

«Астана медицина университеті» КеАҚ

ӘОЖ: 615.032:615.07:577.1

ХПК: А 61 К 36/484, А 61 Р 31/20

Сабыржанова Фариза Қайратқызы

**Құрамында табиғи адаптоген бар комбинирлеген дәрілік препараттың
сапа спецификациясын жасау және стандарттау**

7М10104 – «Фармация»

Медицина ғылымдарының магистрі академиялық дәрежесін алуға арналған
диссертация

Ғылыми жетекшісі:

фарм.ғ.д., профессор Арыстанова Т.А.

Рецензент:

фарм.ғ.к., аға оқытушы Жумалина К.Ж.

Астана 2024 ж.

МАЗМҰНЫ

<u>НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР</u>	4
<u>АНЫҚТАМАЛАР</u>	5
<u>БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР</u>	6
<u>КІРІСПЕ</u>	9
<u>1. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ</u>	13
<u>1.1 Әлеуметтік-маңызы бар аурулардың терапиясында табиғи шығу тегі бар вирусқа қарсы комбинирленген препараттың қолданылуы</u>	13
<u>1.2 Адаптогендер</u>	14
<u>1.3 Табиғи адаптоген негізінде жасалған комбинирленген препараттың құрамын негіздеу</u>	19
<u>1.4 Мия тамырының шикізаты мен оның негізінде жасалған дәрілік препараттарды талдау және стандарттау</u>	22
<u>1.5 Субстанциялар мен комбинирленген препараттардағы дәрумендерді (С, В₅, В₆, В₉, В₁₂), аминқышқылдары мен микроэлементтерді талдау және стандарттау</u>	24
<u>ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ</u>	28
<u>2. ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІЛЕРІН ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІН СИПАТТАУ</u>	28
<u>2.1 Зерттеу материалдары</u>	28
<u>2.1.1 Белсенді ингредиенттер</u>	28
<u>2.1.2 Қосымша ингредиенттер</u>	32
<u>2.1.3 Реактивтер</u>	33
<u>2.2 Зерттеу әдістері</u>	34
<u>2.2.1 Химиялық әдістер</u>	34
<u>2.2.2 Физикалық және физико-химиялық әдістер</u>	35
<u>3. КОМБИНИРЛЕНГЕН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ САПА СПЕЦИФИКАЦИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ</u>	37
<u>3.1. Шәрбат түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы белсенді ингредиенттерді химиялық және физико-химиялық әдістермен идентификациялау әдістемесін жасау</u>	37
<u>3.1.1. Белсенді ингредиенттерді химиялық реакциялар көмегімен анықтау әдістемесі</u>	37
<u>3.1.2 Белсенді ингредиенттерді және олардың тектес қоспаларын жұқа қабатты хроматография әдісімен анықтау әдістемесі</u>	42
<u>3.2 Аскорбин қышқылын және пиридоксин гидрохлоридін УК-спектрофотометрия әдісімен сандық анықтау әдістемесі</u>	49
<u>3.3 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясын жасау және стандарттау</u>	57
<u>3.3.1 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясы</u>	57
<u>3.3.2 Комбинирленген дәрілік препаратты стандарттау</u>	65
<u>ҚОРЫТЫНДЫ</u>	68
<u>ТҮЙІНДЕР</u>	69
<u>ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ</u>	70

<u>ҚОСЫМША А</u>	77
<u>ҚОСЫМША Ә</u>	81

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 Министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165 бұйрығы.

«Дәрілік заттарды таңбалау мен қадағалау және медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы.

«Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығы.

МЕМСТ 7.32 2017. Ғылыми-зерттеу туралы есеп. Дизайн құрылымы мен ережелері.

МЕМСТ 7.1-84. Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипатталуы. Жалпы талаптар мен құрастыру ережелері.

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

АҚ – аскорбин қышқылы
ГҚ – глицирризин қышқылы
УАНҚ – уақытшы аналитикалық нормативтік құжат
ЖЭСХ – жоғары эффе́ктивті сұйық хроматография
МФ – Мемлекеттік Фармакопея
КДП – комбинирленген дәрілік препарат
МС – масс-спектрометрия
ЖФ – жылжымалы фаза
СҮЕ – стандартты үлгі ерітіндісі
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

Кесте 1 – Табиғи адаптогендердің көзі болып табылатын негізгі өсімдіктер..	15
Кесте 2 – Әлемнің жетекші фармакопояларындағы мияның шикізаты мен ГҚ-ын бақылау әдістері.....	22
Кесте 3 – Комбинерленген дәрілік препараттың активті компоненттерін идентификациялаудың фармакопоялық әдістері.....	25
Кесте 4 – Комбинерленген дәрілік препараттың активті компоненттерін сандық анықтаудың фармакопоялық әдістері.....	25
Кесте 5 – Шәрбаттың құрамындағы глицирамға сәйкес келетін Rf мәндерінің прецизиондылығы	46
Кесте 6 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы АҚ-на сәйкес келетін Rf мәндерінің прецизиондылығы.....	46
Кесте 7 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы глицинға сәйкес келетін Rf мәндерінің прецизиондылығы.....	47
Кесте 8 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы пиридоксин гидрохлоридына сәйкес келетін Rf мәндерінің прецизиондылығы.....	47
Кесте 9 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы кальций пантотенатына сәйкес келетін Rf мәндерінің прецизиондылығы.....	48
Кесте 10 – Шәрбаттың зертханалық үлгісін хроматографиялау нәтижелерін статистикалық өңдеу	48
Кесте 11 – Аскорбин қышқылының және пиридоксин гидрохлоридінің УК-спектрлерінің сипаттамасы.....	49
Кесте 12 – АҚ мен пиридоксин гидрохлориді әдістемесінің сызықтық тәуелділігі.....	53
Кесте 13 – АҚ мен пиридоксин гидрохлориді әдістемесінің сызықтық тәуелділігінің статистикалық нәтижелері.....	54
Кесте 14 – Өзірленген әдістеменің дұрыстығын бағалау.....	54
Кесте 15 – Пиридоксин гидрохлориді мен АҚ анықтау кезінде әдістеменің қайталануын бағалау.....	55
Кесте 16 – Дәрілік препараттың алты сериясындағы пиридоксин гидрохлориді мен АҚ сандық анықтау әдістемесінің прецизиондылығын бағалау.....	55
Кесте 17 – Дәрілік препараттың алты сериясындағы пиридоксин гидрохлориді мен АҚ сандық анықтау әдістемесінің дұрыстығын бағалау.....	56
Кесте 18 – Шәрбаттың микробиологиялық тазалығына сынау нәтижелері.....	61
Кесте 19 – ҚДП-ның сапа спецификациясы	63
Кесте 20 – «Жеделдетілген қартаю» әдісімен сақтау кезіндегі шәрбаттың сапа көрсеткіштері.....	66
Сурет 1 – Дәрілік заттардың Мемлекеттік Реестріне сәйкес «Жалпы әлдендіретін» фармакологиялық топқа жататын дәрілік препараттарды өндіруші мемлекеттер үлесі.....	16
Сурет 2 – Дәрілік заттардың Мемлекеттік Реестріне сәйкес «Жалпы әлдендіретін» фармакологиялық топқа жататын дәрілік препараттардың	16

дәрілік формасы бойынша үлесі.....	
Сурет 3 – Шәрбаттың зартханалық үлгісінің бутанол-ацетон-су (13:3:5) еріткіш жүйесіндегі хроматограммасы.....	44
Сурет 4 – сыналатын ерітінді (2) мен аскорбин қышқылының 0,1М хлорсутек қышқылындағы ерітіндісінің (1) УК-жұтылу спектрлері.....	51
Сурет 5 – сыналатын ерітінді (2) мен пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ ерітіндісінің (1) УК-жұтылу спектрлері.....	52
Сурет 6 – АҚ мен пиридоксин гидрохлориді әдістемесінің сызықтық тәуелділігінің графигі.....	54

КІРІСПЕ

Жұмыстың өзектілігі:

Денсаулық сақтаудың маңызды міндеттерінің бірі – халықты қауіпсіз, тиімді, сапалы және қолжетімді дәрілік заттармен қамтамасыз ету болып табылады.

Осыны негізге ала отырып, медицинаға отандық препараттарды (өсімдік текті) енгізу халықты дәрілік заттармен қамтамасыз етуді, денсаулық сақтау саласындағы түрлі мәселелерді шешуді және еліміздің әл-ауқатын арттыруды дамытады.

Қазіргі қоғамдағы белең алған, мәселелердің бірі- әлеуметтік сипаттағы аурулардың алдын алу, және оларды емдеу. Әлеуметтік сипаттағы аурулар- негізінен әлеуметтік-экономикалық жағдайларға байланысты, қоғамға зиян келтіретін және адамның әлеуметтік қорғалуын талап ететін аурулар. Оларға: адамның иммун тапшылығы вирусынан (АИТВ) туындаған ауру, гепатит В, гепатит С секілді аурулар жатады [1].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша, планетаның әрбір үшінші тұрғыны вирустық гепатиттің тасымалдаушысы, орта есеппен әлемдегі екі миллиардқа жуық адам жапа шегуде. 325 миллионға жуық адам В немесе С вирустық гепатитімен өмір сүреді, жыл сайын 900 мың адам В вирустық гепатитінен қайтыс болады. Бүгінгі күнге дейін АИТВ инфекциясы 40,1 миллион [33,6–48,6 миллион] адамның өмірін қиды [2]. Аталып өткен аурулардың ортақ белгісі-олардың қоздырғышы вирус болып табылатындығы. Вирустар – адамдарда, жануарларда және өсімдіктерде инфекциялық ауруларды тудыратын, жасушалық құрылымы жоқ және тек қана тірі иелік ағзада көбейе алатын, кішкентай (субмикроскопиялық) қоздырғыштар [3].

Заманауи АИТВ инфекциясын, гепатит В және С, коронавирустар және герпетикалық инфекцияны емдеудегі антивирустық терапия жылдан жылға дамып келеді [4]. Соның бірі, вирусқа қарсы препараттар мен дәрілік өсімдік шикізатынан алынатын табиғи белсенді қосылыстар қатысындағы комбинирленген терапия [5]. Дәрілік өсімдік шикізатымен комбинирленген терапия, синтетикалық препараттардың жанама әсерлерін азайта отырып, клиникалық тиімділігін арттырады [6].

Маңызды дәрілік өсімдік препараттардың бірі ретінде - мия тамырының сығындысы болып табылады. Ежелден келе жатқан мия тамырының сығындысы, өзінің вирусқа қарсы, иммунитетті нығайтатын әсерлеріне байланысты, өте кең қолданысқа ие [7]. Бұл көрсететін әсерлері, мия тамырының сығындысы құрамындағы- глицирризин қышқылына (ГҚ) байланысты. ГҚ мен оның туындылар, вирусқа қарсы, иммуномодуляциялық,

кабынуға қарсы, гепатопротекторлық активтілікке ие [8]. Вирусқа қарсы фармакотерапия әдетте комбинирленген тәсілді қажет етеді. Сондықтан ГҚ-ын, аскорбин қышқылы, фолий қышқылы және В-тобының дәрумендері, микроэлементтер және аминқышқылымен комбинирлеу арқылы дәрілік препараттың иммуномодуляциялық, гепатопротекторлық әсері әлдеқайда артады.

«Астана медицина университеті» КеАҚ фармацевтикалық пәндер кафедрасында құрамында табиғи адаптоген, дәрумендер кешені, микроэлементтер, амин қышқылдары бар комбинирленген дәрілік препарат жасалды.

Жұмыстың мақсаты:

Шәрбат түріндегі құрамында табиғи адаптоген - мия тамырының сығындысы, дәрумендер кешені, микроэлементтер, амин қышқылдары бар комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясын жасау және стандарттау.

Жұмыстың міндеттері:

1. Шәрбаттың белсенді ингредиенттерін химиялық және физика-химиялық әдістермен анықтау әдістемесін жасау.
2. Шәрбаттың белсенді ингредиенттерін сандық анықтаудың әдістемесін жасау.
3. Жасалған әдістемелердің валидациясын жүргізу.
4. Шәрбат түріндегі комбинирленген дәрілік заттың сапа спецификациясын жасау және стандарттау.

Зерттеу объектісі:

Зерттеу объектісі шәрбат түріндегі құрамында табиғи адаптоген, дәрумендер кешені, микроэлементтер, амин қышқылдары бар комбинирленген дәрілік препарат.

Зерттеу әдістері:

Жұмыста талдаудың заманауи аспаптық әдістері, ультракүлгін спектрофотометрия, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) қолданылады.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет шәрбат түріндегі құрамында табиғи адаптоген, дәрумендер кешені, микроэлементтер, амин қышқылдары бар комбинирленген дәрілік препараттың белсенді ингредиенттерін идентификациялау және сандық анықтау әдістемесі, сапа спецификациясы жасалды.

Практикалық маңыздылығы:

Жасалған сапа спецификациясы мен талдау әдістемелері шәрбат түріндегі құрамында табиғи адаптоген, дәрумендер кешені, микроэлементтер, аминқышқылдары бар комбинирленген дәрілік препаратқа арналған техникалық-нормативтік құжаттың (УТНҚ) жобасына енгізу үшін ұсынылатын

болады. Әзірленген талдау әдістемелері «Фармацевтикалық химия» пәні бойынша оқу процесіне әдістемелік ұсынымдарға енгізілетін болады.

Зерттеу базасы:

«Астана медицина университеті» КеАҚ фармацевтикалық пәндер кафедрасы.

Қорғауға шығарылатын ережелер:

- Шәрбаттың 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 анықтау әдістемесі.

- КДП-ның сапа спецификациясы.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертацияның толық көлемі 81 бетті, сондай-ақ 20 кесте мен 6 суретті құрайды. Әдебиет көздерінің тізімінде 96 дерек көзі 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 шығарылатын негізгі ережелер баяндалды.

1-тарау әдебиетке шолу жасауға арналған.

2-тарауда зерттеу объектілері мен әдістерінің сипаттамасы келтірілген. Шәрбаттағы белсенді ингредиенттерді химиялық және физико-химиялық талдау әдістері келтірілген.

3-тарауда тәжірибелік бөлімде шәрбат түріндегі КДП-ның химиялық және физико-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 жарияланды:

- «Биология, Медицина Және Фармацияның Даму Болашағы» атты жас ғалымдар мен студенттердің ІХ халықаралық ғылыми конференциясының

аясында 8-9 желтоқсан «Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы» ХАБАРШЫСЫ №4(98), 2022, том V, 102-103 бет;

- Абуали ибни Сино атындағы ГОУ ТГМУ ұйымдастырған «Наука и инновация в медицине - 2023» атты, жас ғалымдар мен студенттердің XVIII ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Тәжікстан Республикасы, Абуали ибни Сино атындағы Тәжік мемлекеттік медициналық университеті);

- ҚР Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, фарм.ғ.д., фармацевтикалық пәндер кафедрасының профессоры Арыстанова Танагуль Акимбаевнаның 70 жылдық мерейтойына арналған «Заманауи фармация: білім берудегі жаңа тәсілдер және өзекті зерттеулер» атты III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Астана қ. Астана Медициналық Университеті);

- Абуали ибни Сино атындағы ГОУ ТГМУ ұйымдастырған «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня - 2024» атты жас ғалымдар мен студенттер арасындағы XIX ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Тәжікстан Республикасы, Абуали ибни Сино атындағы Тәжік мемлекеттік медициналық университеті);

1. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.1 Әлеуметтік-маңызы бар аурулардың терапиясында табиғи шығу тегі бар вирусқа қарсы комбинирленген препараттың қолданылуы

Қазіргі медицинаның өзекті мәселелерінің бірі-адам популяциясында кең таралған инфекцияның жасырын, жедел, созылмалы және баяу түрлерін тудыратын иесінің денесінің барлық дерлік мүшелері мен жүйелеріне әсер ету мүмкіндігі бар, вирустық инфекциялардан (ВИ) болатын жоғары сырқаттанушылық пен өлім-жітім. Бұл фактілер ВИ-ны дененің жалпы жүйелік ауруы ретінде қарастыруға мүмкіндік береді [9].

«Вирус» сөзінің өзі «у» дегенді білдіреді. Оны алғаш рет Л.Пастер «жұқпалы материалға» сипаттама жасау үшін ұсынған. Біздің дәуірімізге дейінгі 12 ғасырдағы ежелгі грек папирустарында ВИ (табиғи шешек) туралы алғашқы ескертулер табылған. Ғылыми вирусология дәуірінің басталуы 1892 жылы Санкт-Петербургтен келген 28 жастағы орыс ғалымы Д. И. Ивановский темекі ауруы (темекі мозаикасы) белгілі бір агент арқылы бактериялық сүзгілерден оңай өтетіндігін дәлелдегеннен басталды [10].

Клиникалық тәжірибеде вакциналар мен антибиотиктерді қолдану бактериялық инфекциялардың санын едәуір азайтуға мүмкіндік берді. Алайда, вирустық инфекциялардың абсолютті саны өсуде және көптеген ВИ: тұмау және басқа ЖРВИ, герпесвирустық инфекциялар, гепатиттер, АИТВ-инфекциясы және т.б. әлі де нашар бақыланады [11].

Қазіргі уақытта жедел респираторлық вирустық инфекциялар (ЖРВИ) үлесіне, оның ішінде тұмау, барлық жұқпалы аурулардың 90-95% құрайды аурулар. Қазақстанда тыныс алу жүйесі ауруларының жалпы құрылымындағы ЖРВИ-дің үлес салмағы 80-90% құрайды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметі бойынша, әлемде жыл сайын ЖРВИ-дің 1 млрд-қа жуық жағдайлары тіркелсе [12], ал Қазақстанда жыл сайын 4 миллионнан астам жағдай тіркеледі екен. Сонымен қатар, тұмаудың 3 мыңнан астам жағдайы зертханалық расталады [13].

Вирустар өте жұқпалы болғандықтан, олар жиі эпидемияны тудыруы мүмкін, жыл сайын халықтың 5-20%-на зақым келтіреді [14]. Сонымен қатар, соңғы жылдары ЖРВИ-дің себебі көбінесе энтеровирустар (ЕСНО, Коксаки), реовирустар, Эпштейн-Барр вирусы болды, олар өздері тыныс алу жолдарының зақымдануын тудыруы немесе ең көп таралған вирустарда қосымша қоздырғыштар ретінде әрекет етуі мүмкін [15].

Бүгінгі таңда әр түрлі этиологиядағы ЖРВИ-ны емдеу үшін кешенді тәсіл қолданылады, атап айтқанда, әдетте, этиотропты әсер ететін химиялық препараттар (вирусқа қарсы препараттар), интерферондар және олардың индукторлары, сондай-ақ патогенетикалық және симптоматикалық терапия құралдары тағайындалады [16]. Бірақ, өкінішке орай, респираторлық вирустар жиі мутацияға ұшырайды, сондықтан вирусқа қарсы терапия әрқашан негізделген және тиімді бола бермейді [17].

Вирусқа қарсы химиотерапияның негізгі кемшіліктеріне олардың әсерінің тар спектрі және терапияның тиімділігін жоққа шығаратын төзімді вирустық штамдардың пайда болуы жатады [18]. Төзімділіктің себебі мутация препараттың әсер ету мақсаты болып табылатын вирустық ақуызда болатындығына байланысты. Сондықтан вирусқа қарсы этиотропты препараттарды бірнеше рет қолданғанда вирустардың тұқым қуалайтын қасиеттерінің өзгеруіне байланысты дәріге төзімділік пайда болады [19].

Синтетикалық шығу тегі бар дәрілік заттардың кең таралуына қарамастан, фармакологиялық әсерінің кең спектріне және жанама әсерлердің даму қаупінің төмендігіне байланысты дәрілік өсімдік шикізатына негізделген препараттарға айтарлықтай жоғары сұранысты байқауға болады [20]. Вирустық ауруларды емдеу кезінде табиғи дәрі-дәрмектер, иммундық жүйенің функцияларын қалпына келтіретін және дененің иммундық қорғанысын арттыратын иммуномодулятор ретінде қолданылады. Қазақстандық иммуномодуляциялық нарықта өсімдік тектес препараттардың үлесі 18,5%-ды құрайды [21].

Сонымен қатар, ЖРВИ-дан туындаған аурулар көбінесе асқынулардың дамуымен ауыр болатындығын атап өткен жөн. Мұндай анамнез бұрын «жоғалып кеткен» жұқпалы аурулардың оралуына және этиотропты препараттарға төзімді жоғары токсигенді штамдардың тұрақты өзгеруіне және қалыптасуына бейім жаңа вирустардың пайда болуына байланысты [22]. Популяцияда оларға иммунологиялық есте сақтаудың болмауы, сондай-ақ қолданыстағы этиотропты препараттарға төзімділіктің қалыптасуы ЖРВИ-нің тез таралуына және ауыр ағымына ықпал етеді. Сондықтан инфекциялық процестің даму механизмдерін үнемі зерттеп, вирустардың мутациясына тәуелсіз ағзаның иммундық қорғанысын арттыру жолдарын әзірлеу қажет [23].

Ғылымға белгілі осындай белсенді заттардың бірі-адам ағзасында вирусқа қарсы қорғаныстың жасушалық және иммундық механизмдерін қоздыратын глицирризин қышқылы [24]. Глицирризин қышқылы белсенділіктің бірнеше түрін біріктіреді, олардың әрқайсысы вирустық әсердің, қабыну процестерінің қарқындылығының төмендеуіне, ауыр вирустық инфекцияда тін құрылымының қалыпқа келуіне әкеледі [25].

Глицирризин қышқылы, вирусқа қарсы, қабынуға қарсы және иммуномодуляциялық әсері бар өсімдіктің бірі - жалаңаш мия тамырының (*Glycyrrhiza glabra*) негізгі фармакологиялық компоненті [26]. Бұл глициррет қышқылының тритерпен туындысы агликанынан және дисахарид фрагментінен тұратын қосылыс. Құрамында глицирризин қышқылы бар препараттардың негізгі фармакологиялық әсері – жоғарыда айтып өткендей вирусқа қарсы қабілеттілігі [27].

1.2 Адаптогендер

Адаптогендер-бұл адамның негізгі мүшелерінің жұмысына әсер ететін жалпы сергітетін қасиеттері бар өсімдік тектес дәрілік заттар. Адаптогендер

денені нығайтады және стресстік жағдайларда, жағымсыз өмір сүру жағдайларында, ауыр физикалық белсенділікпен және шамадан тыс шаршаумен тез қалпына келтіруге ықпал етеді [28].

Шығу тегі бойынша адаптогендер екі топқа бөлінеді: табиғи және синтетикалық. Синтетикалық адаптогендерге дибазол, дибунол, калий фезоналы және т.б. сияқты препараттар жатады. Табиғи адаптогендерге табиғи шикізаттан алынған препараттар (жануарлар, микроорганизмдер, жер үсті және су өсімдіктері) жатады [29].

Адаптогендер көмірсуларға тәуелді органдардың (ми, жүрек) қызметін ұзарту үшін бауыр гликогенін үнемдеуге, физикалық белсенділік пен стрессте энергия көзі ретінде эфирленбеген май қышқылдарын жұмылдыруға ықпал етеді [30]. Адаптогендердің психомоторлы стимуляторлардан маңызды айырмашылығы - олардың ұзақ мерзімді, курстық қабылдаудағы тиімділігін арттыру және әлдендіретін әсерінің көріну кезеңінен кейін, сарқылу сатысының болмауы. Сонымен қатар, адаптогендер тәуелділікті тудырмайды [31].

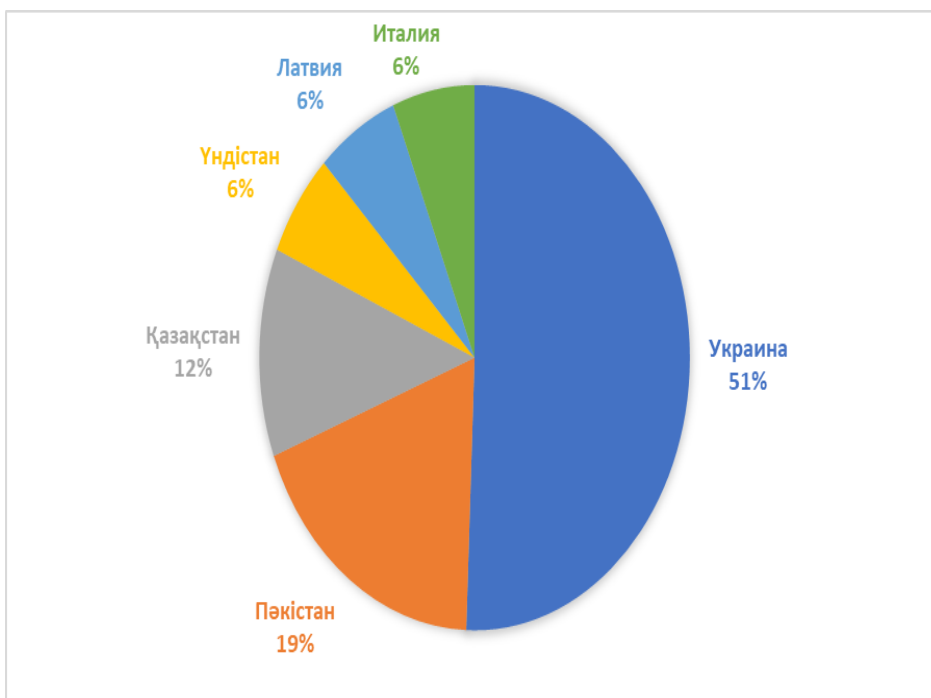
Адаптогендердің әсер ету механизмі эффекторлық атқарушы органдардың нейрогуморальды реттелуі және жасушалық деңгейдегі әрекет арқылы жүзеге асырылады. Адаптогендер жасушадан тыс жүйелерге де (ОЖЖ және эндокриндік жүйе), жасушалық рецепторларға да әсер етеді, сонымен бірге олардың гормондар мен нейромедиаторларға сезімталдығын өзгертеді [32]. Липидтермен және жасуша мембранасының ақуыздарымен әрекеттесу арқылы адаптогендер оның селективті өткізгіштігін және мембраналық ферменттердің белсенділігін өзгертеді. Жасушаның ішіне енгеннен кейін адаптогендер ксенобиотиктердің метаболизм жүйесін белсендіре алады, осылайша эндогендік антиоксиданттық жүйені белсендіреді [33].

Әр түрлі жасушалық жүйелерде әрекет ете отырып, адаптогендер жасуша метаболизмінің бейімделу қайта құрылуын тудырады, ол субстраттарды үнемді жұмсай бастайды. Бұл жағдайда дене қалыпты жұмыс істей бастайды, сонымен бірге аз энергия жұмсайды. Айта кету керек, адаптогендік әсер көптеген антиоксиданттарға тән, өйткені стресстік жағдайлардың даму механизмінің негізгі буыны липидтердің еркін радикалды тотығуы болып табылады [34].

Кесте 1 – Табиғи адаптогендердің көзі болып табылатын негізгі өсімдіктер

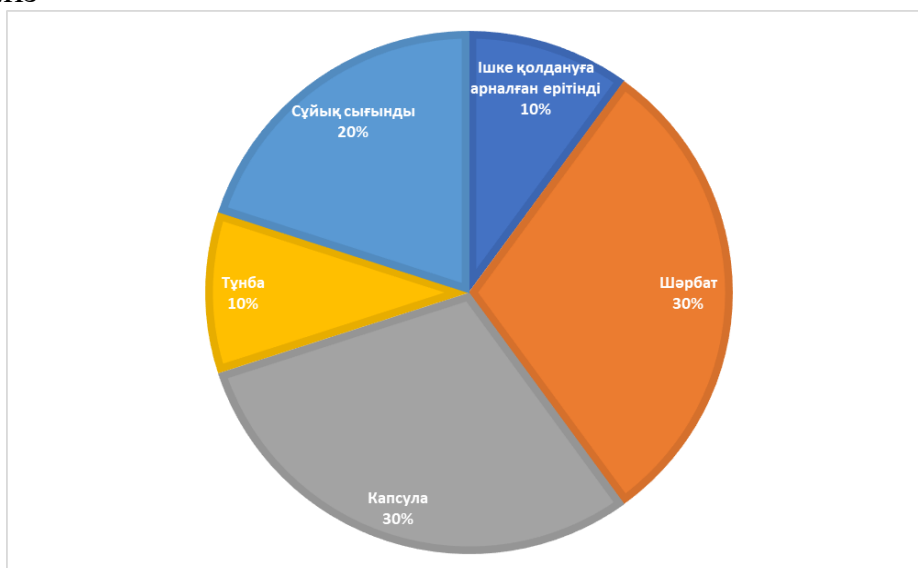
Өсімдік	Адаптоген бар өсімдік бөлігі
Манчжурлық Аралия (<i>Aralia mandshuricae</i>)	Тамыры
Кәдімгі женьшен (<i>Panax ginseng</i>)	Тамыры
Ағаш тәрізді алоэ (<i>Aloe arborescens</i>)	Жапырақтары
Тікенді элеутерококк (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)	Тамыры мен тамырсабықтары
Қызғылт семізот (<i>Rhodiolarosea</i>)	Тамыры мен тамырсабақтары
Жалаңаш мия (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Тамыры

Дәрілік заттар тізіліміне сәйкес қазіргі Қазақстандық фармацевтикалық нарықта адаптогендер 23 сауда атауымен ұсынылған, оның ішінде 1–суретте көрсетілгендей 20%-ға жуығы отандық дәрі-дәрмектер [35].



Сурет 1 – Дәрілік заттардың Мемлекеттік Реестріне сәйкес «Жалпы әлдендіретін» фармакологиялық топқа жататын дәрілік препараттарды өндіруші мемлекеттер үлесі

2– суретте көрсетілген адаптогендік қасиетке ие дәрілік препараттардың дәрілік формасы бойынша, шәрбаттар мен капсулалар бірқатар сұранысқа ие екенін көреміз



Сурет 2 – Дәрілік заттардың Мемлекеттік Реестріне сәйкес «Жалпы әлдендіретін» фармакологиялық топқа жататын дәрілік препараттардың дәрілік формасы бойынша үлесі

Адаптогендік қасиетке ие компоненті бар, бірден-бір маңызды өсімдік шикізаты – мия тамыры. Мия тамыры әлемнің көптеген елдерінің ресми медицинасында қолдануға рұқсат етілген [36].

Мия тамырының дәрілік препараттары қабынуға қарсы, анальгетикалық және антипиретикалық қасиеттерге ие, аллергияға қарсы (антигистаминдік) әсер етеді, жоғарғы тыныс жолдары мен өкпе ауруларында қақырық түсіретін, жұмсартатын және қабынуға қарсы агент ретінде қолданылады, бүйрек үсті безінің гиподисфункциясында, асқазан жарасын емдеуде және т. б. қолданылады. Мия тамырының негізгі компоненті-глицирризин қышқыл (глицирризин) және оның туындылары: адаптогендік, гипополидемиялық және антиатеросклеротикалық қасиеттері, жоғары антиоксиданттық белсенділігі, антитоксикалық, гепатопротекторлық қасиеттері белгілі [37].

ГҚ туындыларын әртүрлі фармакологиялық топтардың препараттарымен комбинирлеу негізінде дәрілік препараттарды жасау маңызды бағыт болып табылады. Табиғи және синтетикалық дәрі-дәрмектердің оңтайлы комбинирленуі фармакологиялық әсердің көп бағытты болуын және синтетикалық дәрі-дәрмектердің жағымсыз реакцияларының төмендеуін қамтамасыз етеді.

Глицирризин қышқылы бірқатар комбинирленген препараттардың құрамына кіреді. Оларға: «Эпиген», «Виусид», «Герпиген», «Фосфоглив» сияқты препараттар жатады [38].

«Эпиген» препараты 125 мл спрей және 0,1 % жақпамай түрінде шығарылады. Препарат герпес вирусы (HSV-1. HSV-2. VZV) тудыратын жыныс, ерін және теміреткі инфекциялардың әртүрлі түрлерін сыртқы және жергілікті емдеуге арналған. Препараттың негізгі белсенді ингредиенті Эпигеннің құрамында физика-химиялық әдістермен белсендірілген ГҚ болып табылады [39].

«Виусид» препараты («Catalysis S.L.», Испания) жаңа түпнұсқа технологияның көмегімен жасалған және қауіпсіз табиғи заттардан, аминқышқылдары мен дәрумендерден тұратын белсендірілген ортомолекулалық кешен болып табылады. Виусид айқын иммуномодуляциялық, қабынуға қарсы, антиоксидантты және аллергияға қарсы әсерге ие және бірқатар вирустық және бактериялық инфекцияларды емдеуде, әсіресе ағзаның әлсіреуі мен иммунитеттің төмендеуінде сәтті қолданылады [40].

«Фосфоглив» препараты мембрананы тұрақтандыратын, гепатопротекторлық және вирусқа қарсы әсерге ие. Құрамында өсімдік тектес компоненттер бар: соя фосфатидилхолин және глицирризин қышқылының тұзы. Тиімділігі мен биожетімділігі жағынан «Эссенциале – Н» терапевтік аналогынан едәуір асып түседі [41].

«Герпиген» құрамында глицирризин, аскорбин, алма қышқылы және микроэлементтер бар, жыныс ағзаларының жергілікті терапиясында қолданылады [38].

SNMC препараты, құрамында 0,2% глицирризин, 0,1% цистеин, 2% глицин бар физиологиялық ерітінді ретінде вирусты гепатит В және С, бауыр циррозын емдеу үшін тамырға енгізу арқылы қолданады. SNMC препаратын интерферонмен және глицирризинді интерферонмен комбинирлеу С вирустық гепатитінің [42] интерферонға төзімді түрлерін емдеу үшін және С гепатиті мен АИТВ вирустарымен бір мезгілде жұқтыру кезінде қолданылады [43].

«Глэсол» комбинирленген фитопрепарат құрамында мия тамырының құрғақ сығындысы, глауцин гидрохлориді және эстифан бар гранулалар болып табылады [44].

Қазақстанда Отандық мия тамырының қою (8-9% глицирризин қышқылы бар), құрғақ (12-14% глицирризин қышқылы бар) сығындысы және шәрбаты жасалынады [45-35].

Қазақстан аумағында шартты атауы биосластилин болып табылатын, құрамында 80% глицирризин қышқылы бар гепатопротекторлық, иммуномодуляциялық, антиоксидантты әсері бар құрғақ сығынды тіркелген (тір. куә. РК-ЛС-3-№004554).

Сонымен қатар, Отандық жасалған қабынуға қарсы «Гликардин» таблеткалары [46], жоғары вирусқа қарсы әсері бар және ревматизмге қарсы белсенділігі бар, құрамында әсер етуші заттары глидеринин (18-дегидроглициррет қышқылы 18-ДГЛК), аскорбин қышқылы, ацетилсалицил қышқылы бар «Глиаспин» дәрілік препараттары бар [47].

Төмен уыттылығы бар А және В типті тұмау вирустарына қарсы вирусқа қарсы белсенділігі бар ремантадин және ГҚ кешені [48], А және В типті тұмау вирустарын тасымалдауда ремантадин және 18-дегидроглициррет қышқылының вирусқа қарсы кешені [49], құрамында үш белсенді зат ремантадин, глицирризин қышқылы және антиоксидант-А және В тұмауы вирусына қарсы вирусқа қарсы белсенділігі бар аскорбин қышқылы бар «Биорем» капсулалары түріндегі [50] фармацевтикалық композиция, шартты түрде «Лакримант» деп аталатын жақпамай түріндегі – 18-дегидроглициррет қышқылы мен ремантадиннің күрделі қосылысы болып табылатын дәрілік препараттар бар [51].

Балаларға арналған шәрбат түріндегі «Вирустат» және ересектерге арналған капсула түріндегі «Вирустат Е», құрамында бірнеше белсенді ингредиенттер – вирусқа қарсы компонент мия тамырының құрған сығындысы, цинк сульфаты микроэлементі, глицин аминқышқылы, дәрумендері: С, В₆, В₁₂, фолий қышқылы, кальций пантотенаты бар, вирусқа қарсы, иммуномодуляциялық, антиоксиданттық белсенділікке ие дәрілік препараттар жасалды. Шәрбаттан капсулалардың айырмашылығы құрамында қосымша Е дәрумені болуында. Препараттарды АИТВ, коронавирус және басқа да вирустық инфекциялардағы иммундық жеткіліксіздікті емдеу үшін сәтті қолдануға болады [52].

1.3 Табиғи адаптоген негізінде жасалған комбинирленген препараттың құрамын негіздеу

Отандық жоғарғы оқу орнының, фармацевтикалық пәндер кафедрасында шартты атауы «Вирустат» болып табылатын шәрбат түріндегі, комбинирленген дәрілік препараттың құрамы жасалған болатын. Комбинирленген дәрілік препараттың құрамында, шығу тегі табиғи болып табылатын адаптоген – глицирризин қышқылымен қатар, бірнеше белсенді компоненттер: микроэлемент цинк сульфаты, глицин аминқышқылы, витаминдер: С (аскорбин қышқылы), В₆, В₁₂, фолий қышқылы, кальций пантотенаты бар [52].

Глицирризин қышқылы (ГҚ), Орталық Азия, Кавказ аймағында кең таралған мия тамырының сығындысынан алынған, стероидты сапониндерге жатады. Ол иммуномодуляциялық қасиеттерге, яғни: фагоцитоз және табиғи киллерлердің белсенділігінің жоғарылауы, антиоксидантты және аллергияға қарсы әсерге ие. Бірақ ГҚ-ның молекуласында бүйрек үсті безінің гормонына (кортизон) ұқсас фрагмент болғандықтан, бұл қосылыстың ықтимал жағымсыз реакцияларына назар аударуды қажет етеді, әсіресе бүйрек үсті безінің табиғи стероидтарының метаболизмін төмендететіндіктен [53].

ГҚ-ын көп қабылдау гиперминералокортикоидизмді, келесідей тиісті белгілермен тудыруы мүмкін: натрийдің сақталуы және калийдің жоғалуы, ісіну, қан қысымының жоғарылауы. Жүргізілген зерттеулер ең сезімтал адамдарда күнделікті 100 мг глицирризин қышқылын тұрақты тұтыну жағымсыз салдарға әкелу үшін жеткілікті екенін көрсетті. Күніне 400 мг глицирризин қышқылын тұтынатын адамдардың көпшілігі жағымсыз дәрілік реакцияларды байқады. 10 мг дозада күнделікті ГҚ қабылдау дені сау ересектердің көпшілігі үшін қауіпсіз, яғни 1-10 мг ГҚ тәуліктік дозасы қауіпсіз деп бағаланады [54].

Глицирризин қышқылы қабыну реакцияларын әлсіретіп, туа біткен иммундық реакцияны модуляциялай алады; сонымен қатар глицирризин қышқылы аутоиммунды және қабыну аурулары кезінде тіндердің комплементке тәуелді зақымдануын басатын күшті агент болып табылады. Глицирризин қышқылы химокиндерді тежеу арқылы жүйелі қабыну реакциясы синдромын тежей алады; сонымен қатар ауыр науқастарда оппортунистік инфекциялардың дамуымен байланысты қабыну реакцияларын тежей алады [55].

Глицирризин қышқылының вирусқа қарсы белсенділігін зерттеу арқылы оның вирустардың жасушаға енуін блоктау (мембраналардың рецепторлық аймақтарын оның көмірсу компоненттерімен блоктау арқылы), вирустың гликопротеин қабығымен глицирризин қышқылы полисахаридінің кешенді түзілуі арқылы вирустың инактивациясын тудыру қабілеті анықталды [56].

Глицирризин қышқылының вирусқа қарсы әсер ету механизмдері негізінен вирустың репликациясын басуды және иммунитетті реттеуді қамтиды. Глицирризин қышқылы С протеинкиназалары, казеин киназалары II және транскрипция факторлары (мысалы, ақуыз активаторы 1) сияқты жасушалық

сигнал беру жолдарына әсер етеді. Сонымен қатар, глицирризин қышқылы бірнеше типтегі вирустардың репликациясын тежейді (мысалы, жапондық энцефалит вирусы 4, Flaviviridae тұқымдасының мүшесі); басқа вирустардың дамуы глицирризин қышқылымен де тежелуі мүмкін [57]. Глицирризин қышқылының күшті қабынуға қарсы потенциалы оның гепатиттің әртүрлі түрлерін, соның ішінде вирустық гепатиттерді емдеудегі тиімділігіне ықпал етеді [58]. С вирустық гепатитімен ауыратын науқастарды емдеуде глицирризин қышқылы дозаға байланысты вирустық бөлшектердің толық өсуін тежей алады және сәйкесінше интерферон терапиясымен синергиялық әсерді қамтамасыз етеді [59].

Биохимиялық және физиологиялық процестерді қамтамасыз ету үшін адам ағзасына *дәрумендер* қажет. Бұл биохимиялық процестерді реттеуге қатысатын органикалық қосылыстар. Оларға деген қажеттілік аз болғанымен, Бұл қажеттілік міндетті болып табылады, өйткені витаминдер денеде мүлдем немесе жеткілікті мөлшерде түзілмейді. Денедегі витаминдердің жетіспеушілігі метаболизмнің бұзылуына және оның барлық функцияларының істен шығуына әкеледі. Ағзадағы витамин тапшылығының негізгі себептері олардың тағамдағы жеткіліксіз мөлшері және оларға деген қажеттіліктің артуы болып табылады [60].

Дені сау адамдардың дәрумендерге деген күнделікті қажеттілігі физикалық және психикалық жұмыстың қарқындылығына, жүйке-психикалық күйзеліске, климаттық және басқа да сыртқы жағдайларға байланысты. Бұл факторлар өзгерген кезде дәрумендерге деген қажеттілік 2-3 есе артуы мүмкін. Әр түрлі дәрумендердің әсері әр түрлі болғандықтан, оларды қабылдау бірнеше түрлі биохимиялық процестерге бірден әсер ету үшін кешендер түрінде тағайындалады [61].

С дәрумені (аскорбин қышқылы) - дәнекер және сүйек тінінің қалыпты жұмыс істеуі үшін қажет адам рационндағы негізгі заттардың бірі [62]. Денедегі антиоксидант рөлін атқарады, бос радикалдарды инактивациялайды, жасуша мембраналарын асқын тотығудың зиянды әсерінен қорғайды. Темірдің сіңуіне ықпал етеді, гемоглобиннің түзілуіне және эритроциттердің жетілуіне әсер етеді, коллаген түзілуі үшін қажет, ішкі секреция бездерінің белсенділігін белсендіреді, гуморальдық және жасушалық иммунитетті, интерферон синтезін және антиденелер өндірісін ынталандырады, қабынуға қарсы және аллергияға қарсы әсер етеді [63].

Фолий қышқылы бұл суда еритін В₉ дәрумені, қан түзу органдарының функцияларын реттейді, В₆ және В₁₂ дәрумендерімен бірге атеросклероз мен остеопороздың дамуына жол бермейді. Оның жетіспеушілігімен жасушалардың қалыпты бөліну процесі бұзылады [64].

В₆ дәрумені (пиридоксин) - ақуыз алмасуының өмірлік реакцияларын катализдейтін 100-ге жуық ферменттердің жұмысында маңызды рөл атқарады, серотонин, допамин және норадреналин синтезіне қатысады. Бұл гормоналды тепе-теңдікті, иммунитетті сақтау үшін маңызды [65].

B₁₂ дәрумені (цианокобаламин) - бұл жануарлар мен өсімдіктердің денесінде синтезделмейтін ерекше қосылыс, оны тек микроорганизмдер көбейте алады. Витаминнің көзі-ішек микрофлорасы, сонымен қатар жануарлардан алынатын өнімдер (ашытқы, сүт, ет, бауыр, бүйрек, балық және жұмыртқаның сарысы). Денедегі Цианокобаламин майлар мен ақуыздардан энергия түзудің, гемоглобин синтезінің, ДНҚ-ның маңызды метаболикалық түрленуі үшін қажетті метилкобаламин мен аденозилкобаламин коферменттеріне оңай айналады [66].

B₅ дәрумені (D-кальций пантотенаты) - метаболизм процестерінде, май қышқылдарының, холестериннің, стероидты гормондардың, нейротрансмиттерлердің, гемоглобиннің биосинтезінде шешуші рөл атқаратын А коэнзими түріндегі барлық тірі организмдерді пайдаланады [67].

Микроэлементтер дене тіндерінің құрылысына және организмдегі биохимиялық процестерге қатысады. Минералдар мен дәрумендердің комбинациясы, әдетте, олардың ағзаға жиынтық әсерінде қарастырылады. Атап айтқанда, бұл антиоксиданттық белсенділікке, иммундық белсенділікке қатысты. Иммундық жүйеге синергетикалық әсер С, Е дәрумендері мен мырышпен қамтамасыз етіледі. Мырыш - ағзаның өсуі мен дамуында, иммундық жауапта, жүйке жүйесінің жұмысында маңызды рөл атқарады. Мырыш құрылымдық элемент ретінде 200-ден астам түрлі ферменттерде кездеседі. Мырыш жасушалық деңгейде реттеуші, каталитикалық және құрылымдық функцияларды орындайды. Ол ақуыздар мен ДНҚ өндіруге, бұлшықеттердің өсуіне және қалпына келуіне қажет, дәм мен иістің дұрыс сезімі үшін маңызды, жараларды емдеуге көмектеседі, иммундық жүйеге бактериялар мен вирустармен күресуге көмектеседі, ас қорытуды жақсартады, гормондардың өндірісін реттейді [68].

Глицин ақуыздан алынатын негізгі өнімдердің бөлігі болып табылады және әдетте адам ағзасына тамақ арқылы жеткілікті мөлшерде енеді. Аминқышқылы бола отырып, ол жасушаларды оттегімен қамтамасыз етуге, гормондар өндіруге, дәнекер тіннің тұтастығын сақтауға қатысады. Сонымен қатар, глицин-орталық жүйке жүйесінің медиаторы, ол зейін мен есте сақтау қабілетіне, ұйқыны қалыпқа келтіруге және психоэмоционалды шиеленісті жеңілдетуге әсер етеді. Глициннің жетіспеушілігімен интеллектуалды қабілеттер төмендейді, энергия деңгейі төмендейді және иммундық жүйенің жұмысы нашарлайды [69].

Осылайша, дәрілік препарат құрамына кіретін белсенді компоненттердің қасиеттеріне сүйене отырып, антиоксиданттық әсерге ие, интоксикация және иммунитет әлсіреген кезінде органдар мен мүшелер жүйесінің функцияларын қалыпқа келтіреді, ағзаның спецификалық емес төзімділігін арттырады, бауыр қызметі мен қан құрамын қалыпқа келтіреді. Арнайы көп компонентті құрам вирустық және бактериялық инфекциялардың (тұмау, пневмония, ЖРВИ, коронавирус және т.б.) алдын алу және кешенді терапия кезінде гепатопротекторлық, иммуномодуляциялық және антивирустық айқын әсерге кепілдік береді [52].

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].

2-кестеде көрсетілген фармакопоялар жалаңаш мия мен Оралдық мия тамырын қолдануға рұқсат береді. Жалаңаш мия мен Оралдық мия тамырынан басқа, Қазақстан [75], ЕО [73] және Қытайдың фармакопоясында [74] ісінген мия тамырына рұқсат етіледі. Төменде келтірілген алты фармакопояның бесеуі ГҚ-ын анықтауда (ЖЭСХ) әдісін қолданады.

Кесте 2 – 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 шикізатта	6,0 толық кептірілген шикізатта	4,0 кептірілген шикізатта	2,0 құрғақ затқа қайта есептегенде	2,5 құрғақ затқа қайта есептегенде	2,5 құрғақ затқа қайта есептегенде
Шикізатта 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 фармакопояларда ГҚ-ның ЖЭСХ көмегімен стандартталған мөлшері 2,0% (Қытай)-дан бастап – 2,5% (АҚШ, Жапония) - 4,0% (ЕО, Қазақстан) – 6%(Ресей) аралығын қамтиды.

Еуропалық Одақтың, АҚШ-тың [76], Қытайдың және Жапонияның [77] фармакопояларында көрсетілген хроматография әдістерінің негізгі шарттары ГҚ анықталатын толқын ұзындығы 254нм – ҚР, ЕО, АҚШ, Жапония; 250нм - Қытай; 258 нм- РФ СФӘ әдісімен.

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

Мия тамырына қатысты қолданыстағы нормативтік құжаттаманың заманауи талаптарға сәйкестігін бағалау үшін «Мия тамыры» Отандық монографиясын мия тамырының сапасын реттейтін қол жетімді шетелдік нормативтік құжаттамамен салыстыру жүргізілді. Салыстырмалы талдау көрсеткендей, мия тамыры әлемдегі барлық жетекші фармакопояларға кіреді. Мия тамыры шикізатын стандарттаудың фармакопоялық әдістері кейбір елдерде әртүрлі және мия тамырының жекелеген препараттарына нормативтік құжаттама жоқ. ҚР МФ «мия тамыры» монографиясы сынақтардың толықтығы мен сапасы бойынша заманауи талаптарға жауап береді.

Құрамында глицирризин қышқылы бар комбинирленген дәрілік препараттарды стандарттау кезінде де жоғарыда айтып кеткен әдістемелердің кешені қолданылады.

Саше-пакеттердің құрамындағы ГҚ мен аскорбин қышқылын идентификациялау мен тектес қоспаларын «Сорбфил» УК 254 пластинкаларында анықтаудың ЖҚХ әдістемелері жасалды. ГҚ-ның түпнұсқалығын анықтау үшін бейтарап және сілтілі оптималды элюирлеуші жүйелер таңдалды: н-бутанол-этанол-аммиак (25:5:20) және хлороформ-метанол-су (30:17:3). Жасалған әдістемедегі детектирлеуші құрал ретінде УК-сәуле таңдалды, ГҚ-ның сезімталдығы 1 мкг құрады [78].

Егоровтың жұмысында мия тамыры мен «мияның сұйық сығындысы» праепаратының негізгі БАЗ-тар – ГҚ мен ликуразидті анықтауға мүмкіндік беретін құрамындағы сапониндер мен флавоноидтардың, хроматографиялық бөліну шарттары зерттелді. Зерттеу үшін «Сорбфил ПТСХ-АФ-А- УФ» пластинкалары қолданылған (еріткіштер жүйесі хлороформ – метанол – су, 26:14:3). Ликуразид хроматограммада R_f шамасы шамамен 0,5 болатын басым сары немесе қызғылт-сары дақ ретінде, ал ГҚ – R_f шамасы шамамен 0,3 (СУЕ глицирам деңгейінде) болатын күлгін флуоресцентті дақ (254 нм) ретінде табылды [79].

ГҚ-ын анықтаудың спектрофотометриялық әдісі «Биосанто» капсулаларында және «Мия және С дәрумені» саше-пакеттерінде қолданылған. Капсулада және саше-пакеттерде ГҚ-ның өзіндік сәуле жұтылуымен анықтауға

сантонин (240 нм) мен АҚ (247 нм) кедергі жасайды. Сондықтан препараттың белсенді компоненттерін олардың физикалық қасиеттеріне байланысты бір-бірінен алдын-ала бөлу қажет. Ол үшін препаратты хлороформда ерітеді, ал ГҚ ерімейтіндігіне байланысты тұнбада қалады, ал сантонин мен АҚ сүзгіге ауысады [80].

ГҚ-ын ЖЭСХ талдау көмегімен сандық анықтаудың тәсілі белгілі. Хроматографиялық бөлу изократиялық режимде ацетонитрилді және судағы сірке қышқылының 1% ерітіндісін 4:6 қатынасында жылжымалы фаза ретінде қолдана отырып жүргізілді. Детектирлеу 256 нм толқын ұзындығында жүргізілді. Мия тамырындағы ГҚ (глицирамға қайта есептегенде) мөлшері 3,24% – дан 4,49% - ға дейін, шәрбаттарда кемінде 0,03%, «№ 2 Фитопектолда» (№2 кеуде жинағы) - 0,3%, «№ 4 кеуде жинағында» - 0,6% болды% [81].

1.5 Субстанциялар мен комбинирленген препараттардағы дәрумендерді (С, В₅, В₆, В₉, В₁₂), аминқышқылдары мен микроэлементтерді талдау және стандарттау

Соңғы жылдары дәрумендердің, микроэлементтердің және аминқышқылдарының адам денсаулығындағы маңызды рөліне көп көңіл бөлінді. Витаминдер мен микроэлементтердің жетіспеушілігі қаупі бар адамдар үшін витаминдер мен минералды қоспалар тиімді емдеу ретінде қарастырылады (мысалы, мультивитаминді таблеткаларды қабылдау). Алайда, мұндай қоспалардың артық дозалануы улы болуы мүмкін [82].

Сондықтан дәрумендерді, минералдарды, аминқышқылдарын ақылға қонымды пайдалану үшін әр түрлі дәрі-дәрмектердегі аминқышқылдарын, дәрумендер мен минералдарды бөлу мен анықтаудың жылдам, дәл, сенімді және тиімді әдістерін жасау қажет.

Витаминдер мен минералдардың, сондай-ақ аминқышқылдарының сапасын әлемнің жетекші фармакопоялары қадағалайды. Қазіргі заманғы фармакопоялық талдау тұрғысынан біз үшін келесі көздер үлкен қызығушылық тудырды: Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы (ҚР МФ) [83], Ресей Федерациясының Мемлекеттік фармакопоясы (РФ МФ) [84], Британдық фармакопоя (БФ) [85], АҚШ фармакопоясы (АҚШ Ф) [76].

Суда еритін дәрумендердің, аминқышқылдарының және микроэлементтердің субстанцияларына БФ Фармакопоясының талаптары ЕО Фармакопоясының талаптарына толық сәйкес келетіндігіне байланысты, бұдан әрі субстанцияларды сипаттау кезінде тек ЕО-ға сілтемелер келтірілетін болады.

3-кестеде С, В₅, В₆, В₉, В₁₂ дәрумендерінің субстанцияларының түпнұсқалығын анықтаудың фармакопоялық әдістері ұсынылған.

Кесте 3 – Комбинирленген дәрілік препараттың активті компоненттерін идентификациялаудың фармакопоялық әдістері

Фармакопея / Активті компоненттер	ҚР МФ	РФ МФ	ЖФ	ЕО Ф (БФ)	АҚШ Ф
С	УК, ИҚ, рН, ХР	ИҚ, УК, ХР	ХР	УК, ИҚ, рН, ХР	ИҚ, ОА
В ₅	-	ИҚ, ЖЭСХ, Са ⁺ -на ХР	ИҚ, Са ⁺ -на ХР	ОА, ЖҚХ, Са ⁺ -на ХР	ИҚ, Са ⁺ -на ХР
В ₆	УК, ИҚ, ТСХ, СІ-на ХР	УК, ИҚ, СІ-на ХР	ИҚ, СІ-на ХР	ИҚ, УК, ЖҚХ, СІ-на ХР	ИҚ, СІ-на ХР
В ₉	ОА, СХ, ЖҚХ	УК, ЖҚХ, ЖЭСХ	УК, ХР	ОА, СХ, ЖҚХ	УК
В ₁₂	УК, ЖҚХ	УК, ХР	УК, ХР	УК, ЖҚХ	УК, ХР
Цинк сульфаты	Zn ²⁺ , SO ₄ ²⁻ на ХР	Zn ²⁺ , SO ₄ ²⁻ на ХР	Zn ²⁺ , SO ₄ ²⁻ на ХР	Zn ²⁺ , SO ₄ ²⁻ на ХР	Zn ²⁺ , SO ₄ ²⁻ на ХР
Глицин	ИҚ, ЖҚХ, ХР	ИҚ, ЖҚХ, ХР	ИҚ	ИҚ, ЖҚХ, ХР	ИҚ

ХР – түпнұсқалығын анықтауға арналған химиялық реакциялар

ОА – оптикалық айналымы

рН – рН анықтау

ИҚ – инфрақызыл спектроскопия

УК – ультракүлгін спектроскопия

ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография

СХ – сұйық хроматография

ЖЭСХ – жоғары эффективті сұйық хроматография

3-кестеден көріп отырғанымыздай, глицин аминқышқылдары мен дәрумендердің түпнұсқалығын анықтау үшін хроматографиялық және оптикалық әдістер қолданылады. Мырыш сульфатын анықтау Zn²⁺, SO₄²⁻ иондарына химиялық реакциялармен жүзеге асырылады.

Кесте 4 – Комбинерленген дәрілік препараттың активті компоненттерін сандық анықтаудың фармакопеялық әдістері

Фармакопея / Активті компоненттер	ҚР МФ	РФ МФ	ЖФ	ЕО Ф (БФ)	АҚШ Ф
С	ЙТ 99-100,5%	ЙТ 99-100,5%	ЙТ 99% -дан кем емес	ЙТ 99-100,5%	ЙТ 99-100,5%
В ₅	-	ПТ 98-101%	ЖЭСХ 98-102%	ПТ 98-101%	ПТ 95-115%
В ₆	ПТ 98-101%	ПТ 99-101%	ПТ 98-101%	ПТ 99-101%	ВЭЖХ 98-102%

Кесте 4 - жалғасы

В ₉	ЖЭСХ 96-102%	ЖЭСХ 96-102%	СФ 98-102%	ЖЭСХ 96-102%	ЖЭСХ 97-102%
В ₁₂	СФ 96-102%	СФ 96-102%	СФ 96-102%	СФ 96-102%	СФ 96-100,5%
Цинк сульфаты	КТ 99-104%	КТ 99,5-102%	КТ 99-102%	КТ 99-104%	КТ 99-108,7%
Глицин	ПТ 98,5-101%	ПТ 98,5-101%	ПТ 98,5%- дан кем емес	ПТ 98,5-101%	ПТ 98,5-101,5%

ПТ - Потенциометриялық титрлеу

КТ - Комплексонометриялық титрлеу

ЙТ - Йодтық титрлеу

ГХ - Газдық хроматография

СФ – Спектрофотометрия

4-кестеден көріп отырғанымыздай дәрумендерді, микроэлементтерді, аминқышқылдарды сандық анықтау кезінде анықтау үшін әлемнің жетекші елдерінің фармакопелары титриметриялық, хроматографиялық және оптикалық әдістерді қолданады.

ЖҚХ әдісін В₅, В₆, В₉, В₁₂, С, глицинның тазалығын тексеру кезінде қолданады [73, 84, 85]. В₁₂ дәруменін кейбір комбинирленегн препараттарда микробиологиялық әдістермен анықтау ұсынылған [86].

ЖЭСХ әдісі де суда еритін дәрумендерді сандық және сапалық анықтау кезінде қолданылатын негізгі әдістің бірі.

Сулы ерітіндідегі В₆ дәрумені С18 бағанында жылжымалы фаза ретінде гексансульфонат - 98% сірке қышқылын (2:98) қолдана отырып анықталды [87]. Жұмыста сонымен қатар пиридоксин, пиридоксамин және пиридоксальфосфатты бөлу үшін бағанадан кейінгі туынды құралдарды қолдана отырып сұйық хроматографияны қолдану сипатталған.

Аскорбин қышқылының күшті тотықсыздану қасиеттеріне байланысты оны ЖЭСХ әдісімен талдау мұқият сынама дайындауды және хроматография шарттарын сақтауды талап етеді. С дәруменінің тотығуын катализдейтін металдармен (Cu²⁺, Fe²⁺) сынаманың жанасуын мүмкіндігінше шектеу керек. Жұмыста ЖЭСХ жылжымалы фаза ретінде 0,25 М сірке қышқылының қоспасын қолдана отырып, С18 кері фазалық бағанында бөлінген Cu²⁺ люминолының хемилюминесценциясы арқылы аскорбин қышқылының анықтамасы сипатталған [88]. Жұмыста сұйық хроматографияны натрий глутаматының (рН 2,1) жылжымалы фазасы ретінде тағамдағы аскорбин қышқылын анықтау үшін қолдану да сипатталған [89].

Суда еритін дәрумендерді (В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, В₉, С, РР, Н) мультидәрумендік қоспаларда С₁₈ бағанында градиентті элюирлеумен 0,025% үшфтор сірке қышқылында (рН 2,6) және ацетонитрилде 210 және 275 нм детектирлене отырып талданды [90]. Мультидәруменді препараттардағы суда

еритін витаминдерді талдау С18 бағанында метанол мен 0,1 М фосфат буфері (рН 7,0) қоспасының жылжымалы фазасы ретінде ультракүлгін детектордың көмегімен орындалады [91]. Мультидәруменді препараттарда кездесетін пантотен, фолий, аскорбин, никотин қышқылдары, тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотинамид, биотин электроспрей-иондануды ЖЭСХ масс-спектрометриялық анықтау әдісімен метанол мен гептафтормайлы қышқылы қоспасының жылжымалы фазалық ағынындағы С18 бағанында бөліп алды [92].

Сынаманы алдын-ала дайындауды қажет етпейтін аминқышқылдар мен глюкозаны анықтаудың жоғары сезімтал әдісі жасалды. Натрий гидроксиді мен натрий ацетаты ерітінділерін элюент ретінде қолдана отырып, аминқышқылдар мен глюкозаны бағанда ұстау әрекеті зерттелді. Сілтілік ерітіндінің (элюент ретінде пайдаланылады) концентрациясы өзгерген кезде аминқышқылдары мен глюкозаның сақталу уақыты өзгереді анықталды – ол глюкозаға қарағанда аминқышқылдар үшін ұзағырақ болады. Бұл айырмашылық оларды бөліп алу үшін қолданылады. Натрий ацетаты ерітіндісінің концентрациясы өзгерген кезде дикарбон аминқышқылдарының (аспарагин және глутамин) ұстау уақыты бір карбоксил тобы бар аминқышқылдарына қарағанда ұзағырақ болады. Бұл айырмашылық аминқышқылдарын бөлу үшін қолданылады. Өзірленген әдістің дәлдігі 88,3-104,6% құрады [93].

Мырыш ультракүлгін және көрінетін аймақтардағы спектрофотометрия әдісімен 530 нм [94] толқын ұзындығында, сондай - ақ 213,8 нм [95] толқын ұзындығында атомдық абсорбциялық спектрометрия әдісімен анықталды.

Сонымен қатар спектрофотометрия арқылы мырыш (II), марганец (II) және темір (II) кешендер түрінде бір мезгілде анықтау сипатталған. Өзірленген әдіс фармацевтикалық препараттарда көрсетілген иондарды алдын-ала бөлусіз анықтау үшін сәтті қолданылды. Анықтау қателігі $\pm 3\%$ - дан аспады [96].

Осылайша, дәрумендерді, микроэлементтерді және аминқышқылдарын стандарттау бойынша әдеби деректерді талдау, жеке заттарды анықтау және сандық анықтау үшін химиялық реакциялар, титриметриялық, хроматографиялық және оптикалық әдістер қолданылатынын көрсетті. Ұсынылған компоненттер комбинирленген дәрілік препараттарда бірге болған жағдайда хроматографиялық және оптикалық әдістердің комбинациясы, негізінен ЖЭСХ қолданылады.

ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ

2. ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІЛЕРІН ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІН СИПАТТАУ

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

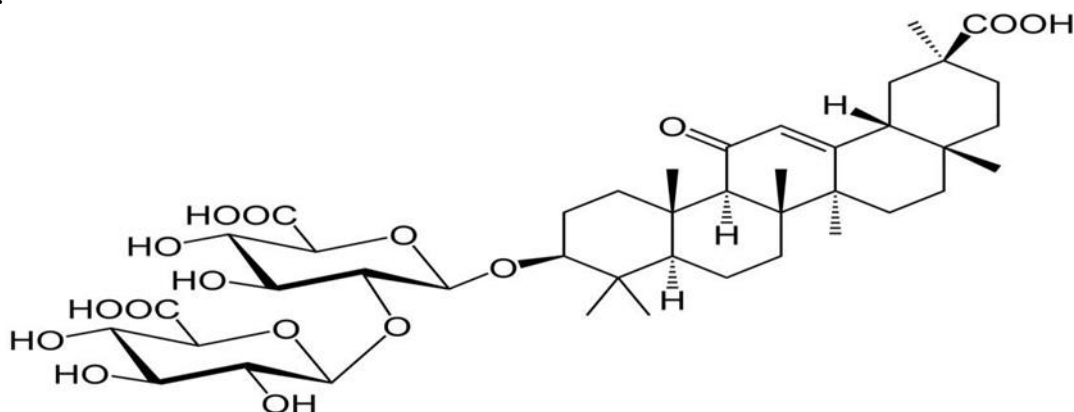
Ғылыми жұмыста химиялық, физика-химиялық зерттеу әдістері қолданылды.

2.1 Зерттеу материалдары

2.1.1 Белсенді ингредиенттер

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.

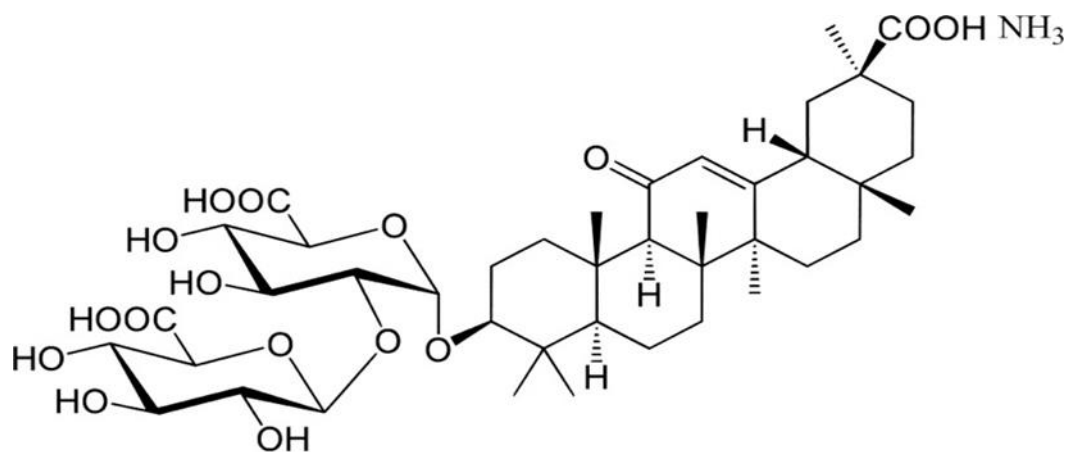


$C_{42}H_{62}O_{16}$ М.м. 822,1

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 Gabra L.*) тамырынан алынған глицирризин қышқылының моно алмастырылған аммоний тұзы.

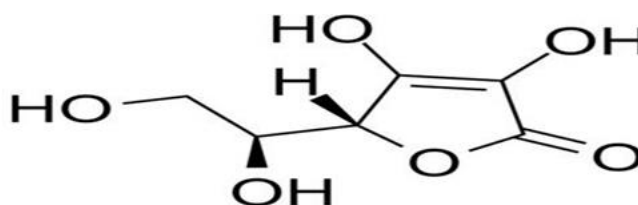


$C_{42}H_{64}NO_{16}$ М.м. 840

Иссіз, тәтті дәмі бар, кілегейлі түсті микрокристаллды ұнтақ. Суда тұтқыр ерітінді тузе отырып ериді, сілті ерітінділерінде өте жақсы ериді, спиртте ерімейді.

Ascorbic acid (Vitamin C)

Аскорбин қышқылы (С дәрумені) (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – антиоксидант болып табылатын, адам ағзасында тотығу-тотықсыздану, зат алмасу сияқты маңызды қызмет атқаратын дәрумен болып табылады.



$C_6H_8O_6$ М.м. 176,12

Суда жақсы еритін және спиртте, хлороформда, эфирде және май қышқылдарында ерімейтін, қышқыл дәмі бар, түссіз ұсақ кристаллды ұнтақ.

Zinc Sulphate Heptahydrate

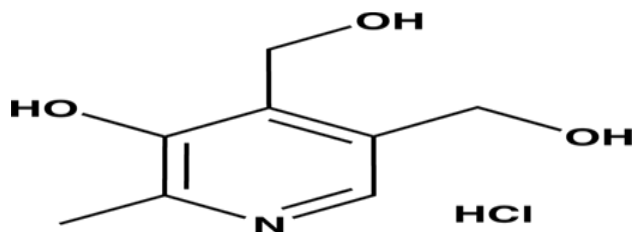
Мырыш сульфатының гептагидраты (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – жасушалық мембраналарды қалыпқа келтіретін және зат алмасуға қатысатын микроэлемент болып табылады.

$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ М.м. 287,5

Ақ түсті немесе түссіз кристаллды ұнтақ. Суда оңай ериді, 96% спиртте іс жүзінде ерімейді.

Pyridoxine Hydrochloride

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

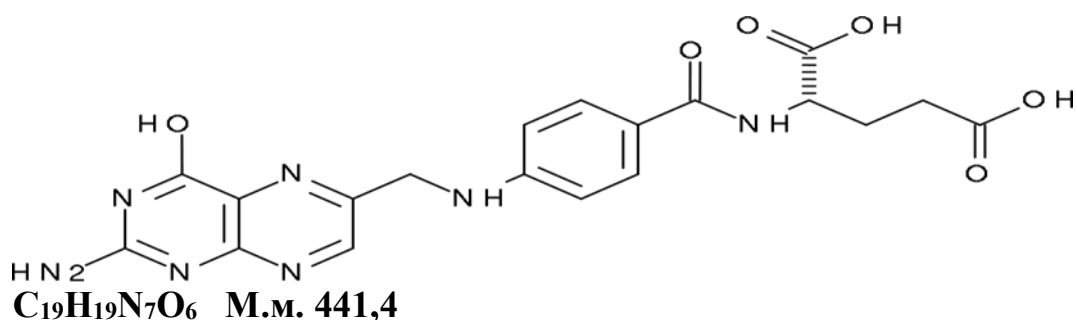


$C_8H_{12}ClNO_3$ М.м. 205,6

Ақ түсті немесе түссіз кристаллды ұнтақ. Суда оңай ериді, 96% спиртке аз ериді.

Folic acid

Фолий қышқылы (В₉ дәрумені) (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – ДНҚ түзілуіне және кейбір аминқышқылдарының түзілуіне қажетті дәрумендік зат.

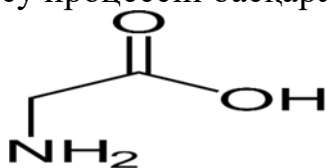


$C_{19}H_{19}N_7O_6$ М.м. 441,4

Сары немесе қызғылт-сары түсті кристаллды ұнтақ. Көптеген органикалық еріткіштерде және суда іс жүзінде ерімейді. Сілтілер ерітіндісінде және сұйылтылған қышқылдарда ериді.

Glycine

Глицин (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – нейромедиаторларға жататын, орталық жүйке жүйесіндегі алмасу процессін басқаратын аминқышқылы.

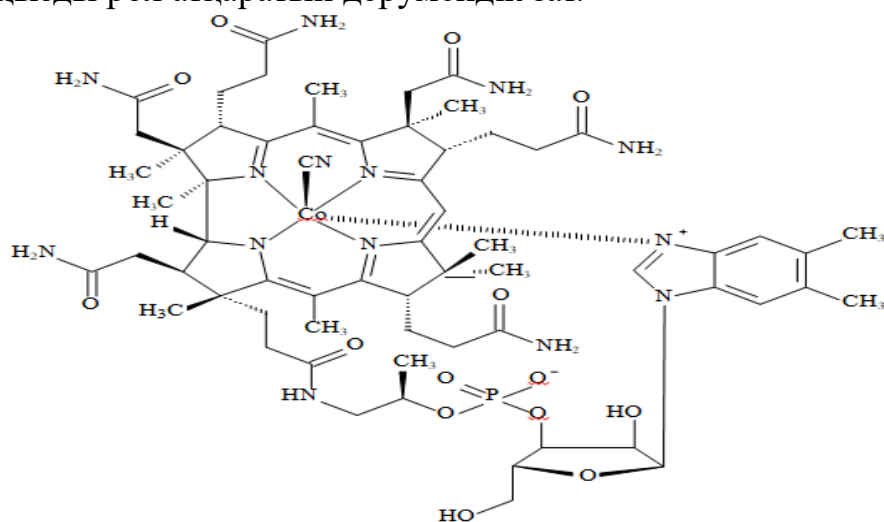


$C_2H_5NO_2$ М.м. 75,1

Ақ түсті немесе түссіз кристаллды ұнтақ. Суда оңай ериді, 96% спиртке аз ериді.

Суанособаламин

Цианокобаламин (В₁₂ дәрумені) (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – қан жасушаларының түзілуіне қатысатын, жүйке жүйесінің қалыпты жұмыс жасауында маңызды рөл атқаратын дәрумендік зат.

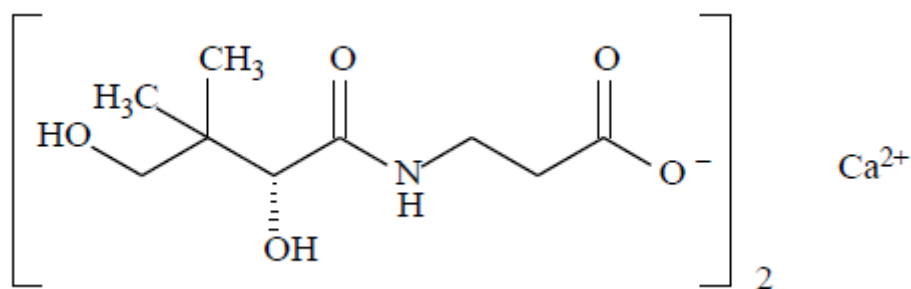


C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P М.м. 1355

Қою қызыл түсті кристаллды ұнтақ немесе қою қызыл кристаллдар. Суда және 96% спирте орташа ериді, ацетонда іс жүзінде ерімейді. Сусыз субстанция өте гигроскопиялық болып табылады.

Calcium pantothenate

Кальций пантотенаты (В₅ дәрумені) (РФ МФ XII, 1 б. ФМ) – кофермент А-ның құрамына кіретін, ацетилдену және тотығу процесстерінде маңызды рөл атқаратын дәрумендік зат.



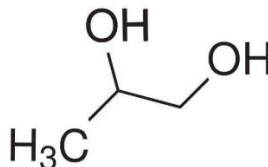
C₁₈H₃₂CaN₂O₁₀ М.м. 476,5

Гигроскопиялық ақ түсті ұнтақ. Суда оңай ериді, 96% спирте аз ериді, хлороформда іс жүзінде ерімейді.

2.1.2 Қосымша ингредиенттер

Propylenglycolum

Пропиленгликоль (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – тәтті дәмі мен иісінің болмауы оны фармацевтика өнеркәсібінде қолдануға мүмкіндік береді. Барлық дерлік жөтелге қарсы шәрбаттарда пропиленгликоль бар, дәрі-дәрмектердің дәмін жақсартады, оларға тәттілік береді.



C₃H₈O₂ М.м. 76,1

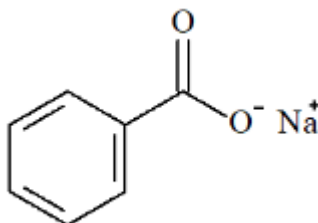
Мөлдір, өзіне тән иісі, тәтті дәмі бар және айқын гигроскопиялық қасиеттерге ие тұтқыр сұйықтық.

Rosae sirupus

Итмұрын шәрбаты (ФМ 42-2341-85) – қара-қаңыр түсті, өзіне тән иісі бар, тұтқыр сұйықтық.

Natrii benzoas

Натрий бензоат (ФМ 42-2458-94) – микробтардың өсуін тежейтін консервант.



C₇H₅NaO₂ М.м. 144,10

Иіссіз немесе әлсіз өзіне тән иісі бар ақ ұнтақ. Суда оңай ериді, 90% спиртте орташа ериді, хлороформда іс жүзінде ерімейді.

Aqua purificata

Тазартылған су (ҚР МФ ФМ, II том - 2008) – басқа нұсқаулар болмаған кезде стерильді және пирогенді емес дәрілік заттардан бөлек, дәрілік заттарды дайындауға арналған су.

H₂O М.м. 18,02

Түссіз, мөлдір, иіссіз сұйықтық.

2.1.3 Реактивтер

Хлорсутек қышқылы (ҚР МФ ФМ, 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 ФМ, 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 ФМ, 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 спиртке жақсы ериді; ауадан көмірқышқыл газы мен суды тез сіңіреді және біртіндеп натрий көмірқышқыл газына айналады.

Этил спирті (ҚР МФ ФМ, 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 ФМ, 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 ФМ, I том - 2008)

Sodium sulphide

Na₂S₉H₂O М.м. 240,2

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

Азот қышқылы (ҚР МФ ФМ, I том - 2008)

Nitric acid

HNO₃ М.м. 63,0

Мөлдір түссіз немесе түссіз сұйықтық, сумен оңай араласады.

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

Iron (III) chloride

FeCl₃·6H₂O М.м. 270,3

Ауада бұлыңғыр сары-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 ФМ, 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 ФМ, 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., мұзды сірке қышқылының массалық үлесі кемінде 99,8%.

Хлороформ (ҚР МФ ФМ, I том - 2008)

Chloroform

CHCl₃ М.м. 119,37

Бұл өзіне тән иісі бар түссіз мөлдір сұйықтық. Өндірісте және химиялық талдауда, медициналық тәжірибеде еріткіш ретінде, хош иісті заттар өндірісінде және өнеркәсіптің басқа салаларында қолданылады.

Реактив маркасы х. т., хлороформның массалық үлесі кемінде 99,5%.

2.2 Зерттеу әдістері

2.2.1 Химиялық әдістер

1. Белсенді ингредиенттердің түпнұсқалығын анықтау

а) Глицирризин қышқылын

Глицирризин қышқылын комбинирленген препаратта анықтау үшін үштерпенді құрылымға арналған арнайы реакциялар жүргізілді.

б) Аскорбин қышқылын

Комбинирленген дәрілік препараттағы аскорбин қышқылын анықтау үшін түсті реакциялар көмегімен анықтау әдістемелері қолданылды.

с) Мырыш сульфатының гептагидратын

Комбинирленген дәрілік препараттағы мырыш сульфатының гептагидратын анықтау үшін цинк және сульфат иондарына арналған арнайы реакциялар қолданылды.

д) Пиридоксин гидрохлоридін (В₆ дәрумені)

Комбинирленген дәрілік препараттағы пиридоксин гидрохлоридін анықтау үшін түсті реакциялар қолданылды.

е) Цианокобаламин (В₁₂ дәрумені)

Комбинирленген дәрілік препараттағы цианокобаламинды анықтау үшін түсті реакциялар қолданылды.

ф) Фолий қышқылы (В₉ дәрумені)

Комбинирленген дәрілік препараттағы фолий қышқылын анықтау үшін түсті реакциялар қолданылды.

g) Кальций пантотенаты (В₅ дәрумені)

Комбинирленген дәрілік препараттағы кальций пантотенатын анықтау үшін түсті реакциялар қолданылды.

2.2.2 Физикалық және физико-химиялық әдістер

1. Ерітінділердің рН мәндері, тығыздығы, тұтқырлығы мен микробиологиялық тазалығы ҚР МФ І 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 шәрбат 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 эффективті) 20×20 см пластинкаларында жүргізілді.

4. УК-спектрофотометрия

Әдіс АҚ мен пиридоксин гидрохлоридін сандық анықтау үшін 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, тұрақтығын, прецизиондылығын анықтау үшін жалпы ҚР МФ ФМ, 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 ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ

3.1. Шәрбат түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы белсенді ингредиенттерді химиялық және физико-химиялық әдістермен идентификациялау әдістемесін жасау

3.1.1. Белсенді ингредиенттерді химиялық реакциялар көмегімен анықтау әдістемесі

Зерттеу объектісі ретінде құрамында бірнеше қауіпсіз белсенді ингредиенттері бар зертханалық үлгідегі шәрбат болып табылады.

Белсенді ингредиенттер:

№	Атауы	Мөлшері (г/мг)
1.	Мия тамырының құрғақ сығындысы	1,1 г
2.	Цинк сульфаты	0,05 г
3.	Глицин	3,0 г
4.	Аскорбин қышқылы	0,15 г
5.	Пиридоксин гидрохлориді (В ₆ дәрумені)	0,05 г
6.	Цианокобаламин (В ₁₂ дәрумені)	0,005 мг
7.	Фолий қышқылы (В ₉ дәрумені)	0,006 мг
8.	Кальций пантотенаты (В ₅ дәрумені)	0,02 г

Қосымша ингредиенттер:

№	Атауы	Мөлшері (г/мг)
1.	Пропиленгликоль	8,0 г
2.	Итмұрын шәрбаты	85 мл
3.	Натрий бензоат	0,15 г
4.	Тазартылған су	100 мл-ге дейін

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

Шәрбаттар сияқты комбинирленген препараттарды талдау нәтижелердің жоғары ерекшелігі мен дәлдігін қамтамасыз ететін әдістемелерді қажет етеді.

Әдістемелер келесі критерийлерді ескере отырып әзірленді:

1. Ерекшелік: әдістемелер белсенді ингредиенттерге тән болуы керек және шәрбаттың басқа ингредиенттеріне минималды сезімтал болуы керек.

2. Дәлдік: әдістемелер шәрбаттағы белсенді ингредиенттерді анықтаудың жоғары дәлдігін қамтамасыз етуі керек.

3. Қарапайымдылық және қол жетімділік: қолданылатын реактивтер мен жабдықтар зертханалық жағдайда қол жетімді және қарапайым болуы керек.

Глицирризин қышқылын анықтауға арналған түсті реакциялар.

Әдістемені таңдаудың негіздемесі. Глицирризин қышқылын анықтау үшін келесі реакциялар таңдалды: күкірт қышқылымен реакция және сапониндерге

тән көбіктену реакциясы. Бұл реакциялар глицирризин қышқылының бірегей химиялық қасиеттеріне негізделген, мысалы, карбоксил топтарының болуына және сапониндердің беттік белсенді қасиеттеріне негізделген.

Бұл әдістемеді экстрагент ретінде этанолды және дистилденген суды қолдана отырып, шәрбаттан глицирризин қышқылын алдын-ала бөліп алу қолданылады. Бұл глицирризин қышқылын шәрбаттың басқа ингредиенттерден бөліп, олардың сынақтарда қолданылатын реагенттерінің өзара әрекеттесуін азайтуға мүмкіндік береді.

Анықтау шегі (LOD) - глицирризин қышқылының (0,22 г) 100 мл шәрбаттың құрамында болу мөлшеріне негізделді.

Алдымен глицирризин қышқылына арналған спецификалық реакцияларға көшпес бұрын, қосылысты басқа ингредиенттерден экстракциялап бөліп алуымыз қажет. Ол үшін сыйымдылығы 100 мл мойыны кең колба және қабаттарды бөліп алуға арналған екі шұңғыма құйғыштар дайындап аламыз. Колбаға 20 мл шәрбатты өлшеп құйып, оған 30 мл дистилденген су қосамыз. Мұқият шайқап оны қабаттардың бөлінуі үшін шамамен 30 мин қалдырамыз. Алынған сығындыны орташа кеуекті сүзгіден таза колбаға сүзгілеп аламыз. Ерітіндінің үстіңгі қабатын шұңғыманың көмегімен бөлек колбаға бөліп, құйып аламыз. Үстіңгі қабатта суда ерігіштігі жоғары дәрумендер мен басқа ингредиенттер бар. Қалған астыңғы қабаты бар ерітіндіге 20 мл 96%-дық этанолды қосып, шайқап 30 мин қалдырамыз. Үстіңгі қабатын екінші шұңғыма құйғышпен тағы да таза колбаға бөліп алып, глицирризин қышқылын анықтауға арналған сынақтарға қолданамыз.

1. Күкірт қышқылымен реакция

Әдістеме. Этанолмен экстракцияланып алынған ерітіндінің 3 мл-ін сынауыққа өлшеп аламыз. Оған реактив ретінде 1-2 тамшы 10%-дық күкірт қышқылы ертіндісін қосамыз. Ерітіндіні 60-70°C-та су моншасында қыздырамыз. Нәтижесінде кармин түстес тұнба пайда болады.

ГҚ-ын анықтау шегі – 0,1 г/мл

Күкірт қышқылымен сапалық реакциялар шәрбат 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. Этанолмен экстракцияланып алынған ерітіндінің 3 мл-ін сынауыққа өлшеп аламыз. 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейміз. Сүзгідегі тұнбаны 0,25%-дық 10 мл аммоний гидроксидінде ерітіп, шайқайды. Нәтижесінде мол көбік пайда болады.

ГҚ-ын анықтау шегі – 0,1 г/мл

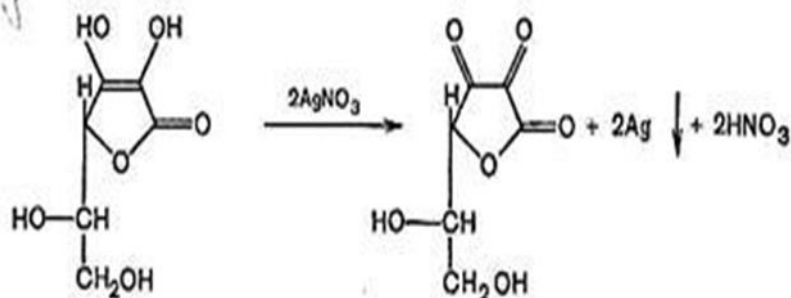
Сапониндерге сапалық реакция глицирризин қышқылының түпнұсқалығын анықтауға мүмкіндік береді.

Аскорбин қышқылын анықтауға арналған түсті реакциялар.

1. Күміс нитратымен реакция.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында аскорбин қышқылы бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, оған 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейміз. Сүзіндіге 5 мл су қосып, ары қарай тамшылап аммиак ерітіндісін және 0,5 мл Р2 күміс нитратын қосамыз. Реакция нәтижесінде бос күмістің қара тұнбасы пайда болады.

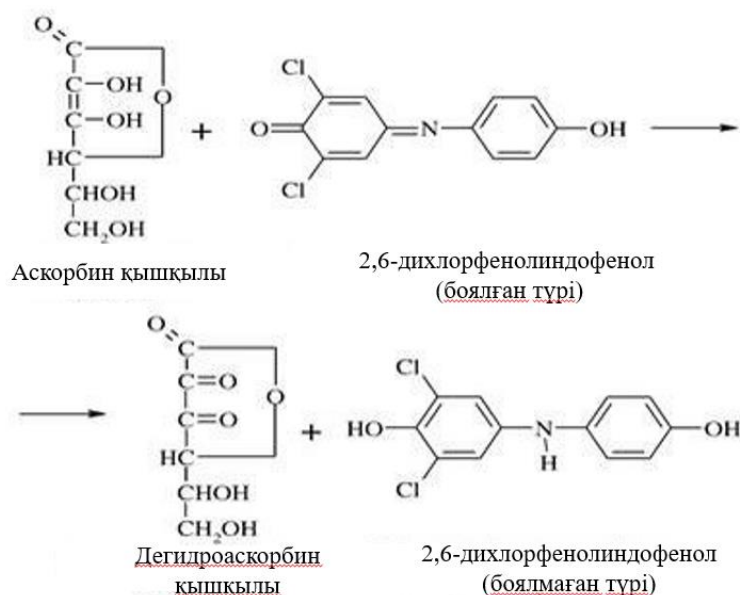
АҚ-ын анықтау шегі – 1 г/мл.



2. Натрий тұзының с 2,6-дихлорфенолиндофенолымен реакция.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында аскорбин қышқылы бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, оған 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылын қосып, қағаз сүзгіден сүзгілейді. Сүзіндіге тамшылап 0,015 % натрий тұзының с 2,6-дихлорфенолиндофенолын қосады. Бастапқы көк түс, түссізденуі қажет.

АҚ-ын анықтау шегі – 1 г/мл.



Мырыш сульфатын анықтауға арналған түсті реакциялар.

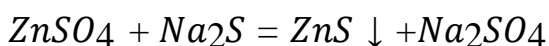
1. Мырышқа сульфид-ионымен реакция.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында суда еритін ингредиенттер бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл

өлшеп алып, оған 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылын қосып, қағаз сүзгіден сүзгілейді. Сүзіндіге 5 мл су және 1-2 тамшы 0,015 % жаңа дайындалған натрий сульфидінің ерітіндісін қосады. Реакция нәтижесінде бұлыңғыр ерітінді байқалады.

Мырышты анықтау шегі – 5 мг/мл.

Сульфид ионымен сапалық реакция препараттағы мырыштың түпнұсқалығын растауға тән, сонымен қатар белсенді және қосымша ингредиенттердың қатысуымен мырышты анықтауға мүмкіндік береді.

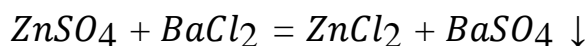


2. Сульфатқа барий ионымен реакция.

Әдістеме. Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында суда еритін ингредиенттер бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, 10 мл су қосамыз. Алынған ерітіндіге 1 мл хлорсутек қышқылын және 1 мл барий хлориді ерітіндісін қосады. Реакция нәтижесінде тұнба түзіледі.

Сульфатты анықтау шегі – 5 мг/мл.

Барий ионымен сапалық реакция препараттағы сульфаттың түпнұсқалығын растауға тән, сонымен қатар белсенді және қосымша ингредиенттердың қатысуымен сульфатты анықтауға мүмкіндік береді.



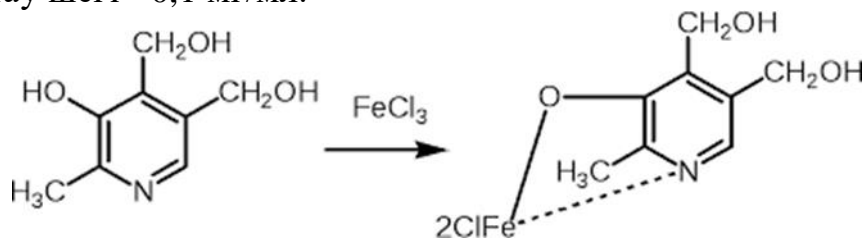
Пиридоксин гидрохлоридына сапалық реакция.

Темір (III) хлоридімен реакция

Әдістеме. В-тобының дәрумендеріне арналған сапалық реакциялар үшін алдымен тағы да жаңа зерттелетін ерітіндіні дайындап аламыз. Зерттелетін шәрбаттың 20 мл өлшеміне, 30 мл су қосып шайқаймыз. Ерітіндіні қағаз сүзгі арқылы сүзгілеп, сүзіндіні ары қарай В-тобының дәрумендерін анықтау үшін қолданамыз.

Алынған сүзіндінің 5 мл-ін сынауыққа өлшеп алып, 1%-дық 2 тамшы темір хлоридін қосамыз. Нәтижесінде сұйылтылған күкірт қышқылын қосқанда түссізденетін, қызғылт тұнба пайда болады.

Анықтау шегі - 0,1 мг/мл.



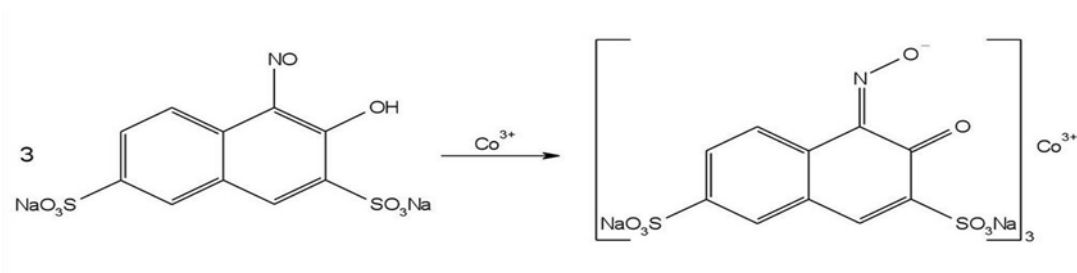
Темір хлоридімен сапалық реакция препараттағы пиридоксин гидрохлоридінің түпнұсқалығын растауға тән, сонымен қатар белсенді және қосымша ингредиенттердің қатысуымен анықтауға мүмкіндік береді.

Цианокобаламинге сапалық реакция.

Нитрозо-Р-тұзымен реакция.

Әдістеме. Алынған сүзіндінің 10 мл-не 50 мг калий гидросульфатын қосып ерігенше қыздырамыз. 1 тамшы фенолфталеин қосып, кейіннен натрий гидроксидінің 10% ерітіндісімен бейтараптандырамыз. Ерітіндіге 0,5 г натрий ацетатын, 0,5 мл сұйылтылған сірке қышқылын және 0,5 мл 0,5% нитрозо-Р-тұз ерітіндісін қосамыз. 0,5 мл хлорсутек қышқылын қосып, 1 минут қайнатқаннан кейін сақталатын *қызыл* бояу пайда болады.

Анықтау шегі - 1 мкг/мл.



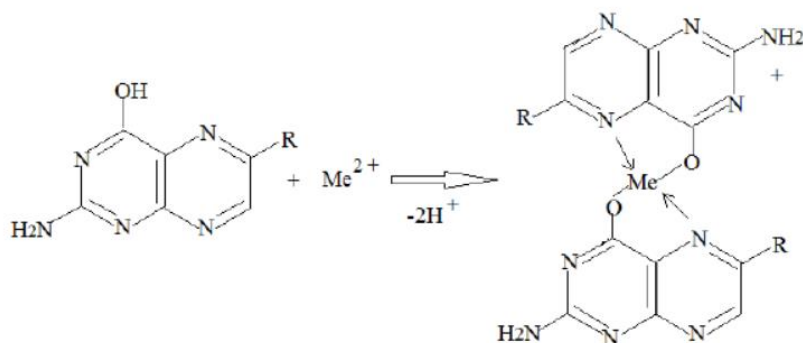
Нитрозо-Р-тұзымен сапалық реакция препараттағы цианокобаламиннің түпнұсқалығын растау үшін сезімтал реакция болып табылады. Басқа белсенді және қосымша ингредиенттерді анықтауға кедергі келтірмейді.

Фоллий қышқылына сапалық реакция.

Мыс (II) сульфатымен реакциясы.

Әдістеме. Алынған сүзіндінің 5 мл-ін сынауыққа өлшеп алып, 1М 10 мл натрий гидроксиді ерітіндісін қосып сүзгілейміз. Сынаманы тамшылау әдісімен сағаттық әйнекте жасайды. Мыс сульфаты (II) ерітіндісін қосқанда жасыл тұнба пайда болады.

Анықтау шегі - 2 мкг/мл.



Кальций пантотенатын анықтауға арналған сапалық реакция.

Калий феррицианидмен реакция.

Әдістеме. Алынған 5 мл сүзіндіге 1 мл натрий гидроксиді ерітіндісі, 1 мл калий феррицианид ерітіндісі, 5 мл изобутил спиртін қосамыз. Ерітіндіні мұқият шайқап тұндырамыз. Спирттік қабатты ультракүлгін сәуледе қараған кезде, қышқылдану кезінде жоғалып кететін және ерітіндіні сілтілеу кезінде қайта пайда болатын көк флуоресценцияны байқаймыз.

Анықтау шегі - 1 мг/мл.

Корытынды.

Дәрілік препаратта бірлескен күйде болған кезіндегі шәрбаттың белсенді компоненттерін, арнайы химиялық реакциялармен анықтауының әдістемелері жасалды.

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

Зертханалық үлгідегі шәрбаттың 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 – глицираам алынды.

Активті ингредиенттердің хроматографиялық қозғалғыштықтары «Sorbfil» хроматографиялық пластиналарында зерттелді.

Анықталатын шәрбат құрамынан белсенді ингредиенттерді бөліп алу үшін су, мұзды сірке қышқылы, ацетон және этил спирті қолданылды.

Жылжымалы фазаның құрамы хроматографиялық жүйенің элюирлеу күші мен селективтілігін ескере отырып таңдалды. Препаратты және тектес қоспаларды селективті бөлуге қол жеткізуге мүмкіндік беретін хроматографиялық жағдайларды таңдау үшін олардың әртүрлі еріткіш жүйелеріндегі: бутанол- мұзды сірке қышқылы-су (5:5:4); этанол-хлороформ-су (6:2:2); н-бутанол-этанол-аммиак (50:15:35), (25:5:20); бутанол-ацетон-су (13:3:5) ацетонитрил-су-аммиак (40:5:5), (40:10:15); сірке қышқылы-ацетон-бутанол (6:4:5) хроматографиялық сипаттамалары зерттелді.

Хроматографиялық жүйелердің салыстырмалы бағалауы еріткіштердің полярлығының жоғарылауымен олардың бөліну қабілеті арта түсетінін көрсетті. Бұл еріткіштерді пайдаланған кезде заттардың жылжымалы фазамен әрекеттесуі басым фактор болып табылады, өйткені белсенді ингредиенттер мен қоспалар олардың гидрофильділігіне сәйкес орналасады. Нәтижесінде жылжымалы фазаның ең оңтайлы құрамы таңдалды: бутанол-ацетон-су (13:3:5), онда шәрбаттың барлық белсенді ингредиенттерін селективті бөлуге қол жеткізіледі.

Дақтарды анықтау үшін УК сәулесі, белсенді ингредиенттерді де, олардың қоспаларын да жоғары сезімталдықпен анықтауға мүмкіндік беретін

терахлометандағы дитизонның ерітіндісі (ГҚ үшін) және бутанолдағы нингидрин ерітіндісі (глицин мен кальций пантотенаты үшін) таңдалды.

УК сәулесінде ГҚ, АҚ мен глицирам жарқыраған күлгін дақтар түрінде көрінеді; пиридоксин гидрохлориді жарқыраған ақ дақ түрінде көрінеді. Глицин мен кальций пантотенаты бутанолдағы нингидрин ерітіндісімен өңделген кезде анықталды.

Белсенді ингредиенттердің сезімталдықтары келесідей: глицирам – 1 мкг, АҚ – 0,5 мкг, пиридоксин гидрохлориді – 2 мкг, глицин – 0,2 мкг, кальций пантотенаты – 0,5 мкг.

Белсенді ингредиенттердің дақтарының R_f мәндері 0,38-0,6 аралығында: глицирам (0,5), АҚ (0,57), глицин (0,38), пиридоксин гидрохлориді (0,6), кальций пантотенат (0,48) болды.

Бейорганикалық тұздарды жұқа қабатты хроматографиямен анықтау қиын екенін ескере отырып, бұл жылжымалы фазада мырыш сульфатының R_f мәнін өте бұлыңғыр болғандықтан есептеу мүмкін болмады.

КДП-ның құрамындағы белсенді ингредиенттер цианокобаламин мен фолий қышқылының мөлшері аз болғандықтан, хроматограммада айқындалмады.

Салыстыру ерітінді үлгілері (СЕУ) ретінде келесі стандартты үлгілер қолданылды: моноаммоний глицирризинаты (глицирам) (МЕМСТ 30333-2007), аскорбин қышқылы (С дәрумені) (ҚР МФ ФМ, II том - 2008), глицин (ҚР МФ ФМ, II том - 2008), кальций пантотенаты (ФМ 42-960-80), пиридоксин гидрохлориді (ҚР МФ ФМ, II том - 2008).

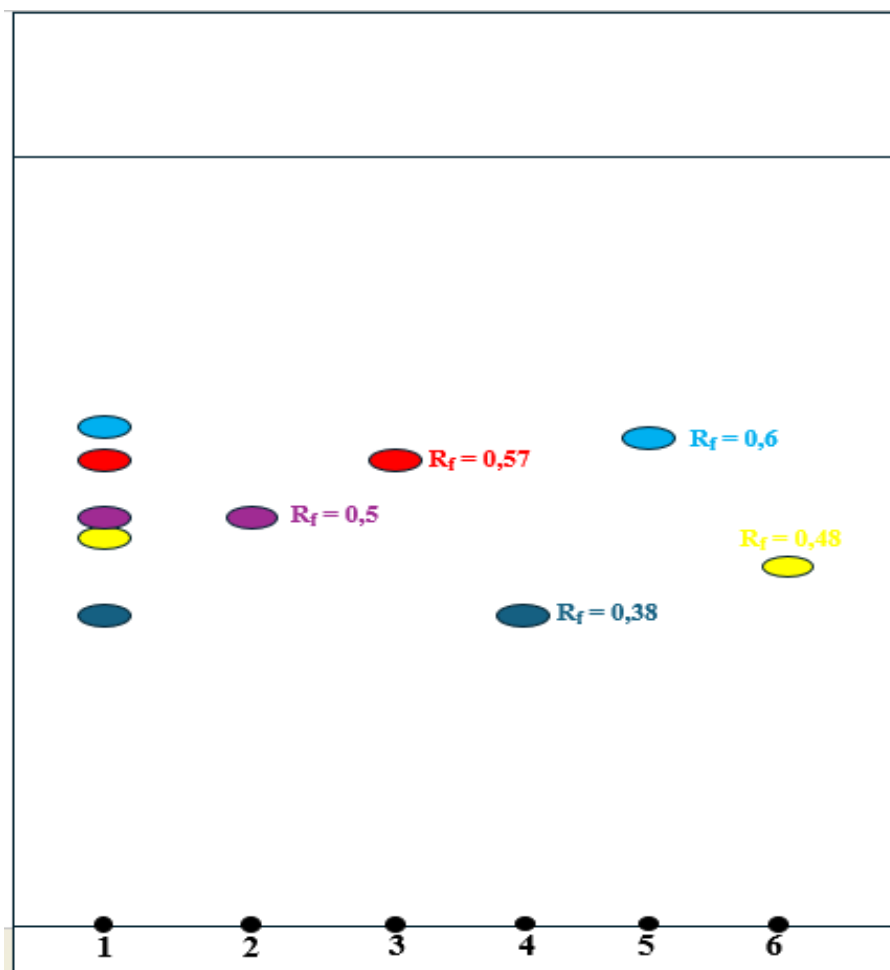
Анықтау әдістемесі.

Сыналатын ерітінді. Бөлгіш шұңқыр ыдыста 5,0 мл шәрбатқа, 1 тамшы мұзды сірке қышқылын қосып (белсенді заттарды бөліп алу үшін), мұқият араластырамыз. Содан кейін 5 мл ацетон қосып, 10 мин бойы экстрагирлейміз. Ацетонды (жоғарғы) қабатын бөліп алып, ерітіндіні құрғағанша буландырамыз. Қалдықты 95%-дық 1 мл этил спиртінде ерітіп ары қарай талдауға (сыналатын ерітінді) пайдаланамыз.

ПТСХ-АФ-А- УФ «Sorbfil» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына 10 мкл сыналатын ерітіндіні, 10 мкл глицирамды (8мкг), 10 мкл АҚ (10 мкг), 5 мкл глицин (0,8 мкг), 5 мкл кальций пантотенатын (1,5 мкг), 10 мкл (0,8 мкг) пиридоксин гидрохлоридін тамызамыз.

Тамызылған үлгілері бар пластинканы ауада 5 мин кептіріп, жылжамалы фазасы бутанол-ацетон-су (13:3:5) бар камераға салып, вертикаль элюирлеу арқылы хроматографиялайды. Жылжымалы фаза старт сызығынан бастап пластинканың 80–90 % ұзындығын жүріп өткенде камерадан шығарып, 30 мин 80°C температурада кептіреді. Кейін бөлме температурасына дейін суытып, нингидрин ерітіндісімен бүркіміз.

Сыналатын ерітінді мен стандартты үлгі ерітінділерінің хроматограммасы 3 – суретте көрсетілген.



Сурет 3 – Шәрбаттың зартханалық үлгісінің бутанол-ацетон-су (13:3:5) еріткіш жүйесіндегі хроматограммасы

- 1 – Шәрбаттың зартханалық үлгісінің сыналатын ерітіндісі (50 мкг).
- 2 – Глицирамның СЕҮ-і (8 мкг)
- 3 – Аскорбин қышқылының СЕҮ-і (10 мкг)
- 4 – Глицинның СЕҮ-і (0,8 мкг)
- 5 – Пиридоксин гидрохлоридінің СЕҮ-і (0,8 мкг)
- 6 – Кальций пантотенатының СЕҮ-і (1,5 мкг)

Глицирамның СЕҮ дайындау. 5 мг глицирризин қышқылының моноаммоний тұзының стандартты үлгісін 1 мл 96% спирт - су (1: 1) қоспасында ерітеді және араластырылады. Салқын, жарықтан қорғалған жерде сақтау кезінде ерітіндінің жарамдылық мерзімі 3 айдан аспайды.

Аскорбин қышқылының СЕҮ дайындау. 0,025 г (дәл өлшенген) аскорбин қышқылы СҮ сыйымдылығы 25 мл өлшеуіш колбада 70%-дық 10 мл этил спиртінде ерітіледі. Ерітінді көлемін 70%-дық этанолмен белгіге дейін жеткізіліп, араластырылады.

Глицинның СЕУ дайындау. Глициннің 10 мг фармакопоялық стандартты үлгісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға салып, оны суда ерітеді және сол еріткішпен ерітіндінің көлемін белгіге дейін келтіреді.

Кальций пантотенатының СЕУ дайындау. 0,05 г кальций пантотенатын сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға салып, 25% спиртке ерітеді және сол еріткішпен ерітіндінің көлемін белгіге дейін келтіреді.

Пиридоксин гидрохлоридінің СЕУ дайындау. 20 мг (дәл өлшенген) пиридоксин гидрохлоридін сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға салып, 20 мл 40% этил спиртінде ерітеді және сол еріткішпен белгіге дейін келтіреді.

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 0,6 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 пластбнкалар мен камераның түрлерінің әсері зерттелді.

Алынған нәтижелер, қолданылған өлшемі 20×20 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 шәрбат құрамындағы белсенді ингредиенттер мен тектес қоспаларды анықтау үшін пайдалануға болады.

Хроматографиялық камераның типінің әсерін зерттеу кезінде хроматографиялық камераның екі түрі қолданылды: бөлгіш кертпелі және жалпақ түбі бар камера. Зерттеулер көрсеткендей, хроматографиялық камераның түрі соңғы нәтижеге әсер етпейді.

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. Шәрбаттың зертханалық үлгі қоспасындағы ингредиенттерге сәйкес келетін аймақ үшін R_f мәндерінің метрологиялық сипаттамалары 5-10 кестелерде берілген.

Кесте 5 – Шәрбаттың құрамындағы *глицирамға* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Күні	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R_f , 1 өлшем	0,51	0,5	0,52
R_f , 2 өлшем	0,48	0,51	0,51
R_f , 3 өлшем	0,5	0,49	0,5
R_f , Орташа мәні $X_{орташа}$	0,49	0,5	0,51
Қайталанудың ОКА	0,01	0,01	0,01
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	3,07	2	1,96
R_f max - R_f min	0,03	0,02	0,02

Кесте 6 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы *АҚ-на* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Күні	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R_f , 1 өлшем	0,57	0,59	0,56
R_f , 2 өлшем	0,57	0,57	0,51
R_f , 3 өлшем	0,55	0,62	0,6
R_f , Орташа мәні $X_{орташа}$	0,56	0,59	0,56
Қайталанудың ОКА	0,01	0,03	0,05
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	3,55	8,43	16,17
R_f max - R_f min	0,02	0,05	0,09

Кесте 7 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы *глицинға* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
Күні	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R_f , 1 өлшем	0,38	0,36	0,45
R_f , 2 өлшем	0,4	0,38	0,42
R_f , 3 өлшем	0,42	0,4	0,38
R_f , Орташа мәні $X_{орташа}$	0,4	0,38	0,41
Қайталанудың ОКА	0,02	0,02	0,03
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	5	5,26	8,42
$R_f \max - R_f \min$	0,04	0,04	0,07

Кесте 8 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы *пиридоксин гидрохлоридына* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
Күні	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R_f , 1 өлшем	0,6	0,6	0,56
R_f , 2 өлшем	0,62	0,62	0,6
R_f , 3 өлшем	0,58	0,64	0,62
R_f , Орташа мәні $X_{орташа}$	0,6	0,62	0,59
Қайталанудың ОКА	0,02	0,02	0,03
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	3,33	3,22	5,14
$R_f \max - R_f \min$	0,04	0,04	0,06

Кесте 9 – Шәрбаттың зертханалық үлгісінің құрамындағы *кальций пантотенатына* сәйкес келетін R_f мәндерінің прецизиондылығы

Зертхана	Фармацевтикалық пәндер кафедрасының зертханасы		
Күні	01.там.2022	01.там.2022	02.там.2022
Прецизиондылық түрі	Бір пластинкада	Әртүрлі пластинкада	Зертханаішілік прецизиондылық
R _f , 1 өлшем	0,481	0,491	0,503
R _f , 2 өлшем	0,502	0,514	0,514
R _f , 3 өлшем	0,491	0,53	0,559
R _f , Орташа мәні X _{орташа}	0,49	0,51	0,53
Қайталанудың ОКА	0,01	0,02	0,03
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	4,27	7,62	10,66
R _f max - R _f min	0,02	0,04	0,06

Кесте 10 – Шәрбаттың зертханалық үлгісін хроматографиялау нәтижелерін статистикалық өңдеу

№	Белсенді ингредиенттер	N	x _{орт}	S	Δ x _{орт}	Pf	x _{орт} ± Δ x _{орт}	ε _{орт} %
1	ГҚ	6	0,49	0,011	0,008	2,78	0,49±0,008	2,35%
2	АҚ	6	0,57	0,024	0,017	2,78	0,57±0,017	1,75%
3	Глицин	6	0,39	0,020	0,016	2,78	0,39±0,016	2,07%
4	Пиридоксин гидрохлориді	6	0,61	0,020	0,016	2,78	0,61±0,016	3,2%
5	Кальций пантотенаты	6	0,50	0,017	0,013	2,78	0,50±0,013	3,1%

Қорытынды.

Шәрбат түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамындағы белсенді ингредиенттерді сәйкестендіру мен тектес қоспаларды анықтауға арналған жұқа қабатты хроматография әдістемесі жасалды. Жылжымалы фазаның ең оңтайлы құрамы таңдалды: бутанол-ацетон-су (13:3:5). Жасалған әдістеме: спецификалығы, тұрақтылығы және прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті.

3.2.2 Аскорбин қышқылын және пиридоксин гидрохлоридін УК-спектрофотометрия әдісімен сандық анықтау әдістемесі

Ультракүлгін спектрофотометрия әдісімен шәрбаттың барлық белсенді ингредиенттерін сандық анықтау олардың аз болуына байланысты мүмкін емес. Зерттеулер В тобының дәрумендерінен пиридоксин гидрохлоридінің сандық құрамын спектрофотометриялық әдіспен басқа белсенді ингредиенттердің қатысуымен анықтауға болатындығын көрсетті. Глицирризин қышқылы мен аскорбин қышқылының электронды сіңіру жолақтарының оптикалық сипаттамаларының аз айырмашылығына байланысты олардың бір-бірінің қатысуымен сандық анықтау мүмкін емес, сондықтан алдын ала бір-бірінен бөліп алу қажет. Аскорбин қышқылының тотығуы бейтарап және сілтілі ортада оңай жүреді. Осыған байланысты белсенді ингредиенттерді бөлу үшін құрғақ сығындыдан глицирризин қышқылы аскорбин қышқылы еритін 0,1М тұз қышқылының ерітіндісімен тұндырылып, сүзіліп алынды. Алынған сүзінді одан әрі аскорбин қышқылын сандық анықтау үшін пайдаланылды.

Аскорбин қышқылы мен пиридоксин гидрохлоридін сандық анықтау үшін УК-аймақтағы экстракциялық спектрофотометрия әдісі қолдануға ұсынылды. Оптикалық тығыздықты өлшеу Ресей ОКБ «Спектр» бағдарламалық жасақтамамен қамтылған СФ-2000 көмегімен орындалды.

Зерттелетін активті ингредиенттердің жұтылу спектрлері келесі 17 кестеде көрсетілген:

Кесте 11 – Аскорбин қышқылының және пиридоксин гидрохлоридінің УК-спектрлерінің сипаттамасы

Белсенді ингредиент	Еріткіш	Спектрлік сипаттамалар
Аскорбин қышқылы	0,1М HCL	247 нм
Пиридоксин гидрохлориді	Су (рН≈ 6,0) 0,1М CH ₃ COOH	290±2 нм

Комбинирленген препараттың құрамындағы аскорбин қышқылын анықтаудың әдістемесі.

5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін 10 мл 12% хлорсутек қышқылында ерітіп, бағаналы сүзгіден сүзгілейді. Сүзгідегі тұнбаны 5 мл дәл сол еріткішпен ары қарай шайады. 5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін сыйымдылығы 250 мл конустық колбаға салынады, оған 10 мл 12% хлорсутек қышқылын қосып, араластырылады. Кері тоңазытқышқа қосып, қайнаған су ваннасында ерітінді колбада қайнаған сәттен бастап есептеп 20 минут қыздырылады. Тоңазытқыш арқылы колбаға 30 мл 12% хлорсутек қышқылы ерітіндісі қосылады, ерітінді

салқындатылады және қағаз сүзгісі арқылы сүзіледі. Нәтижесінде алынған сүзінді АҚ-ның сандық анықтамасында қолданылады. Алынған сүзінді сыйымдылығы 50 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (А ерітіндісі).

5,0 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 150 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (Б ерітіндісі).

Оптикалық тығыздықты 247 нм толқын ұзындығында, қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 0,1М хлорсутек қышқылы қолданылды.

Дәл осылай аскорбин қышқылының стандартты үлгі ерітіндісі (СУЕ) дайындалып, оптикалық тығыздығы өлшенеді (4 сурет).

Аскорбин қышқылының СУЕ дайындау. 0,03 г аскорбин қышқылының стандартты үлгісін сыйымдылығы 50 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (В ерітіндісі).

5,0 мл В ерітіндісін сыйымдылығы 150 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (Г ерітіндісі).

Аскорбин қышқылының мөлшері келесі формула көмегімен анықталды:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 50 \times 5 \times 150}{D_0 \times m \times 50 \times 5 \times 150}$$

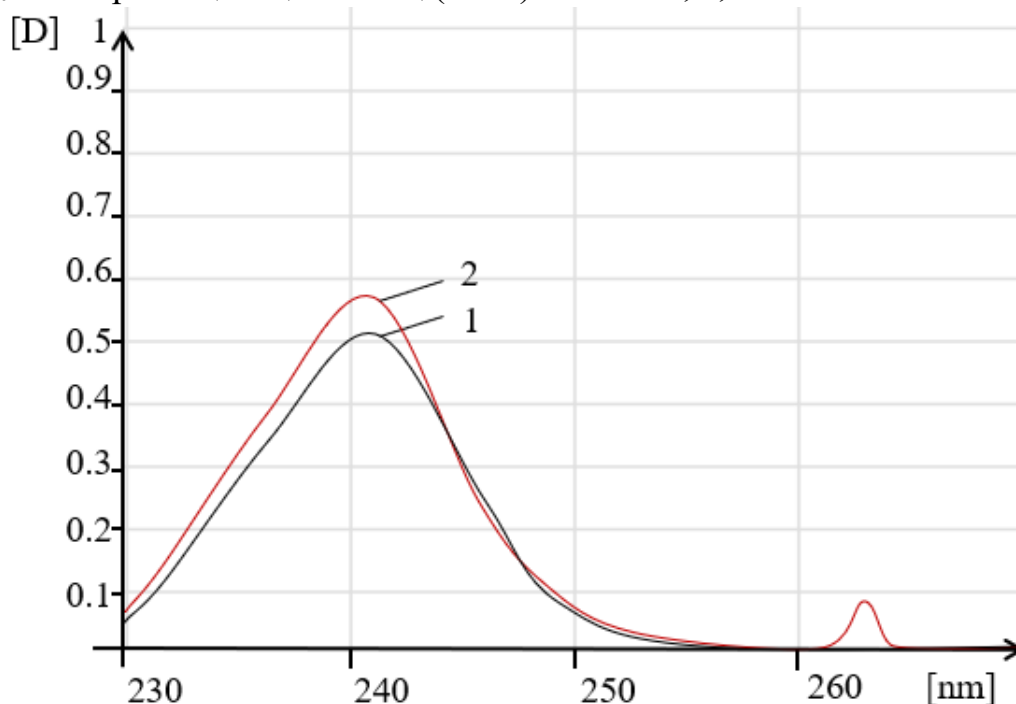
мұндағы:

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – аскорбин қышқылының (СУЕ) оптикалық тығыздығы;

m – шәрбаттың массасы, г;

m₀ – аскорбин қышқылының (СУЕ) массасы, г;



Сурет 4 – сыналатын ерітінді (2) мен аскорбин қышқылының 0,1М хлорсутек қышқылындағы ерітіндісінің (1) УК-жұтылу спектрлері

Шәрбаттағы аскорбин қышқылының мөлшері шамамен 0,148%-0,159% құрайды.

Комбинирленген препараттың құрамындағы пиридоксин гидрохлоридін анықтаудың әдістемесі.

5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға құйып, шамамен 50 мл су және 3,5 мл концентрациясы 0,1 М сірке қышқылы ерітіндісін қосып 5 мин бойы араластырамыз. Алынған ерітінді 0,45 мкм кеуек өлшемі бар сүзгі арқылы сүзіліп, алғашқы 20 мл сүзгіні тастайды. Ерітіндіні сумен белгіге дейін жеткіземіз (А ерітіндісі).

5,0 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 100 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, сумен белгіге дейін жеткізеді (Б ерітіндісі).

Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы 290 ± 2 нм толқын ұзындығында, қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді . Сонымен қатар, пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ ерітіндісінің оптикалық тығыздығы өлшенеді (5 сурет). Салыстыру ерітіндісі ретінде су қолданылады.

Пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ дайындау. 0,05 г (дәл өлшем) пиридоксин гидрохлоридінің СҮ сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға салынады, шамамен 50 мл су және 3,5 мл концентрациясы 0,1 М сірке қышқылы ерітіндісін қосып, және 5 мин бойы араластырады. Ерітіндіні сумен белгіге дейін жеткізеді (В ерітіндісі).

5,0 мл В ерітіндісін сыйымдылығы 100 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, сумен белгіге дейін жеткізеді (Г ерітіндісі).

Пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері келесі формула көмегімен анықталды:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 100 \times 50 \times 5}{D_0 \times m \times 100 \times 50 \times 5}$$

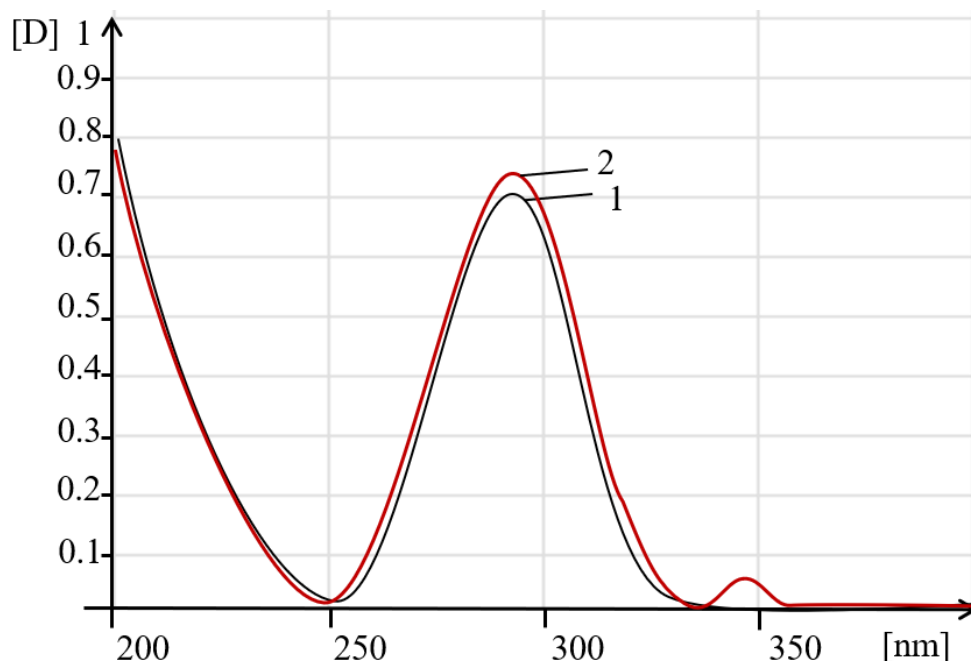
мұндағы:

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – пиридоксин гидрохлоридінің (СҮЕ) оптикалық тығыздығы;

m – шәрбаттың массасы, г;

m₀ – пиридоксин гидрохлоридінің (СҮЕ) массасы, г;



Сурет 5 – сыналатын ерітінді (2) мен пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ ерітіндісінің (1) УК-жұтылу спектрлері

Шәрбаттағы пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері шамамен 0,045%-0,053% құрайды.

Валидациялау.

12-17 кестелерде әзірленген әдістемелердің валидациясы теңділігі, сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты көрсеткіштер бойынша жүргізілді.

Шәрбаттың активті ингредиенттері, АҚ мен пиридоксин гидрохлоридінің *теңділігі* спектрофотометриялау жағдайларын оңтайлы таңдау кезінде тиісті СҮЕ 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 шәрбаттағы АҚ мен пиридоксин гидрохлоридінің мәлімделген мөлшерінің 70-130% аралығындағы модельдік қоспаларда зерттелді. Модельдік қоспадағы талдау нәтижелерін статистикалық өңдеу белсенді ингредиенттер концентрациясы мен оптикалық тығыздықтың сызықтық тәуелділігінің сақталуын көрсетті.

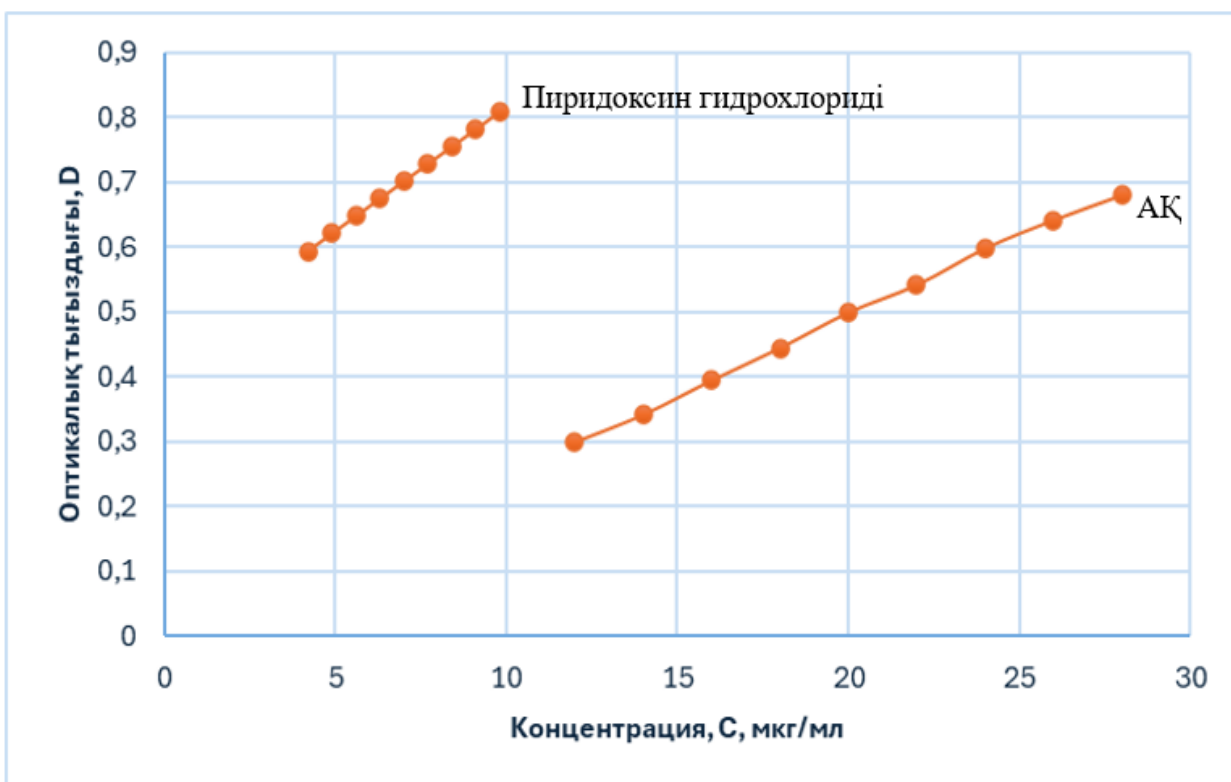
Регенерация пайызының деңгейі пиридоксин гидрохлориді үшін 99,5%, АҚ – 97,1-98,9% шегінде байқалады.

Белсенді ингредиенттердің орташа нәтижесінің салыстырмалы қателігі 2,7-2,76% аралығында, бұл әдістеменің айтарлықтай жақсы қайталану қабілетін көрсетеді.

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

Кесте 12 – АҚ мен пиридоксин гидрохлориді әдістемесінің сызықтық тәуелділігі

Концентрация, С, мкг/мл	D	E ^{1%} 1см	E ^{1%} 1см _{орт}	R
АҚ				
12	0,2989	212,8	212,2	0,9993
14	0,3412	212,5		
16	0,3942	211,4		
18	0,4441	211,8		
20	0,4988	212,0		
22	0,5412	211,9		
24	0,5975	210,9		
26	0,6411	212,5		
28	0,6794	212,7		
Пиридоксин гидрохлориді				
4,2	0,5939	141,4	104,8	0,9999
4,9	0,6207	126,7		
5,6	0,6476	115,6		
6,3	0,6743	107,0		
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		



Сурет 6 – АҚ мен пиридоксин гидрохлориді әдістемесінің сызықтық тәуелділігінің графигі

Кесте 13 – АҚ мен пиридоксин гидрохлориді әдістемесінің сызықтық тәуелділігінің статистикалық нәтижелері

Статистикалық сипаттамалар	Нәтижелер	
	Пиридоксин гидрохлориді	АҚ
Тендеу	$y=0,0382 \times C - 0,4336$	$y=0,0244 \times C - 0,0054$
Корелляция коэффициенті R^2	0,9999	0,9993
Көлбеу а	0,0382	0,0244

Кесте 14 – Өзірленген әдістеменің дұрыстығын бағалау

Шәрбаттағы мәлімделген белсенді ингредиенттердің саны, %	Үлгі қоспасының құрамы, г		Табылды (үлгі қоспасының құрамы), г		Регенерация, %	
	В ₆	АҚ	В ₆	АҚ	В ₆	АҚ
70	0,029	0,141	0,028	0,0138	99,6	97,1
80	0,036	0,144	0,037	0,0142	99,5	96,3

Кесте 14-жалғасы

90	0,043	0,147	0,042	0,0145	99,2	96,7
100	0,05	0,15	0,046	0,0148	99,4	97,7
110	0,057	0,153	0,055	0,0151	99,6	99,1
120	0,064	0,156	0,06	0,0153	99,4	98,3
130	0,071	0,159	0,068	0,0155	99,8	98,9
					Орташа мәні 99,5	Орташа мәні 97,7

Кесте 15 – Пиридоксин гидрохлориді мен АҚ анықтау кезінде әдістеменің қайталануын бағалау

Табылған мөлшері Xi, мг	n	X _{орт}	S	Δ X _{орт}	Pf	X _{орт} ± Δ X _{орт}	ε _{орт} %
В ₆ 46,28 47,85 48,13 49,55 50,94 51,62 52,89 53,04 54,18	9	50,49	2,7	0,901	2,36	50,49±0,901	2,7
АҚ 147,35 148,13 148,46 149,25 149,60 149,85 150,31 151,55 152,94	9	149,71	1,73	0,577	2,36	149,71± 0,577	2,76

Кесте 16 – Дәрілік препараттың алты сериясындағы пиридоксин гидрохлориді мен АҚ сандық анықтау әдістемесінің прецизиондылығын бағалау

Серия №	В ₆	АҚ
100614	46,28	147,35
100714	47,85	148,13

Кесте 16-жалғасы

100814	48,13	148,46
100914	49,55	149,25
101014	50,94	149,60
102014	51,62	149,85
Орташа мәні, мг	49,061	148,773
Айырмашылық, $X_{\max} - X_{\min}$, мг	5,34	2,5
Салыстырмалы айырмашылық, %	8,048	8,689
ОКА, мг	0,83	0,95
Салыст. ОКА, % (CV, RSD)	4,1156	2,001

Кесте 17 – Дәрілік препараттың алты сериясындағы пиридоксин гидрохлориді мен АҚ сандық анықтау әдістемесінің дұрыстығын бағалау

Серия №	B_6	АҚ
100614	46,28	147,35
100714	47,85	148,13
100814	48,13	148,46
100914	49,55	149,25
101014	50,94	149,60
102014	51,62	149,85
Белгіленген мән, X мг/мл	50	150
Орташа мәні, мг	49,061	148,773
δ (ауысымы)	1,395	1,226
δ (ауысым), %	3,4875	4,089
recovery, %	103,4875	95,91

Қорытынды.

Шәрбаттың белсенді ингредиенттері – аскорбин қышқылы мен пиридоксин гидрохлоридінің, басқа да белсенді ингредиенттермен қатар болғандағы УК-спектрофотометрия әдісі көмегімен анықтау әдістемесі жасалды. Әдістеменің валидациясы: сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша жүргізілді.

3.3 Комбинирленген дәрілік препараттың сапа спецификациясын жасау және стандарттау

3.3.1 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 сұйық дәрілік нысандарға арналған талаптары бойынша жасалды (19-кесте). Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларына 3-қосымшаға сәйкес бөлімдерінің тізбесі:

1. Сипаттамасы
2. Идентификация
3. рН
4. Салыстырмалы тығыздық
5. Тұтқырлық
6. Тектес қоспалар
7. Микробиологиялық тазалық
8. Сандық анықтау
9. Қаптама
10. Таңбалау
11. Сақтау мерзімі
12. Негізгі фармакологиялық әсері

Кесте 19 – ҚДП-ның сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістемелеріне сілтемелер
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар қою қоңыр сұйықтық.	Визуалды. ҚР МФ Т.1, , ЕАЭО Ф «Ішке қолдануға арналған сұйық дәрілік заттар» жалпы мақала

Кесте 19-жалғасы

Идентификациялау -ГҚ	1) Этанолмен шәрбаттан экстракцияланып алынған ерітіндінің 3 мл-ін сынауыққа өлшеп аламыз. Оған реактив ретінде 1-2 тамшы 10%-дық күкірт қышқылы ертіндісін қосамыз. Ерітіндіні 60-70°C-та су моншасында қыздырамыз. Нәтижесінде кармин түстес тұнба пайда болады.	ҚР МФ Т.1; ЕАЭО Ф
-АҚ	2) Этанолмен шәрбаттан экстракцияланып алынған ерітіндінің 3 мл-ін сынауыққа өлшеп аламыз. 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейміз. Сүзгідегі тұнбаны 0,25-дық 10 мл аммоний гидроксидінде ерітіп, шайқайды. Нәтижесінде мол көбік пайда болады.	
	3) Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында аскорбин қышқылы бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, оған 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейміз. Сүзіндіге 5 мл су қосып, ары қарай тамшылап аммиак ерітіндісін және 0,5 мл Р2 күміс нитратын қосамыз. Реакция нәтижесінде бос күмістің қара тұнбасы пайда болады.	
-Мырыш сульфаты	4) Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында аскорбин қышқылы бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, 10 мл су қосамыз. Алынған ерітіндіге 1 мл хлорсутек	

<p>-Пиридоксин гидрохлориді</p>	<p>қышқылын және 1 мл барий хлориді ерітіндісін қосады. Реакция нәтижесінде тұнба түзіледі.</p> <p>5) В-тобының дәрумендеріне арналған сапалық реакциялар үшін алдымен тағы да жаңа зерттелетін ерітіндіні дайындап аламыз. Зерттелетін шәрбаттың 20 мл өлшеміне, 30 мл су қосып шайқаймыз. Ерітіндіні қағаз сүзгі арқылы сүзгілеп, сүзіндіні ары қарай В-тобының дәрумендерін анықтау үшін қолданамыз.</p> <p>Алынған сүзіндінің 5 мл-ін сынауыққа өлшеп алып, 1%-дық 2 тамшы темір хлоридін қосамыз. Нәтижесінде сұйылтылған күкірт қышқылын қосқанда түссізденетін, қызғылт тұнба пайда болады.</p>	
<p>-Цианокобаламин</p>	<p>6) Алынған сүзіндінің 10 мл-не 50 мг калий гидросульфатын қосып ерігенше қыздырамыз. 1 тамшы фенолфталеин қосып, кейіннен натрий гидроксидінің 10% ерітіндісімен бейтараптандырамыз. Ерітіндіге 0,5 г натрий ацетатын, 0,5 мл сұйылтылған сірке қышқылын және 0,5 мл 0,5% нитрозо-Р-тұз ерітіндісін қосамыз. 0,5 мл хлорсутек қышқылын қосып, 1 минут қайнатқаннан кейін сақталатын қызыл бояу пайда болады.</p>	
<p>-Фолий қышқылы</p>	<p>7) Алынған сүзіндінің 5 мл-ін сынауыққа өлшеп алып, 1М 10 мл натрий гидроксиді ерітіндісін қосып сүзгілейміз. Сынаманы тамшылау әдісімен сағаттық</p>	

<p>-Кальций пантотенаты</p>	<p>әйнекте жасайды. Мыс сульфаты (II) ерітіндісін қосқанда жасыл тұнба пайда болады.</p> <p>8) Алынған 5 мл сүзіндіге 1 мл натрий гидроксиді ерітіндісі, 1 мл калий феррицианид ерітіндісі, 5 мл изобутил спиртіні қосамыз. Ерітіндіні мұқият шайқап тұндырамыз. Спирттік қабатты ультракүлгін сәуледе қараған кезде, қышқылдану кезінде жоғалып кететін және ерітіндіні сілтілеу кезінде қайта пайда болатын көк флуоресценцияны байқаймыз.</p>	
<p>pH</p>	<p>3,0-6,0 аралығында</p>	<p>ҚР МФ Т.1, ЕАЭО Ф 2.2.3. Потенциометриялық анықтау</p>
<p>Салыстырмалы тығыздық</p>	<p>1,3-1,45 г/см³ аралығында</p>	<p>ҚР МФ Т.1, ЕАЭО Ф 2.2.5. Салыстырмалы тығыздық</p>
<p>Тұтқырлық</p>	<p>1,38-2 мПа*с аралығында</p>	<p>ҚР МФ Т.1, 2.2.5. Тұтқырлық</p>
<p>Тектес қоспалар</p>	<p>Белгіш шұңқыр ыдыста 5,0 мл шәрбатқа, 1 тамшы мұзды сірке қышқылын қосып (белсенді заттарды бөліп алу үшін), мұқият араластырамыз. Содан кейін 5 мл ацетон қосып, 10 мин бойы экстрагирлейміз. Ацетонды (жоғарғы) қабатын бөліп алып, ерітіндіні құрғағанша буландырамыз. Қалдықты 95%-</p>	<p>ҚР МФ I том, ЕАЭО Ф 2.2.27. Жұқа қабатты хроматография</p>

	<p>дық 1 мл этил спиртінде ерітіп ары қарай талдауға (сыналатын ерітінді) пайдаланамыз.</p> <p>ПТСХ-АФ-А- УФ «Sorbfil» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына 10 мкл сыналатын ерітіндіні, 10 мкл глицирамды (8мкг), 10 мкл АҚ (10 мкг), 5 мкл глицин (0,8 мкг), 5 мкл кальций пантотенатын (1,5 мкг), 10 мкл (0,8 мкг) пиридоксин гидрохлоридін.</p> <p>Тамызылған үлгілері бар пластинканы ауада 5 мин кептіріп, жылжамалы фазасы бар камераға салып, вертикаль элюирлеу арқылы хроматографиялайды. Жылжымалы фаза старт сызығынан бастап пластинканың 80–90 % ұзындығын жүріп өткенде камерадан шығарып, 30 мин 80°C температурада кептіреді. Кейін бөлме температурасына дейін суытып, нингидрин ерітіндісімен бүркіді.</p> <p>Сыналатын ерітіндінің хроматограммасында шәрбаттың белсенді ингредиенттерінің дақтары, стандартты ерітінді үлгі дақтарының деңгейлерінде анықталады.</p>	
--	---	--

Кесте 19-жалғасы

<p>Микробиологиялық тазалық</p>	<p>Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3В категориясы талаптарына сай болуы тиіс. Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 10^2 бактериялар, 10^1 саңырауқұлақтар граммда немесе миллилитрде аспауы қажет. Escherichia coli 1 г немесе 1 мл де мүлдем болмауы тиіс.</p>	<p>ҚР МФ, I том, , ЕАЭО Ф 2.2.3 5.1.4. Стерильді емес дәрілік препараттардың және фармацевтикалық қолданылатын субстанциялардың микробиологиялық тазалығы</p>
<p>Сандық анықтау -АҚ</p>	<p>1) 5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін 10 мл 12% хлорсутек қышқылында ерітіп, бағаналы сүзгіден сүзгілейді. Сүзгідегі тұнбаны 5 мл дәл сол еріткішпен ары қарай шайады. 5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін сыйымдылығы 250 мл конустық колбаға салынады, оған 10 мл 12% хлорсутек қышқылын қосып, араластырылады. Кері тоназытқышқа қосып, қайнаған су ваннасында ерітінді колбада қайнаған сәттен бастап есептеп 20 минут қыздырылады. Тоңазытқыш арқылы колбаға 30 мл 12% хлорсутек қышқылы ерітіндісі қосылады, ерітінді салқындатылады және қағаз сүзгісі арқылы сүзіледі. Нәтижесінде алынған сүзінді АҚ-ның сандық анықтамасында қолданылады. Алынған сүзінді сыйымдылығы 50 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (А ерітіндісі). 5,0 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 150 мл болатын</p>	<p>ҚР МФ, I том, , ЕАЭО Ф 2.2.25 Спектрофотометрия</p>

өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (Б ерітіндісі).

Оптикалық тығыздықты 247 нм толқын ұзындығында, қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 0,1М хлорсутек қышқылы қолданылды.

Дәл осылай аскорбин қышқылының стандартты үлгі ерітіндісі (СҮЕ) дайындалып, оптикалық тығыздығы өлшенеді.

Аскорбин қышқылының СҮЕ дайындау. 0,03 г аскорбин қышқылының стандартты үлгісін сыйымдылығы 50 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (В ерітіндісі).

5,0 мл В ерітіндісін сыйымдылығы 150 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (Г ерітіндісі).

Аскорбин қышқылының мөлшері келесі формула көмегімен анықталды:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 50 \times 5 \times 150}{D_0 \times m \times 50 \times 5 \times 150}$$

мұндағы:

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – аскорбин қышқылының (СҮЕ) оптикалық тығыздығы;

m – шәрбаттың массасы, г;

m₀ – аскорбин қышқылының (СҮЕ) массасы, г;

Шәрбаттағы аскорбин қышқылының мөлшері шамамен 0,148%-0,159% құрайды.

<p>-Пиридоксин гидрохлориді</p>	<p>2) 5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға құйып, шамамен 50 мл су және 3,5 мл концентрациясы 0,1 М сірке қышқылы ерітіндісін қосып 5 мин бойы араластырамыз. Алынған ерітінді 0,45 мкм кеуек өлшемі бар сүзгі арқылы сүзіліп, алғашқы 20 мл сүзгіні тастайды. Ерітіндіні сумен белгіге дейін жеткіземіз (А ерітіндісі).</p> <p>5,0 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 100 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, сумен белгіге дейін жеткізеді (Б ерітіндісі).</p> <p>Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы 290 ± 2 нм толқын ұзындығында, қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Сонымен қатар, пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ ерітіндісінің оптикалық тығыздығы өлшенеді. Салыстыру ерітіндісі ретінде су қолданылады.</p> <p><i>Пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ дайындау.</i> 0,05 г (дәл өлшем) пиридоксин гидрохлоридінің СҮ сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға салынады, шамамен 50 мл су және 3,5 мл концентрациясы 0,1 М сірке қышқылы ерітіндісін қосып, және 5 мин бойы араластырады. Ерітіндіні сумен белгіге дейін жеткізеді (В ерітіндісі).</p> <p>5,0 мл В ерітіндісін сыйымдылығы 100 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, сумен белгіге дейін жеткізеді (Г</p>	
---------------------------------	---	--

	<p>ерітіндісі).</p> <p>Пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері келесі формула көмегімен анықталды:</p> $X = \frac{D \times m_0 \times 100 \times 50 \times 5}{D_0 \times m \times 100 \times 50 \times 5}$ <p>мұндағы:</p> <p>D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;</p> <p>D₀ – пиридоксин гидрохлоридінің (СҮЕ) оптикалық тығыздығы;</p> <p>m – шәрбаттың массасы, г;</p> <p>m₀ – пиридоксин гидрохлоридінің (СҮЕ) массасы, г;</p> <p>Шәрбаттағы пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері шамамен 0,045%-0,053%.</p>	
Негізгі фармакологиялық әсері	Вирусқа қарсы, иммуномодуляциялық.	НҚ талаптарына сәйкес

3.3.2 Комбинирленген дәрілік препаратты стандарттау

Сақтау мерзімі

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.

Шәрбаттың жарамдылық мерзімін болжау үшін оның тұрақтылығы жоғары температурада «жеделдетілген қартаю» әдісімен зерттелді.

Шәрбаттың зертханалық үлгілерінің бес сериясы термостатта 50⁰С температурада 47 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:

1. Сипаттамасы
2. рН
3. Салыстырмалы тығыздығы
4. Тұтқырлығы
5. Сандық мөлшері

Жүргізілген зертханалардың 20 – кестедегі нәтижелері препараттың зертханалық сақтаудың 47 тәулігі ішінде тұрақты болып қалатынын көрсетті, бұл Вант-Гофф ережесі бойынша есептелген табиғи жағдайда сақтаудың 752 тәулігіне сәйкес келеді: $K = A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}} = 2,5^{\frac{50 - 20}{10}} = 16$ – сәйкес келу коэффициенті.

Демек, жарамдылық мерзімі $16 \times 47 = 752$ күн, бұл 2 жыл.

Белгіленген жарамдылық мерзімін қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін сақтау температурасы:

$$t_{xp} = t_3 + \frac{10}{lgA} \times lg \frac{C_3}{C} = 50 + \frac{10}{lg2,5} \times lg \frac{47}{752} = 20^{\circ}C$$

Максималды рұқсат етілген сақтау температурасы:

$$t_{\text{макс. рұқ.}} = 20^{\circ} + \frac{10}{lgA} \times lg \frac{C_3}{1 \times 365} = 20^{\circ} + \frac{10}{lg2,5} \times lg \frac{752}{365} = 25^{\circ}C$$

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

Кесте 20 – «Жеделдетілген қартаю» әдісімен сақтау кезіндегі шәрбаттың сапа көрсеткіштері

Сапа көрсеткіші	Спецификация бойынша	Сериялар				
		100614	100714	100814	100914	101014
Шәрбаттың сипаттамасы	қою қоңыр сұйықтық	қою қоңыр сұйықтық	қою қоңыр сұйықтық	қою қоңыр сұйықтық	қою қоңыр сұйықтық	қою қоңыр сұйықтық
рН	4,86	4,57	4,33	4,85	4,83	4,66
Салыстырмалы тығыздық	1,0381 г/см ³	1,0380 г/см ³	1,0381 г/см ³	1,0382 г/см ³	1,0381 г/см ³	1,0380 г/см ³
Тұтқырлық	1,38 мПа*с	1,33 мПа*с	1,35 мПа*с	1,38 мПа*с	1,38 мПа*с	1,36 мПа*с
Сандық мөлшері, г/мг ± %						
ГҚ	1,147-1,267 г	1,341 ±1,6	1,384 ±1,5	1,208 ±1,6	1,169 ±1,5	1,264 ±1,6

Кесте 20-жалғасы

АҚ	0,148-0,159 г	0,156 ±1,1	0,134 ± 1,0	0,165 ±1,1	0,144 ±1,1	0,158 ± 1,0
Цинк сульфаты	0,037-0,053 г	0,0389 ±1,1	0,0387 ± 1,7	0,0475 ± 1,2	0,0577 ±1,5	0,0579 ±2,1
Глицин	2,542-2,967 г	2,443 ±1,6	2,578 ±1,6	2,854 ±1,6	2,688 ±1,5	2,932 ±1,5
Пиридоксин гидрохлориді	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
Цианокобалами н	0,0024- 0,0053 мг	0,0012 ±1,5	0,0025 ±1,5	0,0032 ±1,5	0,0045 ±1,1	0,0051 ±1,1
Фолий қышқылы	0,0042- 0,0057 мг	0,0027 ±1,5	0,0038 ±1,5	0,0041 ±1,5	0,0047 ±1,1	0,0054 ±1,1
Кальций пантотенаты	0,018-0,024 г	0,015 ±1,1	0,019 ±1,1	0,21 ±1,1	0,22 ± 1,0	0,24 ± 1,0

Қорытынды:

Комбинирленген препараттың сапа спецификациясы жасалды. Негізгі келесідей сапа көрсеткіштері анықталды: сипаттамасы, сәйкестендіру, рН, салыстырмалы тығыздық, тұтқырлық, байланысты қоспалар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, қаптама, таңбалау, сақтау және негізгі фармакологиялық әсері. «Жеделдетілген қартаю» әдісімен препараттың тұрақтылығы зерттелді, препараттың жарамдылық мерзімі-2 жыл.

ҚОРЫТЫНДЫ

Әдебиеттік шолулар, мия өсімдігінің вирусқа қарсы фармакотерапияда бірден-бір маңызды субстрат екенін көрсетті. Бұл қасиет мия тамырының негізгі әсер етуші компоненті болып табылатын – глицирризин қышқылының вирусқа қарсы әсер ету спектрінің кеңдігіне және дәрілік препараттардың фармакологиялық белсенділігін арттыра алу қабілетіне, сондай-ақ олардың жанама қабілеттерін төмендету қасиеттеріне байланысты. Сондықтан, глицирризин қышқылын өзге де вирусқа қарсы препараттармен комбинирлеу өте жақсы нәтижелер береді. Осы қасиеттерді ескере отырып мия тамырының құрғақ сығындысын, микроэлементпен, аминқышқылымен және дәрумендермен комбинирленген шәрбат түріндегі дәрілік препарат жасалды.

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

Препаратта бірлескен күйде болған кезіндегі шәрбаттың белсенді компоненттерін, арнайы химиялық реакциялармен анықтауының әдістемелері жасалды.

Алғаш рет жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде шәрбаттың белсенді ингредиенттері мен бөгде қоспаларын анықтаудың ЖҚХ әдістемесі жасалды. Жылжымалы фазаның ең оңтайлы құрамы таңдалды: бутанол-ацетон-су (13:3:5). Жасалған әдістеме: спецификалығы, тұрақтылығы және прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті.

Шәрбаттың белсенді ингредиенттері – аскорбин қышқылы мен пиридоксин гидрохлоридінің, басқа да белсенді ингредиенттермен қатар болғандағы УК-спектрофотометрия әдісі көмегімен анықтау әдістемесі жасалды. Әдістеменің валидациясы: сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша жүргізілді.

Комбинирленген препараттың сапа спецификациясы жасалды. Негізгі келесідей сапа көрсеткіштері анықталды: сипаттамасы, сәйкестендіру, рН, салыстырмалы тығыздық, тұтқырлық, байланысты қоспалар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, қаптама, таңбалау, сақтау және негізгі фармакологиялық әсері.

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

ТҮЙІНДЕР

1. Шәрбат түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың активті ингредиенттерін анықтау үшін, олардың субстанцияларына сәйкес келетін және барлық ингредиенттер комбинирленген күйде болған кезінде қолдануға болатын зертхана жағдайында химиялық реакциялар жасалды.

2. ЖҚХ әдісі көмегімен ҚДП-ң активті ингредиенттері мен тектес қоспаларын анықтаудың әдістемесі жасалды. Жасалған әдістеме спецификалығы, тұрақтылығы және прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті.

3. ҚДП құрамындағы АҚ-ын және пиридоксин гидрохлоридін УК-спектрофотометрия көмегімен сандық анықтаудың әдістемесі жасалды. Жасалған әдістеме теңділігі, сызықтық тәуелділігі, қайталануы, дұрыстығы мен прецизиондылығы сияқты параметрлер бойынша валидациядан өтті. Әдістеменің салыстырмалы қателігі АҚ үшін - 2,76%, В₆ үшін 2,7% болды.

4. Комбинирленген препараттың сапа спецификациясы жасалды. Негізгі келесідей сапа көрсеткіштері анықталды: сипаттамасы, сәйкестендіру, рН, салыстырмалы тығыздық, тұтқырлық, байланысты қоспалар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, қаптама, таңбалау, сақтау және негізгі фармакологиялық әсері.

5. «Жеделдетілген қартаю» әдісімен препараттың тұрақтылығы зерттелді, препараттың жарамдылық мерзімі-2 жыл.

6. ҚДП-ға арналған уақытша аналитикалық нормативтік құжаттың жобасы жасалды (Қосымша А).

7. Комбинирленген дәрілік препаратты сандық және сапалық талдау әдістеме нәтижелері «Фармацевтикалық химия» пәні бойынша студенттердің өзіндік жұмысы (СӨЖ) ретінде енгізіліп, оқу-әдістемелік ұсынымдар әзірленді (Қосымша Ә).

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Darenskaya M. A. et al. Free radical reactions in socially significant infectious diseases: HIV infection, hepatitis, tuberculosis //Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2020. – Т. 75. – №. 3. – С. 196-203.
2. Dray-Spira R., Lert F. Social health inequalities during the course of chronic HIV disease in the era of highly active antiretroviral therapy //Aids. – 2003. – Т. 17. – №. 3. – С. 283-290.
3. Levy J. A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection //Microbiological reviews. – 1993. – Т. 57. – №. 1. – С. 183-289.
4. Вольбердинг. А., Дикс С. Г. Антиретровирусная терапия и лечение ВИЧ-инфекции //The Lancet. – 2010. – Т. 376. – No 9734. – С. 49-62.
5. Ganjhu R. K. et al. Травяные растения и препараты растений как лечебный подход к вирусным заболеваниям //Вирусные заболевания. – 2015. – Т. 26. – С. 225-236.
6. Behl T. et al. Phytochemicals from plant foods as potential source of antiviral agents: An overview //Pharmaceuticals. – 2021. – Т. 14. – №. 4. – С. 381.
7. Fukuchi K. et al. Antiviral and antitumor activity of licorice root extracts //in vivo. – 2016. – Т. 30. – №. 6. – С. 777-785.
8. Балтина Л. А. Химическая модификация глицирризиновой кислоты как путь к новым биологически активным соединениям для медицины //Современная медицинская химия. – 2003. – Т. 10. – No 2. – С. 155-171.
9. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции — иммунодефицитные заболевания XXI века // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. — М., 2004. — С. 5-7
10. Завацкий Р. В., Сергиенко А. В., Ивашев М. Н. Вклад Луи Пастера в микробиологию //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №. 7. – С. 84-84.
11. Мишра Р. П. Н. және т.б. Вакциналар және антибиотиктерге төзімділік // Микробиологиядағы қазіргі пікір. – 2012. – Т. 15. - No 5. – С. 596-602.
12. Мамбетова И. З. и др. Балалардағы ЖРВИ кезінде жөтелді емдеу тактикасы //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №. 1. – С. 267-268.
13. Нуралинова Г., Маукаева С. Б. ТҰМАУ ЖӘНЕ ЖРВИ ПРОФИЛАКТИКАСЫ //Материалы межвузовской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины», инициированной ЮЖНО-Казахстанской Медицинской Академией И Шымкентским Медицинским Институтом Международного Казахско-Турецкого Университета Имени Ха Ясауи. – С. 69.
14. Пибус О. Г. және т.б. С гепатиті вирусының эпидемиялық мінез-құлқы // Ғылым. – 2001. – Т. 292. - No 5525. – С. 2323-2325.

15. Коэн Дж. И. Эпштейн-Барр вирусын жұқтыру // Жаңа Англия медицина журналы. – 2000. – Т. 343. - № 7. – С. 481-492.
16. Крамарь Л. В., Карпухина О. А. Комплексная терапия Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у детей //Архивъ внутренней медицины. – 2012. – №. 1. – С. 25-29.
17. Пшеничная Н. Ю. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 11. – С. 105-109.
18. Кожанова Т. В., Ильченко Л. Ю., Исаева О. В. Проблема лекарственной резистентности HBV у HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов //Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – №. 5. – С. 23-28.
19. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях //Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60. – №. 2. – С. 5-10.
20. Баркевич О. А. Противовирусные эффекты комплекса природных цитокинов (препарат Суперлимф) на модели герпесвирусной инфекции in vitro : дис. – Москва, 2005.
21. Orynassarova B. M., Makhatova B. G. Analyzing The Market Of Cough Syrups Registered In The Territory Of The Republic Of Kazakhstan //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2024. – Т. 4. - No 2 (Ерекше мәселе). – С. 346-350.
22. Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции //Современные вызовы. Противовирусный ответ. Иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА. – 2014.
23. Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) //Фундаментальные исследования. – 2010. – №. 9. – С. 76-87.
24. Гонг Ж. Ю. және т.б. Бауырдың туберкулезге қарсы дәрі-дәрмекпен индукцияланған жарақатының алдын алуға және емдеуге бағытталған глицирриз қышқылы препараттарының салыстырмалы тиімділігі: 97 кездейсоқ бақыланып сынақтардың желілік мета-талдауы // Фитомедицин. – 2022. – Т. 98. – С. 153942.
25. Nascimento M. H. M., de Araújo D. R. Глицирризин қышқылының фармакологиялық әлеуетін зерттеу: Емдік қосымшалардан наномедицинадағы трендтерге дейін // Болашақ фармакология. – 2022. – Т. 2. - No 1. – С. 1-15.
26. Сунь З. Г. және т.б. Вирусқа қарсы белсенділік бойынша глицирризин қышқылының зерттеу барысы // Дәрілік химиядағы мини-шолулар. – 2019. – Т. 19. - No 10. – С. 826-832.
27. Бахмани М. және т.б. Ирандағы өсімдік миясының (*Glycyrrhiza glabra* L.) денсаулыққа тигізетін әсері мен қолдануына шолу // Тропикалық аурулардың Азиялық Тынық мұхит журналы. – 2014. – Т. 4. - С. S847-S849.

28. Маркова К. Ю., Валеева Д. И., Гумеров Т. Ю. Контроль биохимических показателей некоторых адаптогенов // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. – 2018. – №. 1. – С. 22-27.
29. Тодорова В. және т.б. Өсімдік адаптогендері—Тарих және болашақ перспективалар // Қоректік заттар. – 2021. – Т. 13. - № 8. – С. 2861.
30. Уинстон Д. Адаптогендер: күшке, төзімділікке, стресс-рельефке арналған шөптер. - Симон мен Шустер, 2019.
31. Паноссиан А., Викман Г. Адаптогендердің орталық жүйке жүйесіне және олардың стресспен байланысты молекулалық механизмдерге әсері — қорғаныс әрекеті // Фармацевтика. – 2010. – Т. 3. - № 1. – С. 188-224.
32. Паноссиан А. А. Адаптогендік қызметті түсіну: адаптогендер мен басқа да фитохимияның фармакологиялық әрекетінің ерекшелігі // Нью-Йорк ғылым академиясының жылнамалары. – 2017. – Т. 1401. - № 1. – С. 49-64.
33. Паноссиан А., Вагнер Х. Адаптогендердің ынталандырушы әсері: бір дозаны енгізуден кейінгі олардың тиімділігіне ерекше сілтеме жасай отырып шолу // Фитотерапия зерттеулері: Табиғи өнім туындыларын фармакологиялық және токсикологиялық бағалауға арналған халықаралық журнал. – 2005. – Т. 19. - № 10. – С. 819-838.
34. Перри Н. Л., Камфилд Д. А. Адаптогендер // Психиатриялық бұзылулар кезінде мазасыздану үшін дәлелді шөп және тамақтану әдістері. – 2017. – С. 33-55.
35. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://register.ndda.kz/category/search_prep
36. Квон Ю. Я. және т.б. Клиникалық зерттеулердің коррозиялық қорытындыларынан алынған мия тамырының фармакологиялық тиімділігі мен қауіпсіздігіне шолу // Дәрілік тағамдар журналы. – 2020. – Т. 23. - № 1. – С. 12-20.
37. Давлатова М. С., Кароматов И. Д. Антибактериальные, противовирусные свойства солодки // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №. 8. – С. 18-28.
38. Омари А. М., Арыстанова Т. А. Фармация Казахстана // Фармация. – №. 6. – С. 21-28.
39. Шуршалина А. В. И Др. Локальное Действие Эпиген Интим Спрей (Глицирризиновая. – 2009.
40. Талгатбекова Д. Ж. и др. Эффективность препарата виусид в комплексном лечении больных хронической рецидивирующей крапивницей // International Journal on Immunorehabilitation. – 2010. – Т. 12. – №. 2. – С. 110с-111.
41. Арчаков А. И. и др. Фосфоглив: механизм действия и эффективность применения в клинике // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. – №. 2. – С. 139-153.

42. Толстикова Г.А., Мышкин В.А., Балтина Л.А. и др. Комплексы глицирризиновой кислоты с урацилом – новый класс антидотных и антирадикальных средств /В кн.: Изучение и использование солодки в народном хозяйстве СССР. – Алматы: Ғылым, 1991. – С.159-160.
43. Балтина Л. А. и др. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе глицирризиновой кислоты и ее производных (обзор) //Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – №. 10. – С. 3-12.
44. Охотникова, В. Ф., Ю. Ю. Мичник, and Т. А. Сокольская. "Глэсол"-новый комплексный препарат из лекарственного растительного сырья." Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. –2005. С.–133-134.
45. Государственная Фармакопея Республики Казахстан, том II. – 2008. – 653 с.
46. Джусипов А.К., Арыстанова А.Ж. Перспективные направления современной патогенетической терапии ревматизма //Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2003. Т.9. - №2-3. –С. 147-160.
47. Даирбеков О.Д., Арыстанова Т.А.,Ирисметов М.П., Ордабаева С.К., Шукирбекова А.Б//Международная научно-практическая конференция «Индустриально-инновационное развитие Республики Казахстан: опыт, задачи и перспективы». –2004. –С. 288-292
48. Инновационный патент № 14072. Авторы: Джиембаев Булат Жазкенович, Северова Елена Анатолиевна, Ирисметов Махмуджан Пайзахметович, Поминова Наталья Михайловна, Абдикалиев Нурлан Абдикалиевич, Курманбекова Гульнара Жумабековна
49. Предварительный патент №19670. Авторы: Арыстанова Т.А., Ирисметов М.П., Джиембаев Б. Ж., Шукирбекова А.Б.
50. Предварительный патент № 20371. Авторы: Арыстанова Т.А., Ирисметов М.П., Джиембаев Б. Ж., Шукирбекова А.Б.
51. Предварительный патент №20370. Авторы: Арыстанова Т.А., Шукирбекова А.Б.
52. Предварительный патент №21614 Авторы: Арыстанова Т.А., Шукирбекова А.Б.
53. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале Форте Н, Фосфоглив, Эссливер Форте // РМЖ. – 2013. – № 13. – С. 681-684.
54. Толстикова Т. Г. и др. Использование подхода комплексообразования с глицирризиновой кислотой для создания новых кардиотропных средств //Биомедицина. – 2006. – №. 4. – С. 115-116.
55. Menegazzi M., Di Paola R., Mazzon E., et al. Glycyrrhizin attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice // Pharmacological Research. 2008; 58 (1): 22-31.

56. Чорнобровкіна Т.Я. Ефективність застосування фосфогліву у хворих на гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4 (70). – С. 33-38.
57. Li X.-L., Zhou A.-G. Evaluation of the immunity activity of glycyrrhizin in AR mice // *Molecules*. 2012; 17 (1): 716-727.
58. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus // *The Lancet*. 2003; 361 (9374): 2045-2046.
59. Ashfaq U.A., Masoud M.S., Nawaz Z., Riazuddin S. Glycyrrhizin as antiviral agent against Hepatitis C Virus // *Journal of Translational Medicine*. 2011; 9 (1, article 112).
60. Баймаханбетова М. А., Эрмуратова Г. И. Дәрумендер және олардың түрлері мен маңызы // *Global Science and Innovations: Central Asia* (см. в книгах). – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 79-81.
61. Мұханқызы Г. и др. Педиатр маманының ұсынысы бойынша балаларға дәрумендер және минералды заттарға бай тағамдарды қолданудың организмдегі рөлі // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2021. – №. 1. – С. 86-91.
62. Маркова Е. О. и др. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2013. – Т. 12. – №. 1. – С. 27-32.
63. Шаповалова Е.М. Механизмы гемостатических сдвигов при отсутствии, дефиците и избытке витаминов С антиоксидантными свойствами в рационе питания: дис. ...д-ра биол. наук: 03.03.01 / Шаповалова Елена Михайловна. – Тюмень, 2010. – 238 с.
64. Тютюнник, В. Л. Применение фолиевой кислоты в составе комплексных витаминно-минеральных препаратов с целью профилактики осложнений беременности / Тютюнник В. Л., Курчакова Т. А., Михайлова О. И. // *РМЖ. Мать и дитя*. 2015. № 20. С. 1205-1208.
65. Усов К. И. и др. К проблеме доклинического исследования современных многокомпонентных противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих витамин В6 // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2009. – Т. 11. – №. 1-6. – С. 1318-1320.
66. Емельянова А. Ю., Зиновьева О. Е. Витамин В12 в лечении заболеваний нервной системы // *РМЖ*. – 2016. – Т. 24. – №. 7. – С. 429-433.
67. Заболотнева, А. А. Регуляторная роль и потенциальные антиканцерогенные свойства некоторых активных форм витаминов и витаминоподобных веществ / Заболотнева А. А., Шатова О. П., Микин И. Е., Бриль Д. В., Румянцев С. А. // *Вопросы питания*. 2022. № 1 (539). С. 53-64.
68. Сальникова Е. В. Цинк–эссенциальный микроэлемент (обзор) // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2012. – №. 10 (146). – С. 170-172.

69. Баева Е. С. Глицин и его роль в организме человека //Научный форум: медицина, биология и химия. – 2019. – С. 59-63.
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. The 7th edition of the European Pharmacopoeia. Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, Strasbourg, 2010.
74. Pharmacopoeia of the people's republic of China. Vol.1.Pekin, Peoples medical publishing house, 2010; 80–1
75. Государственная Фармакопея Республики Казахстан, II изд. 2015, т.2 – с. 728-730.
76. American Herbal Pharmacopoeia: Botanical Pharmacognosy – Microscopic Characterization of Botanical Medicines, 2011; 412–6.
77. Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition, 2016. (English version)
78. Омари А.М. Разработка спецификации качества и стандартизация комбинированного лекарственного препарата корня солодки. Дисс. магистр.мед.наук. Нур-Султан, 2022 – с.66
79. Егоров М. В. Стандартизация сырья и препаратов солодки. Дисс. канд. фармац. наук. Самара, 2005 - с. 145.
80. Арыстанова Т.А., Адеханова К.К., Шукирбекова А.Б. Валидационные характеристики методики анализа активных компонентов капсул «Биосанто»
81. Автореф. Рязанова Т.К. Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы.
82. Hmami, F.; Oulmaati, A.; Amarti, A.; Kottler, M.L.; Bouharrou, A. Overdose or hypersensitivity to vitamin D? Arch. Pediatr. 2014, 21, 1115–1119.
83. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1,2 - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008.
84. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания, 2018.
85. British Pharmacopoeia 2016], Еуропалық одақ фармакопеясы (ЕФ) [The 7th edition of the European Pharmacopoeia. Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, Strasbourg, 2010.

86. ФС. Пиридоксина гидрохлорид+Фолиевая кислота+Цианокобаламин, таблетки;
87. Albarra'n et al. Radiolysis of pyridoxine (vitamin B6) in aqueous solution under different conditions // *Radiation Physics and Chemistry*. - 2008. - №77.-P. 605-611.
88. Wu Feng-wu, Ni Chun-lin, He Zhi-ke, Luo Qing-yao, Zeng Yun-e HPLC Determination of ascorbic acid using luminol-Cu (II) chemiluminescence-application to the analysis of juice beverage // *Wuhan University J. Natural Sci.* - 2000. - № 5. - P. 339-341.
89. Iwase H. Use of an amino acid in the mobile phase for the determination of ascorbic acid in food by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection // *J. Chromatogr. A.* - 2000. - № 881. - P. 317-326.
90. Sempombe, J & Manyanga, Vicky & Masota, Nelson & Lutta, E & Nyamweru, B & Kaale, Dr. Eliangiringa & Layloff, Thomas. (2015). A Thin Layer Chromatography Densitometric Method for Assay of Folic Acid in Tablets. 18. 37-42.
91. Li H.B., Chen F. Simultaneous determination of nine water-soluble vitamins in pharmaceutical preparations by high performance liquid chromatography with diode array detection. // *J. Sep. Sci.* - 2001. — № 24.-P. 271-274.
92. Christopher J. Blake Analytical procedures for water-soluble vitamins in foods and dietary supplements: a review. // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2007. -№389.-P. 63-76.
93. Определение аминокислот и глюкозы в аминокислотных инъекционных растворах методом анионообменной хроматографии с интегрированным импульсным амперометрическим детектированием / Yu Hong, Ding Yong Sheng et al // *РЖ 19. Химия. Сводн. т. / ВИНТИ.*— 2003. – № 4. – Г.294.
94. ФС. Аминобензойная кислота + Аскорбиновая кислота+Бетакаротен+Биотин+Кальция пантотенат+Колекальциферол+Никотинамид+Пиридоксина гидрохлорид+Рибофлавин+Тиамин нитрат+альфа-Токоферола сукцинат+Фолиевая кислота+Цианокобаламин+Железо+Йод+Кремний+ Магний+Марганец+Медь+Селен+Хром+Цинк+Цистин+Лопуха корней экстракт сухой+Эхинацеи пурпурной корневищ экстракт сухой, капсулы.
95. ФС. Аскорбиновая кислота + Кальция пантотенат + Колекальциферол + Лютеин + Никотинамид + Пиридоксина гидрохлорид + Ретинола ацетат + Рибофлавин + Рутозид + Альфа-токоферола ацетат + Тиамин гидрохлорид + Тиоктовая кислота + Фолиевая кислота + Цианокобаламин + Железо+Кальций+Йод+Магний+ Марганец + Медь + Селен + Цинк, таблетки.
96. J. Karpińska and M. Kulikowska, “Simultaneous determination of zinc (II), manganese (II) and iron (II) in pharmaceutical preparations,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 29, no. 1-2, pp. 153–158, 2002.

НОРМАТИВТІК ҚҰЖАТТЫҢ ЖОБАСЫ

1-қосымша

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

НОРМАТИВТІК ҚҰЖАТ

Дәрілік препараттың саудалық атауы:

қазақ тілінде: Вирустат

орыс тілінде: Вирустат

Дәрілік түрі: Шәрбат

Дозалау:

Белсенді ингредиенттер:

Мия тамырының құрғақ сығындысы – 1,1 г

Цинк сульфаты – 0,05 г

Глицин – 3,0 г

Аскорбин қышқылы – 0,15 г

В₆ дәрумені – 0,05 г

В₁₂ дәрумені – 0,005 мг

В₉ дәрумені – 0,006 мг

В₅ дәрумені – 0,02 г

Қосымша ингредиенттер:

Пропиленгликоль – 8,0 г

Итмұрын шәрбаты – 85 мл

Натрий бензоат – 0,15 г

Тазартылған су – 100 мл-ге дейін

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 спецификациясы

Сипаттамасы. Сипаттама. Қою сұйықтық қоңыр түсті, өзіне тән иісі бар сұйықтық.

Идентификациялау

А.Этанолмен шәрбаттан экстракцияланып алынған ерітіндінің 3 мл-ін сынауыққа өлшеп аламыз. Оған реактив ретінде 1-2 тамшы 10%-дық күкірт қышқылы ертіндісін қосамыз. Ерітіндіні 60-70°C-та су моншасында қыздырамыз. Нәтижесінде кармин түстес тұнба пайда болады.

В.Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында аскорбин қышқылы бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, оған 0,1 М 10 мл хлорсутек қышқылында ерітіп, қағаз сүзгіден сүзгілейміз. Сүзіндіге 5 мл су қосып, ары қарай тамшылап аммиак ерітіндісін және 0,5 мл Р2 күміс нитратын қосамыз. Реакция нәтижесінде бос күмістің қара тұнбасы пайда болады.

С.Зерттелетін препараттың өлшемін, құрамында аскорбин қышқылы бар алдын ала колбаға бөліп алған қабаттан сынауыққа 5 мл өлшеп алып, 10 мл су қосамыз. Алынған ерітіндіге 1 мл хлорсутек қышқылын және 1 мл барий хлориді ерітіндісін қосады. Реакция нәтижесінде тұнба түзіледі.

Д.Алынған сүзіндінің 5 мл-ін сынауыққа өлшеп алып, 1%-дық 2 тамшы темір хлоридін қосамыз. Нәтижесінде сұйылтылған күкірт қышқылын қосқанда түссізденетін, қызғылт тұнба пайда болады.

Е.Алынған сүзіндінің 10 мл-не 50 мг калий гидросульфатын қосып ерігенше қыздырамыз. 1 тамшы фенолфталеин қосып, кейіннен натрий гидроксидінің 10% ерітіндісімен бейтараптандырамыз. Ерітіндіге 0,5 г натрий ацетатын, 0,5 мл сұйылтылған сірке қышқылын және 0,5 мл 0,5% нитрозо-Р-тұз ерітіндісін қосамыз. 0,5 мл хлорсутек қышқылын қосып, 1 минут қайнатқаннан кейін сақталатын қызыл бояу пайда болады.

Ғ.Алынған сүзіндінің 5 мл-ін сынауыққа өлшеп алып, 1М 10 мл натрий гидроксиді ерітіндісін қосып сүзгілейміз. Сынаманы тамшылау әдісімен сағаттық әйнекте жасайды. Мыс сульфаты (II) ерітіндісін қосқанда жасыл тұнба пайда болады.

Г.Алынған 5 мл сүзіндіге 1 мл натрий гидроксиді ерітіндісі, 1 мл калий феррицианид ерітіндісі, 5 мл изобутил спиртін қосамыз. Ерітіндіні мұқият шайқап тұндырамыз. Спирттік қабатты ультракүлгін сәуледе қараған кезде, қышқылдану кезінде жоғалып кететін және ерітіндіні сілтілеу кезінде қайта пайда болатын көк флуоресценцияны байқаймыз.

рН

ҚР МФ Т.1, 2.2.3. Потенциометриялық анықтау бөліміне сәйкес анықталады.

Салыстырмалы тығыздық

ҚР МФ Т.1, 2.2.5. Салыстырмалы тығыздық бөліміне сәйкес анықталады.

Тұтқырлық

ҚР МФ Т.1, 2.2.5. Тұтқырлық бөліміне сәйкес анықталады.

Тектес қоспалар.

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

Микробиологиялық тазалық

ҚР МФ I том 2.6.12. көрсетілген әдіс бойынша анықтайды.

Сандық анықтау

Комбинирленген препараттың құрамындағы аскорбин қышқылын анықтаудың әдістемесі.

5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін 10 мл 12% хлорсутек қышқылында ерітіп, бағаналы сүзгіден сүзгілейді. Сүзгідегі тұнбаны 5 мл дәл сол еріткішпен ары қарай шайады. 5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін сыйымдылығы 250 мл конустық колбаға салынады, оған 10 мл 12% хлорсутек қышқылын қосып, араластырылады. Кері тоназытқышқа қосып, қайнаған су ваннасында ерітінді колбада қайнаған сәттен бастап есептеп 20 минут қыздырылады. Тоназытқыш арқылы колбаға 30 мл 12% хлорсутек қышқылы ерітіндісі қосылады, ерітінді салқындатылады және қағаз сүзгісі арқылы сүзіледі. Нәтижесінде алынған сүзінді АҚ-ның сандық анықтамасында қолданылады. Алынған сүзінді сыйымдылығы 50 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (А ерітіндісі).

5,0 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 150 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (Б ерітіндісі).

Оптикалық тығыздықты 247 нм толқын ұзындығында, қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 0,1М хлорсутек қышқылы қолданылды.

Дәл осылай аскорбин қышқылының стандартты үлгі ерітіндісі (СҮЕ) дайындалып, оптикалық тығыздығы өлшенеді.

Аскорбин қышқылының СҮЕ дайындау. 0,03 г аскорбин қышқылының стандартты үлгісін сыйымдылығы 50 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (В ерітіндісі).

5,0 мл В ерітіндісін сыйымдылығы 150 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, 0,1М хлорсутек қышқылымен белгіге дейін келтіреді (Г ерітіндісі).

Аскорбин қышқылының мөлшері келесі формула көмегімен анықталды:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 50 \times 5 \times 150}{D_0 \times m \times 50 \times 5 \times 150}$$

мұндағы:

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – аскорбин қышқылының (СҮЕ) оптикалық тығыздығы;

m – шәрбаттың массасы, г;

m₀ – аскорбин қышқылының (СҮЕ) массасы, г;

Шәрбаттағы аскорбин қышқылының мөлшері шамамен 0,148%-0,159% құрайды.

Комбинирленген препараттың құрамындағы пиридоксин гидрохлоридін анықтаудың әдістемесі.

5,0 мл шәрбаттың дәл өлшемін сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға құйып, шамамен 50 мл су және 3,5 мл концентрациясы 0,1 М сірке қышқылы ерітіндісін қосып 5 мин бойы араластырамыз. Алынған ерітінді 0,45 мкм кеуек өлшемі бар сүзгі арқылы сүзіліп, алғашқы 20 мл сүзгіні тастайды. Ерітіндіні сумен белгіге дейін жеткіземіз (А ерітіндісі).

5,0 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 100 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, сумен белгіге дейін жеткізеді (Б ерітіндісі).

Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы 290 ± 2 нм толқын ұзындығында, қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Сонымен қатар, пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ ерітіндісінің оптикалық тығыздығы өлшенеді. Салыстыру ерітіндісі ретінде су қолданылады.

Пиридоксин гидрохлоридінің СҮЕ дайындау. 0,05 г (дәл өлшем) пиридоксин гидрохлоридінің СҮ сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға салынады, шамамен 50 мл су және 3,5 мл концентрациясы 0,1 М сірке қышқылы ерітіндісін қосып, және 5 мин бойы араластырады. Ерітіндіні сумен белгіге дейін жеткізеді (В ерітіндісі).

5,0 мл В ерітіндісін сыйымдылығы 100 мл болатын өлшеуіш колбаға құйылып, сумен белгіге дейін жеткізеді (Г ерітіндісі).

Пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері келесі формула көмегімен анықталды:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 100 \times 50 \times 5}{D_0 \times m \times 100 \times 50 \times 5}$$

мұндағы:

D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_0 – пиридоксин гидрохлоридінің (СҮЕ) оптикалық тығыздығы;

m – шәрбаттың массасы, г;

m_0 – пиридоксин гидрохлоридінің (СҮЕ) массасы, г;

Шәрбаттағы пиридоксин гидрохлоридінің мөлшері шамамен 0,045%-0,053%.

Қаптама

Картон қорапта қолдану жөніндегі нұсқаулықпен 100 мл қызғылт сары шыны бөтелкелер.

Сақтау

Желдетілетін бөлмеде 0°C төмен емес және 22°C жоғары емес температурада сақтау керек.

Сақтау мерзімі - 2 жыл.

ЕНГІЗУ АКТІСІ

Енгізу үшін ұсыныстың атауы: «Құрамында глицирризин қышқылы, дәрумендер, аминқышқылы, микроэлементтер бар комбинирленген дәрілік препараттың талдау әдістемелері» оқу-әдістемелік ұсынымдары.

Оқу-әдістемелік ұсынымдар «Дәрілік заттардың сапасын бақылау және стандарттау» пәнін зерделеу үшін қосымша оқу әдебиеттерінің тізбесіне енгізілген.

Авторлар: Сабыржанова Ф.К., Арыстанова Т.А.

Енгізу түрі: «Фармацевтикалық химия» пәні бойынша студенттердің өзіндік жұмысы (СӨЖ) ретінде.

Енгізудің тиімділігі: «Құрамында глицирризин қышқылы, дәрумендер, аминқышқылы, микроэлементтер бар комбинирленген дәрілік препараттың талдау әдістемелері» оқу-әдістемелік ұсынымдары химиялық және физика-химиялық әдістер кешенін қолдана отырып, құрамында бірнеше белсенді ингредиенттері бар комбинирленген дәрілік препараттарға талдау жүргізу принциптерін, тәсілдерін, ерекшеліктерін меңгеруге ықпал етеді.

Енгізуді жүзеге асыратын мекеменің ұсыныстары, ескертулері: АҚ Фармация мектебі студенттерінің "Дәрілік заттардың сапасын бақылау және стандарттау" курсы бойынша «Көп компонентті дәрілік заттарды талдау» тарауды меңгеру оқу процесіне әдістемелік ұсынымдар енгізу.

Енгізуді іске асыруға жауапты және орындаушы: Сабыржанова Ф.К.

Енгізу мерзімі: мамыр 2024 ж.

«Қазақстан - Ресей медициналық университеті» МЕМБМ
Фармация кафедрасының аға оқытушысы,
фарм.ғ.к.



Қ.Ж. Жумалина
03 05 24