеме. Құрамында шамамен 0,1 г изониазид бар препараттың көлемі сумен 5 мл-ге дейін жеткізіледі, 0,25 мл 10% мыс (II) сульфат ерітіндісі қосылады; көк тұнба пайда болуы керек. Шайқау кезінде ерітінді де көк түске

боялуы керек. Су моншасында 55 ± 2 °С температураға дейін қыздырылған кезде ерітінді мен тұнба ашық жасыл түске, содан кейін сары-жасыл түске боялып, газ көпіршіктерінің шығуы байқалуы керек.



2. Күміс нитратының аммиак ерітіндісімен реакция.

Әдістеме. Құрамында шамамен 0,1 г изониазид бар таблетка ұнтағы 5 мл сумен 3 минут ішінде шайқалады және сүзіледі. 1 мл сүзіндіге 1 мл 5% аммиак күміс нитрат ерітіндісі қосылады; қара тұнба пайда болуы керек. Су моншасында қыздырылған кезде пробирканың қабырғаларында күміс айна пайда болуы керек:



Рифампицинді анықтауға арналған түсті реакциялар.

1. Аммоний персульфатының 10% ерітіндісімен түсті реакция.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың 0,05 г лабораториялық үлгісін 5 мл хлороформмен араластырады, хлороформ сығындысы буланып, қалғаны суда ериді. 5 мл ерітіндіге рН 7,4 фосфатты буферлік ерітіндісіндегі 1 мл 10% аммоний персульфаты ерітіндісі қосылады және араластырылады; қызғылт сары бояу күлгін-қызылға айналады.

Глицирризин қышқылын анықтауға арналған түсті реакция.

1. Либерман-Бурхардтың үштерпенді сапониндерді тұндыру реакциясы.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың 0,65 г лабораториялық үлгісін 50%-дық 10 мл этил спиртінде су моншасында қыздыра отырып, жиі шайқаумен ерітеді. Салқындағаннан кейін ерітіндіні қағаз сүзгісі арқылы сүзеді, ал сүзіндіні фарфор шыныаяқта кепкенге дейін буландырады. Қалдыққа 1 мл сірке

ангидридін қосады, содан кейін 1 мл күкірт қышқылын абайлап қосады. Нәтижесінде қою-қызыл тұнба пайда болады. Анықтау шегі-0,5 мг/мл.

Күкірт қышқылымен сапалық реакциялар таблетка түріндегі дәрілік препараттағы глицирризин қышқылының түпнұсқалығын растауға тән және басқа белсенді және белсенді емес ингредиенттердің қатысуымен глицирризин қышқылын анықтауға мүмкіндік береді.

2. Сапониндерге арналған көбіктену реакциясы.

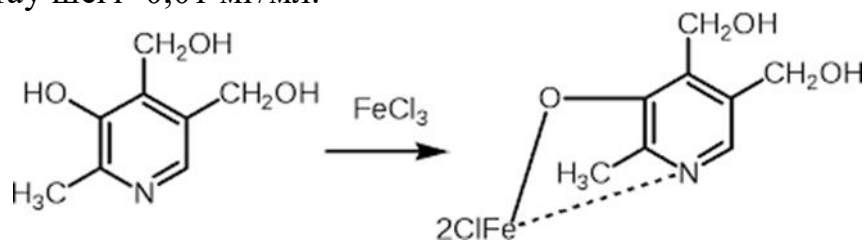
Әдістеме. Зерттелетін препараттың 0,65 г лабораториялық үлгісін 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейді. Сүзгідегі тұнбаны 0,25%-дық 10 мл аммоний гидроксидінде ерітіп, шайқайды. Нәтижесінде мол көбік пайда болады. Анықтау шегі-0,5 мг/мл.

Сапониндерге сапалық реакция глицирризин қышқылының түпнұсқалығын анықтауға мүмкіндік береді.

Пиридоксин гидрохлоридына сапалық реакция.

Темір (III) хлоридімен реакция.

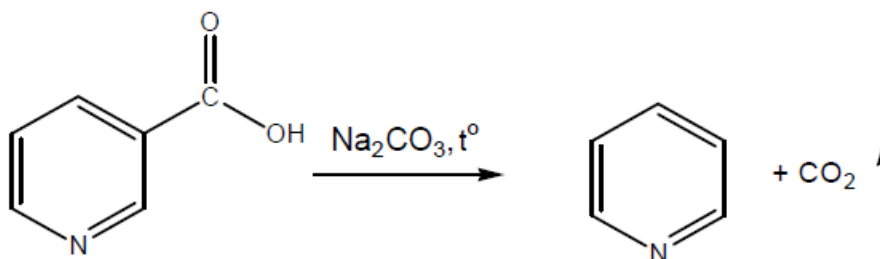
Әдістеме. Құрамында пиридоксин гидрохлориді бар зерттелетін препараттың 0,65 г лабораториялық үлгісіне 10 мл су қосып қағаз сүзгіден сүзгілейді. Алынған сүзіндіге 1%-дық 2 тамшы темір хлоридін қосады. Нәтижесінде күкірт қышқылын қосқанда түссізденетін, қызғылт тұнба пайда болады. Анықтау шегі- 0,01 мг/мл.



Темір хлоридімен сапалық реакция препараттағы пиридоксин гидрохлоридінің түпнұсқалығын растауға тән, сонымен қатар белсенді және қосымша ингредиенттердің қатысуымен анықтауға мүмкіндік береді.

Никотин қышқылына сапалық реакция.

Әдістеме. Комбинирленген таблетканы натрий карбонатымен қыздырғанда пиридин түзіледі, ол өзіне тән иіспен оңай анықталады:



Қорытынды.

Арнайы химиялық реакциялармен комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін анықтауының әдістемелері жасалды.

3.1.2 Белсенді ингредиенттерді және олардың тектес қоспаларын жұқа қабатты хроматография әдісімен анықтау әдістемесі

Зертханалық үлгідегі таблетканың құрамындағы активті компоненттерді анықтау үшін жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі қолданылды.

Мия тамырының құрғақ сығындысын сақтау ұзақтығын ескере отырып, негізгі зат – глицирризин қышқылының ыдырау процесі жүруі мүмкін. Сондықтан стандартты үлгі ретінде глицирризин қышқылының моноаммоний тұзы – глицирам алынды.

Таблетканың белсенді компоненттерінің жеке заттары (субстанциялар) бойынша техникалық құжаттамада көрсетілген әдістерді талдау кезінде аралық синтез өнімдерінен басқа изониазидтің (гидразин), рифампициннің (3-формил-рифампицин, рифампицин-хинон) болуы мүмкін ыдырау өнімдері анықталды.

Изониазидтің, рифампициннің, глицирризин қышқылының және олардың ықтимал қоспаларының: гидразиннің, 3-формилрифампициннің, рифампицин-хинонның хроматографиялық қозғалғыштығы “Сорбфил УФ-254” хроматографиялық пластинкаларының көмегімен жылжымалы фазаның рН мәніне байланысты зерттелді. Хроматография әдебиетте сипатталған бейтарап және негіздік еріткіштер жүйелерінде жүргізілді және біз эксперименттік түрде таңдадық: хлороформ-метанол (8:2), хлороформ-метанол-су (30:17:3), ацетон - су (98:2), n-бутанол-метанол-аммиак (7:2:5), n-бутанол-этанол-аммиак (30:10:5), n-бутанол-этанол-аммиак (6:2:1).

Хроматограммада зерттелетін тритерпендерді, үшінші реттік аминдерді және гидразиндерді анықтау үшін ең жиі ұсынылатын детекторлар қолданылды: фосфорлывольфрам қышқылының 25% спиртті ерітіндісі, фосфорлымолибден қышқылының 10% спиртті ерітіндісі, 1% ванилин ерітіндісі, йод буы, УК сәулесі, n-диметиламинобензальдегид.

2-кестеде келтірілген нәтижелер белсенді компоненттерді де, олардың қоспаларын да жоғары сезімталдықпен анықтауға мүмкіндік беретін анықтау құралы ретінде УК-сәуле мен n-диметиламинобензальдегид таңдалғанын көрсетеді.

3-кесте – Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін анықтау нәтижелері

Анықтау әдісі	Анықтау шегі, мкг	
	ТБҚП құрамдас бөліктері	Ықтимал қоспалар

	И	ГҚ	Р	Г	3-Ф	РХ
фосфорлывольфрам қышқылының 25% спиртті ерітіндісі	10	5	8	-	-	-
фосфорлымолибден қышқылының 10% спирт ерітіндісі	15	3	15	-	-	-
1% ванилин ерітіндісі	0.1	1	-	0,1	-	-
Йод буы	15	10	-	-	-	-
УК сәуле	0,5	0,5	0,1	-	0.2	0.2
п-диметиламинобензальдегид	0,05	0.1	-	0,02	-	-

Ескерту: И - изониазид; ГҚ - глицирризин қышқылы; Р - рифампицин; Г – гидразин; 3-Ф - 3-формилрифампицин; РХ - рифампицин-хинон.

Салыстыру ретінде ҚР МФ талаптарына сәйкес келетін стандартты дәрілік заттар: изониазид (ҚР МФ, II том - 2008), рифампицин (ҚР МФ, II том - 2008), глицирам (ҚР МФ, II том - 2008) пайдаланылды. Үлгілер МШ микрошприцімен (Ресей) пластинкаға орнатылды. Қолданылатын үлгінің оңтайлы көлемі 10 мкл. Қолдану бастапқы нүктенің диаметрі 3 мм-ден аспауы үшін 2-3 қадаммен орындалды.

Хроматографиялық жүйелерді салыстырмалы бағалау еріткіш полярлығының жоғарылауымен олардың бөліну қабілеті арта түсетінін көрсетті. Бұл еріткіштерді пайдаланған кезде заттардың жылжымалы фазамен әрекеттесуі басым фактор болып табылады, өйткені комбинирленген таблетканың компоненттері және ықтимал қоспалар олардың гидрофильділігіне сәйкес орналасады.

Белсенді заттарды және олардың мүмкін болатын қоспаларын ең таңдаулы бөлу негіздік еріткіштер жүйесінде жүзеге асырылатыны анықталды. 4-кестеде көрсетілген n-бутанол-этанол аммиак (30:10:5) еріткіш жүйесіндегі “Сорбфил УФ-254” пластинкасында алынған белсенді компоненттер мен олардың қоспаларының Rf мәндері олардың селективті бөлінуін көрсетеді.

4-кесте - Комбинирленген туберкулезге қарсы таблетканың белсенді компоненттерінің және олардың еріткіштер жүйесінің Rf мәндері

№	Компоненттер атауы	Rf мәні
1	Глицирам	0,38 ±0,01
2	Изониазид	0,61 ±0,02

3	Рифампицин	0,72 ±0,01
4	Гидразин	0,77 ±0,01
5	3-формил-рифампицин	0,83 ±0,01
6	Рифампицин-хинон	0,88 ±0,02

Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерінің өзі екендігін анықтау әдістемесі

Сыналатын ерітінді. 0,175 г комбинирленген таблетканың ұнтағын 30:10:5 қатынасындағы n-бутанол-этанол-аммиактың 10 мл еріткіштер жүйесінде ерітеді және талдауға (сыналатын ерітінді) пайдаланады.

Изониазид, рифампицин, глицирамның СЕУ ерітінділерін дайындау. 0,5 г заттың стандартты үлгісі (ҚР МФ, II том - 2008) (изониазид, рифампицин, глицирам) 100 мл өлшегіш колбаға салынады, 70 мл еріткіштер жүйесінде ерітіледі, ерітіндінің көлемі еріткіштер жүйесімен белгіге дейін толтырылады және араластырылады. Алынған ерітіндінің 1 мкл құрамында 5 мкг СЕУ бар.

Пластинканың старт сызығына 10 мкл сыналатын ерітінді (50 мкг изониазид пен рифампицин, 40 мкг глицирризин қышқылы), 2 мкл (10 мкг) изониазидтің стандартты ерітінді үлгісін (СЕУ), 2 мкл (10 мкг) глицирамның СЕУ, 2 мкл (10 мкг) рифампициннің СЕУ отырғызады.

Сыналатын үлгілері бар пластинканы 5 минут бойы суық ауа ағынында кептіреді, содан кейін еріткіштер жүйесі бар жарықтан қорғалған камераға орналастырады және көтерілу әдісімен хроматографияланады. Еріткіш фронты бастапқы сызықтан 10 см өткенде, пластинка камерадан шығарылады, салқын ауа ағынында 5 минут бойы кептіреді және УК сәулесінің астында қаралады.

Сыналатын ерітінді хроматограммасында изониазид, рифампицин және глицирамның СЕУ-нің Rf мәніне сәйкес сәйкес келетін үш дақ анық көрінеді.

Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерінің тектес қоспаларын анықтау әдістемесі

Сыналатын ерітінді. 0,65 г комбинирленген таблетканың ұнтағын 10 мл еріткіштер жүйесінде n-бутанол-этанол-аммиак (30:10:5) ерітеді. 10 мкл зерттелетін ерітіндіні (100 мкг изониазид, 100 мкг рифампицин, 80 мкг глицирризин қышқылы), 10 мкл (0,1 мкг гидразин) гидразин сульфатының СЕУ ерітіндісін, 10 мкл (2 мкг), рифампицин-хинонның СЕУ ерітіндісін, 10 мкл (2 мкг), 3-формил-рифампициннің СЕУ ерітіндісін пластинканың старт сызығына отырғызады.

Гидразин сульфатының СЕУ дайындау. 0,40 г гидразин сульфатын (ҚР МФ, II том - 2008) 100 мл өлшегіш колбаға салады, 70 мл еріткіштер жүйесінде ерітеді, ерітіндінің көлемін сол еріткіштер жүйесімен белгіге дейін

жеткізіп араластырады (А ерітіндісі). 100 мл өлшегіш колбаға 1 мл А ерітіндісін салады, ерітіндінің көлемін еріткіштер жүйесімен белгіге дейін жеткізіп араластырады. Ерітінді жаңадан дайындалған түрде қолданылады. Алынған ерітіндінің 10 мкл құрамында 0,4 мкг гидразин сульфаты бар, ол 0,1 мкг гидразинге сәйкес келеді.

3-формилрифампициннің СЕУ дайындау. 10 мг 3-формилрифампицинді (ҚР МФ, II том - 2008) 50 мл өлшемді колбаға салады, 30 мл хлороформда ерітеді, ерітіндінің көлемін хлороформмен белгіге дейін жеткізіп, араластырады (2%-дан көп емес).

Рифампицин-хинонның СЕУ дайындау. 10 мг рифампицин-хинонды (ҚР МФ, II том - 2008) 50 мл өлшемді колбаға салады, 30 мл хлороформда ерітеді, ерітіндінің көлемін хлороформмен белгіге жеткізіп, араластырады (2%-дан көп емес).

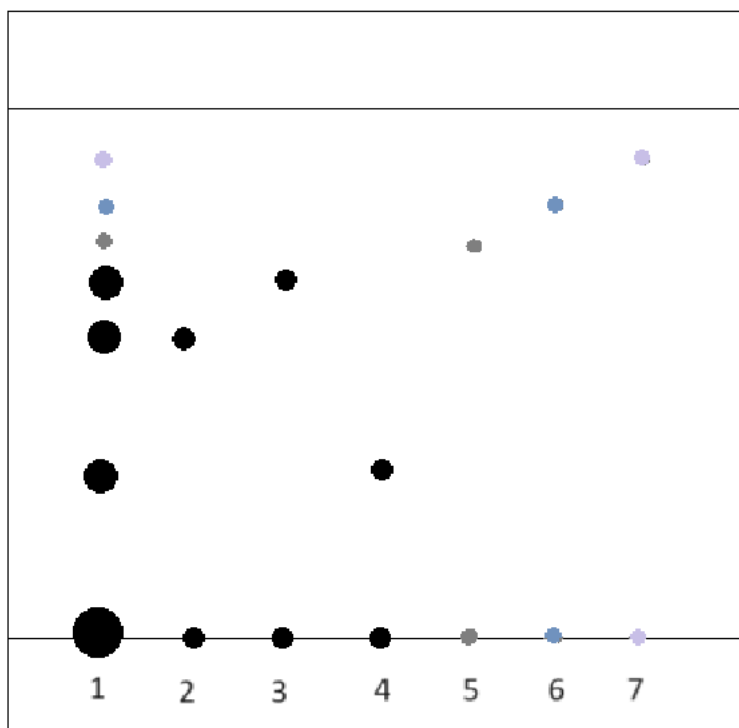
Қолданылған үлгілері бар пластинканы 5 минут бойы суық ауа ағынында кептіреді, содан кейін еріткіштер жүйесі бар жарықтан қорғалған камераға орналастырады және көтерілу әдісімен хроматографияланады. Еріткіш фронты бастапқы сызықтан 10 см өткенде, пластинка камерадан шығарылады, салқын ауа ағынында 5 минут бойы кептіреді және УК сәулесінің астында қаралады.

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында изониазид, рифампицин және глицирамның негізгі дақтарынан басқа 3-формилрифампицин және рифампицин-хинон дақтарының деңгейінде орналасқан, олардан мөлшері мен түс қарқындылығы (2% артық емес) аспайтын қосымша дақтардың болуына рұқсат етіледі. Содан кейін хроматограммаға диметиламинобензальдегидтің 1% ерітіндісімен бүркіді және 100-105 °С температурада кептіру шкафында 5 минут ұсталады. Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында орналасқан гидразин сульфаты СЕУ дақ деңгейінде және мөлшері мен түсінің қарқындылығы бойынша одан аспайтын (препараттағы гидразин 0,1% аспайды) қосымша сарғыш дақтың болуына рұқсат етіледі.

Хроматографиялық жүйеде СЕУ ерітіндісінің хроматограммасында изониазид пен гидразин сульфаты дақтарының деңгейінде екі сары дақ анық көрінсе, хроматографиялық жүйе жарамды деп есептеледі.

Өзірленген әдістемені пайдалана отырып, комбинирленген таблеткалардың тәжірибелік үлгілеріне талдау жүргізілді. Таблеткалар сериясының ешқайсысында белсенді компоненттердің ыдырау өнімдері табылған жоқ.

Сыналатын ерітінді мен стандартты үлгі ерітінділерінің хроматограммасы 1 – суретте көрсетілген.



Сурет-1 – Таблетканың зартханалық үлгісінің n-бутанол-этанол-аммиак (30:10:5) еріткіштер жүйесіндегі хроматограммасы

- 1 – Таблетканың зартханалық үлгісінің сыналатын ерітіндісі
- 2 – Изоназидтің СЕҮ-і
- 3 – Рифампициннің СЕҮ-і
- 4 – Глицирамның СЕҮ-і
- 5 – Гидразиннің СЕҮ-і
- 6 – 3-формил-рифампициннің
- 7 – Рифампицин-хинонның СЕҮ-і

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру. Егер сыналатын ерітіндінің хроматограммасында стандартты ерітінді үлгілерінің деңгейлерінде дақтар анық байқалса, хроматографиялық жүйе жарамды деп саналады. Сонымен қатар анықталған R_f мәндер оптималды деп саналатын 0,35 және 0,8 аралығында болды.

Валидациялау. Дайындалған әдістемелерді – спецификалығы, тұрақтылығы және прецизиондылығы сияқты сипаттамалары бойынша валидациялау жүргізілді.

Спецификалығын сыналатын ерітінді дақтарының R_f өлшемінің стандартты ерітінді үлгілерінің R_f өлшемдеріне сәйкес келуімен анықталды. Сыналатын ерітіндінің хроматограмма сызығында, стандартты ерітінді үлгілер дақтарының түстерінің қарқындылығы мен R_f өлшемдеріне сәйкес келетін дақтар анықталды.

Әдістің тұрақтылығын анықтау кезінде, хроматографиялық пластанкалар мен камераның түрлерінің әсері зерттелді.

Алынған нәтижелер, қолданылған өлшемі 10×10 см болатын «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А-УФ және ПТСХ-П-А-УФ пластинкалар, маркер аймағы үшін R_f мәндері, оның өлшемі, түсі және түс қарқындылығы бойынша ұқсас нәтижелер беретінін көрсетеді. Сондықтан пластинкалардың әрқайсысын жоғарыда сипатталған әдісті қолдана отырып, комбинирленген таблетка құрамындағы белсенді ингредиенттер мен тектес қоспаларды анықтау үшін пайдалануға болады.

Прецизиондылық үш деңгейде зерттелді: бір пластинада (нәтижелердің бір пластинадағы таралуы), әртүрлі пластиналарда (әртүрлі пластиналардың әсері салыстырылды), зертханаішілік прецизиондылық (бір зертхана ішінде сыртқы факторлардың әсерін зерттеу). Прецизиондылықты зерттеу нәтижесінде алынған нәтижелер зерттелетін хроматограммаларда анықталған аймақтардың түс қарқындылығы бойынша бірдей, параллель орналасқан және анық бөлінгенін көрсетті. Таблетканың зертханалық үлгі қоспасындағы ингредиенттерге сәйкес келетін аймақ үшін R_f мәндерінің метрологиялық сипаттамалары 5-11 кестелерде берілген.

Кесте 5 – Таблетканың құрамындағы *изониазидке* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
	5.желт.2022	6.желт.2022	7.желт.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R_f , 1 өлшем	0,61	0,59	0,60
R_f , 2 өлшем	0,63	0,61	0,59
R_f , 3 өлшем	0,61	0,61	0,63
R_f , Орташа мәні $X_{орташа}$	0,62	0,60	0,60
Қайталанудың ОКА	0,01	0,01	0,03
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	1,61	1,66	5
R_f max - R_f min	0,02	0,03	0,04

Кесте 6 – Таблетканың құрамындағы *рифампицинге* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы
----------	--

Күні	5.желт.2022	6.желт.2022	7.желт.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R _f , 1 өлшем	0,71	0,71	0,72
R _f , 2 өлшем	0,72	0,73	0,70
R _f , 3 өлшем	0,70	0,72	0,73
R _f , Орташа мәні X _{орташа}	0,71	0,72	0,72
Қайталанудың ОКА	0,02	0,02	0,03
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	2,8	2,8	4,2
R _f max - R _f min	0,02	0,02	0,03

Кесте 7 – Таблетканың құрамындағы ГҚ-на сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
Күні	5.желт.2022	6.желт.2022	7.желт.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R _f , 1 өлшем	0,38	0,39	0,38
R _f , 2 өлшем	0,37	0,39	0,38
R _f , 3 өлшем	0,38	0,37	0,37
R _f , Орташа мәні X _{орташа}	0,38	0,38	0,38
Қайталанудың ОКА	0,01	0,01	0,01
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	2,63	2,63	2,63
R _f max - R _f min	0,01	0,02	0,01

Кесте 8 – Таблетканың құрамындағы гидразинге сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
Күні	5.желт.2022	6.желт.2022	7.желт.2022

Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R _f , 1 өлшем	0,77	0,76	0,76
R _f , 2 өлшем	0,76	0,78	0,78
R _f , 3 өлшем	0,77	0,78	0,77
R _f , Орташа мәні X _{орташа}	0,77	0,77	0,77
Қайталанудың ОКА	0,01	0,01	0,02
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	1,3	1,3	2,6
R _f max - R _f min	0,02	0,02	0,03

Кесте 9 – Таблетканың құрамындағы *3-формилрирампицинге* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
	5.желт.2022	6.желт.2022	7.желт.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R _f , 1 өлшем	0,83	0,82	0,83
R _f , 2 өлшем	0,82	0,83	0,83
R _f , 3 өлшем	0,82	0,82	0,82
R _f , Орташа мәні X _{орташа}	0,82	0,82	0,83
Қайталанудың ОКА	0,01	0,01	0,01
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	1,22	1,22	1,2
R _f max - R _f min	0,02	0,02	0,02

Кесте 10 – Таблетканың құрамындағы *рифампицин-хинонға* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
	5.желт.2022	6.желт.2022	7.желт.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R _f , 1 өлшем	0,88	0,88	0,87

R _f , 2 өлшем	0,87	0,89	0,88
R _f , 3 өлшем	0,88	0,87	0,87
R _f , Орташа мәні X _{орташа}	0,88	0,88	0,87
Қайталанудың ОКА	0,01	0,02	0,01
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	1,14	2,27	1,12
R _f max - R _f min	0,02	0,03	0,02

Кесте 11 – Таблетканың зертханалық үлгісін хроматографиялау нәтижелерін статистикалық өңдеу

№	Белсенді ингредиенттер	n	x _{орт}	S	Δ x _{орт}	Pf	x _{орт} ± Δ x _{орт}	ε _{орт} %
1	Изониазид	6	0,61	0,011	0,008	2,78	0,49±0,008	2,35%
2	Рифампицин	6	0,72	0,024	0,017	2,78	0,57±0,017	1,75%
3	ГҚ	6	0,38	0,020	0,016	2,78	0,39±0,016	2,07%
4	Гидразин	6	0,77	0,020	0,016	2,78	0,61±0,016	3,2%
5	3-формил-рифампицин	6	0,83	0,025	0,021	2,78	0,54±0,021	1,79%
6	Рифампицин-хинон	6	0,88	0,018	0,014	2,78	0,37±0,014	2,04%

Қорытынды.

Таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы белсенді ингредиенттерді идентификациялау мен бөгде қоспаларды анықтауға арналған жұқа қабатты хроматография әдістемесі жасалды. Жылжымалы фазаның ең оңтайлы құрамы таңдалды: n-бутанол-этанол аммиак (30:10:5). Жасалған әдістеме: спецификалығы, тұрақтылығы және прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті.

3.1.3 Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін УК-спектрофотометрия әдісімен сандық мөлшерін анықтау әдістемесі

Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерінің УК-спектрлері келесі оптикалық сипаттамаларға ие:

1. 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісіндегі изониазид ерітіндісіндегі 266 нм толқын ұзындығында максимумы, концентрациясы 0,001%, меншікті жұтылу көрсеткіші $E_{1\text{см}}^{1\%}$ 435,6;

2. рифампициннің фосфатты буфердегі ерітіндісі (рН 7,4) толқын ұзындығы 475 нм, концентрациясы 0,002%, меншікті жұтылу көрсеткіші $E_{1\text{см}}^{1\%}$ 245 кезінде абсорбциялық максимумға ие;

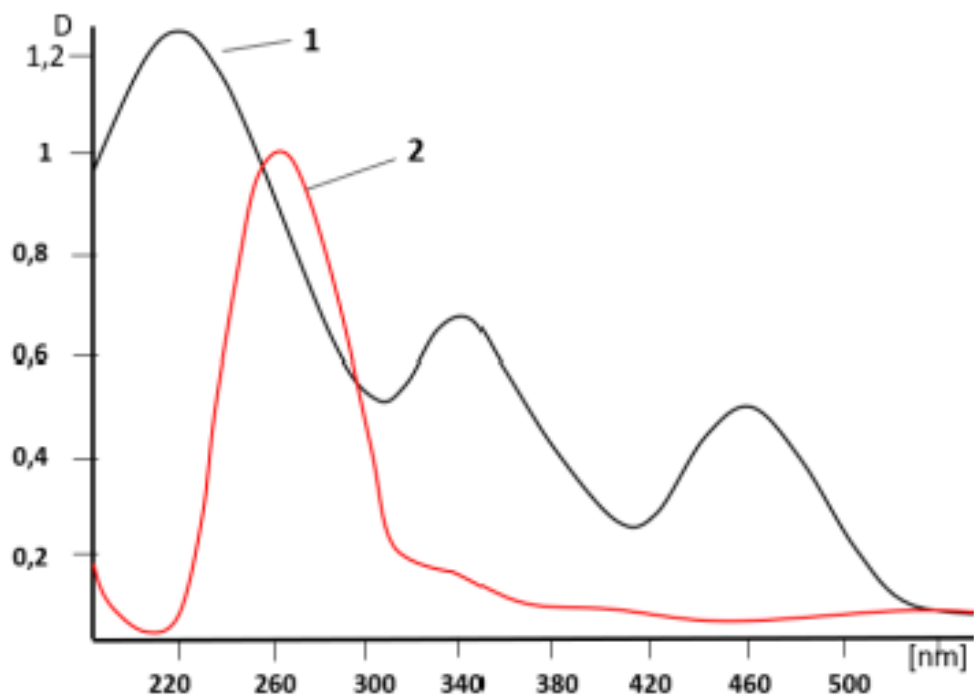
3. 50% этил спиртіндегі аммоний гидроксидінің 0,25% ерітіндісіндегі ГҚ ерітіндісінің 252 нм толқын ұзындығында максимумы, концентрациясы 0,004%, меншікті жұтылу көрсеткіші $E_{1\text{см}}^{1\%}$ 135,4 [162].

4. 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісіндегі пиридоксин гидрохлоридінің ерітіндісі 290 нм толқын ұзындығында максималды абсорбцияға ие, меншікті жұтылу көрсеткіші $E_{1\text{см}}^{1\%}$ 445, концентрациясы 0,001%,

5. 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісіндегі никотин қышқылының ерітіндісі толқын ұзындығы 261 нм абсорбциялық максимумға ие, меншікті жұтылу көрсеткіші $E_{1\text{см}}^{1\%}$ 380, концентрациясы 0,001%.

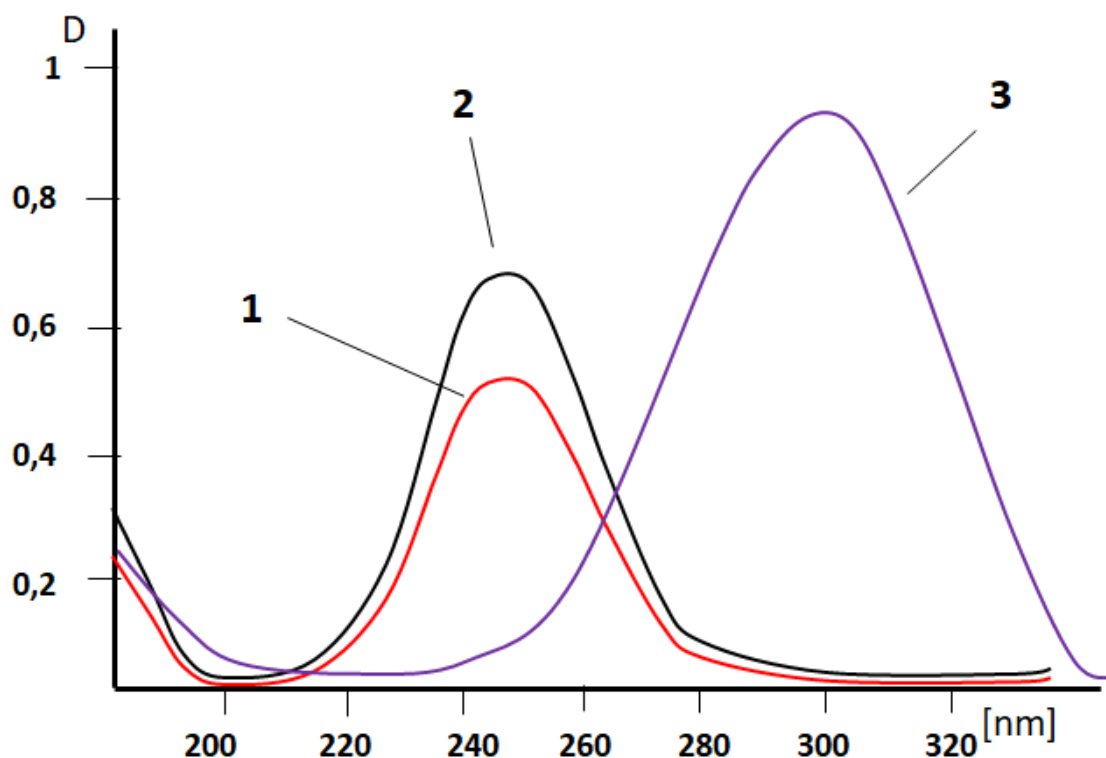
Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін сандық анықтау үшін УК-аймақтағы спектрофотометрия әдісі қолдануға ұсынылды. Оптикалық тығыздықты өлшеу Ресей ОКБ «Спектр» бағдарламалық жасақтамамен қамтылған СФ-2000 көмегімен орындалды.

2-сурет – Изониазид пен рифампициннің ультракүлгін спектрлері



- 1- 0,1 М тұз қышқылының ерітіндісіндегі изониазидтің 2% ерітіндісі;
- 2- 2% фосфатты буфердегі рифампициннің ерітіндісі (рН 7,4);

3-сурет –ГҚ, ПГ және НҚ ультракүлгін спектрлері



- 1 - 0,05 М аммоний гидроксидінің 50% этил спиртіндегі ерітіндісіндегі глицирризин қышқылының 4% ерітіндісі
- 2 - 0,1 М тұз қышқылының ерітіндісіндегі пиридоксин гидрохлоридінің 2% ерітіндісі;
- 3 - 0,1 М тұз қышқылының ерітіндісіндегі никотин қышқылының 2% ерітіндісі;

Изониазид үшін еріткіш ретінде тұз қышқылының 0,1 М ерітіндісі таңдалды, онда глицирризин қышқылы тұнбаға түседі және анықтауға кедергі келтірмейді. Пиридоксин гидрохлориді және никотин қышқылы аз мөлшерде болуына байланысты изониазидті анықтауға кедергі жасамайды. Рифампицин изониазидтің максималды сіңіру аймағында УК сәулесін сіңіреді. Сондықтан изониазидті сандық анықтау үшін біз дифференциалды спектрофотометрияны қолдандық.

Рифампицин фосфат буферінде (рН 7,4) көрінетін аймақтағы өзіндік жарық сіңіру арқылы анықталады (475 нм).

Глицирризин қышқылы изониазид, рифампицин, пиридоксин гидрохлориді және никотин қышқылы еріген тұз қышқылымен тұндырғаннан кейін анықталды.

Пиридоксин гидрохлоридінің 290 нм толқын ұзындығындағы жарықты сіңіру арқылы анықтау осы толқын ұзындығында изониазидтің сіңірілуіне байланысты қиын. Пиридоксин гидрохлориді үшін 2,6-дихлорохинонхлоримиді бар түсті қосылыс түзуге негізделген фотоколориметриялық анықтау әдісі әзірленді.

Никотин қышқылын сандық анықтау титриметриялық әдіспен жүргізеді.

Анықтау әдістері

Изониазид. Таблетканың шамамен 0,1 г зерттелетін үлгісін алып 50 мл өлшеуіш шыныаяққа салады, тұз қышқылының 0,1 М ерітіндісінде ерітеді, көлемін сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіп араластырады және қағаз сүзгімен сүзеді (А ерітіндісін). 1 мл А ерітіндісін 50 мл өлшегіш колбаға салады, көлемін 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісімен белгіге дейін жеткізіп араластырады.

Зерттелетін ерітіндінің оптикалық тығыздығын қабат қалыңдығы 10 мм болатын кюветада 266 нм толқын ұзындығында спектрофотометрдің көмегімен өлшейді.

Сонымен қатар, изониазидтің стандартты жұмыс үлгісінің (СЖҮ) 0,001% ерітіндісінің оптикалық тығыздығы хлорсутек қышқылының 0,1 М ерітіндісінде өлшенеді. Салыстыру ерітінді ретінде тұз қышқылының 0,1 М ерітіндісі қолданылады.

Бір таблеткадағы изониазидтің граммдағы мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{(D - D_p) \times m_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times v}{D_{\text{ст}} \times m \times 100 \times 50},$$

Мұнда

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_p – рифампициннің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

$D_{\text{ст}}$ – изониазидтің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

m – препарат үлгісінің массасы, граммен;

$m_{\text{ст}}$ – изониазидтің СЖҮ-нің массасы, граммен;

v – таблетканың орташа салмағы, граммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, изониазидтің мөлшері 0,0925-тен 0,1075-ке дейін болуы керек.

Рифампицин. Таблетканың шамамен 0,2 г сыналатын үлгісін 50 мл өлшегіш колбада 25 мл метанолмен араластырады, ерітіндінің көлемін метанолмен белгіге дейін жеткізіп, араластырады және қағаз сүзгіден өткізеді (А ерітіндісі). 1 мл А ерітіндісін 50 мл өлшемді колбаға құйып, фосфатты буфермен (рН 7,4) белгіге дейін сұйылтады және араластырады.

Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы қабатының қалыңдығы 10 нм болатын кюветада 475 нм толқын ұзындығында спектрофотометрдің көмегімен өлшенеді.

Салыстыру ерітінді ретінде фосфатты буфер (рН 7,4) қолданылады. Бір таблеткадағы рифампициннің граммдағы мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times m_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times v}{D_{\text{ст}} \times m \times 50 \times 50},$$

Мұнда

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_{ст} – рифампициннің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

m – препарат үлгісінің массасы, граммен;

m_{ст} – рифампициннің СЖҮ-нің массасы, граммен;

v – таблетканың орташа салмағы, граммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, рифампициннің мөлшері 0,1425-тен 0,1575-ке дейін болуы керек.

Глицирризин қышқылы. Таблетканың шамамен 0,14 г сыналатын үлгісін 5 мл хлороформмен үш рет шайқап, бүктелген сүзгі арқылы сүзеді. Хлороформ сығындылары жойылады. Тұнбаны 50 мл өлшемді колбаға құйып, 50% этил спиртіндегі 0,25% аммиак ерітіндісінде ерітеді, еріткішпен белгіге дейін жеткізеді (А ерітіндісі).

2 мл А ерітіндісін 50 мл өлшегіш колбаға құйып, ерітіндінің көлемін 50% этил спиртімен белгіге дейін жеткізіп, алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы қабатының қалыңдығы 10 нм болатын кюветада спектрофотометрде 475 нм толқын ұзындығында спектрофотометрдің көмегімен өлшенеді.

Салыстыру ерітінді 50% этил спиртінің ерітіндісі болып табылады. Бір таблеткадағы глицирризин қышқылының мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times 50 \times 50 \times v}{135,4 \times m \times 100 \times 2}$$

Мұнда,

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

ГҚ-ның максимумы 252 нм толқын ұзындығында меншікті жұтылу көрсеткіші
 $E_{1cm}^{1\%} = 135,4$

m – препарат үлгісінің массасы, грамммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, ГҚ мөлшері 0,1925-тен 0,2075-ке дейін болуы керек.

Пиридоксин гидрохлориді. Таблетканың шамамен 0,1 г сыналатын үлгісін 50 мл өлшемді колбаға салады, оған 20 мл 0,01 М тұз қышқылы ерітіндісін қосады, шайқайды, сол еріткішпен көлемін белгіге дейін жеткізіп араластырады және қағаз фильтр арқылы сүзеді. 1 мл сүзіндіні 50 мл өлшемді колбаға салады, ерітіндінің көлемін тазартылған сумен белгіге дейін жеткізіп араластырады

Алынған ерітіндінің 4 мл-іне 5 мл изопропил спиртін, 2 мл аммиак буферлік ерітіндісін, 1 мл 2,6-дихлорхинон хлориді ерітіндісін қосып араластырып, 5 минуттан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығын қалыңдығы 10 мм кюветада 620 нм толқын ұзындығында фотоэлектроколориметрде өлшейді.

Салыстыру ерітіндісі ретінде 4 мл 0,01 М хлорсутек қышқылының ерітіндісінен, 5 мл изопропил спиртінен, 2 мл аммиак буферлік ерітіндісінен, 1 мл 2,6-дихлорхинонхлоримид ерітіндісінен тұратын қоспа қолданылды.

Бір таблеткадағы пиридоксин гидрохлоридінің граммдағы мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 50 \times 50 \times v}{D_0 \times m \times 100 \times 50},$$

Мұнда

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_0 – пиридоксин гидрохлоридінің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

m – препарат үлгісінің массасы, грамммен;

m_0 – пиридоксин гидрохлоридінің СЖҮ-нің массасы, грамммен;

v – таблетканың орташа салмағы, грамммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері 0,0525-тен 0,0675-ке дейін болуы керек.

Валидациялау.

12-16 кестелерде әзірленген әдістемелердің валидациясы теңділігі, сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты көрсеткіштер бойынша жүргізілді.

Таблетканың белсенді ингредиенттерінің *теңділігі* спектрофотометриялау жағдайларын оңтайлы таңдау кезінде тиісті СЖҮ препараттарының талданатын үлгілерін сіңірудің максимумдары мен минимумдарының сәйкес келуімен расталды. Зертханалық жұмыстың нәтижелерін статистикалық өңдеу ҚР МФ бойынша жүргізілді.

Әдістің *сызықтық тәуелділігі* аналитикалық сигналдарды сынақ үлгісіндегі талданатын заттардың құрамына тікелей пропорционалды оптикалық тығыздық түрінде алу қабілетін сипаттайды.

Сыналған әдістердің сызықтығы таблетканың белсенді ингредиенттерінің мәлімделген мөлшерінің 70-130% аралығындағы модельдік қоспаларда зерттелді. Модельдік қоспадағы талдау нәтижелерін статистикалық өңдеу белсенді ингредиенттер концентрациясы мен оптикалық тығыздықтың сызықтық тәуелділігінің сақталуын көрсетті.

Әдістеменің *дұрыстығы* 7 аналитикалық концентрацияны үш реттік анықтау үшін стандартты үлгілерді қолдана отырып, модельдік қоспаларды талдау нәтижелері бойынша анықталды. Регенерацияның орташа пайызы изониазид үшін – 98,2 %, рифампицин үшін - 92,7 %, глицирризин қышқылы үшін - 84,0 %, пиридокин гидрохлориді үшін - 90,4 %, никотин қышқылы үшін - 99,3% құрайды. Барлық алынған деректер 84,0 - 99,3% аралықта болады. Зерттеу нәтижелері 13-кестеде көрсетілгендей әдістеменің қанағаттанарлық дәлдігін көрсетеді.

Белсенді ингредиенттердің орташа нәтижесінің салыстырмалы қателігі 1,98-2,76% аралығында, бұл әдістеменің айтарлықтай жақсы қайталану қабілетін көрсетеді.

Осылайша, препараттағы изониазид, рифампицин, ГҚ, никотин қышқылы мен пиридоксин гидрохлоридін анықтау үшін әзірленген әдістеме дұрыс дәлдікпен, қайталанумен және сызықтық тәуелділікпен таблеткадағы белсенді ингредиенттердің мәлімделген мөлшеріне қатысты аналитикалық аймақтағы $\pm 30\%$ сызықтық тәуелділікпен сипатталады, бұл оны препараттың сапасын сенімді бағалау үшін пайдалануға мүмкіндік береді.

Кесте 12 – Сызықтық тәуелділік әдістемесі

Концентрация, С, мкг/мл	D	$E_{1\%}^{1\text{см}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%} \text{opt.}$	R
Изониазид				

7	0,2978	425,4		
8	0,3512	439,0		
9	0,3891	432,3		
10	0,4376	437,6	435,2	0,9999
11	0,4814	437,6		
12	0,5209	434,1		
13	0,5731	440,8		
Рифампицин				
17	0,4104	241,4		
18	0,4360	242,2		
19	0,4664	245,5	245,0	0,9998
20	0,4924	246,2		
21	0,5210	248,1		
22	0,5392	245,1		
23	0,5669	246,5		
Глицирризин қышқылы				
17	0,2235	131,5		
18	0,2396	133,1		
19	0,2573	135,4	135,4	0,9999
20	0,2764	138,2		
21	0,2858	136,1		
22	0,3021	137,3		
23	0,3133	136,2		
Пиридоксин гидрохлориді				
4,2	0,5939	141,4		
4,9	0,6207	126,7		
5,6	0,6476	115,6		
6,3	0,6743	107,0	104,8	0,9999
7	0,7010	100,1		
7,7	0,7277	94,5		
8,4	0,7544	89,8		
9,1	0,7811	85,8		
9,8	0,8078	82,4		

Кесте 13 – Өзірленген әдістеменің дұрыстығын бағалау

Таблеткадағы белсенді ингредиенттердің саны, %	Үлгі қоспасының құрамы, г					Табылды, г					Регенерация, %				
	И	Р	ГҚ	ПГ	НҚ	И	Р	ГҚ	ПГ	НҚ	И	Р	ГҚ	ПГ	НҚ
70	0,0400	0,1050	0,1400	0,0420	0,0350	0,0373	0,1023	0,1213	0,0402	0,0323	99,3	96,4	86,6	95,6	92,2
80	0,0600	0,1200	0,1600	0,0480	0,0400	0,0558	0,1169	0,1461	0,0423	0,0368	93,0	97,4	90,5	88,1	92,0
90	0,0800	0,1350	0,1800	0,0540	0,0450	0,0765	0,1229	0,1476	0,0519	0,0413	95,6	91,4	82,0	92,1	96,1
100	0,1000	0,1500	0,2000	0,0600	0,0500	0,0935	0,1376	0,1624	0,0512	0,0456	99,5	91,4	81,2	85,3	91,2
110	0,1200	0,1650	0,2200	0,0660	0,0550	0,1130	0,1567	0,1764	0,0615	0,0513	94,2	94,5	80,1	93,2	93,2
120	0,1400	0,1800	0,2400	0,0720	0,0600	0,1256	0,1712	0,1970	0,0701	0,0557	98,7	87,7	82,0	82,1	92,8
130	0,1600	0,1950	0,2600	0,0780	0,0650	0,1478	0,1769	0,2085	0,0745	0,0602	99,2	90,7	80,1	95,5	92,6
Ортақ мәні											98,2	92,7	84,0	90,4	99,3
Ескерту: И-изониазид, Р-рифампицин, ГҚ-глицирризин қышқылы, ПГ-пиридоксин гидрохлориді, НҚ-никотин қышқылы															

Кесте 14 – Қайталануын бағалау әдістемесі

Табылған мөлшері X _i , мг	n	X _{орт}	S	Δ X _{орт}	Pf	X _{орт} ± Δ X _{орт}	e _{орт} %
Изониазид 0,0952 0,0958 0,0969 0,0982 0,0951 0,0979 0,0963 0,0982 0,0957	9	0,0965	0,0012	0,001	2,26	0,0965±0,001	0,98
Рифампицин 0,160 0,157 0,165 0,153 0,158 0,160 0,157 0,164 0,156	9	0,1580	0,0038	0,0029	2,26	0,1580±0,0029	1,84
Глицирризин қышқылы 0,190 0,187 0,195 0,193 0,188 0,184 0,197 0,184 0,196	9	0,190	0,0087	0,0068	2,26	0,190±0,0068	1,09

Пиридоксин гидрохлориді 0,0585 0,0599 0,0574 0,0593 0,0588 0,0576 0,0582 0,0591 0,0573	9	0,058	0,0008	0,0006	2,26	0,058±0,0006	1,14
Никотин қышқылы 0,0452 0,0458 0,0469 0,0482 0,0451 0,0479 0,0463 0,0482 0,0457	9	0,0465	0,001 2	0,001	2,26	0,0465±0,001	0,98

Кесте 15 – Әдістеменің прецизиондылығын бағалау

Серия №	И	Р	ГҚ	ПГ	НК
100614	99,35	147,35	197,35	56,28	46,28
100714	98,13	148,13	198,13	57,85	47,85
100814	99,46	148,46	198,46	58,13	48,13
100914	99,25	149,25	199,25	59,55	49,55
101014	98,60	149,60	199,60	60,94	50,94
102014	98,85	149,85	199,85	51,62	41,62
Орташа мәні, мг	98,94	148,773	198,77	59,61	49,61
Айырмашылық, X_{\max} - X_{\min} , мг	2,5	2,34	3,74	2,64	3,34
Салыстырмалы айырмашылық, %	8,689	8,689	8,689	8,048	8,048
ОКА, мг	0,95	0,95	0,95	0,83	0,83
Салыст. ОКА, % (CV,	2,001	1,977	2,006	3,1156	3,0074

RSD)					
------	--	--	--	--	--

Кесте 16 – Дәрілік препараттың сандық анықтау әдістемесінің дұрыстығын бағалау

Серия №	И	Р	ГҚ	ПГ	НК
100614	99,35	147,35	197,35	46,28	36,28
100714	98,13	148,13	198,13	47,85	37,85
100814	99,46	148,46	198,46	48,13	38,13
100914	99,25	149,25	199,25	49,55	39,55
101014	98,60	149,60	199,60	50,94	40,94
102014	98,85	149,85	199,85	51,62	41,62
Белгіленген мән, X мг/мл	100	150	200	60	50
Орташа мәні, мг	98,94	148,773	1,237	59,61	49,61
δ (ауысымы)	1,237	1,226	1,385	1,048	1,395
δ (ауысым), %	2,473	4,089	3,4625	3,245	3,4875
recovery, %	97,527	95,91	103,4625	101,256	103,4875

Қорытынды.

Комбинирленген таблетканың белсенді ингредиенттері изониазид, рифампицин, глицирризин қышқылы, пиридоксин гидрохлориді және никотин қышқылын УК-спектрофотометрия әдісі көмегімен сандық анықтау әдістемесі жасалды. Әдістеменің валидациясы: сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша жүргізілді.

3.2 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясын жасау және стандарттау

3.2.1 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясы

Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясы ҚР МФ немесе Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығының: «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы», ішке қолдануға арналған қатты дәрілік нысандарға арналған талаптары бойынша жасалды. Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларына б-қосымшаға сәйкес бөлімдерінің тізбесі:

1. Сипаттамасы
2. Сәйкестендіру
3. Тектес қоспалар
4. Ыдырауы
5. Кептіргендегі масса шығыны
6. Сандық анықтау
7. Қаптама
8. Таңбалау
9. Сақтау мерзімі

Сипаттамасы

Диаметрі 10 мм, фаскалы жалпақ цилиндр тәрізді, екі жақты дөңес формалы ашық қоңыр түсті ішке қолдануға арналған таблеткалар.

Сәйкестендіру

1. Мыс сульфатының ерітіндісімен түсті реакция.

Әдістеме. Құрамында шамамен 0,1 г изониазид бар препараттың көлемін сумен 5 мл-ге дейін жеткізеді, 0,25 мл 10% мыс (II) сульфат ерітіндісін қосады; көк тұнба пайда болады. Шайқау кезінде ерітінді де көк түске боялады. Су моншасында 55 ± 2 °С температураға дейін қыздырылған кезде ерітінді мен тұнба ашық жасыл түске, содан кейін сары-жасыл түске боялып, газ көпіршіктерінің шығуы байқалады.

2. Күміс нитратының аммиак ерітіндісімен реакция.

Әдістеме. Құрамында шамамен 0,1 г изониазид бар таблетка ұнтағы 5 мл сумен 3 минут ішінде шайқалады және сүзіледі. 1 мл сүзіндіге 1 мл 5% аммиак күміс

нитрат ерітіндісі қосылады; қара тұнба пайда болады. Су моншасында қыздырылған кезде пробирканың қабырғаларында күміс айна пайда болады:

3. Аммоний персульфатының 10% ерітіндісімен түсті реакция.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың 0,05 г лабораториялық үлгісін 5 мл хлороформмен араластырады, хлороформ сығындысы буланып, қалғаны суда ериді. 5 мл ерітіндіге рН 7,4 фосфатты буферлік ерітіндісіндегі 1 мл 10% аммоний персульфаты ерітіндісін қосады және араластырады; қызғылт сары бояу күлгін-қызылға айналады.

4. Либерман-Бурхардтың үштерпенді сапониндерді тұндыру реакциясы.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың 0,65 г лабораториялық үлгісін 50%-дық 10 мл этил спиртінде су моншасында қыздыра отырып, жиі шайқаумен ерітеді. Салқындағаннан кейін ерітіндіні қағаз сүзгісі арқылы сүзеді, ал сүзіндіні фарфор шыныаяқта кепкенге дейін буландырады. Қалдыққа 1 мл сірке ангидридін қосады, содан кейін 1 мл күкірт қышқылын абайлап қосады. Нәтижесінде қою-қызыл тұнба пайда болады. Анықтау шегі-0,5 мг/мл.

5. Сапониндерге арналған көбіктену реакциясы.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың 0,65 г лабораториялық үлгісін 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейді. Сүзгідегі тұнбаны 0,25%-дық 10 мл аммоний гидроксидінде ерітіп, шайқайды. Нәтижесінде мол көбік пайда болады. Анықтау шегі-0,5 мг/мл. Сапониндерге сапалық реакция глицирризин қышқылының түпнұсқалығын анықтауға мүмкіндік береді.

6. Темір (III) хлоридімен реакция.

Әдістеме. Құрамында пиридоксин гидрохлориді бар зерттелетін препараттың 0,65 г лабораториялық үлгісіне 10 мл су қосып қағаз сүзгіден сүзгілейді. Алынған сүзіндіге 1%-дық 2 тамшы темір хлоридін қосады. Нәтижесінде күкірт қышқылын қосқанда түссізденетін, қызғылт тұнба пайда болады. Анықтау шегі-0,01 мг/мл.

7. Жұқа қабатты хроматография

Сыналатын ерітінді хроматограммасында изониазид, рифампицин және глицирамның СЕУ-нің Rf мәніне сәйкес сәйкес келетін үш дақ анық көрінеді.

Тектес қоспалар.

ҚР МФ I том 2.2.27. Жұқа қабатты хроматография бөліміне сәйкес анықталады.

0,65 г комбинирленген таблетканың ұнтағын 10 мл еріткіштер жүйесінде n-бутанол-этанол-аммиак (30:10:5) ерітеді. 10 мкл зерттелетін ерітіндіні (100 мкг изониазид, 100 мкг рифампицин, 80 мкг глицирризин қышқылы), 10 мкл (0,1 мкг

гидразин) гидразин сульфатының СЕҮ ерітіндісін, 10 мкл (2 мкг), рифампицин-хинонның СЕҮ ерітіндісін, 10 мкл (2 мкг), 3-формил-рифампицинің СЕҮ ерітіндісін пластинканың старт сызығына отырғызады.

Сыналатын үлгілері бар пластинканы 5 минут бойы суық ауа ағынында кептіреді, содан кейін еріткіштер жүйесі бар жарықтан қорғалған камераға орналастырады және көтерілу әдісімен хроматографияланады. Еріткіш фронты бастапқы сызықтан 10 см өткенде, пластинка камерадан шығарылады, салқын ауа ағынында 5 минут бойы кептіреді және УК сәулесінің астында қаралады.

Сыналатын ерітіндінің хроматограммасында изониазид, рифампицин және глицирризин қышқылының негізгі дақтарынан басқа 3-формилрифампицин және рифампицин-хинон дақтарының деңгейінде орналасқан, олардан мөлшері мен түс қарқындылығы (2% артық емес) аспайтын қосымша дақтардың болуына рұқсат етіледі. Содан кейін хроматограммаға диметиламинобензальдегидтің 1% ерітіндісімен бүркіді және 100-105 °С температурада кептіру шкафында 5 минут ұсталады. Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында орналасқан гидразин сульфаты СЕҮ дақ деңгейінде және мөлшері мен түсінің қарқындылығы бойынша одан аспайтын (препараттағы гидразин 0,1% аспайды) қосымша сарғыш дақтың болуына рұқсат етіледі.

Хроматографиялық жүйеде СЕҮ ерітіндісінің хроматограммасында изониазид пен гидразин сульфаты дақтарының деңгейінде екі сары дақ анық көрінсе, хроматографиялық жүйе жарамды деп есептеледі.

Ыдырау (ҚР МФ I том, 2.9.1)

ҚР МФ талаптарына сәйкес сынақ жүргізу үшін 18 таблетка сынамасы алынады. Ыдырайтын себеттің алты түтігінің әрқайсысына бір таблеткадан салынып, үстіне диск қойылады; себетті іліп, себетті температурасы 150 °С-тан 250 °С-ке дейінгі су ыдысына салады.

3 минуттан кейін себет алынып, таблеткалардың жағдайы зерттеледі. Барлық үлгілер толығымен ыдырауы керек. Егер 1 немесе 2 сынама ыдырамаса, қалған 12 сынамада сынақ қайталаынады. 18 үлгінің кем дегенде 16-сы толығымен ыдырауы керек.

Кептіргендегі масса шығыны (ҚР МФ I том, 2.2.32)

1 г таблеткалардың ұнтағын кептіру шкафында 100-ден 105°С-қа дейінгі температурада 2 сағат бойы кептіреді. Содан кейін ашық бюкс қақпақпен бірге 50 минутқа салқындату үшін эксикаторға салынады, содан кейін қақпақпен жабылады және өлшенеді. Кейінгі өлшеу тұрақты массаға жеткенше әр сағат

сайын кептіруден кейін жүзеге асырылады. Кептіру кезінде массаның жоғалуы 0.5% - дан аспауы керек.

Сандық анықтау

Изониазид. Таблетканың шамамен 0,1 г зерттелетін үлгісін алып 50 мл өлшеуіш шыныаяққа салады, тұз қышқылының 0,1 М ерітіндісінде ерітеді, көлемін сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіп араластырады және қағаз сүзгімен сүзеді (А ерітіндісін). 1 мл А ерітіндісін 50 мл өлшегіш колбаға салады, көлемін 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісімен белгіге дейін жеткізіп араластырады.

Зерттелетін ерітіндінің оптикалық тығыздығын қабат қалыңдығы 10 мм болатын кюветада 266 нм толқын ұзындығында спектрофотометрдің көмегімен өлшейді.

Сонымен қатар, изониазидтің стандартты жұмыс үлгісінің (СЖҮ) 0,001% ерітіндісінің оптикалық тығыздығы хлорсутек қышқылының 0,1 М ерітіндісінде өлшенеді. Салыстыру ерітінді ретінде тұз қышқылының 0,1 М ерітіндісі қолданылады.

Бір таблеткадағы изониазидтің граммдағы мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{(D - D_p) \times m_{\text{CT}} \times 50 \times 50 \times v}{D_{\text{CT}} \times m \times 100 \times 50},$$

Мұнда

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_p – рифампициннің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

D_{CT} – изониазидтің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

m – препарат үлгісінің массасы, граммен;

m_{CT} – изониазидтің СЖҮ-нің массасы, граммен;

v – таблетканың орташа салмағы, граммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, изониазидтің мөлшері 0,0925-тен 0,1075-ке дейін болуы керек.

Рифампицин. Таблетканың шамамен 0,2 г сыналатын үлгісін 50 мл өлшегіш колбада 25 мл метанолмен араластырады, ерітіндінің көлемін метанолмен белгіге

дейін жеткізіп, араластырады және қағаз сүзгіден өткізеді (А ерітіндісі). 1 мл А ерітіндісін 50 мл өлшемді колбаға құйып, фосфатты буфермен (рН 7,4) белгіге дейін сұйылтады және араластырады.

Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы қабатының қалыңдығы 10 нм болатын кюветада 475 нм толқын ұзындығында спектрофотометрдің көмегімен өлшенеді.

Салыстыру ерітінді ретінде фосфатты буфер (рН 7,4) қолданылады. Бір таблеткадағы рифампициннің граммдағы мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times m_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times v}{D_{\text{ст}} \times m \times 50 \times 50},$$

Мұнда

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

$D_{\text{ст}}$ – рифампициннің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

m – препарат үлгісінің массасы, граммен;

$m_{\text{ст}}$ – изониазидтің СЖҮ-нің массасы, граммен;

v – таблетканың орташа салмағы, граммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, рифампициннің мөлшері 0,1425-тен 0,1575-ке дейін болуы керек.

Глицирризин қышқылы. Таблетканың шамамен 0,14 г сыналатын үлгісін 5 мл хлороформмен үш рет шайқап, бүктелген сүзгі арқылы сүзеді. Хлороформ сығындылары жойылады. Тұнбаны 50 мл өлшемді колбаға құйып, 50% этил спиріндегі 0,25% аммиак ерітіндісінде ерітеді, еріткішпен белгіле дейін жеткізеді (А ерітіндісі).

2 мл А ерітіндісін 50 мл өлшегіш колбаға құйып, ерітіндінің көлемін 50% этил спирімен белгіге дейін жеткізіп, алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы қабатының қалыңдығы 10 нм болатын кюветада спектрофотометрде 475 нм толқын ұзындығында спектрофотометрдің көмегімен өлшенеді.

Салыстыру ерітінді 50% этил спиртінің ерітіндісі болып табылады.

Бір таблеткадағы глицирризин қышқылының мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times 50 \times 50 \times v}{135,4 \times m \times 100 \times 2}$$

Мұнда,

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

ГҚ-ның максимумы 252 нм толқын ұзындығында меншікті жұтылу көрсеткіші $E_{1\text{см}}^{1\%} = 135,4$

m – препарат үлгісінің массасы, граммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, ГҚ мөлшері 0,1925-тен 0,2075-ке дейін болуы керек.

Пиридоксин гидрохлориді. Таблетканың шамамен 0,1 г сыналатын үлгісін 50 мл өлшемді колбаға салады, оған 20 мл 0,01 М тұз қышқылы ерітіндісін қосады, шайқайды, сол еріткішпен көлемін белгіге дейін жеткізіп араластырады және қағаз фильтр арқылы сүзеді. 1 мл сүзіндіні 50 мл өлшемді колбаға салады, ерітіндінің көлемін тазартылған сумен белгіге дейін жеткізіп араластырады

Алынған ерітіндінің 4 мл-іне 5 мл изопропил спирті, 2 мл аммиак буферлік ерітіндісін, 1 мл 2,6-дихлорхинон хлориді ерітіндісін қосып араластырып, 5 минуттан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығын қалыңдығы 10 мм кюветада 620 нм толқын ұзындығында фотоэлектроколориметрде өлшейді.

Салыстыру ерітіндісі ретінде 4 мл 0,01 М хлорсутек қышқылының ерітіндісінен, 5 мл изопропил спиртінен, 2 мл аммиак буферлік ерітіндісінен, 1 мл 2,6-дихлорхинонхлоримид ерітіндісінен тұратын қоспа қолданылды.

Бір таблеткадағы пиридоксин гидрохлоридінің граммдағы мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 50 \times 50 \times v}{D_0 \times m \times 100 \times 50}$$

Мұнда

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – пиридоксин гидрохлоридінің СЖҮ-нің оптикалық тығыздығы;

m – препарат үлгісінің массасы, граммен;

m_0 – пиридоксин гидрохлоридінің СЖҮ-нің массасы, граммен;

v – таблетканың орташа салмағы, граммен.

Бір таблетканың орташа салмағын ескере отырып, пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері 0,0525-тен 0,0675-ке дейін болуы керек.

Қаптама

НҚ талаптарына сәйкес таңдалды. Біріншілік қаптама нарықта бар, Қазақстанда тіркелген және қолдануға рұқсат етілген таблеткаларға арналған №10 блистерлер және оларға арналған тығындар ассортиментінен таңдалды. Біріншілік қаптамаға келесі талаптар қойылды: ол қоршаған ортаның деструктивті әсерінен, микробтардың контаминациясынан (қажет дәрежеде) қорғауы, механикалық әсерлерден қорғауы және дәрілік заттардың жоғалуын болдырмауы, герметикалық және тұрақтылықты қамтамасыз етуі және қоршаған ортаны ластанудан қорғауы керек.

Таңбалау МЕМСТ 17768-90 Е сәйкес жасалды.

3.2.2 Тұрақтылықты зерттеу және жарамдылық мерзімін белгілеу

Жарамдылық мерзімі – бұл дәрілік зат нормативтік құжаттаманың барлық талаптарына толық жауап беретін уақыт кезеңі. Дәрілік заттар сапасының маңызды көрсеткіштерінің бірі «тұрақтылық» болып табылады. Тұрақтылық дәрілік заттардың жарамдылық мерзімі ішінде белгілі бір уақыт аралығында химиялық, физикалық, микробиологиялық, биофармацевтикалық және фармакологиялық қасиеттерін сақтау қабілетін білдіреді.

Таблетканың жарамдылық мерзімін болжау үшін оның тұрақтылығы жоғары температурада «жеделдетілген қартаю» әдісімен зерттелді [76].

Комбинирленген таблеткалардың зертханалық үлгілерінің бес сериясы термостатта 60⁰С температурада 69 күн сақталды. Сынақ үлгілері тығындары бар қара шыны бөтелкелерге орналастырылды. Сапаны бақылау уақыт аралықтарында (11,5 күн) жүргізілді, бұл табиғи жағдайда 6 айға тең. Дәрілік затты өндірушінің тұрақтылықты зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және дәрілік заттарды қайта бақылау қағидаларына сәйкес сақтау кезіндегі сапа көрсеткішінің негізгі параметрлері [77]:

1. Сипаттамасы
2. Бір таблетканың орташа массасы

3. Массаның біркелкілігі
4. Қоспалар
5. Сандық анықтау

Жүргізілген зертханалардың нәтижелері препараттың зертханалық сақтаудың 69 тәулігі ішінде тұрақты болып қалатынын көрсетті, бұл Вант-Гофф ережесі бойынша есептелген табиғи жағдайда сақтаудың 1104 тәулігіне сәйкес келеді:

$$K = A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}} = 2^{\frac{60 - 20}{10}} = 16 - \text{сәйкес келу коэффициенті.}$$

Демек, жарамдылық мерзімі $16 \times 69 = 1104$ күн, бұл 3 жыл.

Белгіленген жарамдылық мерзімін қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін сақтау температурасы:

$$t_{xp} = t_3 + \frac{10}{lgA} \times lg \frac{C_3}{C} = 50 + \frac{10}{lg2} \times lg \frac{69}{1104} = 20^{\circ}C$$

Максималды рұқсат етілген сақтау температурасы:

$$t_{\text{макс. рұқс.}} = 20^{\circ} + \frac{10}{lgA} \times lg \frac{C_3}{1 \times 365} = 20^{\circ} + \frac{10}{lg2} \times lg \frac{1104}{730} = 26^{\circ}C$$

Осылайша, «жеделдетілген қартаю» әдісімен жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде препараттың жарамдылық мерзімі мен температуралық сақтау режимі белгіленді.

Кесте 17 – «Жеделдетілген қартаю» әдісімен сақтау кезіндегі таблетканың сапа көрсеткіштері

Сапа көрсеткіші	Спецификация бойынша	Сериялар				
		010363	020363	030363	040363	050363
Таблетканың сипаттамасы	ашық қоңы түсті табл.	ашық қоңыр түсті табл.	ашық қоңыр түсті табл.	ашық қоңыр түсті табл.	ашық қоңыр түсті табл.	ашық қоңы түсті табл.
Бір таблетканың массасы	0,6504	0,6505	0,6503	0,6505	0,6502	0,6506
Массаның біркелкілігі, %	артық емес $\pm 7,5\%$	+3,2 -4,8	+3,3 -4,2	+2,0 -4,3	+3,5 -4,7	+3,7 -5,1
Қоспалар, %	артық емес 1%	сәйкес.	сәйкес.	сәйкес.	сәйкес.	сәйкес.
Сандық мөлшері, г/мг \pm %						
Изониазид	0,0995-0,109	0,0989 \pm 2,	0,0997 \pm 2,	0,0995 \pm 2,	0,1077 \pm 2,1	0,1049 \pm 2,1
Рифампицин	0,148-0,159 г	0,156 \pm 1,1	0,134	0,165 \pm 1,1	0,144	0,158

			± 1,0		±1,1	± 1,0
ГҚ	0,1995-0,2	0,1998 ±	0,1997 ±	0,1042 ±	0,1037±	0,1999±2
Пиридоксин гидрохлориді	0,055-0,063 г	0,058 ±1,5	0,059 ±1,1	0,061 ±1,2	0,057 ±1,5	0,062 ±1,2
Никотин қышқылы	0,045-0,053 г	0,038 ±1,5	0,055 ±1,1	0,047 ±1,2	0,052 ±1,5	0,041 ±1,2

Қорытынды:

1. Алғаш рет құрамында изониазид, рифампицин, глицирризин қышқылы, никотин қышқылы және пиридоксин гидрохлориді бар таблеткалар түріндегі дәрілік заттың идентификациясын және тектес қоспаларын анықтау үшін ЖҚХ әдістемесі әзірленді. Әзірленген әдістеменің валидациясы жүргізілді.

2. Құрамында изониазид, рифампицин, глицирризин қышқылы, никотин қышқылы және пиридоксин гидрохлориді бар таблеткалар түріндегі дәрілік заттың сандық анықтау әдістемесі жасалды. Әдістеменің жарамдылығы дұрыстығы, дәлдігі және сызықтық тәуелділігі сияқты параметрлер бойынша дәлелденді.

3. ҚДП сапасының негізгі көрсеткіштері анықталды. Дозаланған бірліктердің ыдырауына, дисперстілігіне және біркелкілігіне сынақтар жүргізілді.

4. «Жедел қартаю» әдісімен препараттың тұрақтылығы зерттелді, препараттың жарамдылық мерзімі-3 жыл.

5. Туберкулезге қарсы комбинирленген препаратқа (А қосымшасы) және сапа көрсеткіштеріне (Ә қосымшасы) уақытша талдау құжатының жобасы әзірленді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қауіпсіз және тиімді ТБҚП әзірлеу қазіргі заманғы медицина және фармацевтика ғылымының өзекті мәселесі болып табылады.

Диссертациялық жұмыс туберкулездің химиотерапиясының әсерінен туындайтын жағымсыз реакцияларды төмендетуге негізделген комбинирленген ТБҚП-ды дамытуға арналған. Изониазид пен рифампициннің жағымсыз реакцияларын азайту үшін біз табиғи гепатопротектор құрғақ МТС қолдандық. ТБҚЗ жанама әсерлерін төмендету мақсатында оларды МТС-пен біріктірген орынды. Мұндай қосылыстың перспективасы айқындайды: біріншіден, МТС - негізгі компоненті глицирризин қышқылы кең спектрлі (гепатопротекторлық, иммуномодуляциялық, детоксикациялық және айқын репаративті) және бұл иммундық тапшылық ауруы ретінде ТБ терапиясында және ТБҚЗ қолдану кезінде уытты реакциялардың дамуында маңызды патогенетикалық мәнге ие; екіншіден, ежелден бастап мия тамыры мен оның компоненттері туберкулезостатикалық және иммунокоррекциялық фибробласттардың контракциясын күшейтетін агент ретінде қолдану үлкен маңызға ие.

Әзірленіп жатқан препараттардың құрамына изониазид пен рифампицин емдік дозаларда, ал ГҚ мен витаминдер профилактикалық дозаларда енгізіледі.

Мия тамырының негізінде жасалған дәрілік препараттарды стандарттау негізінде – құрамындағы глицирризин қышқылының болуына байланысты жүзеге асады. Стандарттау үшін негізінен физико-химиялық әдістер – ЖҚХ, УК-спектрофотометрия әдістері қолданылады.

Комбинирленген таблетканың белсенді компоненттерін арнайы химиялық реакциялармен анықтауының әдістемелері жасалды.

Таблетканың белсенді ингредиенттері – изониазид, рифампицин, глицирризин қышқылығ никотин қышқылы және пиридоксин гидрохлоридінің, басқа да белсенді ингредиенттермен қатар болғандағы УК-спектрофотометрия әдісімен анықтау әдістемесі жасалды. Әдістеменің валидациясы: сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша жүргізілді.

Комбинирленген препараттың сапа спецификациясы жасалды (Қосымша Ә). Негізгі келесідей сапа көрсеткіштері анықталды: сипаттамасы, сәйкестендіру, тектес қоспалар, ыдырауы, кептіргендегі масса шығыны, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, қаптама, таңбалау, сақтау мерзімі.

Комбинирленген дәрілік препаратқа арналған уақытша аналитикалық құжаттың жобасы және сапа спецификациясы жасалды (Қосымша А, Ә).

ТҮЙІНДЕР

1. ТБ қарсы КДП мен мия тамырының биологиялық белсенді қоспаларына ақпараттық-талдамалық зерттеу жүргізілді.

2. Әлемнің жетекші елдерінің фармакопоялары мен басқа да әдеби көздер бойынша мия тамырының шикізаты мен ТБ қарсы КДП-ын стандарттауға салыстырмалы талдау жүргізілді.

3. Құрамында ГҚ және туберкулезостатиктер (изониазид, рифампицин), витаминдер (ПГ, НК) бар КДП-тың құрамы мен технологиясын талдау әдістері негізделді.

4. КДП белсенді компоненттерін химиялық реакциялардың көмегімен анықтау әдістері жасалды.

5. КДП белсенді компоненттері мен олардың қоспаларын анықтау үшін ЖҚХ әдістемесі жасалды. Жасалған әдістеме спецификалығы, тұрақтылығы және прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті.

6. КДП құрамындағы белсенді компоненттерді УК-спектрофотометрия көмегімен сандық анықтаудың әдістемесі жасалды. Жасалған әдістеме теңділігі, сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті. Алынған нәтижелерге статистикалық өңдеу жүргізілді.

7. "Жедел қартаю" әдісімен сақтау процесінде препараттың тұрақтылығы зерттелді, препараттың сақтау мерзімі белгіленді.

8. Сапаның негізгі көрсеткіштері анықталды. Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациялары әзірленді.

9. Препараттың сапасын бағалау үшін уақытша аналитикалық нормативтік құжаттың жобасы әзірленді (Қосымша А).

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Шукина М.Н. Синтетические противотуберкулезные препараты // Хим.фарм.журн. – 1970. - №4. – С.23-28.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 2004. –Т 2. –С. 608.
3. Medi.ru «Фармацевтические компании» Хэхст Мэрион Руссель – Hoechst Marion Roussel. Туберкулез., 1999.
4. Хоменко А.Г. Современная химиотерапия туберкулеза // Клиническая фармакология и терапия. – 2005.-№4.- С. 16-20.
5. Хуан Альбина, Ли Райтман. Лечение туберкулеза // Большой Целевой журнал о туберкулезе. – 1999.- №5.- С.25-26.
6. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К., Жумалина К.Ж. Применение комбинированных препаратов с фиксированными дозами при лечении туберкулеза // Фармация Казахстана. -2002.- №3. – С.44-47.
7. Hermida-Escobero C., Pereolo-Velarde M.A. Evaluacion del tratamiento rifampicina –isoniasida en la meningitis tuberculosa // Rev. Latinoamer.microbiolog. -2004.-120. - №23. – P. 277-291.
8. Piesen J. Tuberculose dans le monde: Donnees epidemiologiques // Concours med. – 2004.-120. - №23. – P. 1634.
9. Medi.ru «Фармацевтические компании» «Акрихин» Туберкулез, 2005.
10. Schraufnagel D.E. Tuberculosis treatment for the beginning of the next century // Int.J.Tuberc. and Lung Disease. -2005. №11. P. 220.
11. Хуан Альбина, Ли Райтман. Лечение туберкулеза // Большой Целевой журнал о туберкулезе. – 2000.- №7.- С.24-26.
12. Кубрик Н.Е., Журба Е.И. О побочных реакциях при антибактериальной терапии туберкулеза // Проблемы туберкулеза.-1984.-№5.-С.66-67.
13. Tsagaropoulos-Stinga H., Matakis-Emmanouilidou T., Karida-Kavalioti S., Manios S. Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with isoniosid-rifampin // Pediat. Infec. Disease.-1985.-№3.-P.270-273.
14. Aggarwal N.P., Aggarwal Meena, Kalia B. M. Isoniasid, rifampicin induced hepatitis and their clinical significance // The Antiseptic.-1989.-№4. P.216-219.
15. Conzalez J., Dambrosi A., Manassero M. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов проводящие к изменению лечения // «Tubercule».-1982.-№4.-P. 291 -294.
16. Weinecke A. Effectivitat der Rifampizin - Behandlung bei lymphknoten tuberkulose//Erk. Atmungsorgane.-1989.-173.-№1.-P. 63-67.
17. Седиков Э.С., Аббаров Б.А., Исмагуллаев Ф.И. и др. Побочные реакции при

- химиотерапии туберкулеза легких с применением рифампицина // Мед. журн. Узбекистана.-1984.-№7.-С.28-30.
18. Grunwald M., David Michael, Eleasar J. Appearance of lupus erythematosus in a patient with lichen planus treated by isoniazide // *Dermatologica*-1982-№4 - P. 120-122.
 19. Moti T., Shibata S., Koshinara Y. Modulation by glucocorticoid acid derivatives of TPA- induced mouse ear oedema // *Br. J. Pharmacol.*- 1989.-Vol.96.- p.204-210.
 20. Ташпулатова Ф.К. Профилактика побочных реакций при химиотерапии туберкулеза легких у больных с неблагоприятным генетическим фоном // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*.-2003.-№5.-С.50-51.
 21. Дугаров С.Л. Повреждение печени противотуберкулезными препаратами и их профилактика комплексным растительным средством - Розоптином // *Проблемы туберкулеза*.-1997.-40с.
 22. Колпакова Т.А., Колпаков М.А., Башкирова Ю.В. и др. Влияние энтеросорбента СУМС-1 на фармакокинетику изониазида и перекисное окисление липидов у больных туберкулезом легких с лекарственным поражением печени // *Проблемы туберкулеза*.-2001.-№3.-С.34-36.
 23. Галицкий Л.А., Барнаулов О.Д., Зарецкий Б.В., Малков М.Ю. и др. Влияние фитотерапии на возможность предупреждения гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких, носителей маркеров вируса гепатита В // *Проблемы туберкулеза*.-1997.-№4.-С.35-38.
 24. Джусипов А.К., Арыстанова А.Ж. Перспективные направления применения отечественных лекарственных препаратов корня солодки в медицине // *Фармацевтический бюллетень*,- 2005. - №2 - С. 27 - 31.
 25. Арыстанова А.Ж., Джусипов А.К. Противовосполительные кардиопротекторные свойства препаратов корня солодки // *Терапевтический вестник*.-2005.- №1 -С. 71-77.
 26. Королева Л.Р. Современные гепатопротекторы // *Российский медицинский журнал*.- 2005. - №2 - С. 35-37.
 27. Пальгова Л.К., Югай Н.В., Сатыбалдиева Ж.А. рувими́н и показатели метаболического цикла синтеза норадреналина // Тезисы докл. V Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ и Ассоциации кардиологов Узбекистана, Ташкент. – 2007.- С.147.
 28. L.K. Palgova, N.V. Jugaj. Estimation of own researching method on a background geratibilliard pathological // Тезисы докл. Международного Конгресса «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». Санкт-Петербург. – 2010. С. 285.
 29. Югай Н. . ценка эффективности отечественного препарата рувими́н при

- сочетанной патологии сердечно -сосудистой и гепатобилиарной систем Тезисы докл. Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ и Ассоциации кардиологов Узбекистана. Ташкент.-2005.-147 с.
- 30.Югай Н.В. Возможность применения отечественного препарата рувимин при артериальной гипертензии на фоне сопутствующей гепатобилиарной патологии // Фармация Казахстана. - 2005. - №5. - С.24-25.
- 31.Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г. Обзор *И* Растительные ресурсы.-2000.- С.92-106.
- 32.Муриев А.М., Назаров Ч.Н., Ергешов А.Э. и др. Влияние экстракта солодкового корня на течение и эффективность лечения внутригрудного туберкулеза у детей с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы *И В* кн.: Изучение и использование солодки в народном хозяйстве СССР. Алматы. ГЫЛЫМ.-1991.- С.153-155.
- 33.Артишевская Э.В., Земцов Р.Н. Даргаева и др. // Тибетская медицина: история, методологическое изучение и перспективы использования - Улан- Уде.- 1989.- С.225-231.
- 34.Арыстанова Т.А., Абдиева А.К., Ордабаева С.К. Создание противотуберкулезных препаратов с пониженной гепатотоксичностью // Материалы II съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. Алматы - 2002. Т.2.-С. 389-391.
- 35.Арыстанова Т.А., Абдиева А.К., Сопбекова А.О. Гепатозащитная активность нового отечественного препарата солодкового корня таблеток «Рувимин» // Труды международной научной кон.посвящ. 10-летию независимости Республики Казахстан и новые технологии в медицине и фармации. Астана, 2001 .-377с.
- 36.Корецкая Н.М. Современные методы лечения туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза.-1997.-№4.-С.66-69.
- 37.Василенко Ю.К Саджая Л.А. Компанцева Е.В. и др. рлофармэпевтическая эффективность гранул изониазида с пектином //Хим.- фарм.журн.-¹⁹.-№8.-С. 38-41.
- 38.Сонин Б.В., Горнов А.В., Назаров Б.В. Приготовление таблеток изониазида пролонгированного действия // Фармация. - 1986.- №3. С.26-28.
- 39.Мошкевич. Шипунова О.В., Кривцова А.Е., Жубанов Б.А. Противотуберкулезные препараты пролонгированного действия. Иммунизация канамицина и изониазида на альдегидсефадексе // Хим.- фарм.журн.-1986.-С.

15-17.

40. Сливкин А.И., Сироткина Г.Г., Лапенко В.Л. Получение и противотуберкулезная активность полимерных форм изониазида и стрептомицина на основе эфиров карбоксиметилендекстрана // Хим.-фарм.журн.-1999.-№ 12.-С.34-37.
41. Чиркова К.А., Трухина В.И., Ряпосова О.И. Растворы изониазида пролонгированного действия. Актуальные проблемы создания лек. форм с заданными биофармацевтическими свойствами // Тезисы докл. Всес. науч.-техн. конф. - Харьков, 1989.-95с.
42. Чиркова К.А., Киселева А.А., Трухина В.И., Ряпосова О.А., Костина Г.И. Разработка НТД на 10% раствор изониазида, пролонгированный для инъекций // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств.- М,1991.- Т.7.-С. 93-94.
43. Чиркова М.А., Трухина В.И., Решетникова В.И., Филатова Е.В., Чекрышкина Л.А., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Мордовской Г.Г., Зуева М.Н. Технологические, биофармацевтические химические исследования оксазида // Фармация.-2002.-№3.-С.42-44.
44. Кучеренко О.В., Петренко В.В., Неделна А.Ф. Изучение динамики высвобождения изониазида из его 3 % водорастворимого геля во время прохождения сквозь искусственную полупроницаемую мембрану // Вісье фармації. - 1998.-№1.-115с.
45. Молдавер Б.Л., Борисова О.А., Александрова А.Е., Вишневский Б.И., Зотиков Ю.М. Влияние пути введения на биологическую доступность рифампицина // Фармация.- 1983.-№4.-С.44-48.
46. Соенко А.Ю., Компанцева Е.В., Куль И.Я. Определение ингредиентов противотуберкулезных ректальных суппозиториях // Фармация.-2003.-№5.-С.12-14.
47. Арыстанова Т.А., Сегал А.Р., Ирисметов М.П., Бочкунова Л.М., Рыжиков д.А. Перспективы создания и производства новых лекарственных препаратов на основе компонентов корня солодки // В кн.: Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов.- Алматы, 2004.-С.407- 415-
48. Арыстанова Т.А. Технологические и биофармацевтические аспекты создания фитопрепарата корня солодки // В кн.: Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов. - Алматы, 2004.- (-394-406.
49. Ирисметов М.П., Джиембаев Б.Ж., Арыстанова Т.А., Барамысова Г.Т.,

- Кудрявцева Л.Р. Разработка и освоение препарата “Биосластилин”, создание на основе новых лекарственных форм *И В* кн.: Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов,- Алматы, 2004.-С.416- 434.
- 50.Арыстанова Т.А. Рахимов К.Д., Ордабаева С.А. Технологические и биофармацевтические исследования по разработке противотуберкулезных препаратов // Сб. науч. тр. Российско-Казахстанский научно-практический семинар. Новые технологии и инновации в медицине. - Караганда, 2004.-С.4-9.
- 51.Арыстанова Т.А., Абдиева А.К., Достиярова Г.С. Технологические и биофармацевтические аспекты создания препарата «Глицирразид Вб» // фармация Казахстана. 2003.-№2.-С. 13-15.
- 52.Предпатент РК №14409. Противотуберкулезное средство «Глицирразид Вб» в виде таблеток / Арыстанова Т.А., Абдиева А.К., Ордабаева С.К.; опубли. 13.04.2004.
- 53.Aithal K.S., Nalini K., Udupa N. Sodium fluoride tablets using carboxymethylcellulose//Indian J. Pharm. Sci. - 1992.-Vol.1.-P. 19-21.
- 54.Shah Pumima S. Zatz Joel. Plasticization of cellulose esters used in the coating of sustained release solid dosage forms // Drug Dev and Ind Pharm - 1992- Vol.16.- P.1759-1772.
- 55.Singh lagdish. Effect of sodium carboxymethylcelluloses on the disintegration, dissolution and bioavailability of lorazepam from tablets *H Drug Dev and Ind Pharm.*-1992.-Vol.3-P.375-383.
- 56.Wan Zucy S.C., Prasad Kanneganti P.P. Relationship between temperature and swelling of methylcellulose in tablets *H Drug Dev. and Ind. Pharm*-1990 Vol 6 P.945-950.
- 57.Vollmer R. Aufbau, Wirkung und satz von gwervevnetzter Na-Carboxymethylcelluloses *ИEur. J. Pharm and Biopharm.* - 1992.-Vol. 2.-P.245
- 58.Бейсенбеков А.С., Келимханова С.Е., Кесикова А.А., Сахоненко Л. Определение изониазида по реакции образования полиметинового красителя (с димедоном)//В кн.: Актуальные проблемы фармации.-1991.-С. 10-15.
- 59.Краснова Л.В., Берг А.А., Афанасьева Л.И., Балтина Л.А., Муринов Ю.И. Обращенно-фазовая ВЭЖХ изомеров глицирризиновой кислоты // Изучение. и использование солодки в народном хозяйстве СССР. -1991.-С. 126-127.
- 60.Рахимов К.Д., Арыстанова Т.А., Жумалина К.Ж., Ордабаева С.К. Современная химиотерапия туберкулеза //Фарм. бюл. - 2003. - № 2. - С. 17-21.
- 61.Рахимов К.Д., Арыстанова Т.А., Жумалина К.Ж., Сопбекова А.О., Абдиева

- А.К. Биологические и фармакологические свойства компонентов корня солодки //Фарм. бюл.-2002. -№2. -С. 16-23.
- 62.Рахимов К.Д., Арыстанова Т.А., Жумалина К.Ж. Повышение безопасности противотуберкулезных лекарственных средств *И Тезисы докл. VI съезд терапевтов РК, посвященный 25-летию Алма-Атинской декларации по первичной медико-санитарной помощи.* - Алматы, 2003. - С. 285.
- 63.Рахимов К.Д., Арыстанова Т.А., Жумалина К.Ж., Пак Л.Ю. Перспективы создания и внедрения новых лекарственных препаратов на основе компонентов корня солодки в Казахстане *И Материалы докл. 1 съезд фармацевтов Киргизской Республики.* - Бишкек, 2003. - 127 с.
- 64.Жумалина К.Ж., Ордабаева С.К., Арыстанова Т.А. Технология и стандартизация лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза *И Фарм. бюл. - 2003. - № 2. - С.8-11.*
- 65.Gaitonde Chandrashekhar D., Pathak Prita V. Rapid and sensitive estimation of isoniasid, pyrazinamide and rifampicin in combined dosage form by reversed-phase chromatography // *Drug Dev. and Ind. Pharm.-2021.-Vol. 17, №9.-P.1201- 1214.*
- 66.Shan Jateen, Khanna S., Jindal K.C., Dighe V.S. Determination of rifampicin and isoniasid in pharmaceutical formulations by HPLC // *Drug Dev. and Ind.Pharm. - 2020. Vol. 18, №14.-P. 1589-1596.*
- 67.Mawatari Kenichi, Iinuma F., Watanabe M. Determination of isoniasid, acetylisoniasid and isonicotinic acid in human urine by high performance liquid chromatography coupled with postcolumn photochemical reaction and fluorescence detection//*Anal. Sci.- 2018.-Vol. 6, №4.-P.515-518.*
- 68.Hassan H.J., Mohamed A.-M.L, Mohamed F.A. Utility of certain П-acceptors for the spectrophotometric determination of isoniasid // *Anal Lett.- 2022.-№4.-P.617- 625.*
- 69.Onur F., Dermis S. Quantitative determination of active ingredients in tablets containing isoniasid by first-derivative UV spectrophotometry // *STP Pharma.-2020.- №7.-P.464-468.*
- 70.Ермакова В.А., Самылина И.А., Ковалева Т.Ю., Бровченко Б.В., Доровских Е.А., Бобкова Н.В. Корни солодки: анализ фармакопейных требований. *Фармация, 2019; 6 (68) - с.16-19.*
- 71.Рукавицына Н.П. Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения. Дисс. на соискание ученой степени кандидата фарм.наук. Москва, ФГБУ НЦСМП МЗ РФ, 2017.

72. European Pharmacopoeia 7th edition: Liquorice root - *Liquiritiae radix* 01/2010: 0277 (under minor revision).
73. Fuggersberger-Heinz R., Franz G. Formation of Glycyrrhizic Acid in *Glycyrrhiza glabra* var. *Typica*. // *Planta Med.*- 2011.- V.50.- No. 5.- P.409-413.
74. Tamir S, Eizenberg M, Somjen D et al. 2012. Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Res* 60:P.5704–5709.
75. Государственная Фармакопея Республики Казахстан, II изд. 2015, т.2 – С. 728-730.
76. Государственная Фармакопея РФ XIII изд. [офиц. сайт] URL: <http://www.femb.ru/feml>. Москва, 2018.
77. «Об утверждении Правил проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств»: приказ МЗ РК от 28 октября 2020 года № ҚР ДСМ-165/2020

НОРМАТИВТІК ҚҰЖАТТЫҢ ЖОБАСЫ

Форма 2

БЕКІТІЛГЕН	КЕЛІСІЛДІ
<p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">өндіруші ұйымның атауы</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p>Лауазымы қолы ТАӘ (бар болса)" 20__ж. "___" _____ М.О.</p>	<p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">(дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымының атауы)</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p>Лауазымы қолы ТАӘ (бар болса) 20 __ ж. "___" _____ М.О.</p>

НОРМАТИВТІК ҚҰЖАТ

Дәрілік препараттың саудалық атауы: *Комби-Глициазид*

қазақ тілінде: *Комби-Глициазид*

орыс тілінде: *Комби-Глициазид*

Дәрілік түрі: таблеткалар, № 10

Дозалау:

Белсенді ингредиенттер:

Изониазид – 0,1 г

Рифампицин – 0,15 г

Мия тамырының құрғақ сығындысы – 0,2 г

Пиридоксин гидрохлориді – 0,06 г

Никотин қышқылы – 0,05 г

Қосымша ингредиенттер:

Картоп крахмалы – 0,07 г

МКЦ – 0,01 г

Твин-80 – 0,005 г

Кальций стеараты – 0,005 г

Өндіруші ұйымның атауы және елі:

Тіркеу куәлігін ұстаушының атауы және елі:

Қаптаушы ұйымның атауы және елі:

Нормативтік құжаттың нөмірі:

Енгізу мерзімі белгіленген:

20 __ ж. "___" _____ алғаш рет енгізілді

немесе орнына (санаты және нөмірі)

Қолданылу мерзімі дейін 20 __ ж. "___" _____

Сапа спецификациялары

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістемелеріне сілтемелер
Сипаттамасы	Диаметрі 10 мм, фаскалы жалпақ цилиндр тәрізді, екі жақты дөңес формалы ашық қоңыр түсті ішке қолдануға арналған таблеткалар.	Визуалды. ФЕАЭС, I том, «Ішке қолдануға арналған қатты дәрілік заттар» жалпы мақала
Сәйкестендіру	Химиялық түсті реакцияларды негізге алады	ФЕАЭС, I том
Тектес қоспалар	Сыналатын ерітіндінің хроматограммасында таблетканың белсенді ингредиенттерінің дақтары, стандартты ерітінді үлгі дақтарының деңгейлерінде анықталады.	ФЕАЭС I том 2.1.2.26 Жұқа қабатты хроматография
Ыдырауы	18 үлгінің 16-сы 3 минуттан кейін ыдырауы керек.	ФЕАЭС I том, 2 бөлім 2.1.9.1 (Таблеткалар мен капсулалардың ыдырауы)
Кептіргендегі масса шығыны	Кептіру кезінде массаның жоғалуы 1 г затқа 0.5% - дан аспауы керек.	ФЕАЭС I том, 2.2.32
Таңбалау	ҚР МФ I, Т.1, 2.5.1.34 сәйкес дайындалған.	НҚ талаптарына сәйкес
Тасымалдау	№ ҚР ДСМ-19 бұйрығы 70	НҚ талаптарына сәйкес
Сақтау	Желдетілетін бөлмеде	НҚ

	0°С төмен емес және 22°С жоғары емес температурада сақтау керек.	талаптарына сәйкес
Сақтау мерзімі	Сақтаудың кепілдік мерзімі дайындалған күннен бастап, тәулігіне: шыны ыдыста: 60-консервант жоқ; 90-консервантпен; 180-пастерленген; ыдыстың басқа түрлерінде: 30-консервант жоқ; 40-консервантпен.	НҚ талаптарына сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Туберкулезге қарсы	НҚ талаптарына сәйкес