

«Астана медицина университеті» КеАҚ

ӘОЖ:615.011:615.014.21

ХПЖ: А61К9/28, А61Р29/00, В01D11/02

Азен Жәмилә Шынтасқызы

**ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ СТЕРОИДТЫ ЕМЕС ЗАТТАРМЕН
КОМБИНИРЛЕНГЕН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ҚҰРАМЫ МЕН
ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ**

7М10104 – «Фармация»

Медицина ғылымдарының магистрі академиялық дәрежесін алуға
арналған диссертация

Ғылыми жетекшісі: фарм.ғ.д., профессор, ҚР Мемлекеттік сыйлық Лауреаты
Арыстанова Т.А.

Астана 2026 ж.

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	3
	АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР, ҚЫСҚАРТУЛАР.....	4
	КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ.....	5
	КІРІСПЕ.....	6
1	ӘДЕБИ ШОЛУ.....	12
1.1	Қабынуға қарсы стероидты емес заттардың жалпы сипаттамасы және әсер ету механизмі.....	12
1.2	Қабынуға қарсы стероидты емес заттардың жанама әсерлері.....	13
1.3	Қабынуға қарсы стероидты емес заттардың және глицирризин қышқылы комбинациясының фармакологиялық синергизмі, тәжірибелік, клиникалық зерттелуі.....	14
1.4	Нимесулидтің фармакологиялық ерекшеліктері және қауіпсіздік профилі.....	18
1.5	Глицирризин қышқылының құрылысы, фармакологиялық белсенділігі және қолданылуы.....	20
1.6	Глицирризин қышқылының синтетикалық дәрілік заттармен комбинациясы.....	23
1.7	Глицирризин қышқылының физика-химиялық қасиеттері және олардың технологиялық маңызы.....	26
1.8	Глицирризин қышқылы негізінде комбинацияланған жүйелерді құрудың технологиялық тәсілдері.....	28
1.9	Нимесулидтің физикалық, химиялық қасиеттері.....	33
1.10	Нимесулид пен глицирризин қышқылы негізіндегі таблеткаланған жүйелердің технологиялық ерекшеліктері.....	35
2	ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	42
2.1	Зерттеу материалдары.....	42
2.2	Зерттеу әдістері.....	43
3	ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ.....	44
3.1	Белсенді заттардың физикалық, химиялық қасиеттерін зерттеу....	44
3.2	Белсенді заттардың және қосымша заттардың үйлесімділігін зерттеу.....	45
3.3	Таблеткалардың құрамын әзірлеу.....	47
3.4	Белсенді ингредиенттердің босап шығу профилін зерттеу.....	50
3.5	Препаратты алу технологиясын әзірлеу.....	52
3.6	Комбинирленген дәрілік препараттың таблетка түріндегі зертханалық үлгілерінің сапасын бақылау.....	54
3.7	Зертханалық үлгілердің тұрақтылығын зерттеу.....	58
	ҚОРЫТЫНДЫ	62
	ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	64
	ҚОСЫМША А	72

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер пайдаланылды:

1. Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімі – «Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практика қағидаларын бекіту туралы».
2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 7 шілдедегі № ҚР ДСМ-58 бұйрығы – «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналымы саласындағы объектілерге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» санитариялық қағидаларын бекіту туралы.
3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы – «Дәрілік заттарды өндірушінің нормативтік құжатты әзірлеу және оны дәрілік заттарға сараптама жүргізу кезінде мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы».
4. Еуразиялық экономикалық одақтың жалпы фармакопоялық мақаласы 2.5.1.34 «Таблеткалар» (ФЕАЭС I том).
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы I том (2008) 2.9.5 «Дозаланған дәрілік заттың массасының біркелкілігі».
6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы I том (2008) 2.9.1 «Таблеткалардың ыдырауы».
7. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы I том (2008) 2.9.7 «Таблеткалардың беріктігі».
8. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы I том (2008) 2.9.3 «Қатты дәрілік формалардың еруі».

АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР, ҚЫСҚАРТУЛАР

Қысқартылуы	Толық атауы
ҚҚСЕЗ	-Қабынуға қарсы стероидты емес заттар
ЦОГ	-Циклооксигеназа
НМС	-Нимесулид
ГҚ	-Глицирризин қышқылы
ГА	-Глицирретин қышқылы
КДП	-Комбинирленген дәрілік препарат
NF-κB	-Ядролық фактор каппа-В (транскрипциялық фактор)
IL-1β, IL-6, IL-8	-Интерлейкиндер
TNF-α	-Ісік некрозының факторы альфа
PGE ₂	-Простагландин E ₂
CYP2C9, CYP3A4	-Цитохром P450 ферменттері
P-gp, MRP2	-Тасымалдаушы ақуыздар

КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ

1-кесте	Глицирризин қышқылы негізіндегі препараттардың әртүрлі елдерде қолданылуы	24
2-кесте	Глицирризин қышқылының синтетикалық қосылыстармен өзара әрекеттесу типтері және олардың технологиялық әсері	31
3-кесте	Нимесулид–глицирризин қышқылы негізіндегі таблеткаларды жасауда қолданылған көмекші заттар	38
4-кесте	Нимесулидтің глицирризин қышқылымен әртүрлі қатынастағы ерігіштігі	44
5-кесте	Глицирризин қышқылының ылғалдылыққа тәуелді қасиеттері	44
6-кесте	Таблеткалардың эксперименттік серияларының құрамы	48
7-кесте	Ұнтақ қоспалары мен таблеткалардың технологиялық сипаттамалары	48
8-кесте	Нимесулид және глицирризин қышқылы босап шығу профилі	51
9-кесте	Таблеткалардың үйкеліс төзімділігінің көрсеткіштері	56
10-кесте	КДП таблеткаларының негізгі сапа көрсеткіштері	57
11-кесте	Жеделдетілген сақтау жағдайындағы КДП таблеткаларының тұрақтылық көрсеткіштері	58
1-сурет	Жалаң мия және мия тамырының құрғақ экстракты	21
2-сурет	Глицирризин қышқылының құрылымдық формуласы	21
3-сурет	Нимесулидтің құрылымдық формуласы	33
4-сурет	Нимесулид, глицирризин қышқылы және олардың модельдік қоспасының термограммалары	46
5-сурет	DT light таблеткалардың еру сынағына арналған аппараты (ERWEKA, Германия)	50
6-сурет	Нимесулид және глицирризин қышқылы негізіндегі таблеткаларды алу технологиясының сызбасы	53
7-сурет	5-серияның оптималды құрамдағы таблеткалары	55
8-сурет	TAR II сериялы таблеткалардың үйкеліс төзімділігін анықтайтын аппарат (ERWEKA, Германия)	56
9-сурет	ZT 730 сериялы таблеткалардың ыдырауын анықтауға арналған құрылғы (ERWEKA, Германия)	57

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі:

Медициналық практикада соңғы уақытта фармакологиялық әсері көп бағытты болып келетін, ауруларды жан-жақты емдеуге мүмкіндік беретін комбинирленген дәрі-дәрмектерге қызығушылық айтарлықтай артты. Белсенді компоненттердің үйлесуі фармакологиялық әсерлердің синергизміне және дәрілік препараттардың жанама әсерлерінің азаюына ықпал етеді. Мұндай препараттарды әзірлеуде фитопрепараттарды синтетикалық дәрілік заттармен комбинирлеу мүмкіндігі айтарлықтай перспектива береді, себебі бұл дәрілердің көпшілігі жағымсыз жанама әсерлерге ие.

Осындай комбинирленген кешендерді құру үшін дәрілік өсімдіктердің ішінде емдік қасиеттері ежелгі заманнан бері белгілі мия тамыры ерекше назар аударуға лайықты.

Мия тамырына негізделген тиімді дәрілік заттарды жасаудағы бағыттардың бірі – глицирризин қышқылы мен қабынуға қарсы стероидты емес заттар, атап айтқанда, аспирин, бутадион, нимесулид сияқты «антифлогистиктер» кешендерін алу болып табылады. Мұндай кешендердің негізгі артықшылығы – қабынуға қарсы стероидты емес заттардың уыттылығын төмендету, сондай-ақ комбинирленген компоненттердің өзара синергизмін қамтамасыз ету.

Қабынуға қарсы стероидты емес заттардың фармакологиялық әсерін глицирризин қышқылымен кешенде мақсатты түрде реттеу мүмкіндігі өзекті болып табылады. Бұл жағдайда глицирризин қышқылы фармакологиялық әсерді күшейтіп, қабынуға қарсы стероидты емес заттардың жанама әсерлерін азайту үшін субстрат ретінде қызмет етеді.

Глицирризин қышқылының қабынуға қарсы, иммуномодуляторлық, вирусқа қарсы, бактерияға қарсы, жараға қарсы және гепатопротекторлық әсерлерінің үйлесуі, сондай-ақ шикізаттың қолжетімділігі ревматологияда және медицинаның басқа салаларында қолдануға ұсынылатын жаңа комбинирленген препараттарды әзірлеуге зор перспективалар ашады.

Осылайша, нимесулид пен глицирризин қышқылына негізделген комбинирленген препаратты жасау өзекті, өйткені бұл препараттың гепатоуыттылығын төмендетуге және оның фармакологиялық әсерін күшейтуге мүмкіндік береді.

Осыған байланысты құрамында нимесулид пен глицирризин қышқылы бар таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамын ғылыми негіздеу және тиімді технологиясын әзірлеу, олардың физика-химиялық және фармако-технологиялық ерекшеліктерін ескере отырып оңтайлы дәрілік форма жасау фармацевтикалық ғылымның өзекті міндеттерінің бірі болып табылады.

Сонымен қатар, мұндай препараттарды әзірлеу белсенді компоненттердің өзара әсерін тиімді басқаруға, дәрілік заттардың биожетімділігін арттыруға және қауіпсіздік профилін жақсартуға мүмкіндік береді.

Тақырыптың зерттелу деңгейі:

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттардың фармакологиялық қасиеттері, әсер ету механизмдері және олардың жанама әсерлері көптеген ғылыми зерттеулерде кеңінен қарастырылған. Әдеби деректерде олардың жоғары тиімділігімен қатар, асқазан-ішек жолы мен бауырға жағымсыз әсерлері негізгі шектеуші фактор ретінде көрсетілген.

Соңғы жылдары табиғи қосылыстарды, соның ішінде глицирризин қышқылын қолдану арқылы аталған жағымсыз әсерлерді төмендету бағытында зерттеулер жүргізілуде. Глицирризин қышқылының қабынуға қарсы, антиоксиданттық және гепатопротекторлық қасиеттері ғылыми тұрғыдан дәлелденген.

Сонымен қатар, әдебиетте глицирризин қышқылының дәрілік заттардың ерігіштігін және биожетімділігін арттыру қабілеті туралы мәліметтер келтірілген. Алайда нимесулид пен глицирризин қышқылы негізіндегі таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препаратты жасау мәселесі жеткілікті деңгейде зерттелмеген.

Осыған байланысты аталған бағыттағы зерттеулерді жүргізу ғылыми және практикалық тұрғыдан өзекті болып табылады және қазіргі фармацевтикалық технологияда қауіпсіз әрі тиімді комбинирленген дәрілік препараттарды әзірлеуге бағытталған перспективті ғылыми бағыттардың бірі болып саналады.

Зерттеудің мақсаты:

Құрамында нимесулид пен глицирризин қышқылы бар, тұрақтылықты, биожетімділікті және сапа көрсеткіштеріне сәйкестікті қамтамасыз ететін таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамын және технологиясын жасау.

Зерттеудің міндеттері:

1. Қабынуға қарсы стероидты емес заттар және глицирризин қышқылы бойынша ғылыми әдебиеттерді жүйелі талдау;
2. Нимесулид және глицирризин қышқылының физикалық, химиялық, фармако-технологиялық қасиеттерін зерттеу;
3. Көмекші заттардың құрамын ғылыми негіздеу және комбинирленген дәрілік препараттың оңтайлы құрамын жасау;
4. Құрамында нимесулид пен глицирризин қышқылы бар комбинирленген дәрілік препараттың технологиясын және технологиялық сызбасын жасау.
5. Құрам мен технологиялық факторлардың дайын препараттың сапа көрсеткіштеріне әсерін зерттеу;
6. Дайындалған үлгілердің фармацевтикалық-технологиялық сипаттамаларын бағалау (массаның біркелкілігі, ыдырау уақыты, босап шығу және т.б.);
7. Препараттың тұрақтылығын зерттеу және сақтау шарттарын негіздеу.

Зерттеу объектісі: Құрамында нимесулид және глицирризин қышқылы бар таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамын және технологиясын қалыптастыру процесі.

Зерттеу пәні: Құрамында нимесулид және глицирризин қышқылы бар комбинирленген дәрілік препараттың құрамы, технологиясы және сапа көрсеткіштері.

Зерттеу материалдары мен әдістері:

Зерттеу материалдары:

Белсенді заттар:

Нимесулид ($\geq 99\%$). Өндіруші: Қытай; CAS № 51803-78-2. Сапа көрсеткіштері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопиясы талаптарына сәйкес бағаланды.

Глицирризин қышқылы ($\geq 98\%$). Өндіруші: Қытай; CAS № 1405-86-3. Жеке фармакопиялық монографияның болмауына байланысты сапа бағалау аммоний глицирризинатына арналған фармакопиялық талаптар негізінде жүргізілді.

Көмекші заттар:

- Лактоза моногидраты
- Микрокристалдық целлюлоза
- Натрий кроскармеллозасы
- Натрий крахмалгликоляты
- Коллоидты кремний диоксиді (аэросил)
- Магний стеараты

Зерттеу әдістері:

Зерттеу жұмысы барысында теориялық, фармацевтикалық-технологиялық, физика-химиялық және статистикалық әдістер кешені қолданылды.

Ғылыми жаңалығы:

Бұл зерттеуде алғаш рет құрамында нимесулид мен глицирризин қышқылы бар таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың ғылыми негізделген құрамы мен оны алудың технологиясы әзірленді.

Белсенді заттардың физика-химиялық және фармацевтикалық-технологиялық қасиеттері жан-жақты зерттеліп, олардың өзара әрекеттесу ерекшеліктері анықталды. Глицирризин қышқылының нимесулидтің ерігіштігіне және биожетімділігіне ықпалы ғылыми тұрғыдан негізделді.

Көмекші заттардың құрамы оңтайландырылып, олардың дәрілік препарат сапасына әсері айқындалды. Нәтижесінде тиімділігі жоғары, қауіпсіз және тұрақты комбинирленген дәрілік түр алудың ғылыми-тәжірибелік негізі қалыптастырылды.

Теориялық және практикалық маңыздылығы:

Жүргізілген зерттеу нәтижелері нимесулид пен глицирризин қышқылы негізінде комбинирленген қатты дәрілік форма – таблетканы жасаудың фармацевтикалық-технологиялық, биофармацевтикалық және физика-химиялық аспектілерін кешенді түрде ғылыми негіздеуге мүмкіндік берді, бұл өз кезегінде белсенді фармацевтикалық заттардың бір дәрілік формада комбинирленуі ықтимал синергетикалық әсерін, олардың биожетімділігіне, фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттеріне ықпалын, сондай-ақ терапиялық тиімділігін арттыру және жанама әсерлерін төмендету мүмкіндігін теориялық тұрғыдан бағалауға негіз қалады; сонымен қатар, ұнтақ қоспаларының технологиялық қасиеттері (ағындылық, тығыздық, Карр индексі, Хауснер коэффициенті) мен таблеткалау процесінің негізгі параметрлері арасындағы өзара тәуелділікті жүйелі талдау арқылы қатты дәрілік формаларды жобалаудың ғылыми-әдістемелік және эксперименттік базасы кеңейтілді және жетілдірілді.

Практикалық тұрғыдан зерттеу барысында нимесулид пен глицирризин қышқылы бар таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препаратты өндірудің технологиялық регламенті әзірленді, мұнда ұсынылған құрам мен технологиялық тәсілдер препараттың фармакопоялық талаптарға сәйкестігін, оның ішінде механикалық беріктігін, ыдырау уақытын, еру (диссолюция) жылдамдығын және жалпы физика-химиялық тұрақтылығын қамтамасыз ететіні дәлелденді, ал жеделдетілген және қалыпты сақтау жағдайларында жүргізілген тұрақтылық зерттеулері препараттың сапа көрсеткіштерінің сақталуын растады.

Алынған ғылыми нәтижелер жаңа тиімді және қауіпсіз комбинирленген дәрілік препараттарды әзірлеуге, отандық фармацевтикалық өндірісті дамытуға, сондай-ақ импорт алмастыруға бағытталған ғылыми-зерттеу және өндірістік жұмыстарда қолданылуы мүмкін.

Зерттеу жүргізу базасы:

«Астана Медицина Университеті» КеАҚ фармацевтикалық пәндер кафедрасы.

Қорғауға ұсынылатын қағидалар:

- Нимесулид пен глицирризин қышқылы негізіндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамын теориялық және тәжірибелік тұрғыдан негіздеу;
- Нимесулид пен глицирризин қышқылының физика-химиялық қасиеттері мен үйлесімділігін зерттеу нәтижелері;
- Нимесулид пен глицирризин қышқылы негізінде таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың құрамы мен оны алу технологиясы (тікелей престоу әдісі);
- Дәрілік препараттың фармацевтикалық-технологиялық сипаттамаларының (механикалық беріктік, ыдырау уақыты, масса біркелкілігі және босап шығу профилі) зерттеу нәтижелері;

- Дәрілік препараттың сапасын бағалауға арналған фармакопеялық талаптарға негізделген тәсілдер мен критерийлерді ғылыми негіздеу;
- Комбинирленген дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.

Диссертацияның көлемі және құрылымы :

Диссертацияның құрылымы зерттеудің мақсаты мен қойылған міндеттеріне толық сәйкес келеді. Жұмыстың жалпы көлемі 72 беттен тұрады. Диссертациялық жұмыс 11 кесте және 9 суретпен толықтырылған. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі отандық және шетелдік авторлардың 112 ғылыми еңбегін қамтиды.

Диссертация кіріспеден, әдеби шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, тәжірибелік бөлімнен, қорытындыдан және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады.

Кіріспеде зерттеу тақырыбының өзектілігі негізделіп, жұмыстың мақсаты мен міндеттері тұжырымдалған, зерттеу объектісі мен пәні, ғылыми жаңалығы және практикалық маңыздылығы анықталған.

1-тарауда қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың фармакологиялық ерекшеліктері, нимесулидтің әсер ету механизмі, глицирризин қышқылының фармакологиялық қасиеттері қарастырылған. Сонымен қатар, комбинирленген дәрілік препараттарды жасаудың қазіргі заманғы бағыттары, технологиялық тәсілдері және олардың сапасына қойылатын талаптар талданған.

2-тарауда зерттеуде қолданылған дәрілік субстанциялар мен көмекші заттар сипатталып, фармацевтикалық-технологиялық, физикалық-химиялық және технологиялық зерттеу әдістері келтірілген.

3-тарауда нимесулид пен глицирризин қышқылы негізіндегі комбинирленген дәрілік препаратты жасау бойынша жүргізілген тәжірибелік зерттеулердің нәтижелері берілген. Зерттеу барысында белсенді заттардың физика-химиялық және фармако-технологиялық қасиеттері, олардың өзара және көмекші заттармен үйлесімділігі зерттелді, сондай-ақ таблетка құрамын оңтайландыру және технологиясын әзірлеу жүзеге асырылды. Дайын үлгілердің негізгі сапа көрсеткіштері (массаның біркелкілігі, ыдырау уақыты, босап шығу профилі) бағаланып, олардың фармакопеялық талаптарға сәйкестігі анықталды. Сонымен қатар, препараттың тұрақтылығы зерттеліп, сақтау шарттары негізделді. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде тиімді құрамы мен технологиясы бар тұрақты және сапалы комбинирленген дәрілік препаратты әзірлеудің ғылыми-тәжірибелік негізі қалыптастырылды.

Диссертацияның апробациясы:

Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалып, ғылыми қауымдастықта талқыланды:

– «Фармацевтическое дело и технология лекарств» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Қазан, Ресей, 2026 ж.), онда «Комбинированный препарат на основе глицирризиновой кислоты и

нестероидных противовоспалительных средств» тақырыбында баяндама жасалып, II дәрежелі дипломмен марапатталды;

– III Халықаралық «Интеграционные связи фармацевтической экологии – 2025» ғылыми-практикалық конференциясында (Мәскеу, Ресей, 2025 ж.), «Научные основы и перспективы создания комбинированного лекарственного препарата с противовоспалительной активностью» тақырыбында баяндама жасалды;

– «Академическое возрождение в системе медицинского образования: реформы для развития сектора и повышения качества частного сектора» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Ташкент, Өзбекстан, 2025 ж.), «Перспективы создания лекарственных препаратов на основе комбинации НПВС с глицирризиновой кислотой» тақырыбында баяндама ұсынылды.

Жариялымдар:

Диссертация тақырыбы бойынша келісі ғылыми еңбектер жарияланды:

– Азен Ж.Ш., Жорабек Т.Б., Арыстанова Т.А. Пути повышения эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных средств: роль глицирризиновой кислоты // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины (КРМУ)*. – Алматы, 2026. – № 1. – С. 138–155. DOI: <https://doi.org/10.64854/2790-1289-2026-51-1-09>

– Арыстанова Т.А., Азен Ж.Ш., Жорабек Т.Б. Комбинированный препарат на основе глицирризиновой кислоты и нестероидных противовоспалительных средств // *Фармацевтическое дело и технология лекарств*. – Казань, 2026. – № 1. – С. 234. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-13-2601-02>

– Азен Ж.Ш., Арыстанова Т.А., Асильбаева Д.А. Роль глицирризиновой кислоты в снижении побочных эффектов НПВС при их комбинированном применении // *Perspectives of Contemporary Science: Theory and Practice: материалы 12-й международной научно-практической конференции* (13–15 января 2025 г., Львов, Украина). – Львов: SPC “Sci-conf.com.ua”, 2025. – С. 295.

Сонымен қатар, келесі ғылыми мақала редакцияға жариялауға жіберілді:

– Арыстанова Т.А., Азен Ж.Ш., Жорабек Т.Б., Жумалина К.Ж. Фармацевтическая разработка комбинированного препарата нимесулида и глицирризиновой кислоты в форме таблеток // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2026. – 19 с.

1-ТАРАУ. ӘДЕБИ ШОЛУ

1.1 Қабынуға қарсы стероидты емес заттардың фармакологиялық сипаттамасы және әсер ету механизмдері

Қабынуға қарсы стероидты емес заттар (ҚҚСЕЗ) шығу тегі әртүрлі қабыну және ауырсыну синдромдарын басуда жетекші орын алады. Алайда аталған препараттарды қолдану асқазан-ішек жолы мен бауыр ауруына әкелуі мүмкін. Бұл терапияның қауіпсіздік деңгейін төмендетеді [1-3].

Аталған асқынуларды түзету жолдары қазіргі фармацевтикалық ғылымның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Болашағы зор бағыттардың бірі – синтетикалық қабынуға қарсы заттарды табиғи қосылыстармен комбинирлеу, яғни комбинирленген дәрілік препараттарды (КДП) әзірлеу болып саналады [4,5].

Қазіргі уақытта ҚҚСЕЗ клиникалық практикада кеңінен қолданылатын дәрілік заттар тобына жатады. Олар ревматологиялық ауруларда, жарақаттан кейінгі қабыну процестерінде, сондай-ақ әртүрлі этиологиялы ауырсыну синдромдарында тиімділігі жоғары препараттар ретінде қолданылады. Алайда олардың ұзақ уақыт қолданылуы асқазан-ішек жолының шырышты қабатына зақым келтіруімен, гепатоциттерді әсерімен және жүрек-қан тамыр жүйесіне ықтимал жағымсыз әсерлерімен шектеледі.

Бұл тұрғыда ерекше қызығушылық тудыратын қосылыс - мия тамырының (*Glycyrrhiza glabra* L., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) биологиялық белсенді компоненті глицирризин қышқылы (ГҚ). ГҚ кең спектрлі фармакологиялық әсер көрсетеді:

- қабынуға қарсы
- вирусқа қарсы
- гепатопротекторлық
- антиоксиданттық қасиеттерге ие [6].

ҚҚСЕЗ ауырсыну мен қабынуды циклооксигеназа (ЦОГ) ферментін тежеу арқылы басады. Желілік мета-талдаулар деректеріне сәйкес. Коксидтермен салыстырмалы түрде селективті ЦОГ-2 тежегіштері гастропротекторлық тиімділігі мен көтерімділігі бойынша ұқсас нәтижелер көрсетеді, бұл ҚҚСЕЗ-ды жеке дара таңдау қажеттілігін негіздейді [7,8]. Циклооксигеназа ферментінің екі негізгі изоформасы белгілі: ЦОГ-1 және ЦОГ-2. ЦОГ-1 физиологиялық функцияларды, соның ішінде асқазан шырышты қабатын қорғауды және тромбоциттердің агрегациясын реттеуге қатысады, ал ЦОГ-2 қабыну процесі кезінде индукцияланып, қабыну медиаторларының түзілуіне жауап береді. Сондықтан селективті ЦОГ-2 тежегіштерін қолдану асқазан-ішек жолы тарапынан жанама әсерлерді төмендетуге бағытталған.

ГҚ, керісінше NF- κ B транскрипциялық факторының белсенуін тежеу арқылы және TNF- α , IL-1 β , IL-6 сияқты қабынуға қарсы цитокиндерді түзілуін азайту арқылы қабынуға қарсы әсер көрсетеді. Осылайша, ҚҚСЕЗ мен ГҚ

комбинациясы қабыну үдерісін көпдеңгейлі тежеуді қамтамасыз етеді. ҚҚСЕЗ қабыну медиаторларының ферментативті түзілу жолын бөгейді. ГҚ цитокиндік каскад пен сигналдық жолдарды реттейді. Бұл олардың қабынуға қарсы әсерін өзара күшейтеді [9].

ҚҚСЕЗ тобының ішінде нимесулид (НМС) селективті ЦОГ-2 тежегіші ретінде ерекшеленеді. Ол қабынуға қарсы және анальгезиялық әсерінің жоғары тиімділігімен сипатталады. Сонымен қатар НМС-тің суда нашар еритіндігі оның биожетімділігін шектейтін негізгі факторлардың бірі болып табылады. Осыған байланысты НМС-ті ГҚ-мен комбинирлеу оның ерігіштігін арттыруға, босап шығу кинетикасын жақсартуға және фармакологиялық әсерін күшейтуге мүмкіндік береді.

1.2 Қабынуға қарсы стероидты емес заттардың жанама әсерлері және олардың патогенезі

ҚҚСЕЗ қабыну мен ауырсынуды басуда жоғары тиімділік көрсетеді. Алайда олардың кеңінен қолданылуы қауіпсіздік мәселелерімен шектеледі, бұл осы топ препараттарының жанама әсерлерін жан-жақты зерттеуді талап етеді. ҚҚСЕЗ-дың жанама әсерлері көпфакторлы сипатқа ие және негізінен асқазан-ішек жолы, бауыр және жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан байқалады. Әсіресе ұзақ уақыт қолданғанда немесе жоғары дозада қабылдағанда жағымсыз реакциялар даму қаупі айтарлықтай артады. ҚҚСЕЗ қолданудың маңызды шектеулерінің бірі – бейімділігі бар науқастарда дамиды идиосинкразиялық гепатоуыттылық. Оның молекулалық механизмдері реактивті метаболиттердің түзілуін, тотығу стрессін және митохондрия зақымдануын қамтиды. Эксперименттік деректер препараттардың гепатобилиарлық жүйеде жиналуын, ақуыздардың ковалентті модификациясын және науқастың генетикалық әрі жүре пайда болған факторлары әсерінен қорғаныш және детоксикациялық жолдардың бұзылуын көрсетеді. Клиникалық тұрғыда бұл сарысулық аминотрансферазалар белсенділігінің жоғарылауымен, гепатоциттер некрозымен және бауырішілік холестазбен көрінеді [10]. Сонымен қатар, ҚҚСЕЗ-дың асқазан-ішек жолына әсері ЦОГ-1 ферментінің тежелуімен байланысты. Бұл асқазанның қорғаныш простагландиндерінің синтезінің төмендеуіне алып келеді, нәтижесінде шырышты қабаттың зақымдануы, эрозиялар мен ойық жаралардың түзілуі байқалады. Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан да белгілі бір қауіптер бар, әсіресе селективті ЦОГ-2 тежегіштерін ұзақ қолданғанда тромбоз қаупінің жоғарылауы мүмкін. Бұл простагландиндер теңгерімінің бұзылуымен байланысты.

Осыған байланысты ҚҚСЕЗ қолдану кезінде олардың жағымсыз әсерлерін төмендету және қауіпсіздігін арттыру мәселесі ерекше өзекті болып табылады.

Бұл бағытта табиғи қосылыстарды, соның ішінде ГҚ қолдану перспективті тәсілдердің бірі ретінде қарастырылады.

ГҚ бауыр тініндегі апоптоз, тотығу стрессі және қабынуға қатысатын жасушалық жолдарды модуляциялау қабілетінің арқасында айқын гепатопротекторлық қасиетке ие.

Модельдік зерттеулерде ГҚ:

- Гепатоциттердің апоптозын төмендеткен,
- Вах/Bcl-2 қатынасын азайтқан,
- Каспазалар белсенуін тежеген,
- Антиоксиданттық қорғанысты күшейткен;

Бұл әсерлер *in vivo* жағдайында мембраналық зақымданудың азаюымен және бауыр функциясының сақталуымен қатар жүрген [11].

ҚҚСЕЗ тобының өкілі ретінде НМС те жоғары тиімділігімен қатар гепатоуыттылық қаупімен сипатталады. Әдеби деректерде НМС-ті ұзақ уақыт немесе жоғары дозада қолдану бауыр ферменттерінің жоғарылауына және гепатоцеллюлярлық зақымдануға әкелуі мүмкін екендігі көрсетілген. Осыған байланысты НМС-ті ГҚ-мен комбинирлеу оның ықтимал гепатоуытты әсерін төмендетуге және препараттың қауіпсіздік профилін жақсартуға мүмкіндік береді.

1.3 Қабынуға қарсы стероидты емес заттар және глицирризин қышқылы комбинациясының фармакологиялық синергизмі және тәжірибелік зерттелуі

ГҚ-ның физикалық, химиялық қасиеттері оның басқа дәрілік молекулаларымен синергизмін қамтамасыз етеді, мысалы суда нашар еритін ҚҚСЕЗ үшін маңызды болып табылады. Атап айтқанда, НМС гидрофобты қосылыс болғандықтан, оның ерігіштігі шектеулі және бұл оның биожетімділігін төмендететін негізгі факторлардың бірі болып табылады. НМС (BCS) классификациясы бойынша II класқа жататындықтан, оның фармакологиялық тиімділігі көбінесе ерігіштікпен шектеледі. Осыған байланысты ерігіштікті арттыруға бағытталған тәсілдер, соның ішінде көмекші заттарды қолдану және мицеллярлық жүйелерді қалыптастыру ерекше маңызға ие. ГҚ амфифильді құрылымының арқасында өзін-өзі ассоциациялап, мицеллалар түзе алады. Бұл мицеллалардың гидрофобты ядросында НМС сияқты липофильді молекулалар тұрақтанып, олардың ерітіндідегі таралуы жақсарады. Нәтижесінде заттың агрегатталуы төмендеп, оның ерігіштігі мен дисперстілігі артады.

Сонымен қатар, мицеллярлық жүйелер ішек қабырғасы арқылы заттардың өтуін жеңілдетіп, олардың сіңірілуін жақсартады. Бұл өз кезегінде НМС-тің

биожетімділігінің жоғарылауына және оның фармакологиялық әсерінің күшеюіне әкеледі.

Аталған құбылыс дәрілік заттарды жеткізудің заманауи мицеллярлық жүйелерін әзірлеуде кеңінен қолданылады және ерігіштігі төмен қосылыстардың AUC және C_{max} көрсеткіштерін бос формаларымен салыстырғанда арттыруға мүмкіндік береді [12].

Осы тұрғыдан алғанда, ГҚ тек фармакологиялық белсенді зат ретінде ғана емес, сонымен қатар НМС сияқты гидрофобты дәрілік заттардың ерігіштігін арттыруға қабілетті функционалдық тасымалдаушы және биожетімділікті модификациялаушы компонент ретінде қарастырылуы мүмкін.

Бұл қасиет әсіресе ҚҚСЕЗ үшін маңызды, себебі олардың көпшілігі суда нашар еритін қосылыстарға жатады және олардың тиімділігі ерігіштік пен босап шығу жылдамдығына тәуелді болып келеді.

Сонымен қатар, ГҚ вирусқа қарсы айқын белсенділік көрсетеді. Әдеби деректерге сәйкес, ГҚ Эпштейн–Барр вирусының репликациясын вирустық циклдің ерте кезеңдеріне әсер ету арқылы тежейді [13]. Бұл әсер оның жасушаішілік сигналдық жолдарға ықпал етуімен, сондай-ақ вирустық бөлшектердің түзілуін және таралуын шектеуімен түсіндіріледі.

ГҚ-ның мұндай көпқырлы фармакологиялық белсенділігі оны тек қабынуға қарсы ғана емес, сонымен қатар иммуномодуляторлық және цитопротекторлық әсері бар қосылыс ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Бұл қасиеттер әсіресе қабыну процестері инфекциялық факторлармен асқынған жағдайларда маңызды болып табылады.

Аталған механизмдер ҚҚСЕЗ, соның ішінде НМС-тің фармакодинамикалық профилін толықтырады. НМС қабыну медиаторларының ферментативтік түзілуін тежеу арқылы әсер етсе, ГҚ жасушалық және молекулалық деңгейдегі қабыну реакцияларын реттейді.

Нәтижесінде НМС және ГҚ комбинациясы қабыну процесіне әртүрлі деңгейде әсер етіп, олардың жалпы фармакологиялық әсерінің күшеюіне алып келеді. Бұл өз кезегінде терапиялық тиімділікті арттыруға және қолданылатын дозаны төмендетуге мүмкіндік береді, ал бұл жағымсыз әсерлердің даму қаупін азайтуда маңызды фактор болып табылады.

Қазіргі зерттеулерде ГҚ тұздарымен комбинирленген ҚҚСЕЗ композициялары монотерапиямен салыстырғанда жоғары тиімділік көрсететіні сипатталған [14]. Мұндай комбинациялар қабынуға қарсы әсердің күшеюімен қатар, препараттардың қауіпсіздік профилінің жақсаруымен де ерекшеленеді.

Әсіресе НМС сияқты препараттар үшін бұл маңызды, себебі олардың тиімділігі жоғары болғанымен, белгілі бір деңгейде гепато- және гастроэнттералдық қауіп бар. ГҚ-ның қосылуы осы жағымсыз әсерлерді төмендетуге және терапияның жалпы қауіпсіздігін арттыруға мүмкіндік береді.

Осылайша, ГҚ мен НМС комбинациясы тек фармакологиялық әсердің күшеюін ғана емес, сонымен қатар препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі арасындағы оңтайлы тепе-теңдікті қамтамасыз етуге бағытталған перспективті тәсілдердің бірі болып табылады.

ҚҚСЕЗ мен ГҚ комбинациясы негізінен доклиникалық модельдерде зерттелген. Бұл зерттеулерде олардың фармакологиялық әсерлерінің өзара күшеюі және уыттылықтың төмендеуі туралы сенімді деректер алынған. Петрова Е.С. және авторлар жүргізген зерттеуде ҚҚСЕЗ-дың натрий глицирризинатымен механохимиялық композициялары монотерапиямен салыстырғанда айқын гепатоуыттылықтың төмендеуін көрсеткен. Атап айтқанда, трансаминазалар белсенділігінің, малонды диальдегид концентрациясының төмендеуі және антиоксиданттық жүйенің қалпына келуі байқалған [14].

Ұқсас нәтижелермен созылмалы қабыну және артрит модельдерінде алынған. Бұл модельдерде ГҚ ҚҚСЕЗ-дың анальгетикалық және ісінуге қарсы әсерін күшейте отырып, гастро- және гепатоуыттылықтың даму қаупін төмендеткен. Аталған деректер комбинация компоненттері арасындағы синергизмді көрсетеді. Бұл синергизм олардың әсер ету механизмдерінің айырмашылығына негізделген:

- ҚҚСЕЗ қабынудың ферментативтік жолын яғни, ЦОГ тежейді;
- ГҚ цитокиндік реттелуді және оксидативті стресс үдерістерін модуляциялайды [15];

Осылайша, ҚҚСЕЗ және ГҚ комбинациясы қабыну процесінің әртүрлі патогенетикалық буындарына бір мезгілде әсер етеді, бұл олардың терапевтикалық тиімділігін арттырып, синергиялық әсер қалыптастырады.

Фармакокинетикалық зерттеулер ГҚ-ның цитохром Р450 жүйесі ферменттерінің және Р-glycoprotein тәрізді тасымалдаушылардың белсенділігін модуляциялау арқылы дәрілік заттардың метаболизміне ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді. Бұл әсерлер ҚҚСЕЗ қоса алғанда, қатар қолданылатын препараттардың биотрансформациясы мен шығарылу жылдамдығын өзгертуі ықтимал, сондықтан комбинирленген терапияда ескерілуі тиіс [16]. Сонымен қатар, ГҚ-ның липофильді молекулаларымен мицеллярлық кешендер түзу қабілеті ҚҚСЕЗ-дың ерігіштігі мен абсорбциясын арттырады [17]. Бұл қасиеттер препараттың біркелкі таралуын қамтамасыз етіп, бауырда уытты метаболиттердің жиналуын азайту арқылы терапия қауіпсіздігін жоғарылатады.

Әдебиетте ҚҚСЕЗ индуцирлеген гепато- және гастроуыттылықты төмендетудің әртүрлі фармакологиялық стратегиялары сипатталған. Бұл тәсілдер негізінен қабыну процесінің жекелеген патогенетикалық буындарына әсер етуге бағытталған және жағымсыз әсерлердің алдын алуда кеңінен қолданылады.

Олардың қатарында антиоксиданттарды қолдану маңызды орын алады. Е дәрумені және коэнзим Q10 сияқты қосылыстар бос радикалдарды бейтараптандырып, тотығу стрессінің деңгейін төмендету арқылы жасушалық зақымданудың алдын алуға ықпал етеді. Бұл әсіресе НМС сияқты метаболизм барысында реактивті аралық өнімдер түзе алатын препараттар үшін маңызды болып табылады.

Сонымен қатар, өсімдік текті гепатопротекторлар, атап айтқанда силимарин және эссенциалды фосфолипидтер, бауыр жасушаларының құрылымын қалпына келтіруге және олардың функционалдық белсенділігін сақтауға бағытталған. Бұл қосылыстар мембраналық тұрақтылықты арттырып, гепатоциттердің регенерациясын ынталандырады.

Синтетикалық мембранопротекторлар да жасуша мембраналарының тұтастығын сақтауға ықпал етеді, алайда олардың әсері көбінесе тар бағытталған және кешенді фармакологиялық белсенділікпен сипатталмайды.

Асқазан шырышты қабығын қорғауға арналған гастропротекторлар, соның ішінде протондық помпа тежегіштері мен мизопростол, ҚҚСЕЗ-дың гастроуытты әсерін төмендету мақсатында кеңінен қолданылады. Бұл препараттар асқазан қышқылдығын төмендетіп немесе шырышты қабаттың қорғаныш қасиеттерін күшейту арқылы ойық жаралардың дамуын тежейді.

Сонымен қатар, селективті ЦОГ-2 тежегіштерін қолдану гастроинтестиналдық қауіпсіздікті арттыруға бағытталған заманауи тәсілдердің бірі болып табылады. Алайда мұндай препараттарды ұзақ қолдану жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан қауіптердің артуымен шектелуі мүмкін [18].

Алайда аталған тәсілдердің көпшілігі патологиялық үдерістің жекелеген буындарына ғана әсер етеді және кешенді қорғаныс қамтамасыз ете алмайды. Бұл жағдай комбинирленген терапияда көпфакторлы әсерге ие қосылыстарды қолданудың маңыздылығын арттырады.

Осы тұрғыдан алғанда, ГҚ ерекше қызығушылық тудырады. ГҚ қабынуға қарсы, антиоксиданттық және гепатопротекторлық әсерлерді бір мезгілде қамтамасыз ететін кешенді фармакологиялық профильге ие. Ол тотығу стрессін төмендетіп, қабыну медиаторларының түзілуін тежейді және бауыр жасушаларын қорғауға ықпал етеді [19].

Әсіресе НМС сияқты препараттармен комбинацияда ГҚ қолдану терапияның қауіпсіздігін арттыруға мүмкіндік береді. Бұл жағдайда ГҚ НМС-тің ықтимал гепато- және гастроуытты әсерлерін төмендетіп, оның тиімділігі мен көтерімділігін жақсартуы мүмкін.

Осылайша, ГҚ-ны ҚҚСЕЗ, соның ішінде НМС-пен комбинирлеп қолдану дәстүрлі монотерапияға қарағанда неғұрлым ұтымды және ғылыми тұрғыдан негізделген тәсіл болып табылады.

Қазіргі уақытта ҚҚСЕЗ мен ГҚ комбинирленген дәрілік препараттар жоқ. Дегенмен, қолда бар доклиникалық және пилоттық деректер олардың

қауіпсіздігін, фармакокинетикалық үйлесімділігін және терапевтік синергизмін растауға бағытталған әрі қарай клиникалық зерттеулер жүргізуге негіз болады.

1.4 Нимесулидтің фармакологиялық ерекшеліктері және қауіпсіздік профилі

ҚҚСЕЗ ЦОГ-ны тежеу арқылы простагландиндер синтезін азайтады. Сонымен қатар олар қабынуға қарсы цитокиндердің өндірілуін және NF-kB сияқты транскрипциялық факторлардың белсенділігін модуляциялайды, бұл олардың биологиялық әсерлер аясын кеңейтеді [20].

Осы топтың ішінде нимесулид (НМС) салыстырмалы селективті ЦОГ-2 тежегіші ретінде ерекшеленеді және оның әсер ету механизмі тек ферментативті жолмен шектелмей, қосымша молекулалық әсерлермен сипатталады. ҚҚСЕЗ өкілі НМС ЦОГ-2 тежелуінен бөлек, бос оттегі радикалдарының бөлінуін төмендетуге және антиоксиданттық жүйелерді белсендіруге қабілетті. Бұл оның қосымша қабынуға қарсы әлеуетін түсіндіреді [21].

ҚҚСЕЗ химиялық құрылымы бойынша бірнеше топқа бөлінеді:

- Ацетилденген салицилаттар (аспирин);
- Ацетилденбеген салицилаттар (дифлунизал, сальзалат);
- Пропион қышқылы туындылары (напроксен, ибупрофен);
- Сірке қышқылы туындылары (диклофенак, индометацин);
- Энол қышқылы туындылары (мелоксикам, пироксикам);
- Антранил қышқылы туындылары (мефенам қышқылы және т.б);
- Нафтилаланин (набуметон);
- Селективті ЦОГ-2 тежегіштері (целекоксиб, эторикоксиб)
- Сульфоанилидтер нимесулид [22].

Бұл жіктеу ҚҚСЕЗ-дың фармакокинетикалық және қауіпсіздік ерекшеліктерін түсінуге мүмкіндік береді, өйткені әрбір топтың әсер ету селективтілігі мен жанама әсерлер профилі әртүрлі.

Әр топтың фармакокинетикалық ерекшеліктері мен қауіпсіздік профилі әртүрлі. Диклофенак, ибупрофен және напроксен ЦОГ-1 және ЦОГ-2 изоформаларын айқын тежейтін классикалық ҚҚСЕЗ болып табылады. Ибупрофен мен напроксен салыстырмалы түрде қолайлы көтерімділік профилін көрсетеді. Ал мелоксикам ЦОГ-2 ге белгілі бір селективтілікке ие болғанымен, тежелу дәрежесі бойынша аралық позицияда орналасады [23].

НМС сульфонанилидтер тобына жатады және жедел әрі созылмалы ауырсыну синдромына жоғары клиникалық тиімділік көрсеткен. Бұл рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер нәтижелерімен расталған [24]. Жүйелі шолулар мен мета-талдаулар дәстүрлі ҚҚСЕЗ-дың (мысалы, диклофенак, ибупрофен) остеоартрит және басқа да жедел жағдайларда ауырсынуды тиімді

басатынын көрсетеді. Ал селективті ЦОГ-2 тежегіштері (мысалы, целекоксиб) созылмалы қабыну ауруларында ұзақ мерзімді терапия үшін салыстырмалы тиімділік пен қауіпсіздік профилін ұсынады [25].

Басқа ҚҚСЕЗ мен салыстырғанда, НМС айқын антигипералгезиялық қасиетке ие. Адамдар мен жануарларға жүргізілген зерттеулерде қабынулық ауырсынуды жылдам және айқын төмендететіні көрсетілген [26]. НМС-тің негізгі қабынуға қарсы механизмі ЦОГ-2 белсенділігін салыстырмалы түрде басумен байланысты, бұл қабыну ошағында простагландиндер синтезінің азаюына әкеледі. ЦОГ-1-ге әсері салыстырмалы түрде әлсіз, бұл асқазан-ішек жолы тарапынан қолайлырақ көтерімділік профиліне ықпал етуі мүмкін [27]. НМС PGE₂, P субстанциясы және брадикин сияқты қабыну медиаторларының артық түзілуіне байланысты гипералгезияны төмендетеді. Оның тиімділігі остеоартроз кезінде [24], жедел жарақаттық ауырсынуда, хирургиялық араласудан кейінгі преемтивті анальгезияда (трамодолмен салыстырмалы талдауда) [28], операциядан кейінгі ауырсынуды бақылауда (кетопрофенмен салыстырғанда) [29], стоматологиялық тәжірибеде [30] және алғашқы дисменореяда [31] дәлелденген. Тізе буыны остеоартрозы бар науқастардың синовиальды сұйықтығын зерттеу барысында НМС терапиясы аясында IL-6 және IL-8 деңгейінің төмендеуі анықталған, бұл оның қабыну жауабын модуляциялау қабілетін көрсетеді [32].

Осылайша, НМС-тің көпбағытты әсер ету механизмі оны қабынуға қарсы терапияда тиімді компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді, әсіресе комбинирленген дәрілік формалар құрамында.

ҚҚСЕЗ-дың клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылуы олардың терапиялық тиімділігімен қатар, жағымсыз реакциялар даму қауіпімен де сипатталады. Бұл реакциялар препараттарды ұзақ мерзімді қолдануды шектейді. Ең маңызды асқынулар қатарына бүйрек [33], бауыр [34] және асқазан-ішек жолы [35] зақымданулары жатады.

Гепатоуыттылық ҚҚСЕЗ-дың жағымсыз әсерлері ішінде жетекші орын алады. Әдебиетте дәрілік-индукцияланған гепатит [36], холестаздық бауыр зақымдануы және жедел бауыр жеткіліксіздігі жағдайлары сипатталған [37,38]. НМС-тің уытты әсерлері оның бауырдағы метаболизм ерекшеліктерімен байланыстырады, бұл жеке сезімталдық жағдайында жағымсыз реакциялардың дамуына әкелуі мүмкін [39].

Кейбір клиникалық бақылауларда НМС қолдану гепатоуытты реакциялармен ассоциацияланған, бұл ретте реттеуші органдар тарапынан оның қауіпсіздігі мәселесіне назар аударылған [39]. Алайда остеоартроз кезіндегі клиникалық тәжірибе көрсеткендей, ұсынылған дозаларды және терапия ұзақтығын сақтау жағдайында ауыр жағымсыз реакциялар қауіпі төмен деңгейде қалады [40].

ҚҚСЕЗ, соның ішінде НМС, аталған топқа тән асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз әсерлерге ие. Салыстырмалы зерттеулерде клиникалық мәні бар асқынулар қауіп басқа ҚҚСЕЗ қауіпсіздік профілімен шамалас екені көрсетілген [41].

Осылайша, НМС-тің фармакологиялық тиімділігі жоғары болғанымен, оның қауіпсіздік профілін ескере отырып, оны рационалды қолдану және ықтимал жанама әсерлерді төмендету жолдарын іздеу қажеттілігі сақталады. Бұл өз кезегінде оны ГҚ-мен комбинацияда қолданудың ғылыми негізін күшейтеді. Сонымен қатар, НМС-тің фармакокинетикалық ерекшеліктері, атап айтқанда оның бауырда белсенді метаболизденуі және плазма ақуыздарымен жоғары дәрежеде байланысуы, препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігіне тікелей әсер етеді. Бұл факторлар жеке сезімталдық жағдайында жағымсыз әсерлердің даму ықтималдығын арттыруы мүмкін. Осыған байланысты НМС-ті қолдану кезінде оның дозасын, емдеу ұзақтығын және пациенттің жеке ерекшеліктерін ескеру маңызды болып табылады. Сондықтан НМС-тің терапиялық тиімділігін сақтай отырып, оның қауіпсіздігін арттыруға бағытталған тәсілдерді іздеу фармацевтикалық технологияның өзекті бағыттарының бірі болып табылады. Бұл тұрғыдан алғанда, ГҚ-мен комбинациялау НМС-тің жағымсыз әсерлерін төмендетуге және оның фармакологиялық профілін оңтайландыруға мүмкіндік беретін перспективті тәсіл ретінде қарастырылады.

1.5 Глицирризин қышқылының құрылысы, фармакологиялық қасиеттері және фармацевтикалық маңызы

ҚҚСЕЗ терапиясының қауіпсіздігін арттырудың перспективалы бағыттарының бірі – оларды мембранопротекторлық, антиоксиданттық және қабынуға қарсы қасиеттері бар табиғи биологиялық белсенді заттармен комбинирлеу болып табылады. Сонымен қатар, соңғы жылдары табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды синтетикалық дәрілік заттармен комбинирлеу фармакотерапияның тиімділігін арттырудың маңызды бағыттарының бірі ретінде қарастырылуда. Бұл тәсіл препараттардың әсер ету спектрін кеңейтіп қана қоймай, олардың жағымсыз әсерлерін төмендетуге мүмкіндік береді. Осы тұрғыда ГҚ айқын гепатопротекторлық және антиоксиданттық әсерімен ерекшеленеді. ГҚ мен ҚҚСЕЗ комбинациясы тиімділік пен қауіпсіздік арасындағы оптималды тепе-теңдікке қол жеткізуге мүмкіндік беруі мүмкін.

ГҚ – *Glycyrrhiza* туысына жататын мия өсімдігінің (*Glycyrrhiza glabra* L., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) тамырынан бөлініп алынатын негізгі тритерпенді сапонин (1-сурет).



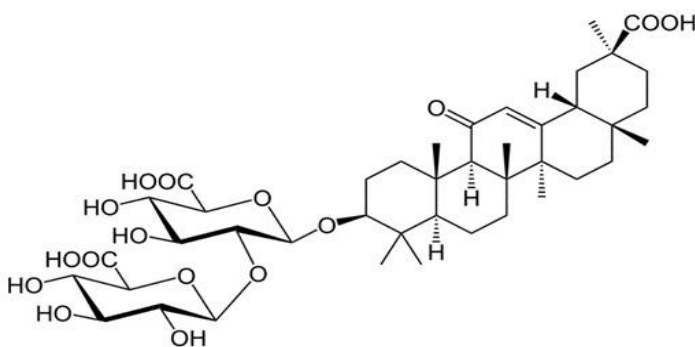
А



Ә

Сурет 1 А - Жалаң мия, Ә – мия тамырының құрғақ экстракты

ГҚ молекуласы глицирретин қышқылының екі D-глюкурон қышқылы қалдығымен байланысқан гликозиді болып табылады. Мұндай құрылым ГҚ-ның амфифильді қасиеттерін анықтайды, яғни молекула құрамында гидрофильді және гидрофобты бөліктердің болуы оның биологиялық мембраналармен өзара әрекеттесуін жеңілдетеді. Бұл өз кезегінде оның дәрілік заттарды тасымалдау және жеткізу жүйелерінде қолданылуын негіздейді. Бұл құрылым оның беттік-белсенді қасиеттеріне және мицелла түзу қабілетін анықтайды (2-сурет) [42].



Сурет 2 - Глицирризин қышқылының құрылымдық формуласы

ГҚ-ның фармакологиялық профилі кең әрі көпқырлы. Ол келесі әсерлермен сипатталады:

- Қабынуға қарсы;
- Гепатопротекторлық;
- Антиоксиданттық;
- Иммуномодуляциялаушы;
- Вирусқа қарсы белсенділік [43,44].

Аталған әсерлердің үйлесуі ГҚ-ны көпфункционалды фармакологиялық агент ретінде сипаттайды және оны КДП құрамына енгізудің ғылыми негізін құрайды.

Қабынуға қарсы белсенділігі

Молекулалық деңгейде ГҚ цитопротекторлық әсер көрсетеді: митохондрия дисфункциясының алдын алады, мембраналық потенциалды сақтайды және митохондриялық биогенезді ынталандырады. Сонымен қатар, ГҚ NF- κ B транскрипциялық факторын тежеу арқылы қабыну цитокиндерінің (TNF- α , IL-1 β , IL-6) түзілуін төмендетеді. Бұл қабыну реакциясының қарқындылығын азайтып, тіндердің зақымдануын шектеуге мүмкіндік береді. Бұл жасушаға уытты әсер кезінде тотығу стрессін төмендетуге ықпал етеді [45]. Тәжірибелік модельдерде ГҚ простагландин Е деңгейін төмендеткен, ЦОГ-2 экспрессиясын тежеген және қабыну жасушаларының инфильтрациясын азайтқан [6].

Гепатопротекторлық әсері

ГҚ айқын гепатопротекторлық қасиетке ие. Ол каспаза-3 белсенділігін төмендетеді, гепатиттердің апоптозын тежейді және бауыр фиброзының үдеуін баяулатады [11]. Бұл әсерлер ГҚ-ның бауыр жасушаларының құрылымдық және функционалдық тұтастығын сақтауға бағытталғанын көрсетеді. Әсіресе бұл қасиет НМС сияқты бауырда метаболизденетін дәрілік заттармен комбинацияда маңызды болып табылады. Сонымен қатар жануарларға жүргізілген модельдік зерттеулерде ГҚ Smad3-тәуелді сигналдық жолды және коллаген синтезін тежеп, антифиброздық әсер көрсеткен [46].

Антиоксиданттық әсері

ГҚ Nrf2 транскрипциялық факторын белсендіреді, бұл глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза және каталаза сияқты антиоксиданттық ферменттердің экспрессиясын арттыруға әкеледі [9,44]. Нәтижесінде жасушалардағы бос радикалдардың деңгейі төмендеп, липидтердің асқын тотығу процестері тежеледі. Бұл жасушалық құрылымдардың зақымдануын азайтып, дәрілік заттардың уытты әсерлерін әлсіретуге ықпал етеді. Сондай-ақ ГҚ митохондриялық мембраналарды тұрақтандырып, жасушалардың энергетикалық тапшылығы мен тотығу зақымдануының алдын алады [45].

Иммуномодуляциялаушы әсері

ГҚ иммундық жауапты реттей отырып, Т-лимфоциттер мен макрофагтардың белсенділігін модуляциялап, иммундық жүйенің теңгерімді жұмыс істеуін қамтамасыз етеді, ағзаның вирусқа қарсы және ісікке қарсы реакцияларын күшейтеді. Бұл оны вирустық инфекциялар мен қабыну үдерістерінде перспективалы компонент ретінде арастыруға мүмкіндік береді [13].

Вирусқа қарсы белсенділігі

ГҚ және оның метаболиттері SARS-CoV-2 және басқа вирусқа қарсы белсенділік көрсетеді. Бұл қасиет ГҚ-ны тек қабынуға қарсы емес, сонымен қатар инфекциялық аурулар кезінде кешенді терапия құрамында қолдануға мүмкіндік береді. Олар вирустардың репликациясын тееуге қабілетті, бұл

COVID-19 және вирустық гепатит сияқты инфекциялар кезінде адъюванттық терапия құрамында қолдану мүмкіндігін қарастыруға негіз береді [47].

Соңғы жылдары ГҚ негізінде наноқұрылым дәрілік формаларды әзірлеуге ерекше назар аударылуда. ГҚ енгізілген модификацияланған липосомалар мен полимерлік нанобөлшектер әсер етуші заттарды бауыр тініне бағытталған түрде жеткізуге мүмкіндік береді, биожетімділікті арттырып, жүйелік уыттылықты төмендетеді [48]. Наноқұрылымдық жүйелер дәрілік заттардың нысаналы жеткізілуін қамтамасыз етіп, олардың тиімділігін арттыруға және жүйелік уыттылығын төмендетуге мүмкіндік береді. Бұл әсіресе бауыр тініне бағытталған терапия үшін өзекті болып табылады. ГҚ фармакокинетикасы төмен ерігіштікпен және шектеулі биожетімділікпен сипатталады, бұл жаңа жеткізу жүйелерін әзірлеуге ынталандырады. Мысалы, нашар еритін заттар соның ішінде НМС үшін зерттелген механохимиялық дисперсиялар көрсеткендей, ГҚ-ны супрамолекулалық немесе механохимиялық композициялап құрамына енгізу оның ерігіштігін, тұрақтылығын және комбинирленген кезіндегі тиімділігін арттыруы мүмкін [49,50].

Осылайша, ГҚ-ның көпқырлы фармакологиялық әсерлері мен ерекше физика-химиялық қасиеттері оны НМС-пен біріктіріп қолдану үшін ғылыми тұрғыдан негізделген компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Мұндай комбинация дәрілік препараттың тиімділігін арттырып қана қоймай, оның қауіпсіздік профилін жақсартуға бағытталған перспективті тәсіл болып табылады.

1.6 Глицирризин қышқылының синтетикалық дәрілік заттармен комбинациясы

Осылайша, ГҚ-ның көпқырлы фармакологиялық қасиеттері оны синтетикалық дәрілік заттармен комбинацияда қолдану үшін перспективті компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, қазіргі фармацевтикалық зерттеулерде табиғи және синтетикалық компоненттердің комбинациясы көпбағытты фармакологиялық әсерге қол жеткізудің тиімді тәсілі ретінде қарастырылады. Мұндай комбинациялар әртүрлі патогенетикалық буындарға бір мезгілде әсер етіп, терапияның жалпы нәтижелілігін арттыруға мүмкіндік береді. Бұл әсіресе ҚҚСЕЗ, соның ішінде НМС үшін өзекті, себебі олардың тиімділігі жоғары болғанымен, қауіпсіздік профилі әрқашан жеткілікті деңгейде болмайды. Осы бағытта әртүрлі елдерде ГҚ негізіндегі бірқатар комбинирленген препараттар әзірленген.

ГҚ табиғи субстрат ретінде синтетикалық дәрілік препараттардың тиімділігін арттыру және уыттылығын төмендету қасиеттеріне ие. ГҚ негізінде бірқатар комбинирленген препараттар әзірленген (1-кесте).

1-Кесте ГҚ негізіндегі препараттардың әртүрлі елдерде қолданылуы

Ел	Препарат атауы
Ресей	Фосфоглив
Жапония	Stronger Neo-Minophagen C (SNMC)
Қытай	Compound Glycyrrhizin
Қазақстан	Лакримант, Вирустат, Вирустат Е, Глиаспин, Биаскин, Глицирразид РР, Глицирразид В6

Әртүрлі елдерде ГҚ негізіндегі препараттардың кеңінен қолданылуы оның фармакологиялық тиімділігін ғана емес, сонымен қатар клиникалық тәжірибеде дәлелденген қауіпсіздігін көрсетеді. Бұл препараттар көбінесе бауыр аурулары, вирустық инфекциялар және қабыну процестері кезінде кешенді терапия құрамында қолданылады.

Сонымен қатар, мұндай комбинациялар ГҚ-ның синтетикалық дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсер ету қабілетімен де түсіндіріледі. Ол дәрілік заттардың таралуын, метаболизмін және шығарылуын өзгерте отырып, олардың тиімділігін арттыруы мүмкін.

- Ресейде «Фосфоглив» препараты әзірленеген, құрамында натрий глицирризинаты мен фосфатидилхолин бар, хроникалық бауыр ауруларына гепатопротектор ретінде қолданылады [51].

- Жапонияда «Stronger Neo-Minophagen C» (SNMC) препараты хроникалық бауыр ауруларын емдеуге клиникалық тиімділігін көрсетіп, гепатопротекторлық агенттерді зерттеуде үлгі болып саналады. SNMC немесе ГҚ-ның басқа препараттармен, соның ішінде вирусқа қарсы комбинациялармен өзара әрекеттесуі клиникалық зерттеулерде қарастырылған, ал ГҚ метаболизмі дәртүрлі Кампо-дәрілердің фармакокинетикасына әсер етуі ішек микробиотасының белсенділігімен байланысты [52,53].

- Қытайда «Compound Glycyrrhizin» (CG) препараты ГҚ, глицин және метионинді қамтиды. Ол дерматологиялық және аутоиммундық ауруларда (мысалы, витилиго) қосымша терапия ретінде кеңінен қолданылады, сондай-ақ вирусқа қарсы гепатит кезінде гепатопротекторлық және қабынуға қарсы әсерімен тиімді [54,55].

- Қазақстанда ГҚ мен ремантадиннің комбинациясы жасалды, ол А және В типтегі грипп вирусына қарсы айқын антивирус белсенділігін көрсетеді және уыттылығы төмендетілген. Бұл қосылыс ремантадиннің әсер спектрін кеңейтеді және мембраностабилизаторлық, антиоксиданттық әсерін көрсетеді [56].

- «Лакримант» майлы түрі 18-дегидроглицирретин қышқылына негізделген, герпетикалық тері мен шырышты қабат зақымдануларында вирусқа қарсы белсенділігін көрсетеді [57].

- «Вирустат» және «Вирустат Е» сироп және капсула түрінде, гепатопротекторлық және иммуномодуляциялау әсерімен ерекшеленеді. Оларда *Glycyrrhiza glabra* тамырының құрғақ экстракты – биосластин (80% ГҚ) бар, микроэлементтер, аминқышқылдар, С, В тобы витаминдері, фолий қышқылы және кальций пантотенат қосылған. «Вирустат Е-ге» қосымша Е витамині енгізіліп, антиоксиданттық қорғанысты күшейтеді [58].

- «Глиаспин» капсулалары 18-дегидроглицирретин қышқылы, ацетилсалицил қышқылы және С витаминін қамтиды, қабынуға қарсы, анальгетикалық және антиоксиданттық әсер көрсетеді [59].

- «Биаскин» капсулалары биосластин мен С витаминін қамтып, гепатопротекторлық және антиоксиданттық қасиеттерге ие [60].

- Комбинацияланған туберкулезге қарсы препараттар – «Глицирриазид РР» және «Глицирриазид В6» құрамында биосластин, изониазид, пиридоксин және никотин қышқылы бар. Бұл комбинация уыттылықты азайтып, антимикобактериялық белсенділікті сақтауға мүмкіндік береді [61,62].

- Көпіршітін таблеткалар түрінде құрамында ГҚ, ацикловир және С витамині бар препарат жасалып, вирусқа қарсы және антиоксиданттық әсер көрсетеді [63].

ГҚ – синтетикалық препараттармен комбинация жасау үшін ерекше биологиялық белсенді зат. Оның қабынуға қарсы, мембранотұрақтандырғыш және антиоксиданттық қасиеттері синтетикалық агенттердің терапевтік тиімділігін арттыруға және уыттылығын төмендетуге мүмкіндік береді. Алайда, ұзақ мерзімді қолдану немесе дозадан асып кету псевдоминералокортикоидтық синдромға (натрийдің жиналуы, гипокалиемия, артериалды гипертензия, ісіктер) әкелуі мүмкін [64]. Бұл жағымсыз әсерлердің даму механизмі минералокортикоидтық рецепторларға әсер етуімен және кортизол метаболизмінің бұзылуымен байланысты. Сондықтан ГҚ-ны комбинирленген препараттар құрамында қолданғанда оның дозасын және қолдану ұзақтығын бақылау маңызды болып табылады.

Дегенмен, терапевтік дозаларда ГҚ қауіпсіз болып саналады және клиникалық тәжірибеде жақсы көтерімділік көрсетеді. Мия тамырын ұзақ уақыт және шамадан тыс қолданудың жүрек-қан тамырлық асқынулар қаупін арттыратыны белгілі. Дегенмен терапевтік дозада ГҚ қауіпсіздік профилі жағынан қолайлы, бұл мета талдау нәтижелерімен расталады.

Комбинацияның негізгі артықшылықтары:

- Фармакологиялық синергизм – ГҚ NF- κ B және TNF- α сигнал жолдарын тежей отырып, ҚҚСЕЗ қабынуға қарсы әсерін күшейтеді [9]. Бұл синергизм қабыну процесінің әртүрлі деңгейлеріне әсер ету арқылы жүзеге асады және НМС-тің қабынуға қарсы әсерін күшейтеді.

- Қауіпсіздікті арттыру – доклиникалық зерттеулер *Glycyrrhiza glabra* экстрактілерінің индуцирленген ойық жара моделінде гастропротекторлық әсерін көрсеткен және зерттелген дозаларда гепатоуыттылықты тудырмаған, бұл терапевтік қолдану кезінде қолайлы қауіпсіздік профилін қамтамасыз етеді [66]. Бұл әсіресе ұзақ уақыт қолданылатын ҚҚСЕЗ үшін маңызды, себебі олардың негізгі шектеуі жағымсыз әсерлермен байланысты.

- Фармакокинетикалық қасиеттер – ГҚ аз еритін қосылыстардың ерігіштігін жақсартып, олардың метаболиттерін тұрақтандырады, бұл басқа дәрілермен бірге қолданғанда уыттылығын азайтуға мүмкіндік береді [67,68]. ГҚ-ның мұндай қасиеттері НМС сияқты нашар еритін заттардың биожетімділігін арттыруда ерекше маңызға ие.

- Практикалық жүзеге асырылу мүмкіндігі – Ресей, Жапония, Қытай және Қазақстанда әзірленген ГҚ негізіндегі комбинирленген препараттар (Фосфоглив, SNMC, CG, «Лакримант», «Вирустат», «Глиаспин», «Биаскин», «Глицирразид РР», «Глицирразид В6», көпіршитін таблеткалар) ГҚ-ның тиімділік пен қауіпсіздікті модуляциялайтын табиғи компонент ретінде фармакологиялық маңыздылығын көрсетеді [51-63].

- Фармакоэкономикалық тиімділік – асқынулардың жиілігін және қосымша терапия қажеттілігін азайту емдік шығындарды оңтайландырады.

Сондықтан, ҚҚСЕЗ және ГҚ комбинациясы жаңа КДП-тарды әзірлеу үшін практикалық және перспективалы бағыт болып табылады, тиімділік пен қауіпсіздік арасындағы теңгерімді жақсартады. Бұл деректер ГҚ-ның синтетикалық дәрілік заттармен комбинациясы тек фармакологиялық тұрғыдан ғана емес, сонымен қатар фармацевтикалық технология тұрғысынан да перспективті бағыт екенін көрсетеді. Аталған комбинациялар жаңа буындағы КДП әзірлеу үшін ғылыми негіз қалыптастырады. ГҚ-ның синтетикалық дәрілік заттармен, соның ішінде НМС-пен комбинациясы көпбағытты фармакологиялық әсерге қол жеткізуге мүмкіндік береді. Мұндай комбинациялар дәрілік заттардың тиімділігін арттырып қана қоймай, олардың қауіпсіздігін жақсартуға бағытталған заманауи фармацевтикалық тәсілдердің бірі болып табылады.

Осыған байланысты НМС және ГҚ негізіндегі КДП әзірлеу фармацевтикалық технология мен биофармация саласындағы өзекті ғылыми бағыттардың бірі болып табылады және болашақта клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылуы мүмкін.

1.7 Глицирризин қышқылының физика-химиялық қасиеттері және олардың технологиялық маңызы

ГҚ-ның синтетикалық дәрілік заттармен комбинациясы оның тек фармакологиялық белсенділігімен ғана емес, сонымен қатар физика-химиялық және технологиялық қасиеттерімен де тығыз байланысты. Бұл қасиеттер әсіресе

нашар еритін белсенді заттармен, соның ішінде НМС сияқты ҚҚСЕЗ-мен комбинация жасағанда ерекше маңызға ие. Себебі НМС-тің ерігіштігінің төмен болуы оның биожетімділігін шектейтін негізгі факторлардың бірі болып табылады. Осыған байланысты ГҚ-ның технологиялық маңызын айқындайтын қасиеттерін жан-жақты зерттеу ерекше өзектілікке ие.

ГҚ тритерпенді сапониндер тобына жатады және оның химиялық құрылымының ерекшеліктеріне байланысты айқын амфифильді қасиеттерімен сипатталады. Мұндай амфифильді құрылым ГҚ-ның беттік-белсенді зат ретінде әрекет етуіне мүмкіндік береді, нәтижесінде ол ерігіштігі төмен молекулалардың диспергирленуін және тұрақтануын қамтамасыз етеді. Бұл қасиет КДП құрамында біртекті жүйе алуда маңызды рөл атқарады. ГҚ молекуласы гидрофобты агликоннан және гидрофильді компоненттермен бір мезгілде әрекеттесуін қамтамасыз етеді. Осындай құрылымдық ұйымның арқасында ГҚ әртүрлі синтетикалық заттармен, соның ішінде ерігіштігі төмен молекулалармен, кешендер, ко-кристалдар, мицелла тәрізді агрегаттар және қатты дисперсиялар түзуге қабілетті [69,70]. Бұл қасиеттер ГҚ-ны КДП әзірлеуде функционалдық компонент ретінде пайдалануға деген жоғары қызығушылықты айқындайды.

Механикалық әсер ету кезінде ГҚ негізінен пластикалық деформация типін көрсетеді. Бұл қасиет таблеткалау процесінде бөлшектердің тығыз орналасуын қамтамасыз етіп, таблеткалардың механикалық беріктігін арттырады. Нәтижесінде КДП өндірісінде қосымша байланыстырғыш заттарды аз мөлшерде қолдануға мүмкіндік береді. Бұл ерекшелік оны морт заттардан айқын ажыратады және престоу процесінде бөлшектер арасында берік байланыстардың түзілуіне қолайлы жағдай жасайды. ГҚ-ның пластикалығы қанағаттанарлық механикалық беріктігі бар таблеткаларды алуға мүмкіндік береді және оны қатты дәрілік түрлерде құрылым түзуші компонент ретінде қолдануға негіз болады [71].

ГҚ және оның тұздарының, әсіресе динатрий тұзының, беттік–белсенді қасиеттері маңызды технологиялық мәнге ие. Олар жоғары суланғыштық және солюбилизация қабілетімен көрінеді, бұл контакт бұрышының төмендеуімен және су орталарында бөлшектерінің диспергирленуінің жақсаруымен қатар жүреді. Бұл қасиеттер ерігіштігі төмен ҚҚСЕЗ үшін ерекше маңызды, себебі олар дәрілік заттың асқазан-ішек жолында тезірек диспергирленуіне және сіңірілуіне ықпал етеді. Аталған қасиеттер нашар еритін белсенді заттардың ерігіштік жылдамдығын арттыруға және дәрілік жүйелердің біртектілігін жақсартуға алғышарттар жасайды. Бірлескен механохимиялық әсер кезінде ГҚ белсенді заттардың кристалдық морфологиясына ықпал етіп, бөлшектердің беткі ауданын ұлғайтуға, суланғыштық коэффициентін арттыруға және кейбір жағдайларда қатты фазаның ішінара аморфизациясына әкелуі мүмкін. Мұндай құрылымдық өзгерістер дәрілік препараттардың биофармацевтикалық сипаттамаларын оңтайландырудың тиімді тәсілдерінің бірі ретінде қарастырылады [72].

ГҚ гигроскопиялық емес және температура мен салыстырмалы ылғалдылықтың стандартты мәндерінде тұрақты болып табылады. Бұл оның технологиялық өңделуін жеңілдетеді және қоршаған орта жағдайларын қатаң бақылаусыз тікелей престоу мен құрғақ грануляция технологияларында қолдану мүмкіндігін кеңейтеді [73].

ГҚ-ның химиялық құрылымы оның келесі типтегі өзара әрекеттесулерді түзу қабілетін қамтамасыз етеді:

- Иондық кешендер;
- Суда еритін тұздар;
- Иондық емес ассоциаттар;
- Органикалық молекулалармен мицеллалар мен супрамолекулалық құрылымдар.

Аталған өзара әрекеттесулердің жүзеге асуы нашар еритін белсенді заттардың ерігіштігі мен еру жылдамдығын арттыруға, жүйенің аморфты күйін тұрақтандыруға және сақтау кезінде рекристаллизация ықтималдығын төмендетуге мүмкіндік береді. Осылайша, амфифильді қасиеттердің, пластикалылықтың және кешен түзу қабілетінің үйлесімі ГҚ-ның қатты дәрілік препараттар құрамында солубизатор, кристалдық фазаның тұрақтандырғышы, сондай-ақ функционалдық белсенді және көмекші зат ретінде жоғары технологиялық маңыздылығын айқындайды [69-73]. Бұл қасиеттер ГҚ заманауи фармацевтикалық технологияда нашар еритін белсенді заттардың биожетімділігін арттыруға бағытталған жүйелерді әзірлеуде перспективті көмекші және функционалдық компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Осылайша, ГҚ-ның физика-химиялық қасиеттері оның тек фармакологиялық емес, сонымен қатар технологиялық тұрғыдан да құнды компонент екенін көрсетеді. Бұл қасиеттер оны НМС сияқты нашар еритін ҚҚСЕЗ-пен біріктіріп қолдану кезінде КДП құрамында тиімді пайдалануға мүмкіндік береді.

Нәтижесінде ГҚ дәрілік препараттардың биожетімділігін арттыруға, олардың технологиялық сипаттамаларын жақсартуға және дайын өнімнің сапасын тұрақтандыруға бағытталған заманауи фармацевтикалық жүйелерде маңызды рөл атқарады.

1.8 Глицирризин қышқылы негізінде комбинацияланған жүйелерді құрудың технологиялық тәсілдері

ГҚ-ның физика-химиялық қасиеттері оның әртүрлі дәрілік жүйелерді құруда кең технологиялық мүмкіндіктерге ие екенін көрсетеді. Осы қасиеттер негізінде ГҚ қатысуымен комбинирленген жүйелерді әзірлеудің негізгі технологиялық тәсілдері қалыптасқан. Бұл тәсілдер қазіргі заманғы фармацевтикалық технологияда нашар еритін белсенді заттардың биожетімділігін арттырудың негізгі бағыттарының бірі болып табылады. Әсіресе

НМС сияқты ҚҚСЕЗ үшін бұл мәселе өзекті, себебі олардың ерігіштігінің шектеулі болуы терапиялық тиімділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Технологиялық тәсілдер белсенді заттардың кристалдық күйін өзгертуге, олардың бөлшек өлшемін азайтуға, беткі ауданын ұлғайтуға және ерігіштік қасиеттерін жақсартуға бағытталған. Сонымен қатар, олар ұнтақ қоспалардың ағындылығын, біртектілігін және престелгіштігін арттыру арқылы таблеткалау процесінің тиімділігін жоғарылатады. Осыған байланысты ГҚ қатысуымен алынған комбинацияланған жүйелер НМС-тің физика-химиялық және технологиялық қасиеттерін мақсатты түрде жақсартуға мүмкіндік береді.

ГҚ полярлы құрылымы, кешен түзу қабілетінің айқындығы және құрамында карбоксильді әрі гидроксильді функционалдық топтардың болуы оны синтетикалық ҚҚСЕЗ-мен комбинирленген қатты дәрілік жүйелерді әзірлеуде кең технологиялық мүмкіндіктерге ие етеді. Аталған құрылымдық ерекшеліктер әртүрлі молекулааралық өзара әрекеттесулердің жүзеге асуына жағдай жасап, ерігіштікті, физикалық тұрақтылықты, ағындылықты және фармацевтикалық қоспалардың престелгіштігін мақсатты түрде басқаруға мүмкіндік береді. Технологиялық тұрғыдан алғанда тұз түзу, қосу кешендерін қалыптастыру, ко-кристалдар мен қатты дисперсиялар алу процестері ерекше маңызға ие, себебі дәл осы тәсілдер бастапқы заттардың қасиеттерін тиімді модификациялауға мүмкіндік береді.

Қазіргі уақытта ГҚ қатысуымен комбинацияланған жүйелерді құрудың бірнеше негізгі технологиялық тәсілдері белгілі:

Тұз түзу: ГҚ+диклофенак

ГҚ-ның синтетикалық ҚҚСЕЗ-мен өзара әрекеттесуінің ең көп зерттелген әрі технологиялық тұрғыдан маңызды мысалдарының бірі диклофенак натриймен тұз түзуі. Екі молекуланың қышқыл-негіздік қасиеттерін ескере отырып, диклофенактың глицирризинат тұздарының түзілуі мүмкін, бұл оның физика-химиялық және технологиялық сипаттамаларының айтарлықтай өзгеруіне әкеледі. Алынған тұзды формалар келесі артықшылықтарымен сипатталады:

- Неғұрлым гидрофильді тұздардың түзілуі нәтижесінде ерігіштіктің артуы;
- ГҚ-ның беттік белсенді қасиеттеріне байланысты диклофенак кристалдарының суланғыштығының жақсаруы;
- Бөлшектер агрегациясының төмендеуі және ұнтақ қоспада компоненттердің біркелкі таралуы;
- Тікелей пресеу барысында сегрегация қаупінің азаюы [74].

Осы әсерлердің жиынтығы ГҚ мен диклофенак негізіндегі тұзды жүйелерді сапаның біртектілігі мен қайта өндірілуі шешуші мәнге ие болатын таблеткаланған дәрілік түрлерді әзірлеуде технологиялық тұрғыдан тартымды етеді. Бұл тәсіл НМС үшін де қолданылуы мүмкін, себебі оның құрылымында

қышқылдық функционалдық топтардың болуы ГҚ-мен өзара әрекеттесуіне мүмкіндік береді. Мұндай жүйелер НМС-тің ерігіштігін арттырып, оның фармакокинетикалық сипаттамаларын жақсартуға ықпал етуі мүмкін.

Кешен түзу: ГҚ+ ацетилсалицил қышқылы

ГҚ-ның амфифильді табиғатына байланысты ол полярлығы төмен қышқылдармен, соның ішінде ацетилсалицил қышқылымен (АСҚ), иондық емес қосу кешендерін түзуге қабілетті [75]. Мұндай кешендердің түзілуі АСҚ-ның құрылымдық күйінің өзгеруімен қатар жүреді және оның технологиялық қасиеттеріне елеулі әсер етеді.

Практикалық тұрғыдан бұл жүйелер келесі артықшылықтарымен сипатталады:

- АСҚ кристалдылығының төмендеуі, бұл оның еру жылдамдығын арттырады;
- ГҚ молекулалары арқылы функционалдық топтардың ішінара экрандалуына байланысты ылғал әсеріне төзімділіктің артуы;
- Ішінара аморфизацияланған әрі пластикалығы жоғары бөлшектердің түзілуі нәтижесінде престелгіштіктің жақсаруы.

Алынған кешендер тікелей престоуге арналған дербес аралық өнімдер ретінде де, қатты дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде грануляттар құрамына енгізу үшін де қолданылуы мүмкін. Осындай кешендер НМС сияқты гидрофобты молекулалардың суда тұрақты дисперсиясын қамтамасыз етіп, олардың асқазан-ішек жолында сіңірілуін жақсартуға мүмкіндік береді.

Бірлескен тұрақтандыру: ГҚ+ибупрофен

Жеке бағыт ретінде ГҚ мен ибупрофеннің қатты дисперсияларын алу қарастырылады, бұл ҚҚСЕЗ-дың маңызды технологиялық мәселелерінің бірі – оның өте төмен ерігіштігі мен рекристаллизацияға жоғары бейімділігін шешуге мүмкіндік береді [76]. Ибупрофенді ГҚ матрицасына енгізу қатты фазаның құрылымын өзгерумен және аморфты күйдің тұрақтануымен қатар жүреді.

Мұндай жүйелердің негізгі технологиялық артықшылықтары:

- Ибупрофеннің ГҚ матрицасында аморфизациялануы;
- Молекулалар арасында сутектік байланыстардың түзілуі есебінен аморфты форманың тұрақтылығының артуы;
- Таза ибупрофенмен салыстырғанда алынған бөлшектердің ағындылығының жақсаруы;
- Қосымша ылғалды грануляция сатысынсыз тікелей престоуге жарамды ұнтақтардың алынуы.

Бұл жағдайда ГҚ тек тұрақтандырушы матрицаға ғана емес, сонымен қатар жүйе құрылымын тиімді модификациялайтын технологиялық компонент ретінде де көрінеді. Бұл тәсіл НМС үшін де ерекше маңызды, себебі оның аморфты күйге ауысуы ерігіштігінің айтарлықтай артуына және босап шығу жылдамдығының жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Ко-кристалдар: ГҚ+напроксен

ГҚ мен напроксеннің ко-кристалдар түзу бірқатар технологиялық зерттеулермен расталған дербес әрі перспективалы бағыт болып табылады [14]. Ко-кристалдық тордың қалыптасуы молекулааралық өзара әрекеттесулердің қайта бөлінуіне әкеліп, қатты фазаның қасиеттеріне әсер етеді.

Бұл жүйелерге тән технологиялық әсерлер:

- Молекулааралық байланысты сипатының өзгеруі арқылы напроксен ерігіштігінің реттелуі;
- Кристалдардың морттығының төмендеуі, бұл престелгіштікке оң әсер етеді;
- Ылғалдылық ауытқулары кезінде напроксеннің тұрақтылығының артуы;
- Бөлшектердің біркелкі деформациялануы нәтижесінде сегрегация қаупінің азаюы.

Аталған қасиеттер ГҚ-напроксен ко-кристалдарын механикалық беріктілікке жоғары талап қойылатын комбинацияланған таблеткаларды әзірлеуде перспективалы етеді. Ко-кристалдық жүйелер НМС үшін де перспективті болып табылады, себебі олар оның кристалдық құрылымын өзгерту арқылы ерігіштігін және биожетімділігін реттеуге мүмкіндік береді.

ГҚ негізіндегі қатты дисперсиялар

ГҚ негізіндегі қатты дисперсиялар әдеби деректерде сипатталған бірқатар әмбебап технологиялық әсерлермен ерекшеленеді [78,79].

- Нашар еритін ҚҚСЕЗ ерігіштігінің артуы;
- Белсенді заттардың аморфты күйге ауысуы;
- Ұнтақ қоспалардың біртектілігінің жақсаруы;
- Босап шығу профилін болжамды түрде реттеу мүмкіндігі;
- Қосымша өңдеу сатыларынсыз тікелей престоу технологиясын іске асыру.

Бұл тәсіл НМС сияқты ВКС II класына жататын заттар үшін ең тиімді технологиялық шешімдердің бірі болып саналады, себебі ол олардың еру жылдамдығын бірнеше есе арттыруға мүмкіндік береді.

Осы артықшылықтардың жиынтығы табиғаты мен ерігіштігі айқын айырмашылық жасайтын белсенді заттардың технологиялық қасиеттерін үйлестіру қажет болатын жағдайларда комбинацияланған таблеткаланған препараттарды жобалауда ерекше маңызға ие (2-кесте).

2-кесте – ГҚ-ның синтетикалық қосылыстармен өзара әрекеттесуінің технологиялық типтері және олардың ұнтақ қоспалардың қасиеттеріне әсері

Өзара әрекеттесу типі	Мысалы	Негізгі механизмі	Технологиялық әсері
-----------------------	--------	-------------------	---------------------

Тұз түзілу	ГҚ+диклофенак	Қышқыл-негіздік өзара әрекеттесу	Ерігіштіктің артуы, суланғыштықтың жақсаруы, бөлшектер агрегациясының төмендеуі [80]
Кешен түзу	ГҚ+АСК	Амфифильді иондық емес кешендер	Кристалдылықтың төмендеуі, ылғалдан қорғаныс, пресстелу кезінде пластикалылықтың артуы [81]
Қатты дисперсиядағы бірлескен тұрақтандыру	ГҚ+ибупрофен	Сутектік байланыстар, аморфизация	Ерігіштіктің артуы, аморфты фазаның тұрақтануы, ұнтақтардың ағындылығының жақсаруы [82]
Ко-кристалдар	ГҚ+напроксен	Ортақ кристалдық тордың түзілуі	Ерігіштікті реттеу, морттылықтың төмендеуі, престелгіштіктің жақсаруы [83]
Қатты дисперсиялар	ГҚ+синтетикалық ҚҚСЕЗ	Органикалық матрицада диспергирлеу	Қоспалардың біртектілігі, тұрақтылықтың артуы, болжамды босап шығу профилі [84,85]

Кестеде келтірілген деректер ГҚ-ның әртүрлі синтетикалық ҚҚСЕЗ-мен өзара әрекеттесуінің әмбебап сипатын көрсетеді. Бұл оның НМС негізіндегі КДП-ны әзірлеуде тиімді технологиялық платформа ретінде қолданылу мүмкіндігін дәлелдейді. Сонымен қатар, мұндай жүйелер дәрілік препараттардың тек ерігіштігін ғана емес, сонымен қатар олардың механикалық беріктігін, тұрақтылығын және босап шығу профилін де оңтайландыруға мүмкіндік береді.

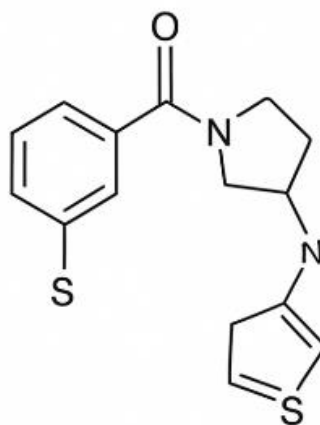
Осылайша, ГҚ негізіндегі технологиялық тәсілдер НМС сияқты нашар еритін ҚҚСЕЗ-дың фармацевтикалық қасиеттерін кешенді түрде жақсартуға бағытталған тиімді құрал болып табылады. Мұндай тәсілдер КДП әзірлеуде белсенді заттардың өзара үйлесімділігін қамтамасыз етіп, дайын дәрілік форманың сапасын арттыруға мүмкіндік береді.

Нәтижесінде, ГҚ қатысуымен алынған комбинацияланған жүйелер заманауи фармацевтикалық технологияда перспективті бағыттардың бірі болып табылады және оларды тәжірибелік зерттеулерде әрі қарай қолдану ғылыми тұрғыдан негізделген.

1.9 Нимесулидтің физика-химиялық қасиеттері және олардың технологиялық маңызы

Комбинирленген дәрілік жүйелерді құру кезінде белсенді компоненттердің физика-химиялық қасиеттерін ескеру шешуші мәнге ие. Бұл қасиеттер дәрілік препараттың биожетімділігіне, тұрақтылығына және өндіріс технологиясының тиімділігіне тікелей әсер етеді. Әсіресе НМС сияқты нашар еритін ҚҚСЕЗ үшін бұл факторларды ескеру дәрілік форма жасауда негізгі талаптардың бірі болып табылады. Осы тұрғыда НМС-тің қасиеттерін зерттеу оның технологиялық өңделуі мен дәрілік формадағы ерекшеліктерін бағалау маңызды.

НМС – нашар еритін және әлсіз қышқылды органикалық қосылыстар класына жатады. 25 °С температурада оның суда ерігіштігі 0,01 мг/мл-ден төмен, бұл өте төмен ерігіштікке сәйкес келеді және ВСS II класына жатқызуға мүмкіндік береді [86]. Мұндай төмен ерігіштік дәрілік заттың асқазан-ішек жолында еру жылдамдығын шектеп, оның сіңірілуін баяулатады. Нәтижесінде препараттың терапиялық әсерінің басталу уақыты ұзаруы мүмкін. НМС-тің шектеулі ерігіштігі молекуланың айқын гидрофобтылығымен, кристалдық тордағы тығыз қапталуымен және заттың жоғары кристалдылық дәрежесімен байланысты (3-сурет) [87]. Сонымен қатар, кристалдық тордағы берік молекулааралық байланыстар еріту процесін қиындатып, бөлшектердің диспергирленуін төмендетеді. Бұл жағдай технологиялық өңдеу кезінде қосымша әдістерді қолдануды талап етеді. Аталған ерекшеліктер НМС-тің биофармацевтикалық сипаттамаларына ғана емес, сондай-ақ қатты дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде технологиялық тәсілдерді таңдауға да шешуші әсер етеді.



Сурет 3 - Нимесулидтің құрылымдық формуласы

Механикалық қасиеттері тұрғысынан НМС морт деформацияланатын типімен сипатталады. Мұндай қасиет таблеткалау процесінде қысымның біркелкі таралмауына және таблеткалардың ішкі құрылымында ақаулардың пайда болуына әкелуі мүмкін. Сондықтан НМС негізіндегі таблеткаларды әзірлеуде пластикалық қасиеттері жоғары көмекші заттарды қолдану міндетті болып табылады. Престеу процесінде оның бөлшектері пластикалық түрде жайылып деформацияланудан гөрі, негізінен бұзылып, фрагментацияға ұшырайды. Бір жағынан, бұл жеткілікті формалық тұрақтылығы бар таблеткаларды алуға мүмкіндік береді, алайда екінші жағынан механикалық жүктеме кезінде үгітілуге, қабаттануға және сынуға бейім морт таблеткалардың түзілуіне әкеледі [88]. Сонымен қатар, НМС төмен ағындылықпен, сегрегацияға бейімділікпен және пластикалық деформация қабілетінің шектеулігімен ерекшеленеді, бұл оның технологиялық өңделуін едәуір қиындатады. Аталған қасиеттер НМС-ті айқын құрылым түзуші және пластикалық сипаттамалары бар көмекші заттарды қолданбай тікелей престеу үшін қолайсыз етеді. Таблеткалау тәжірибесінде бұл кемшіліктерді түзету мақсатында микрокристалдық целлюлоза, лактоза және пластикалық деформацияға жоғары бейімді полимерлі материалдар кеңінен қолданылады [89]. Бұл көмекші заттар НМС бөлшектері арасындағы байланыстарды күшейтіп, таблеткалардың механикалық беріктігін арттырумен қатар, олардың ыдырау және босап шығу сипаттамаларын оңтайландыруға мүмкіндік береді. Оларды енгізу ұнтақ қоспаның престелгіштігін жақсартуға, таблеткалардың механикалық беріктігін арттыруға және престеу кезінде ақаулардың пайда болу қаупін төмендетуге мүмкіндік береді.

НМС-тің технологиялық өңделуіне әсер ететін қосымша фактор оның жоғары ылғалдылыққа сезімталдығы болып табылады. Ылғал әсерінен бөлшектердің бетінде капиллярлық күштердің пайда болуы олардың бірігуіне әкеліп, ұнтақтың ағындылығын төмендетеді. Бұл өз кезегінде дозалаудың дәлдігіне кері әсер етеді. Ылғал мөлшері артқан кезде бөлшектердің агрегациясы, ағындылықтың нашарлауы және ұнтақ қоспалардың біртектілігінің төмендеуі байқалады. Осыған байланысты араластыру, грануляциялау және тікелей престеу операциялары кезінде микроклимат параметрлерін және технологиялық процестің режимдерін қатаң бақылау қажет [90].

НМС әлсіз қышқылдарға жатады, олардың ерігіштігі сілтілік ортада артады. НМС полиморфизм құбылысына бейім қосылыстардың қатарына жатады, яғни ол әртүрлі кристалдық формаларда болуы мүмкін. Полиморфты түрлердің өзгеруі сақтау барысында да орын алуы мүмкін, бұл дайын препараттың тұрақтылығына әсер етеді. Сондықтан өндіріс кезінде және сақтау барысында белгілі бір полиморфты форманы тұрақтандыру маңызды. Әртүрлі

полиморфты түрлер ерігіштік, тұрақтылық және биожетімділік көрсеткіштері бойынша бір-бірінен айтарлықтай ерекшеленеді. Бұл дәрілік заттың технологиялық өңделуіне және дайын препараттың сапасына тікелей әсер етеді, сондықтан полиморфтық күйді бақылау фармацевтикалық әзірлеудің маңызды кезеңі болып табылады [110]. ВКС II класына жататын НМС үшін сіңірілу жылдамдығы негізінен оның ерігіштігімен шектеледі. НМС үшін негізгі шектеуші кезең еріту сатысы болып табылады, ал сіңірілу процесі салыстырмалы түрде тез жүреді. Осыған байланысты ерігіштік пен ерігіштік жылдамдығын арттыру препараттың биожетімділігін жоғарылатудың негізгі бағыты болып табылады. Бұл мақсатта қатты дисперсиялар, беттік-белсенді заттар және кешен түзуші жүйелер кеңінен қолданылады [111]. Осы тұрғыдан алғанда, рН-қа тәуелді ерігіштік дәрілік препарат құрамында еріту ортасын және көмекші заттарды таңдауда маңызды рөл атқарады. Гидрофильді полимерлерді, беттік-белсенді заттарды, кешен түзушілерді немесе сілтілік компоненттерді қолдану НМС-тің еруін және комбинирленген таблеткалардан босап шығуын жақсартудың тиімді технологиялық тәсілі ретінде қарастырылады [91]. Осы физикалық, химиялық ерекшеліктерді ескеру НМС негізіндегі дәрілік препараттарды алудың рационалды технологиясын әзірлеудің міндетті шарты болып табылады.

ГҚ-ның амфифильді қасиеттері НМС сияқты гидрофобты молекулалармен өзара әрекеттесіп, олардың ерігіштігін және диспергирленуін жақсартуға мүмкіндік береді. Бұл комбинацияланған жүйелерде НМС-тің биофармацевтикалық сипаттамаларын оңтайландырудың перспективті тәсілі ретінде қарастырылады [112]. Осылайша, НМС-тің физика-химиялық қасиеттері оны технологиялық тұрғыдан күрделі белсенді заттардың қатарына жатқызады. Бұл оның негізінде КДП әзірлеу кезінде арнайы технологиялық тәсілдерді және көмекші заттарды дұрыс таңдауды талап етеді. ГҚ сияқты амфифильді және беттік-белсенді қасиеттері бар компоненттерді қолдану НМС-тің ерігіштігін, биожетімділігін және технологиялық сипаттамаларын жақсартудың тиімді жолы болып табылады.

Нәтижесінде НМС пен ГҚ комбинациясы дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыруға бағытталған ғылыми негізделген тәсіл ретінде қарастырылады.

1.10 Нимесулид пен глицирризин қышқылы негізіндегі таблеткаланған жүйелердің технологиялық ерекшеліктері

НМС пен ГҚ-ның физика-химиялық қасиеттеріндегі айырмашылықтар оларды бір дәрілік формада комбинирлеу кезінде технологиялық тәсілдерді мұқият таңдауды талап етеді. Осыған байланысты аталған компоненттер

негізіндегі таблеткаланған жүйелердің технологиялық ерекшеліктерін қарастыру ерекше маңызды болып табылады.

НМС пен ГҚ-ын қамтитын комбинирленген таблетканы әзірлеу үшін олардың физика-химиялық қасиеттері мен технологиялық процесс кезеңдеріндегі қасиеттерін кешенді түрде ескеру қажет. Еруі, механикалық сипаттамалар және ылғалдылыққа сезімталдықтағы айтарлықтай айырмашылықтар таблеткаланатын массаның түзілуіне тікелей әсер етеді және көмекші заттар мен престеу технологиясын тандаудағы талаптарды анықтайды. Негізгі технологиялық көрсеткіштерге ағындылық, престелгіштік, компоненттердің сегрегацияға бейімділігі және ылғалмен өзара әрекеттесуі жатады.

Ағындылық – ұнтақ қоспаның ағындылығы таблетка прессінің матрицасын біркелкі толтыруды және сәйкесінше алынатын таблеткалардың біртектілігін қамтамасыз етеді. НМС ұсақ дисперсті және төмен тығыздыққа ие, бұл оның ағындылығына кері әсер етеді. Ал ГҚ-ның тығыздығы жоғарырақ, бірақ дисперстілік пен тығыздық жағынан әртүрлі заттарды араластыру сегрегация қаупін арттырады. Ағындылықтың жеткіліксіздігі таблеткалардың массасының өзгергіштігіне және белсенді заттардың біркелкі емес таралуына әкеледі [92].

Престелгіштік

НМС сынғыш деформация типін көрсетеді: қысым әсер еткен кезде оның бөлшектері негізінен үгітіліп, беткі ауданын ұлғайтады, алайда салыстырмалы түрде әлсіз таблеткалық матрица түзеді. ГҚ жоғары пластикалыққа ие және бөлшектер арасындағы байланыстардың түзілуіне ықпал етеді. Компоненттердің деформация механизмдеріндегі айырмашылықтарды теңестіру үшін берік компактың түзілуін қамтамасыз ететін байланыстырушы зат енгізу қажет. Мұндай жүйелерде ең тиімді заттардың бірі – микрокристалдық целлюлоза (МКЦ), ол тікелей престеу кезінде таблеткалардың беріктігі мен біртектілігін қамтамасыз етеді [93].

Компоненттердің сегрегациясы

Сегрегация – қоспа бөлшектерінің өлшемі, тығыздығы мен пішіні бойынша бөлінуі. НМС-ГҚ жүйесі үшін бұл мәселе компоненттердің тығыздығы мен гранулометриялық құрамындағы айырмашылықтарға байланысты ерекше өзекті. Көпкомпонентті ұнтақ жүйелерінде сегрегацияны толық жою іс жүзінде мүмкін емес, алайда оның деңгейін төмендетуге болады. Бұл үшін :

- Жақсы байланыстырушы қабілеті және пластикалық деформациясы бар қосымша заттарды (МКЦ) қолдану;
- Бөлшектерді ықшам агломераттарда ұстап тұру;
- Ұсақ және тар фракциялық таралуы бар толтырғыштарды пайдалану (мысалы, лактоза моногидраты)

Бұл тәсілдер қоспаның қабаттасуын азайтады. Сонымен қатар араластыру ұзақтығын оңтайландыру да маңызды бақылау факторы болып табылады. Сегрегация механизмдері және оны азайту жолдары көпкомпонентті ұнтақтардың қасиеттеріне арналған зерттеулерде кеңінен сипатталған [94].

Ылғалдылық және агрегация

НМС жоғары ылғалдық жағдайында агломерацияға бейім, ал ГҚ ішінара ісініп, ұнтақ қоспасының ағындылығын өзгерте алады. Ылғалдың әсері мұндай жүйелерді өңдеу кезінде маңызды фактор болып табылады, өйткені оның артық мөлшері өоспаның біртектілігін нашарлатып, кейінгі престеу сапасын төмендетеді. Соныдықтан араластыру және таблетка қалыптастыру кезеңдерінде ылғалдықты қатаң бақылау қажет [95].

Ыдырау және еру процесін бақылау

Тікелей престеу кезінде салыстырмалы түрде тығыз таблеткалық матрица түзіледі, бұл таблетканың ыдырауына белсенді заттардың босап шығуын баяулатуы мүмкін. Сондықтан ісіну және капиллярлық суды сіңіру механизмдерін қамтамасыз ететін дезинтегрантты енгізу маңызды технологиялық тәсіл болып табылады. Дұрыс таңдалған дезинтегранттардың нашар еритін заттары бар жүйелердегі маңыздылығы бар бірқатар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген [96].

КДП құрамын әзірлеу барысында қосымша заттарды таңдау белсенді компоненттердің физика-химиялық және технологиялық қасиеттерін ескере отырып жүргізілді. НМС-тің төмен ерігіштігі, морт деформацияға бейімділігі және жеткіліксіз престелгіштігі, сондай-ақ ГҚ-ның амфифильді және беттік-белсенді қасиеттері көпкомпонентті жүйеде ұнтақ қоспасының ағымдылығы, сегрегациясы және компактталғыштығы сияқты көрсеткіштерді мақсатты түрде реттеуді талап етеді.

Осыған байланысты көмекші заттар ұнтақ қоспасының технологиялық қасиеттерін оңтайландыру, таблетканың механикалық беріктігін қамтамасыз ету және белсенді заттардың босап шығу кинетикасын реттеу мақсатында таңдалды.

Микрокристалдық целлюлоза

МКЦ таблеткалық қоспада негізгі байланыстырушы және құрылым түзуші компонент ретінде қолданылды. Ол пластикалық деформация механизмі арқылы бөлшектер арасында берік байланыстардың түзілуін қамтамасыз етеді және НМС-тің морт қасиетін компенсациялайды.

МКЦ енгізу нәтижесінде таблеткалардың механикалық беріктігі артып, қабаттасу және үгілу сияқты технологиялық ақаулардың пайда болу ықтималдығы төмендейді. Сонымен қатар, ол тікелей престеу әдісінде қолдануға қолайлы, себебі ұнтақ қоспасының компрессиялық қасиеттерін жақсартады [97].

Лактоза моногидраты

Лактоза моногидраты ерігіш толтырғыш ретінде таңдалды. Оның суда жақсы еруі таблетка матрицасының сулануын жақсартып, НМС сияқты нашар еритін заттардың босап шығуын жеңілдетеді.

Сонымен қатар, лактоза ұнтақ қоспасының ағымдылығын арттырып, компоненттердің біркелкі таралуына ықпал етеді, бұл таблетка массасының тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін маңызды [98].

Дезинтегранттар жүйесі

Таблетканың тиімді ыдырауын қамтамасыз ету үшін құрамға натрий кроскармеллоза және натрий крахмалгликолят енгізілді.

Натрий кроскармеллоза капиллярлық сіңіру және ісіну механизмдері арқылы әсер етеді. Ол сұйықтықты жылдам сіңіріп, таблетка құрылымының ішінен бұзылуын қамтамасыз етеді.

Натрий крахмалгликолят жоғары ісіну қабілетіне ие және қысқа уақыт ішінде көлемін ұлғайтып, таблетканың тез дезинтеграциялануына ықпал етеді.

Бұл екі дезинтегрантты бірге қолдану олардың әсерін күшейтеді: кроскармеллоза сұйықтықтың таблетка ішіне енуін қамтамасыз етсе, крахмалгликолят қарқынды ісіну арқылы құрылымды механикалық түрде бұзады. Мұндай комбинация әсіресе нашар еритін нимесулид үшін маңызды, себебі ол белсенді заттың босап шығу жылдамдығын арттырады [99,100].

Коллоидты кремний диоксиді (аэросил)

Коллоидты кремний диоксиді (аэросил) ұнтақ қоспасының ағымдылығын жақсарту мақсатында енгізілді. Ол жоғары дисперсті құрылымға ие және бөлшектердің бетінде адсорбциялық қабат түзе отырып, бөлшектер арасындағы үйкелісті төмендетеді.

Соның нәтижесінде ұнтақ қоспасының ағымдылығы артып, матрицаның біркелкі толтырылуы қамтамасыз етіледі. Сонымен қатар аэросил ылғал реттеуші ретінде де әсер етіп, ұнтақ қоспасының тұрақтылығын арттырады [101].

Магний стеараты

Магний стеараты лубрикант ретінде қолданылды. Ол ұнтақ қоспасының пресс құралдарына жабысуын азайтып, престеу процесінің тұрақтылығын қамтамасыз етеді.

Алайда магний стеаратының гидрофобты қасиеттеріне байланысты оның мөлшері шектеулі болуы тиіс. Артық мөлшерде ол таблетканың ыдырауын баяулатып, белсенді заттардың босап шығуын төмендетуі мүмкін. Сондықтан оның концентрациясы минималды тиімді деңгейде таңдалды (3-кесте) [102].

3-Кесте Нимесулид–глицирризин қышқылы негізіндегі комбинирленген таблеткаларды әзірлеуде қолданылған көмекші заттар және олардың технологиялық сипаттамалары

Қосымша зат	Функциясы	Технологиялық маңызы
МКЦ)	Байланыстырушы, толтырғыш	Пластикалық деформацияны қамтамасыз етеді, сынғыш заттардың престелгіштігін жақсартады, таблетканың механикалық беріктігін арттырады.

Қосымша зат	Функциясы	Технологиялық маңызы
Лактоза моногидраты	Толтырғыш, ерігіштікті модификатор	Матрицаның сулануын жақсартады, нашар еритін заттардың босап шығуын жеңілдетеді, қоспаның ағымдылығын арттырады.
Натрий кроскармеллоза	Дезинтегрант	Капиллярлық сіңіру және ісіну механизмдері арқылы таблетканың тез ыдырауын қамтамасыз етеді.
Натрий крахмалгликолят	Суперадезинтегрант	Жоғары ісіну қабілеті арқылы таблетканың жылдам дезинтеграциясын қамтамасыз етеді, босап шығу жылдамдығын арттырады.
Коллоидты кремний диоксиді (аэросил)	Ағымдылықты жақсартушы	Бөлшектер арасындағы үйкелісті азайтады, агломерацияны төмендетеді, ұнтақ қоспасының біркелкілігін және ағымдылығын жақсартады.
Магний стеараты	Лубрикант	Престеу кезінде үйкелісті азайтады, жабысуды болдырмайды, бірақ артық мөлшерде гидрофобты қабықша түзіп, ыдырауды баяулатуы мүмкін.

Таблеткаларды қалыптастыру әдісін таңдау белсенді және көмекші заттардың физикалық, химиялық қасиеттеріне, дайын дәрілік форманың тұрақтылық талаптарына және өндірістік мүмкіндіктерге байланысты анықталады. НМС және ГҚ комбинациясы үшін ең тиімді әдіс – тікелей престеу әдісі.

НМС нашар еритін, сынғыш және ылғал мен температура әсеріне сезімтал зат болып табылады. Тікелей престеу әдісін қолдану механикалық және термиялық әсерді азайтып, заттың бастапқы күйін сақтауға және таблеткалық матрицада бөлшектердің біркелкі таралуын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді [80,81].

Ал ГҚ полярлы және тұрақты қосылыс болып табылады, жақсы сулану қасиетіне ие және нашар еритін ұнтақтардың престелгіштігін жақсарта алады. Тікелей престеу әдісі агрегация мен сегрегация қаупін төмендетіп, белсенді және қосымша компоненттердің біркелкі таралуын қамтамасыз етеді [82,83]. Маңызды технологиялық факторларға мыналар жатады:

- Араластыру шарттары

- Таблеткаланатын массаның ылғалдылығын бақылау
- Престеу параметрлері

Бұл параметрлер тікелей престеу әдісінде стандарттауға және қайта өндіруге ыңғайлы.

Қосымша заттардың қасиеттері де маңызды рөл атқарады:

- МКЦ және лактоза моногидраты – пластикалық деформацияны қамтамасыз етеді және қоспаның ағымдылығын жақсартады;
- Крахмал – ылғалмен жанасқаннан кейін таблетканың тиімді ыдырауын қамтамасыз етеді;
- Магний стеаратының аз мөлшері – престеу процесінің тұрақтылығын қамтамасыз етеді және еріту процесінде теріс әсер етпейді [84,85].

Осылайша, НМС-ГҚ комбинирленген таблеткаларын әзірлеуде тікелей престеу әдісін өолдану технологиялық тұрғыдан негізделген шешім болып табылады және өндіріс процесінің қайталанғыштығын, дайын дәрілік препараттың тұрақтылығын және белсенді заттардың бақыланатын босап шығуын қамтамасыз етеді.

1-БӨЛІМ БОЙЫНША ҚОРЫТЫНДЫ

Әдеби деректерді талдау ҚҚСЕЗ қабыну мен ауырсынуды емдеуде жоғары тиімділігін көрсетті, алайда олардың қолданылуы жанама әсерлердің, әсіресе гепатоуыттылықтың дамуымен шектеледі. Бұл өз кезегінде аталған препараттардың қауіпсіздігін арттыруға бағытталған жаңа тәсілдерді іздеудің өзектілігін негіздейді.

ГҚ қабынуға қарсы, антиоксиданттық және гепатопротекторлық қасиеттерге ие, сондай-ақ қабыну медиаторларын реттеу арқылы көпдеңгейлі фармакологиялық әсер көрсетеді. Оның әсер ету механизмдері қабыну процесінің әртүрлі патогенетикалық буындарын қамтиды, бұл оны ҚҚСЕЗ-мен комбинацияда қолдануға перспективті компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

ҚҚСЕЗ бен ГҚ комбинациясы фармакологиялық синергизмге негізделіп, терапиялық тиімділікті арттыруға және уыттылықты төмендетуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, ГҚ-ның амфифильді құрылымы мен беттік-белсенді қасиеттері дәрілік заттардың ерігіштігі мен биожетімділігін жақсартуға ықпал етеді, бұл әсіресе нашар еритін қосылыстар үшін маңызды.

НМС физика-химиялық және технологиялық ерекшеліктері, соның ішінде төмен ерігіштігі, морт деформацияға бейімділігі және ылғалға сезімталдығы оны дәрілік формаға енгізуде арнайы технологиялық тәсілдерді қолдануды талап етеді. Осы тұрғыдан алғанда, ГҚ-мен комбинациялау НМС-тің биофармацевтикалық және технологиялық сипаттамаларын оңтайландырудың тиімді жолы болып табылады.

Әдеби деректерді талдау негізінде глицирризин қышқылы қатысуымен әртүрлі технологиялық тәсілдер (кешендер, қатты дисперсиялар, мицеллярлық жүйелер) арқылы дәрілік жүйелерді құрудың тиімділігі көрсетілді, бұл комбинирленген дәрілік препараттарды әзірлеудің ғылыми негізін қалыптастырады.

Осылайша, нимесулид пен глицирризин қышқылы негізінде таблеткаланған дәрілік түрді әзірлеу ғылыми және практикалық тұрғыдан негізделген әрі өзекті бағыт болып табылады.

2. МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу жұмысы барысында Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының (ҚР МФ), Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясының (ЕАЭО Ф), сондай-ақ халықаралық фармакопеялардың (РФ МФ, Ph. Eur., USP) талаптарына сәйкес келетін фармацевтикалық субстанциялар мен қосымша заттар пайдаланылды [103–109]. Таңдалған барлық материалдардың сапасы өндірушілердің талдау сертификаттарымен (Certificate of Analysis, CoA) расталды.

Белсенді заттар:

- **Нимесулид ($\geq 99\%$)** - Өндіруші: Қытай; CAS № 51803-78-2. Нимесулид – селективті циклооксигеназа-2 тежегіші болып табылатын стероидты емес қабынуға қарсы препарат. Суда іс жүзінде ерімейді, органикалық еріткіштерде ериді. Сапа көрсеткіштері ҚР МФ талаптарына сәйкес сипатталды [103–105].
- **Глицирризин қышқылы ($\geq 98\%$)** - Өндіруші: Қытай; CAS № 1405-86-3. Глицирризин қышқылы – табиғи тритерпенді қосылыс, қабынуға қарсы және антиоксидантты қасиеттерге ие. Жеке фармакопеялық монография болмауына байланысты, бағалау аммоний глицирризинаты үшін берілген талаптар негізінде жүргізілді [107].

Көмекші заттар:

- Лактоза моногидраты — ҚР МФ [103–105]. Ақ немесе аққа жақын кристалды ұнтақ, суда ериді, 96 % этанолда іс жүзінде ерімейді.
- Микрокристалдық целлюлоза (МКЦ) — РФ МФ, Ph. Eur., USP [107–109]. Ақ түсті ұнтақ, суда іс жүзінде ерімейді.
- Натрий кроскармеллозасы — РФ МФ [107]. Ақ немесе сұрғылт-ақ түсті ұнтақ, гигроскопиялық, органикалық еріткіштерде іс жүзінде ерімейді.
- Натрий крахмалгликоляты — Ph. Eur., USP [108,109]. Ақ немесе аққа жақын ұнтақ, суда ісінеді, бірақ ерімейді; дезинтегрант ретінде қолданылады.
- Коллоидты кремний диоксиді (аэросил) — Ph. Eur., USP [108,109]. Өте ұсақ, жеңіл ақ түсті ұнтақ, жоғары дисперсті, ылғал сіңіргіш, ағындылықты жақсартқыш ретінде қолданылады.
- Магний стеараты — ҚР МФ [103–105]. Өте ұсақ, жеңіл ақ түсті ұнтақ, суда және этанолда іс жүзінде ерімейді.

2.2 Зерттеу әдістері

Зерттеу барысында комбинирленген дәрілік препараттың үлгілері таблетка түрінде зертханалық жағдайда Астана медицина университеті (АМУ) фармацевтикалық пәндер кафедрасында дайындалды. Барлық фармако-технологиялық және физика-химиялық зерттеулер аталған кафедраның техникалық базасын пайдалана отырып жүргізілді. Зерттеу әдістері фармакопея талаптарына сәйкес таңдалып, стандартталған әдістемелер негізінде орындалды [103–109].

- Қабықшасыз таблеткалардың механикалық беріктігі мен технологиялық қасиеттерін бағалау мақсатында олардың үйкеліс төзімділігі ҚР МФ I томының 2.9.7 бөліміне сәйкес анықталды [103].
- Таблеткалардың ыдырау уақыты ҚР МФ I томының 2.9.1 бөліміне сәйкес ZT 730 сериялы ыдырау тестерінде (ERWEKA, Германия) анықталды. Зерттеу $37 \pm 0,5$ °C температурада жүргізілді [103].
- Қатты дәрілік түрлердің еруін (диссолюция) анықтау ҚР МФ I томының 2.9.3 бөліміне сәйкес жүргізілді. Зерттеу ортасы ретінде 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісі ($pH \approx 1,2$) қолданылды [103].
- Таблеткалардың масса біркелкілігі ҚР МФ I томының 2.9.5 бөліміне сәйкес анықталды [103].

Барлық тәжірибелер кемінде $n = 5$ қайталауда жүргізілді. Алынған нәтижелер статистикалық өңдеуден өткізіліп, орташа мән $\pm$ стандартты ауытқу түрінде ұсынылды. Нәтижелердің статистикалық маңыздылығы $p < 0,05$ деңгейінде бағаланды.

3 ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ

3.1 Белсенді заттардың физикалық-химиялық қасиеттерін зерттеу

НМС ерігіштігін зерттеу.

НМС-тің ерігіштігі рН 6,8 су ортасында және $(37 \pm 0,5)$ °С температурада қанықтыру әдісімен анықталды. Зерттеу нәтижесінде НМС-тің тепе-теңдік ерігіштігі $0,095 \pm 0,007$ мг/мл екендігі анықталды, бұл оны нашар еритін заттар қатарына жатқызуға мүмкіндік береді. ГҚ-ның НМС ерігіштігіне әсерін бағалау үшін әртүрлі қатынастағы жүйелер зерттелді. Нәтижелер 4-кестеде келтірілген.

4-кесте – НМС-тің ГҚ-мен әртүрлі қатынастағы ерігіштігі

НМС:ГҚ қатынасы	НМС ерігіштігі, мг/мл ($M \pm SD$)	Арту дәрежесі (есе)
1 : 0	$0,095 \pm 0,007$	1,0
1 : 1	$0,168 \pm 0,012$	1,8
1 : 3	$0,302 \pm 0,020$	3,2
1 : 5	$0,455 \pm 0,028$	4,7

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, ГҚ-ның енгізілуі НМС-тің ерігіштігін едәуір арттырады. Тіпті 1:1 қатынаста ерігіштік 1,8 есеге өседі. ГҚ мөлшерінің артуымен бұл әсер күшейіп, 1:5 қатынаста максималды мәнге жетеді. Ерігіштіктің жоғарылауы ерітінділердің мөлдірлігінің артуымен және опалесценция құбылысының пайда болуымен қатар жүреді, бұл коллоидтық құрылымдардың түзілуін көрсетуі мүмкін.

ГҚ-ның гигроскопиялық қасиеттерін зерттеу

ГҚ-ның ылғалға сезімталдығын бағалау үшін әртүрлі салыстырмалы ылғалдылық жағдайында зерттеу жүргізілді. Алынған нәтижелер 5-кестеде келтірілген.

5-кесте – ГҚ-ның ылғалдылыққа тәуелді қасиеттері

Салыстырмалы ылғалдылық, %	Масса өзгерісі, % ($M \pm SD$)	Үлгі сипаттамасы	Ағындылық	Агрегацияға бейімділігі
30	$0,2 \pm 0,05$	Құрғақ ұнтақ	Жоғары	Жоқ
45	$0,6 \pm 0,08$	Аздап ылғалданған	Жоғары	Жоқ
60	$1,3 \pm 0,10$	Орташа ылғалданған	Орташа	Әлсіз
75	$3,0 \pm 0,15$	Айқын ылғалданған	Төмендеген	Орташа
90	$5,8 \pm 0,20$	Кесектелген	Төмен	Айқын

Нәтижелері салыстырмалы ылғалдылықтың жоғарылауымен ГҚ массасының біртіндеп артатынын көрсетті. 75% жоғары ылғалдылықта айқын өзгерістер байқалады:

- ағындылықтың төмендеуі
- агрегацияның күшеюі

Бұл ерекшеліктер ГҚ-ның жоғары гигроскопиялық қасиеттерін көрсетеді және сақтау шарттары мен технологияны таңдауда маңызды фактор болып табылады. Бұл құбылыстар ұнтақ қоспалардың технологиялық қасиеттеріне тікелей әсер етеді, атап айтқанда ағындылықтың төмендеуіне, біртектіліктің бұзылуына және дозаның дәлдігіне ықпал етуі мүмкін. Осыған байланысты ГҚ-мен жұмыс істеу кезінде технологиялық процесті жүргізу шарттарын (ылғалдылық, температура) қатаң бақылау қажет.

Осылайша, жүргізілген зерттеулер нәтижесінде нимесулидтің төмен ерігіштікке ие екендігі және ГҚ-ның оның ерігіштігін едәуір арттыратыны эксперименттік түрде дәлелденді. Сонымен қатар, ГҚ-ның айқын гигроскопиялық қасиеттері анықталып, оның технологиялық өңдеу кезінде ылғалға сезімталдығы көрсетілді. Алынған деректер КДП жасау барысында технологиялық тәсілді таңдауды негіздейді және тікелей престоу әдісін қолданудың орындылығын көрсетеді.

3.2 Белсенді заттардың және көмекші заттардың үйлесімділігін зерттеу

Алдыңғы бөлімде белсенді заттардың физика-химиялық қасиеттері зерттелді. Осыған байланысты келесі кезеңде олардың өзара және көмекші заттармен үйлесімділігін бағалау қажеттілігі туындайды.

КДП әзірлеудің маңызды кезеңдерінің бірі белсенді фармацевтикалық субстанциялар — НМС және ГҚ, сондай-ақ олардың көмекші заттармен үйлесімділігін бағалау болып табылады. Бұл зерттеу ықтимал физикалық және химиялық өзара әрекеттесулерді анықтау, сондай-ақ препараттың тұрақтылығы мен тиімділігін қамтамасыз ету мақсатында жүргізілді.

НМС пен ГҚ арасындағы ықтимал өзара әрекеттесуді анықтау үшін олардың 1:1 қатынасындағы модельдік қоспасы дайындалды. Дайындалған қоспа жеделдетілген сақтау жағдайында (40 °C температура және 75 % салыстырмалы ылғалдылық) 30 тәулік бойы сақталды.

Сақтау барысында үлгілерге визуалды бағалау жүргізілді. Нәтижесінде қоспаның түсінде өзгерістер, агрегация немесе ыдырау белгілері байқалмады. Бұл НМС пен ГҚ арасында айқын физикалық немесе химиялық өзара әрекеттесудің жоқтығын көрсетеді.

Термографиялық талдау

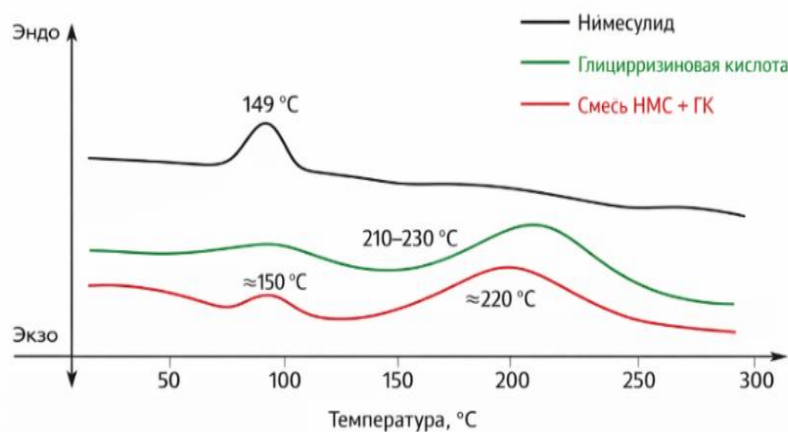
Белсенді компоненттердің үйлесімділігін тереңірек бағалау үшін дифференциалды сканерлеуші калориметрия (ДСК) әдісі қолданылды. Зерттеу 25–300 °C температура аралығында, қыздыру жылдамдығы 10 °C/мин жағдайында жүргізілді.

Талдау нәтижесінде:

НМС үшін 149–151 °С аймағында айқын эндотермиялық балқу пигі анықталды, бұл оның кристалдық құрылымына сәйкес келеді;

ГҚ үшін 210–230 °С аралығында кең эндотермиялық эффект байқалды, бұл дегидратация және термиялық ыдырау процестерімен байланысты.

НМС және ГҚ модельдік қоспасының термограммасында екі компонентке тән эндотермиялық пиктер сақталды (4-сурет). Сонымен қатар, жаңа термиялық эффектілердің пайда болуы немесе пиктердің айтарлықтай ығысуы байқалмады. Пиктердің интенсивтілігінің аздап төмендеуі компоненттердің механикалық араласуымен және олардың үлес салмағының азаюымен түсіндіріледі. Бұл нәтижелер компоненттердің физикалық қоспа түрінде сақталатынын және олардың арасында жаңа химиялық қосылыстардың түзілмейтінін көрсетеді. Мұндай құбылыс дәрілік заттардың технологиялық тұрақтылығы мен сақтау кезіндегі қасиеттерінің өзгермеуін қамтамасыз етеді.



4-сурет – НМС-тің, ГҚ-ның және олардың модельдік қоспасының термограммалары

Алынған нәтижелер НМС пен ГҚ арасында химиялық өзара әрекеттесудің жоқтығын көрсетеді.

Жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ)

Компоненттердің химиялық тұрақтылығын қосымша бағалау мақсатында ЖҚХ әдісі қолданылды. Талдау «Сорбфил ПТСХ-АФ-В-УФ254» (Ресей) маркалы силикагель пластиналарында **бутанол:мұзды сірке қышқылы:су** (4:1:1) қозғалмалы фазасын қолдана отырып жүргізілді. Детекция 254 нм толқын ұзындығында УФ жарықта жүзеге асырылды. Жеке заттар үшін қозғалғыштық коэффициенттерінің (R_f) мәндері келесідей екені анықталды:

Зерттеу нәтижесінде:

- НМС үшін R_f мәні $0,66 \pm 0,01$;
- ГҚ үшін R_f мәні $0,34 \pm 0,02$ құрады.

Модельдік қоспалар хроматограммаларында екі компонентке тән дақтар сақталды. Қосымша дақтардың немесе жаңа зоналардың пайда болуы байқалмады. Бұл компоненттердің ыдырау өнімдерінің түзілмегенін және

химиялық өзара әрекеттесудің жоқтығын дәлелдейді. Алынған нәтижелер ДСК талдау деректерімен сәйкес келеді және компоненттердің химиялық тұрақтылығын қосымша растайды. Бұл зерттеу нәтижелері НМС пен ГҚ комбинациясының қауіпсіздігін және олардың бір жүйеде тұрақты күйде болу мүмкіндігін көрсетеді.

Көмекші заттармен үйлесімділікті бағалау

НМС және ГҚ-ның көмекші заттармен (МКЦ, натрий кроскармеллозасы, натрий крахмалгликоляты, магний стеараты, лактоза моногидраты, аэросил) үйлесімділігі модельдік таблетка қоспаларында зерттелді.

Зерттеу барысында:

- қоспалардың біртектілігі сақталды;
- түс өзгерістері байқалмады;
- қабаттану немесе агрегация белгілері анықталмады;
- Сақтау алдында және кейінгі үлгілерді салыстыру нәтижелері көмекші заттармен үйлесімділіктің жақсы екенін көрсетті.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде НМС пен ГҚ арасында физикалық және химиялық өзара әрекеттесудің жоқтығы анықталды. Сонымен қатар, белсенді заттардың таңдалған көмекші заттармен үйлесімді екендігі дәлелденді. Бұл нәтижелер таңдалған көмекші заттардың белсенді компоненттердің физика-химиялық қасиеттеріне теріс әсер етпейтінін және көпкомпонентті жүйенің тұрақтылығын қамтамасыз ететінін көрсетеді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде НМС пен ГҚ арасында физикалық және химиялық өзара әрекеттесудің жоқтығы кешенді түрде дәлелденді. Сонымен қатар, белсенді заттардың таңдалған көмекші заттармен үйлесімділігі анықталып, олардың бір жүйеде тұрақты күйде болатыны көрсетілді. Алынған нәтижелер әзірленіп жатқан КДП құрамында аталған компоненттерді бірге қолданудың қауіпсіздігін және технологиялық тұрғыдан негізделгендігін растайды.

3.3 Таблеткалардың құрамын әзірлеу

Алдыңғы бөлімде белсенді және көмекші заттардың үйлесімділігі зерттеліп, олардың бір жүйеде тұрақты күйде болатыны анықталды. Осыған байланысты келесі кезеңде КДП-тың рационалды құрамын әзірлеу жүргізілді.

КДП құрамын әзірлеу белсенді фармацевтикалық субстанциялардың тиімді дозасын, сондай-ақ таблетканың технологиялық және биофармацевтикалық қасиеттерін қамтамасыз ететін көмекші заттардың оптималды құрамын таңдауға негізделді. Зерттеу барысында НМС және ГҚ әрқайсысы 50 мг мөлшерінде қолданылды. Бұл қатынас олардың фармакологиялық әсерінің өзара толықтыруын қамтамасыз ету және алынған нәтижелерге сәйкес ерігіштіктің жоғарылауын ескере отырып таңдалды. Көмекші заттарды таңдау олардың функционалдық қасиеттеріне (толтырғыш, байланыстырғыш, дезинтегрант, ағындылықты жақсартқыш және майлағыш) байланысты жүргізілді.

Оптималды құрамды таңдау мақсатында құрамында көмекші заттардың әртүрлі қатынасы бар бес эксперименттік серия әзірленді. Алынған нәтижелер 6-кестеде келтірілген.

6-кесте – Таблеткалардың эксперименттік серияларының құрамы

Компонент	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	Серия 5 (оптималды)
НМС, мг	50	50	50	50	50
ГҚ, мг	50	50	50	50	50
Лактоза моногидрат, мг	130	90	110	70	100
МКЦ, мг	60	110	80	130	90
Натрий кроскармеллоза, мг	8	—	6	—	5
Натрий крахмалгликолят, мг	—	12	—	10	5
Аэросил, мг	3	3	3	3	3
Магний стеараты, мг	2	2	2	2	2
Таблетка массасы, мг	303	317	301	315	305

Тәжірибелік серияларды әзірлеу кезінде толтырғыштардың (лактоза, МКЦ) және дезинтегранттардың мөлшерін өзгерту арқылы олардың ұнтақ қоспасының технологиялық қасиеттеріне және дайын таблеткалардың сапа көрсеткіштеріне әсері бағаланды. Тәжірибелік сериялардың ұнтақ қоспаларының технологиялық қасиеттері ағындылық, үйінді және нығыздалған тығыздық көрсеткіштері бойынша бағаланды. Сонымен қатар, Карр индексі мен Хауснер коэффициенті есептелді. Алынған нәтижелер 7-кестеде келтірілген.

7-кесте – Ұнтақ қоспалары мен таблеткалардың технологиялық сипаттамалары

Көрсеткіш	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	Серия 5 (оптималды)
Ағындылық, г/с	3,2	4,0	4,5	4,8	5,2
Үйінді тығыздық, г/см ³	0,45	0,47	0,49	0,50	0,48
Нығыздалған тығыздық, г/см ³	0,55	0,58	0,60	0,61	0,58
Карр индексі, %	18	19	18	17	16
Хауснер коэффициенті	1,22	1,23	1,22	1,20	1,19
Престелгіштік	Қанағаттанарлық	Жақсы	Өте жақсы	Жақсы	Жоғары

Көрсеткіш	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	Серия 5 (оптималды)
Ыдырау уақыты, мин	8–10	6–8	4–6	3–5	2–4

Алынған нәтижелер ұнтақ қоспаларының ағындылығы мен тығыздық көрсеткіштері көмекші заттардың құрамына тікелей тәуелді екенін көрсетті. Карр индексі мен Хауснер коэффициентінің мәндері барлық сериялар үшін қанағаттанарлық деңгейде болғанымен, 5-серияда бұл көрсеткіштердің ең қолайлы мәндері байқалды, бұл оның жоғары технологиялық жарамдылығын көрсетеді.

1-серия үшін ұнтақ қоспасының сыпучестігі қанағаттанарлық деңгейде болғанымен, таблеткалардың ыдырау уақыты салыстырмалы түрде ұзақ екендігі байқалды. Бұл құрамда лактоза моногидратының үлесінің жоғары болуымен және МКЦ салыстырмалы түрде төмен мөлшерімен түсіндіріледі. Осындай құрамда таблетка матрицасы тығыз әрі аз пористі құрылым түзеді. Нәтижесінде дисперсиялық орта (сұйықтық) таблетка ішіне баяу енеді, бұл өз кезегінде дезинтеграция процесін тежеп, ыдырау уақытын ұзартады. Бұл құбылыс таблетка құрылымының тығыздығы мен кеуектілігінің төмен болуымен байланысты.

2-серияда МКЦ мөлшерінің артуы ұнтақ қоспасының престелгіштігін жақсартумен қатар, таблеткалардың ыдырау уақытының біршама қысқаруына ықпал етті. Бұл МКЦ-ның құрылым түзуші қасиеттерімен байланысты: ол жеткілікті механикалық беріктікті қамтамасыз етумен қатар, белгілі бір деңгейде пористі құрылым қалыптастырады. Мұндай құрылым сұйықтықтың таблетка ішіне тезірек енуіне жағдай жасап, дезинтеграция процесінің басталуын жылдамдатады. Осылайша, МКЦ мөлшерінің артуы таблетканың құрылымдық қасиеттерін оңтайландырады.

3-серия толтырғыштар мен дезинтегранттардың неғұрлым теңгерімді қатынасымен сипатталады. Бұл жағдайда ұнтақ қоспасының сусымалдылығы одан әрі жақсарып, таблеткалардың ыдырау уақыты қысқара түсті. Мұндай нәтижелер бөлшектердің біркелкі таралуымен және механикалық беріктік пен кеуектілік арасындағы оптималды тепе-теңдіктің қалыптасуымен түсіндіріледі. Нәтижесінде таблетка құрылымы жеткілікті берік бола отырып, дисперсиялық ортамен тиімді әрекеттесуге қабілетті болады. Бұл көрсеткіштер технологиялық параметрлердің үйлесімді теңгеріміне қол жеткізілгенін көрсетеді.

4-серияда МКЦ мөлшерінің одан әрі артуы және дезинтегранттардың оңтайландырылған құрамы технологиялық көрсеткіштердің қосымша жақсаруына алып келді. Бұл сериядағы таблеткалар алдыңғыларға қарағанда тезірек ыдырады. Мұны таблетка құрылымының неғұрлым дамыған кеуектілік және капиллярлық эффектін күшеюімен түсіндіруге болады. Сұйықтықтың таблетка ішіне қарқынды енуі дезинтеграция процесін айтарлықтай жылдамдатады. Бұл жағдайда капиллярлық эффект негізгі рөл атқарады.

5-серияда ең оптималды көрсеткіштерге қол жеткізілді. Бұл серияда толтырғыштардың тиімді арақатынасы мен әртүрлі механизмдер арқылы әсер ететін дезинтегранттардың (натрий кроскармеллозасы және натрий крахмалгликоляты) үйлесімі қолданылды. Натрий кроскармеллозасы негізінен ісіну механизмі арқылы әсер етсе, натрий крахмалгликоляты капиллярлық сіңіру және көлемдік ұлғаю арқылы әсер етеді. Осы екі механизмнің үйлесуі таблетка матрицасының бұзылуын едәуір тиімді етеді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 5-серия оптималды құрам ретінде таңдалды. Бұл серия жоғары ағындылықпен, жақсы престелгіштікпен және минималды ыдырау уақытымен сипатталды. Алынған нәтижелер КДП-тың таблетка түріндегі рационалды құрамын ғылыми негізде әзірлеуге мүмкіндік берді және оның әрі қарай технологиялық зерттеулер үшін перспективті екенін көрсетті.

3.4 Белсенді ингредиенттердің босап шығу профилін зерттеу

Таблеткалардың оптималды құрамы таңдалып, олардың технологиялық қасиеттері бағаланды. Осыған байланысты келесі кезеңде әзірленген КДП-ның биофармацевтикалық сипаттамаларын бағалау мақсатында белсенді ингредиенттердің босап шығу профилі зерттелді.

Белсенді фармацевтикалық субстанциялар — НМС және ГҚ-ның босап шығу профилін зерттеу КДП биофармацевтикалық қасиеттерін бағалау мақсатында жүргізілді. Зерттеу барысында қолданылған құрылғы 5-суретте көрсетілген.



5-сурет – DT light таблеткалардың еру сынағына арналған аппараты (ERWEKA, Германия)

Зерттеу лопасть араластырғышы бар II типті аппаратта жүргізілді. Еріткіш орта ретінде көлемі 900 мл 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісі ($pH \approx 1,2$) қолданылды. Температура ($37 \pm 0,5$) °C деңгейінде, ал араластыру жылдамдығы 50 айн/мин деңгейінде ұсталды. Үлгілер 5, 10, 15, 30, 45 және 60 минут уақыт аралықтарында алынды. Әрбір сынама алынғаннан кейін ерітінді көлемі жаңа

еріткішпен толықтырылып отырды. Бұл еріту ортасының тұрақты көлемін сақтауға мүмкіндік берді. Белсенді заттардың мөлшері ультракүлгін спектрофотометрия әдісімен анықталды.

НМС-тің босап шығу жылдамдығы мен дәрежесі (8-кесте) референтті препаратпен – құрамында 100 мг НМС бар таблеткалармен (Найз®, Dr. Reddy's Laboratories, Үндістан) салыстыра отырып бағаланды.

8-кесте – НМС және ГҚ босап шығу профилі

Уақыт, мин	НМС (референт), %	НМС (КДП), %	ГҚ (КДП), %
5	12 ± 2	20 ± 2	28 ± 2
10	22 ± 2	35 ± 2	48 ± 3
15	40 ± 3	50 ± 3	65 ± 3
30	60 ± 2	72 ± 2	82 ± 2
45	80 ± 2	88 ± 2	92 ± 2
60	90 ± 1	96 ± 1	98 ± 1

Ескерту: нәтижелер орташа мән ± стандартты ауытқу (n=5) түрінде берілген

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, НМС-тің КДП құрамынан босап шығуы барлық уақыт нүктелерінде референтті препаратпен салыстырғанда жоғары жылдамдықпен жүреді.

Әсіресе, бастапқы кезеңде (5–15 минут) айырмашылық айқын байқалады:

- 5 минутта: КДП — 20%, референт — 12%
- 15 минутта: КДП — 50%, референт — 40%

Бұл КДП құрамында НМС босап шығуының жедел басталатынын көрсетеді. Бұл құбылыс ГҚ-ның беттік-белсенді қасиеттерімен және мицеллярлық құрылымдар түзу қабілетімен түсіндіріледі, нәтижесінде НМС бөлшектерінің сулануы және диспергирленуі жақсарады.

30–60 минут аралығында НМС босап шығуы:

- КДП үшін 96% дейін жетеді
- референтті препаратта 90% деңгейінде қалады

Бұл КДП құрамында НМС-тің неғұрлым толық босап шығатынын дәлелдейді.

ГҚ босап шығуы НМС-пен салыстырғанда жылдамырақ жүреді. Алғашқы 10–15 минутта-ақ босап шығу деңгейі 48–65% жетеді, ал 60 минутта іс жүзінде толық босап шығады (≈98%). Бұл ГҚ-ның жоғары гидрофильділігімен және суда жақсы еру қабілетімен байланысты. Алынған нәтижелер КДП құрамында НМС-тің босап шығу жылдамдығының артқанын және босап шығу дәрежесінің жоғарылағанын көрсетті. ГҚ-ның қатысуы НМС-тің диспергирленуін және сулану қабілетін жақсарту арқылы оның босап шығу кинетикасына оң әсер етеді. Нәтижесінде белсенді заттың ерітіндіге өтуі жеделдеп, толықтығы артады. Бұл құбылыс КДП құрамында НМС-тің биофармацевтикалық қасиеттерінің жақсарғанын көрсетеді және оның ықтимал биожетімділігінің жоғарылауына алып келуі мүмкін.

3.5 Препаратты алу технологиясын әзірлеу

КДП құрамындағы белсенді ингредиенттердің босап шығу профилі зерттеліп, олардың биофармацевтикалық қасиеттері бағаланды. Осыған байланысты келесі кезеңде препаратты алу технологиясын әзірлеу жүргізілді.

КДП әзірлеу барысында НМС және ГҚ негізіндегі таблеткаларды алу үшін оптималды технологиялық тәсіл таңдалды. Технологияны таңдау кезінде белсенді фармацевтикалық субстанциялардың физикалық-химиялық қасиеттері, сондай-ақ олардың технологиялық өңдеу кезіндегі мінез-құлқы ескерілді. Атап айтқанда, НМС-тің суда төмен ерігіштігі және ГҚ-ның гигроскопиялық қасиеттері дәрілік форма алу әдісін таңдауда шешуші факторлар болды.

ГҚ-ның ылғалға жоғары сезімталдығы ылғалды грануляция әдісін қолдануды шектейді, себебі мұндай жағдайда ұнтақ қоспасының агрегациясы мен технологиялық қасиеттерінің нашарлауы мүмкін. Осыған байланысты зерттеу барысында ылғал қолдануды талап етпейтін, технологиялық тұрғыдан қарапайым және тиімді әдіс ретінде тікелей престеу әдісі таңдалды. Бұл тәсіл белсенді компоненттердің тұрақтылығын сақтауға және өндірістік процесті жеңілдетуге мүмкіндік береді.

Таблеткаларды алу технологиясы бірнеше бірізді сатылардан тұрды, олардың жалпы сызбасы 6-суретте көрсетілген.



6-сурет – НМС және ГҚ негізіндегі таблеткаларды алу технологиясының сызбасы

1. Алғашқы кезеңде барлық белсенді және көмекші заттар електен өткізіліп, бөлшектердің өлшемін теңестіру және агломераттарды жою арқылы ұнтақ қоспасының біртектілігі қамтамасыз етілді. Бұл кезең кейінгі технологиялық операциялардың тұрақтылығы үшін маңызды болып табылады.

2. Келесі кезеңде компоненттерді араластыру жүзеге асырылды. Араластыру көпсатылы түрде жүргізіліп, алдымен НМС және ГҚ толтырғыштардың бір бөлігімен (микрокристалдық целлюлоза және лактоза моногидраты) араластырылды. Бұл белсенді заттардың қоспа ішінде біркелкі таралуына ықпал етеді. Бұдан кейін дезинтегранттар — натрий кроскармеллозасы және натрий крахмалгликоляты енгізілді, олардың біркелкі таралуы таблеткалардың тиімді ыдырауын қамтамасыз ету үшін маңызды. Соңғы кезеңде коллоидты кремний диоксиді қосылып, ұнтақ қоспасының ағындылығы жақсартылды және бөлшектер арасындағы үйкеліс төмендетілді.
3. Магний стеараты майлағыш зат ретінде араластырудың соңғы сатысында енгізілді. Оның мөлшері минималды деңгейде сақталып, араластыру уақыты шектелді. Бұл магний стеаратының бөлшектер бетінде гидрофобты қабат түзуінің алдын алу үшін қажет, себебі мұндай қабат таблеткалардың ыдырауына және белсенді заттардың босап шығуына теріс әсер етуі мүмкін.
4. Дайын ұнтақ қоспасы гидравликалық таблетка престае сығымдалды. Престаеу параметрлері тәжірибелік жолмен таңдалып, таблеткалардың жеткілікті механикалық беріктігін, біркелкі массасын және нормативтік талаптарға сәйкес ыдырау уақытын қамтамасыз ететіндей оңтайландырылды. Таблеткалау процесі ұнтақ қоспасының сыпучестігі, біртектілігі және престелгіштік көрсеткіштерін ескере отырып жүргізілді, бұл дайын өнімнің сапасын тұрақты деңгейде алуға мүмкіндік берді.

Жүргізілген технологиялық зерттеулер нәтижесінде таңдалған әдіс ұнтақ қоспасының жақсы ағындылығын, таблеткалардың механикалық беріктігін және олардың жылдам әрі біркелкі ыдырауын қамтамасыз ететіні анықталды. Сонымен қатар, алынған таблеткаларда массаның қайталанғыштығы мен сапа көрсеткіштерінің тұрақтылығы байқалды, бұл таңдалған технологияның тиімділігін көрсетеді.

Осылайша, жүргізілген зерттеулер негізінде НМС және ГҚ құрамындағы КДП таблеткаларын алу үшін тікелей престаеу әдісіне негізделген рационалды технология әзірленді. Таңдалған технология белсенді және қосымша компоненттердің қасиеттерін ескере отырып оңтайландырылған және сапалы дәрілік форма алуға мүмкіндік береді.

3.6 Комбинирленген дәрілік препараттың таблетка түріндегі зертханалық үлгілерінің сапасын бақылау

КДП таблетка түріндегі зертханалық үлгілерінің сапасын бақылау фармакопоя талаптарына сәйкес жүргізілді. Зерттеу барысында дайын дәрілік форманың негізгі сапа көрсеткіштері кешенді түрде бағаланды, атап айтқанда: сыртқы түрі, масса біркелкілігі, үйкеліс төзімділігі, ыдырау уақыты және белсенді заттардың босап шығу дәрежесі. Бұл көрсеткіштер дәрілік препараттың

сапасын, қауіпсіздігін және тиімділігін сипаттайтын негізгі параметрлер болып табылады.

Сыртқы түрін бағалау

Алынған таблеткалардың сыртқы түрі визуалды түрде бағаланды. Зерттеу нәтижесінде таблеткалардың дұрыс геометриялық пішінге ие екендігі, олардың бетінің тегіс және біртекті екендігі анықталды. Таблеткаларда сынықтар, қабаттану және басқа да механикалық ақаулар анықталмады (7-сурет).



7-сурет – 5-серияның оптималды құрамдағы таблеткалары

Бұл қолданылған технологиялық тәсілдің және құрамның дұрыс таңдалғанын көрсетеді. Сыртқы түрінің тұрақтылығы таблеткалардың пресстеу процесінің оңтайландырылғанын және ұнтақ қоспасының технологиялық қасиеттерінің жеткілікті деңгейде екенін дәлелдейді.

Орташа масса және масса біркелкілігі

Орташа масса және масса біркелкілігі көрсеткіштері дәрілік препараттың дозалануының дәлдігін сипаттайтын маңызды параметрлер болып табылады. Бұл көрсеткіштерді анықтау үшін 20 таблетка жеке өлшенді.

Өлшеу нәтижесінде таблеткалардың жалпы массасы 5760 мг құрап, бір таблетканың орташа массасы 288 мг екендігі анықталды. Жекелеген таблеткалардың массалық ауытқуы $\pm 3,5$ % шегінде болды, нақты диапазон 277,9–298,1 мг аралығында анықталды.

Алынған нәтижелер фармакопея талаптарына толық сәйкес келеді, себебі массасы 250 мг-нан жоғары таблеткалар үшін рұқсат етілетін ауытқу ± 5 % құрайды. Бұл препараттың дозалануының біркелкілігін және технологиялық процестің тұрақтылығын көрсетеді.

Үйкеліс төзімділігі

Таблеткалардың механикалық беріктігін бағалау мақсатында үйкеліс төзімділігі анықталды. Зерттеу барысында белгілі бір уақыт ішінде механикалық әсерге ұшыраған таблеткалардың масса жоғалту көрсеткіші есептелді (8-сурет).



8-сурет – TAR II сериялы таблеткалардың үйкеліс төзімділігін анықтайтын аппарат (ERWEKA, Германия)

Алынған нәтижелер таблеткалардың жоғары механикалық беріктігін және олардың механикалық әсерлерге төзімділігін көрсетеді (9-кесте).

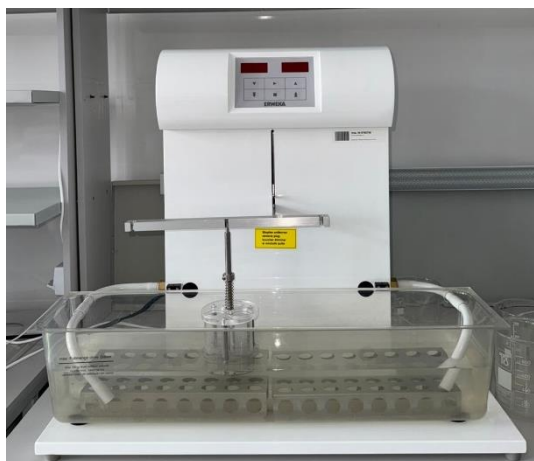
9-кесте – Таблеткалардың үйкеліс төзімділігінің көрсеткіштері

Көрсеткіш	Мәні
Масса (сынаққа дейін), мг	2880
Масса (сынақтан кейін), мг	2873
Масса жоғалту, мг	7
Үйкеліс төзімділігі, %	0,24
Норматив	$\leq 1,0 \%$

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, үйкеліс төзімділігі көрсеткіші 0,24 % құрады, бұл фармакопея талаптарынан ($\leq 1,0 \%$) едәуір төмен. Бұл таблеткалардың жоғары механикалық беріктігін және тасымалдау, сақтау және қолдану барысында олардың бүтіндігінің сақталатынын дәлелдейді.

Ыдырау уақытын анықтау

Таблеткалардың ыдырау уақыты дәрілік заттардың асқазан-ішек жолында босап шығу жылдамдығын сипаттайтын маңызды көрсеткіш болып табылады. Зерттеу барысында таблеткалар су ортасында ($37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) ұсталып, толық ыдырау уақыты анықталды (9-сурет).



9-сурет – ZT 730 сериялы таблеткалардың ыдырауын анықтауға арналған құрылғы (ERWEKA, Германия)

Нәтижесінде таблеткалардың орташа ыдырау уақыты шамамен 5 минут екендігі анықталды. Бұл көрсеткіш фармакопоя талаптарымен белгіленген шекті мәннен (≤ 15 минут) айтарлықтай төмен.

Таблеткалардың қысқа уақыт ішінде ыдырауы олардың құрамында қолданылған дезинтегранттардың тиімділігін және таблетка құрылымының оптималды пористілігін көрсетеді. Бұл дәрілік заттардың ағзада жылдам босап шығуына жағдай жасайды.

Босап шығу дәрежесін бағалау

КДП құрамындағы белсенді заттардың босап шығу дәрежесі алдыңғы бөлімде көрсетілген диссолюция зерттеулерінің нәтижелері бойынша бағаланды. 45 минут ішінде НМСің босап шығуы 88 %, ал ГҚ-ның босап шығуы 92 % құрады. Бұл көрсеткіштер фармакопоялық талаптардан (≥ 75 %) жоғары болып табылады және препарат құрамындағы белсенді заттардың тиімді босап шығуын қамтамасыз ететінін көрсетеді.

Зерттеу нәтижелерін жүйелеу мақсатында комбинирленген дәрілік препараттың негізгі сапа көрсеткіштері 10-кестеде келтірілген.

10-кесте – КДП таблеткаларының негізгі сапа көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нормативтік мәні	Нәтиже
Сыртқы түрі	Біртекті, ақаусыз	Сәйкес
Орташа масса, мг	≥ 250 мг	288 мг
Масса біркелкілігі, %	± 5 %	$\pm 3,5$ %
Үйкеліс төзімділігі, %	$\leq 1,0$ %	0,24 %
Ыдырау уақыты, мин	≤ 15 мин	~5 мин
Босап шығу (НМС), %	≥ 75 %	88 %

Көрсеткіш	Нормативтік мәні	Нәтиже
Босап шығу (ГҚ), %	$\geq 75 \%$	92 %

Жүргізілген сапа бақылау зерттеулерінің нәтижелері әзірленген КДП таблеткаларының фармакопоя талаптарына толық сәйкес келетінін көрсетті. Таблеткалар дұрыс геометриялық пішінге ие, механикалық беріктігі жоғары және үйкеліс төзімділік көрсеткіші төмен деңгейде анықталды. Масса біркелкілігі көрсеткіштері технологиялық процестің тұрақтылығын және дозаланудың дәлдігін дәлелдейді. Таблеткалардың қысқа уақыт ішінде ыдырауы және белсенді заттардың жоғары деңгейде босап шығуы препараттың тиімділігін қамтамасыз етеді.

Жүргізілген сапа бақылау зерттеулерінің нәтижелері әзірленген КДП таблеткаларының фармакопоя талаптарына толық сәйкес келетінін көрсетті. Таблеткалар дұрыс геометриялық пішінге ие, механикалық беріктігі жоғары және үйкеліс төзімділігі төмен деңгейде анықталды. Масса біркелкілігі көрсеткіштері технологиялық процестің тұрақтылығын және дозаланудың дәлдігін дәлелдейді. Таблеткалардың қысқа уақыт ішінде ыдырауы және белсенді заттардың жоғары деңгейде босап шығуы препараттың тиімділігін қамтамасыз етеді.

Осылайша, алынған нәтижелер әзірленген дәрілік форманың сапалы, технологиялық тұрғыдан тұрақты және фармакопоя талаптарына толық сәйкес келетінін дәлелдейді.

3.7 Зертханалық үлгілердің тұрақтылығын зерттеу

Алдыңғы бөлімде әзірленген таблеткалардың сапа көрсеткіштері бағаланды. Осыған байланысты келесі кезеңде препараттың сақтау кезінде тұрақтылығын зерттеу жүргізілді.

КДП таблетка түріндегі зертханалық үлгілерінің тұрақтылығын бағалау дәрілік форманың сапасының уақыт бойынша сақталуын анықтау мақсатында жүргізілді. Тұрақтылықты зерттеу препараттың сақтау шарттарына төзімділігін, сондай-ақ физикалық-химиялық және технологиялық көрсеткіштерінің өзгеруін бағалауға мүмкіндік береді. Зерттеу жеделдетілген сақтау жағдайында жүргізілді. Үлгілер $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ температурада және $(75 \pm 5) \%$ салыстырмалы ылғалдылықта 30 тәулік бойы сақталды. Бұл шарттар дәрілік препараттың ұзақ мерзімді тұрақтылығын қысқа уақыт ішінде болжауға мүмкіндік береді.

Зерттеу барысында әртүрлі эксперименттік сериялардың таблеткалары бағаланып, сақтау алдындағы және сақтаудан кейінгі негізгі сапа көрсеткіштері салыстырылды. Бағаланған көрсеткіштерге сыртқы түрі, орташа масса, үйкеліс төзімділігі, ыдырау уақыты және белсенді заттардың мөлшері кірді. Алынған нәтижелер 11-кестеде келтірілген.

11-кесте – Жеделдетілген сақтау жағдайындағы КДП таблеткаларының тұрақтылық көрсеткіштері

Серия	Жағдай	Сыртқы түрі	Орташа масса, мг	Үйкеліс төзімділігі, %	Ыдырау уақыты	НМС, %	ГҚ, %
1	Бастапқы	Өзгеріссіз	288,3	0,28	5 мин 30 с	91,10	92,55
1	40°C / 75%	Өзгеріссіз	288,7	0,30	5 мин 45 с	90,72	92,10
2	Бастапқы	Өзгеріссіз	287,9	0,27	5 мин 15 с	90,90	92,55
2	40°C / 75%	Өзгеріссіз	288,2	0,28	5 мин 30 с	90,60	92,00
3	Бастапқы	Өзгеріссіз	288,4	0,25	5 мин 05 с	91,31	92,55
3	40°C / 75%	Өзгеріссіз	288,6	0,26	5 мин 20 с	90,82	92,20
4	Бастапқы	Өзгеріссіз	287,8	0,30	5 мин 20 с	91,11	92,55
4	40°C / 75%	Өзгеріссіз	288,1	0,32	5 мин 35 с	90,50	91,95
5	Бастапқы	Өзгеріссіз	288,0	0,24	5 мин 12 с	91,21	92,55
5	40°C / 75%	Өзгеріссіз	288,3	0,26	5 мин 25 с	90,70	92,10

Ескерту: нәтижелер орташа мән (n=5) түрінде берілген.

Жеделдетілген сақтау жағдайында барлық зерттелген серияларда таблеткалардың сыртқы түрінде өзгерістер байқалмады. Таблеткалар бастапқы күйінде сақталып, түсі, пішіні және бетінің біртектілігі өзгеріссіз қалды.

Орташа масса көрсеткіштері сақтау барысында елеулі өзгеріске ұшыраған жоқ. Барлық серияларда масса мәндері бастапқы көрсеткіштерге жақын болды, бұл таблеткалардың құрылымдық тұрақтылығын көрсетеді.

Үйкеліс төзімділігінің көрсеткіштері барлық серияларда төмен деңгейде сақталды және фармакопоя талаптарынан аспады. Сақтаудан кейін көрсеткіштердің аздаған өсуі байқалғанымен, бұл өзгерістер рұқсат етілген шектерден шықпайды және таблеткалардың механикалық беріктігінің жеткілікті деңгейде сақталғанын көрсетеді.

Ыдырау уақыты көрсеткіштері де айтарлықтай өзгерген жоқ. Барлық серияларда таблеткалардың ыдырау уақыты 5–6 минут аралығында қалып, нормативтік талаптарға толық сәйкес келді. Бұл таблетка құрылымының тұрақтылығын және дезинтегранттардың тиімділігінің сақталғанын көрсетеді.

Белсенді заттардың мөлшерін анықтау нәтижесінде НМС және ГҚ құрамы барлық серияларда 90–110 % аралығында сақталғаны анықталды. Бұл көрсеткіштер дәрілік препараттың химиялық тұрақтылығын және белсенді компоненттердің ыдырамағанын дәлелдейді.

Жүргізілген тұрақтылық зерттеулері КДП таблеткаларының жеделдетілген сақтау жағдайында өзінің негізгі сапа көрсеткіштерін сақтайтынын көрсетті. Сыртқы түрінің өзгермеуі, масса тұрақтылығы, механикалық беріктіктің сақталуы, сондай-ақ ыдырау уақыты мен белсенді заттардың мөлшерінің

тұрақты болуы препараттың жоғары физикалық-химиялық тұрақтылығын дәлелдейді. Алынған нәтижелер әзірленген КДП таблеткаларының тұрақты дәрілік форма екенін және олардың сақтау кезінде сапа көрсеткіштері өзгеріссіз қалатынын көрсетеді. Бұл препараттың әрі қарай фармацевтикалық зерттеулер мен өндіріске енгізу үшін перспективалы екенін дәлелдейді.

Жүргізілген тәжірибелік зерттеулер нәтижесінде НМС және ГҚ негізіндегі комбинирленген дәрілік препараттың таблетка түріндегі құрамы мен технологиясы ғылыми тұрғыдан негізделіп, оңтайландырылды.

Белсенді заттардың физикалық-химиялық қасиеттерін зерттеу барысында НМС-тің төмен ерігіштікке ие екендігі анықталды, бұл оның биожетімділігін шектейтін негізгі факторлардың бірі болып табылады. ГҚ енгізу НМС-тің ерігіштігін едәуір арттыратыны дәлелденді, бұл оның амфифильді табиғатымен және гидрофобты молекулалармен әрекеттесу қабілетімен түсіндіріледі. Сонымен қатар, ГҚ-ның гигроскопиялық қасиеттері анықталып, оның ылғалға сезімтал екендігі көрсетілді.

Белсенді компоненттердің өзара және көмекші заттармен үйлесімділігін зерттеу нәтижесінде НМС пен ГҚ арасында химиялық өзара әрекеттесудің жоқтығы дәлелденді. Жүргізілген термографиялық талдау және жұқа қабатты хроматография нәтижелері компоненттердің тұрақтылығын және олардың фармацевтикалық үйлесімділігін растады.

Таблеткалардың құрамын әзірлеу барысында әртүрлі құрамдағы бес эксперименттік серия зерттеліп, олардың технологиялық қасиеттері салыстырмалы түрде бағаланды. Нәтижесінде толтырғыштар мен дезинтегранттардың оңтайлы қатынасын қамтитын 5-серия ең тиімді құрам ретінде таңдалды. Бұл серия жоғары ағындылығымен, жақсы престелгіштігімен және қысқа ыдырау уақытымен сипатталды.

Белсенді ингредиенттердің босап шығу профилін зерттеу КДП құрамында НМС-тің босап шығу жылдамдығы мен дәрежесінің артқанын көрсетті. Әсіресе бастапқы уақыт аралықтарында босап шығудың жеделдеуі байқалды. ГҚ-ның қатысуы НМС-тің диспергирленуін және сулану қабілетін жақсарту арқылы оның босап шығу кинетикасына оң әсер ететіні анықталды.

Препаратты алу технологиясын әзірлеу барысында белсенді заттардың қасиеттерін ескере отырып, тікелей пресстеу әдісі таңдалды. Таңдалған технологиялық тәсіл ұнтақ қоспасының біртектілігін, жақсы ағындылығын және таблеткалардың жоғары сапалық көрсеткіштерін қамтамасыз етті.

Зертханалық үлгілердің сапасын бақылау нәтижелері таблеткалардың фармакопоя талаптарына толық сәйкес келетінін көрсетті. Таблеткалар жеткілікті механикалық беріктікке ие, төмен үйкеліс төзімділігімен сипатталады, қысқа уақыт ішінде ыдырайды және белсенді заттардың жоғары деңгейде босап шығуын қамтамасыз етеді.

Жеделдетілген сақтау жағдайында жүргізілген тұрақтылық зерттеулері КДП таблеткаларының физикалық-химиялық және технологиялық көрсеткіштері уақыт бойынша өзгеріссіз сақталатынын көрсетті. Белсенді

заттардың мөлшері нормативтік шектерде қалып, препараттың химиялық тұрақтылығы дәлелденді.

Осылайша, жүргізілген тәжірибелік зерттеулер нәтижесінде НМС пен ГҚ негізіндегі комбинирленген дәрілік препараттың тиімді құрамы мен рационалды технологиясы әзірленді, оның сапасы мен тұрақтылығы дәлелденді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген зерттеу жұмысы барысында құрамында нимесулид пен глицирризин қышқылы бар комбинирленген дәрілік препаратты әзірлеуге бағытталған кешенді фармацевтикалық-технологиялық зерттеулер орындалды. Әдеби шолу нәтижесінде қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттардың тиімділігін арттыру және олардың жанама әсерлерін төмендету мақсатында глицирризин қышқылымен комбинациялау перспективалы бағыт екендігі анықталды. Сонымен қатар, отандық фармацевтикалық нарықта осындай құрамдағы препараттардың шектеулі болуы жаңа дәрілік түрді әзірлеудің өзектілігін негіздейді.

Зерттеу барысында нимесулид пен глицирризин қышқылының физика-химиялық және фармако-технологиялық қасиеттері жан-жақты зерттелді. Нимесулидтің суда нашар еритін зат екендігі және оның биофармацевтикалық сипаттамаларына ерігіштіктің шектеулігі әсер ететіні анықталды. Глицирризин қышқылының амфифильді табиғатына байланысты нимесулидтің ерігіштігін және диспергирленуін арттыруға қабілетті екендігі тәжірибелік түрде дәлелденді. Сонымен қатар, белсенді заттардың өзара және көмекші заттармен фармацевтикалық үйлесімділігі термографиялық талдау және жұқа қабатты хроматография әдістері арқылы расталды.

Өртүрлі құрамдағы эксперименттік серияларды зерттеу нәтижесінде таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың оңтайлы құрамы анықталды. Көмекші заттардың тиімді арақатынасы ұнтақ қоспасының жақсы ағындылығын, жеткілікті престелгіштігін және таблеткалардың тез ыдырауын қамтамасыз ететіні көрсетілді. Белсенді заттардың физика-химиялық қасиеттерін ескере отырып, дәрілік түр ретінде таблетка таңдалды, себебі ол қолдануға қолайлылығымен, дәл дозалануымен, тұрақтылығымен және өндірістік тұрғыдан тиімділігімен сипатталады.

Алынған нәтижелер негізінде тікелей пресстеу әдісіне негізделген рационалды технология және технологиялық сызба әзірленді. Бұл әдіс глицирризин қышқылының гигроскопиялық қасиеттерін ескеруге және технологиялық процесті жеңілдетуге мүмкіндік береді.

Дайын таблеткалардың сапа көрсеткіштері фармакопоя талаптарына сәйкес бағаланды. Зерттеу нәтижесінде таблеткалардың сыртқы түрі, орташа массасы, массаның біркелкілігі, механикалық беріктігі, үйкеліс төзімділігі, ыдырау уақыты және белсенді заттардың босап шығу профилі нормативтік талаптарға толық сәйкес келетіні анықталды. Сонымен қатар, глицирризин қышқылының қатысуы нимесулидтің босап шығу жылдамдығы мен дәрежесін арттыратыны дәлелденді, бұл оның ықтимал биожетімділігінің жоғарылауын көрсетеді.

Жеделдетілген сақтау жағдайында жүргізілген зерттеулер әзірленген дәрілік препараттың тұрақтылығын растады. Белсенді заттардың мөлшері, таблеткалардың физикалық және технологиялық көрсеткіштері сақтау барысында айтарлықтай өзгеріске ұшырамады, бұл препараттың химиялық және технологиялық тұрақтылығын дәлелдейді.

Осылайша, жүргізілген зерттеулер нәтижесінде құрамында нимесулид пен глицирризин қышқылы бар таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препараттың ғылыми негізделген құрамы мен тиімді технологиясы әзірленді. Алынған нәтижелер әзірленген препараттың жоғары сапасын, тұрақтылығын және фармако-технологиялық талаптарға сәйкестігін көрсетеді. Ұсынылған дәрілік форма фармацевтикалық өндірісте қолдануға перспективалы болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
2. Karateev, A. E., Nasonov, E. L., & Jahno, N. N. (2015). Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primeneniye nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike». *Sovremennaya revmatologiya*, 1, 4-24. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
3. Nasonov, E. L., et al. (2006). *Primeneniye nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: klinicheskie rekomendacii*. Almaz.
4. Li, J. Y., Cao, H. Y., Liu, P., et al. (2014). Glycyrrhizic acid in liver diseases. *BioMed Research International*, 2014, 872139. <https://doi.org/10.1155/2014/872139>
5. Abo El-Magd, N. F., El-Mesery, M., El-Karef, A., et al. (2018). Glycyrrhizin ameliorates obesity via Nrf2. *Life Sciences*, 193, 159-170. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.012>
6. Graebin, C. S. (2017). The pharmacological activities of glycyrrhizinic acid (“glycyrrhizin”) and glycyrrhetic acid. In *Sweeteners* (pp. 245-261). https://doi.org/10.1007/978-3-319-27027-2_15
7. Laine, L., White, W. B., Rostom, A., & Hochberg, M. (2008). COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38(3), 165-187. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.04.002>
8. Yang, M., Wang, H. T., Zhao, M., et al. (2015). Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine (Baltimore)*, 94(40), e1592. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001592>
9. Lingappan, K. (2018). NF-κB in oxidative stress. *Current Opinion in Toxicology*, 7, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.002>
10. Boelsterli, U. A. (2002). Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: Focus on nimesulide. *Drug Safety*, 25(9), 633-648. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225090-00003>
11. Guo, X. L., Liang, B., Wang, X. W., et al. (2013). Glycyrrhizic acid attenuates CCl₄-induced hepatocyte apoptosis in rats via a p53-mediated pathway. *World Journal of Gastroenterology*, 19(24), 3781-3791. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3781>
12. Selyutina, O. Y., & Polyakov, N. E. (2019). Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier-From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 559, 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047>

- 13.Lin, J. C. (2003). Mechanism of action of glycyrrhizic acid on EBV. *Antiviral Research*, 59(1), 41-47. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(03\)00030-5](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(03)00030-5)
- 14.Petrova, E. S., Zhukova, N. A., Evseenko, V. I., et al. (2023). Umen'shenie gepatotoksichnosti nimesulida v sostave kompozicii s glicirrizinatom natrija. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*, 43(1), 71-78. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230107>
- 15.Liu, W., Huang, S., Li, Y., Zheng, X., & Zhang, K. (2019). Synergistic effect of tolfenamic acid and glycyrrhizic acid on TPA-induced skin inflammation in mice. *MedChemComm*, 10(10), 1819-1827. <https://doi.org/10.1039/c9md00345b>
- 16.Cho, H. J., & Yoon, I. S. (2015). Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome P450 and P-glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 736431. <https://doi.org/10.1155/2015/736431>
- 17.You, G., Feng, T., Zhang, G., et al. (2021). Preparation, optimization, characterization and in vitro release of baicalein-solubilizing glycyrrhizic acid nano-micelles. *International Journal of Pharmaceutics*, 601, 120546. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120546>
- 18.Becker, J. C., Domschke, W., & Pohle, T. (2004). Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy-COX selectivity and beyond. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58(6), 587-600. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02198.x>
- 19.Semwal, D. K., Kumar, A., Semwal, R. B., et al. (2025). Glycyrrhizin (glycyrrhizic acid) - Pharmacological applications and associated molecular mechanisms. *Drugs and Drug Candidates*, 4(4), 44. <https://doi.org/10.3390/ddc4040044>
- 20.Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian Journal of Medicine*, 50(2), 116-121. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>
- 21.Shavlovskaja, O. A. (2014). Preimushhestva selektivnyh ingibitorov COG-2. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 3, 46-49.
- 22.Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2023). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554512>
- 23.Van Hecken, A., Schwartz, J. I., Depré, M., et al. (2000). Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 40(10), 1109-1120. Retrieved January 2, 2026, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11028250>.
- 24.Bianchi, M., & Broggin, M. (2003). A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*, 63(Suppl. 1), 37-46. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363001-00006>

- 25.da Costa, B. R., Pereira, T. V., Saadat, P., et al. (2021). Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: Network meta-analysis. *BMJ*, 375, n2321. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2321>
- 26.Bianchi, M., & Broggin, M. (2002). Anti-hyperalgesic effects of nimesulide. *International Journal of Clinical Practice (Suppl.)*, 128, 11-19. Retrieved January 2, 2026, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12166613>.
- 27.Cicala, C., Ialenti, A., & Caiazzo, E. (2019). The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *European Journal of Pharmacology*, 848, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>
- 28.Da Costa Araújo, F. A., de Santana Santos, T., de Moraes, H. H., et al. (2012). Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol and nimesulide. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 40(8), 346-349. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018>
- 29.Pouchain, E. C., Costa, F. W., Bezerra, T. P., et al. (2015). Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen in third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(7), 876-884. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.02.017>
- 30.De Menezes, S. A., & Cury, P. R. (2010). Efficacy of nimesulide versus meloxicam in dental pain. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(6), 580-584. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.03.012>
- 31.Kress, H. G., Baltov, A., Basiński, A., et al. (2016). Acute pain: Role of nimesulide. *Current Medical Research and Opinion*, 32(1), 23-36. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>
- 32.Bianchi, M., Broggin, M., Balzarini, P., Franchi, S., & Sacerdote, P. (2007). Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: Comparison with celecoxib. *International Journal of Clinical Practice*, 61(8), 1270-1277. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x>
- 33.LaForge, J. M., Urso, K., Day, J. M., et al. (2023). NSAIDs: Clinical implications, renal impairment risks, and AKI. *Advances in Therapy*, 40, 2082-2096. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02481-6>
- 34.Sriuttha, P., Sirichanchuen, B., & Permsuwan, U. (2018). Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Hepatology*, 2018, 5253623. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>
- 35.Ivashkin, V. T., et al. (2014). Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniju jerozivno-jazvennyh porazhenij zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, vyzvannyh NPVP. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 5, 89-94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-6-40-54>

36. Aithal, G. P., & Day, C. P. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced hepatotoxicity. *Clinical Liver Disease*, 11, 563-575. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.004>
37. Pereverzev, A. P., Ostroumova, O. D., Golovina, O. V., Filippova, A. V., & Pavleeva, E. E. (2022). Lekarstvenno-inducirovannoe porazhenie pecheni s holestazom na fone priema nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. Retrieved from <https://medi.ru/info/27406>
38. Bernardes, S. S., Souza-Nogueira, A., Moreira, E. G., et al. (2015). Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma: A case report. *Sao Paulo Medical Journal*, 133(4), 371-376. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.7550003>
39. Luk'janchuk, E. (2013). Nimesulid: mehanizm dejstvija i profil' bezopasnosti. *Revmatologicheskij zhurnal*, 54(4).
40. Zhuravleva, M. V., & Chernyh, T. M. (2013). Opyt primenenija nimesulida pri osteoartroze. *Consilium Medicum*, 15(8), 68-74.
41. Kotova, O. V., & Akarachkova, E. S. (2016). Nimesulid: jeffektivnost' i bezopasnost'. *Consilium Medicum*, 18(2), 100-103.
42. Li, F., Liu, B., Li, T., et al. (2020). Review of constituents and biological activities of triterpene saponins from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its solubilization characteristics. *Molecules*, 25(17), 3904. <https://doi.org/10.3390/molecules25173904>
43. Asl, M. N., & Hosseinzadeh, H. (2008). Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research*, 22(6), 709-724. <https://doi.org/10.1002/ptr.2362>
44. Fiore, C., Eisenhut, M., Krausse, R., et al. (2008). Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytotherapy Research*, 22(2), 141-148. <https://doi.org/10.1002/ptr.2295>
45. Rashedinia, M., Saberzadeh, J., Bakhtiari, T. K., et al. (2019). Glycyrrhizic acid protects mitochondria. *Neurotoxicity Research*, 35(3), 584-593. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9967-2>
46. Moro, T., Shimoyama, Y., Kushida, M., et al. (2008). Glycyrrhizin suppresses liver fibrosis. *Life Sciences*, 83(15-16), 531-539. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.07.023>
47. Tang, C., Ding, H., Sun, Y., Han, Z., & Kong, L. (2021). A narrative review of COVID-19: Magnesium isoglycyrrhizinate as a potential adjuvant treatment. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 4777-4798. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1971>
48. Wu, F., Xue, H., Li, X., et al. (2020). Enhanced targeted delivery of adenine to hepatocellular carcinoma using glycyrrhetic acid-functionalized nanoparticles in vivo and in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110682. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110682>

49. Dushkin, A. V., Meteleva, E. S., Tolstikova, T. G., et al. (2019). Supramolekuljarnye sistemy dostavki lekarstv. Himija v interesah ustojchivogo razvitiya. <https://doi.org/10.15372/KhUR2019129>
50. Wei, W., Evseenko, V. I., Khvostov, M. V., et al. (2021). Nimesulide dispersions: Pharmacokinetics and anti-inflammatory properties. *Molecules*, 26(6), 1531. <https://doi.org/10.3390/molecules26061531>
51. Fosfogliv, kapsuly (n.d.). Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Rossii.
52. Zha, J., Badri, P. S., Ding, B., et al. (2015). Drug interactions between hepatoprotective agents ursodeoxycholic acid or glycyrrhizin and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in healthy Japanese subjects. *Clinical Therapeutics*, 37(11), 2560-2571. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.09.015>
53. Ishida, T., Jobu, K., Kawada, K., et al. (2022). Impact of gut microbiota on the pharmacokinetics of glycyrrhizic acid in Yokukansan, a Kampo medicine. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45(1), 1-8. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00658>
54. Hu, H., Lei, Y., Zhang, W., et al. (2022). Anti-inflammatory activity and safety of compound glycyrrhizin in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 9, 105004. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105004>
55. Yang, J., Wang, X., Li, Y., et al. (2023). Efficacy and safety of compound glycyrrhizin in combination with conventional therapy in treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 102(43), e35533. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035533>
56. Dzhiembaev, B. Zh., Arystanova, T. A., Irismetov, M. P., & Shukirbekova, A. B. (2008). Kompleks glicirrizinovojs kisloty s remantadinom... Predvaritel'nyj patent RK No. 19670.
57. Arystanova, T. A., & Shukirbekova, A. B. (2009). Farmacevticheskaja kompozicija "Lakrimant"... Predvaritel'nyj patent RK No. 21614.
58. Arystanova, T. A., Ajnabaeva, Sh. K., Filipovich, G. S., et al. (2009). Farmacevticheskie kompozicii "Virustat"... Predvaritel'nyj patent RK No. 21617.
59. Arystanova, T. A., Irismetov, M. P., Ordabaeva, S. K., et al. (2008). "Gliaspin" kapsuly... Predvaritel'nyj patent RK No. 19033.
60. Irismetov, M. P., Arystanova, T. A., Shukirbekova, A. B., et al. (2008). "Biaskin" kapsuly... Predvaritel'nyj patent RK No. 19034.
61. Arystanova, T. A., Zhumalina, K. Zh., Rahimov, K. D., et al. (2005). "Glicirrazid RR" sirop... Predvaritel'nyj patent RK No. 15674.
62. Ordabaeva, S. K., Arystanova, T. A., & Abdieva, A. K. (2004). "Glicirrazid B6" tabletki... Predvaritel'nyj patent RK No. 14409.
63. Arystanova, T. A., & Zhelubaeva, K. T. (2025). Tehnologija i analiz kombinirovannogo protivovirusnogo preparata... *Sanderovskie chtenija*, 296-300.

64. Isbrucker, R. A., & Burdock, G. A. (2006). Risk and safety assessment on the consumption of licorice root. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 46(3), 167-192. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.06.002>
65. Wu, T., Yang, J., Xia, J., & Sun, G. (2024). Effects of licorice functional components intakes on blood pressure. *Nutrients*, 16(21), 3768. <https://doi.org/10.3390/nu16213768>
66. Jalilzadeh-Amin, G., Najarnezhad, V., Anassori, E., Mostafavi, M., & Keshipour, H. (2015). Antiulcer properties of *Glycyrrhiza glabra* L. extract. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4), 1163-1170. Retrieved January 2, 2026, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26664383>.
67. Van Gelderen, C. E., Bijlsma, J. A., van Dokkum, W., & Savelkoul, T. J. (2000). Glycyrrhizic acid: The assessment of safety based on a review of the literature. *Food and Chemical Toxicology*, 38(2-3), 167-182. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00121-5](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00121-5)
68. Shibata, S. (2000). A drug over the millennia: Pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice. *Yakugaku Zasshi*, 120(10), 849-862. <https://doi.org/10.1248/yakushi.120.849>
69. Baltina L.A. Chemistry and applications of glycyrrhizic acid // *Chem Nat Comp*. 2003.
70. Kraus B., et al. Complexes and micellar structures of glycyrrhizic acid // *J Colloid Interface Sci*. 2008.
71. Zeng Y., et al. Mechanical behavior of plant-derived saponins in tablets // *Powder Technol*. 2017.
72. Wei Y., et al. Mechanochemical dispersions of poorly soluble drugs with glycyrrhizic acid // *Powder Technol*. 2021.
73. Lachman L., Lieberman H.A. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 4th ed.
74. Wei Y., et al. Mechanochemical formation of glycyrrhizic acid–diclofenac salts: influence on solubility and crystallinity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021.
75. Patel R., Shah D. Complexation of acetylsalicylic acid with glycyrrhizic acid: physicochemical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2019.
76. Nehiba M., et al. Solid dispersions of ibuprofen with glycyrrhizic acid: stabilization mechanisms and dissolution behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020.
77. Kato M., et al. Co-crystals of naproxen and glycyrrhizic acid: structure, stability, and tableting properties. *CrystEngComm*, 2018.
78. Sugimoto M., et al. Solid-state interactions of glycyrrhizic acid with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Powder Technology*, 2020.

79. Luo X., et al. Amorphous dispersions based on glycyrrhizic acid: technological perspectives. *AAPS PharmSciTech*, 2019.
80. Gaisford S., et al. Direct compression of poorly soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012;38(6):625–634.
81. Di Martino P., et al. Physical and chemical properties of nimesulide and implications for formulation. *Int J Pharm*. 2010;387(1–2):75–82.
82. Kaur P., et al. Effect of granulation on stability of active pharmaceutical ingredients. *J Pharm Sci*. 2011;100(12):5003–5015.
83. Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 4th ed. Lea & Febiger, 2013.
84. Banker G.S., Anderson N.R. *Tablet Manufacturing and Dosage Forms*. Marcel Dekker, 2005.
85. Aulton M.E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 4th ed. Elsevier, 2013.
86. PubChem Database. Nimesulide—Solubility Data.
87. Di Martino P., et al. Polymorphism and crystallinity studies of Nimesulide // *J Pharm Sci*. 2002.
88. Armstrong N.A. Tablet compression characteristics // *Int J Pharm*. 1989.
89. Jivraj M., et al. Tablet Formulation by Wet and Dry Granulation // *PharmTech*. 2000.
90. Kuksal A., et al. Moisture effects on powder flow // *Powder Technol*. 2010.
91. Rowe R., Sheskey P., Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed.
92. Direct Compression: Fundamentals and Challenges // *Pharmaceutical Technology*.
93. Alderborn G. Tablets and Compaction // In: *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*.
94. Johanson K. Powder Segregation Mechanisms // *Wiley Interdisciplinary Reviews*.
95. Jivraj M. Direct Compression and Excipients // *Int. J. Pharm*.
96. Sharma S. Formulation Issues of Poorly Soluble Drugs // *Drug Dev. Ind. Pharm*.
97. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
98. Aulton ME, Taylor K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th ed. Elsevier; 2018.
99. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of disintegrants and their mechanism. *J Pharm Sci*. 2016;105(9):2545–2555. doi:10.1016/j.xphs.2015.12.019
100. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder. *Int J Pharm*. 2014;473(1–2):64–72. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.06.055
101. Shangraw RF. Compressed tablets by direct compression. *Pharm Technol*. 1989;13:32–44.

102. Bolhuis GK, Chowhan ZT. Materials for direct compaction. *Pharm World Sci.* 1996;18(6):195–199. doi:10.1007/BF00579707
103. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. I том. – Астана: ҚР ДСМ, 2015.
104. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. II том. – Астана: ҚР ДСМ, 2018.
105. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. III том. – Астана: ҚР ДСМ, 2020.
106. Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясы. – Мәскеу, 2021.
107. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. – Москва, 2018.
108. European Pharmacopoeia. 10th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2020.
109. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). – Rockville, 2021.
110. Singhal D., Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2004. – Vol. 56. – P. 335–347.
111. Amidon G.L., Lennernäs H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification // *Pharmaceutical Research.* – 1995. – Vol. 12. – P. 413–420.
112. Higashi K., et al. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs using glycyrrhizic acid systems // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2012. – Vol. 436. – P. 371–379.

ЗЕРТХАНАЛЫҚ РЕГЛАМЕНТ

Құрамында нимесулид, глицирризин қышқылы (50 мг/50 мг) бар таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препаратты өндіру жөніндегі технологиялық регламент

Мазмұны

I БӨЛІМ. Өндірістегі дайын өнімнің сипаттамасы

II БӨЛІМ. Өндірістің технологиялық сызбасы

III БӨЛІМ. Технологиялық бөлімнің сипаттамасы

IV БӨЛІМ. Өндірістің аппараттық сызбасы және жабдықтардың спецификациясы

V БӨЛІМ. Шикізат, көмекші заттардың және материалдардың сипаттамасы

VI БӨЛІМ. Материалдық баланс

VII БӨЛІМ. Өндіріс қалдықтары. Атмосфераға шығарылатын технологиялық және желдеткіштік шығарындылары, оларды пайдалану және залалсыздандыру

VIII БӨЛІМ. Өндірістік бақылау

IX БӨЛІМ. Қауіпсіздік техникасы, өрт қауіпсіздігі, өндірістік санитария

X БӨЛІМ. Қоршаған ортаны қорғау

XI БӨЛІМ. Өндіріс нұсқаулықтардың тізбесі

Шартты белгілер мен қысқартулар

ҚР МФ	- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы
АНҚ	- аналитикалық нормативтік құжат
НҚ	- нормативтік құжат
ТП	- технологиялық процесс
ҚЖ	- қосалқы жұмыстар
мг	- миллиграмм
гр	- грамм
сек/айн	- секундтағы айналым саны

I БӨЛІМ. Өндірістегі дайын өнімнің сипаттамасы

Сапа көрсеткіштері	Әдіс	Фармакопея талаптары	Тәжірибелік мәні
Сипаттамасы (сыртқы түрі)	ФЕАЭО, I том, 2.5.1.34 «Таблеткалар»	Таблетка беті тегіс және біркелкі болуы тиіс	Таблеткалар біркелкі, дөңгелек пішінді, беті тегіс, ақ түсті
Орташа масса	ФЕАЭО, I том, 2.1.9.5	250 мг-нан жоғары таблеткалар үшін ауытқу $\pm 5\%$	288 мг
Масса біркелкілігі	ФЕАЭО, I том, 2.1.9.5 «Масса біркелкілігі»	$\pm 5\%$	$\pm 3,5\%$
Үйкеліс төзімділігі	ФЕАЭО, I том, 2.1.9.6 «Үйкеліс төзімділігі»	$\leq 1,0\%$	0,24 %
Ыдырау уақыты	ФЕАЭО, I том, 2.1.9.1 «Ыдырау»	≤ 15 мин	5 мин
Еруі (диссолюция)	ФЕАЭО, I том, 2.1.9.3 «Еру сынағы»	$\geq 75\%$ (45 мин ішінде)	НМС – 88 %; ГҚ – 92 %

II БӨЛІМ. Өндірістің технологиялық сызбасы



III БӨЛІМ. Нимесулид пен глицирризин қышқылы (50 мг/50 мг) негізіндегі таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препаратты алу технологиялық процесінің сипаттамасы

№1 кезең – Шикізатты дайындау

Технологиялық процесс белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен қосымша заттарды дайындаудан басталады. Қолданылатын барлық шикізат Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы (ҚР МФ), Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясы (ЕАЭО Ф) және аналитикалық нормативтік құжаттар (АНҚ) талаптарына сәйкес сапа бақылауынан өткізіледі. Одан кейін технологиялық регламентке сәйкес нимесулид (50 мг), глицирризин қышқылы (50 мг), микрокристалдық целлюлоза, лактоза моногидраты, натрий кроскармеллозасы, натрий крахмалгликоляты, коллоидты кремний диоксиді және магний стеараты дәл мөлшерде өлшенеді. Шикізат алдын ала електен өткізіліп, бөлшектердің өлшемі теңестіріледі және агломераттар жойылады.

№2 кезең – Таблеткалық массаны дайындау

Өлшенген компоненттер араластырғышқа кезең-кезеңімен жүктеледі. Алдымен нимесулид пен глицирризин қышқылы толтырғыштардың бір бөлігімен (микрокристалдық целлюлоза және лактоза) бірге араластырылады. Бұл белсенді заттардың қоспа ішінде біркелкі таралуын қамтамасыз етеді.

Кейін дезинтегранттар — натрий кроскармеллозасы және натрий крахмалгликоляты қосылып, қоспа біркелкі масса түзілгенше араластырылады. Соңғы кезеңде коллоидты кремний диоксиді енгізіліп, ұнтақ қоспасының ағындылығы жақсартылады. Магний стеараты араластырудың соңғы сатысында қосылады және қысқа уақыт аралығында араластырылады, бұл оның бөлшектер бетінде гидрофобты қабат түзуінің алдын алады.

Дайын таблеткалық масса фармакопея талаптарына сәйкес сипаттамасы, біртектілігі және технологиялық қасиеттері бойынша бақылаудан өткізіледі.

№3 кезең – Таблеткалау және шаңсыздандыру

Дайын ұнтақ қоспасы тікелей престеу әдісімен роторлы таблеткалау машинасында сығымдалады. Престеу параметрлері таблеткалардың қажетті механикалық беріктігін, масса біркелкілігін және ыдырау уақытын қамтамасыз ететіндей оңтайландырылады. Престен кейін алынған таблеткалар шаңнан тазарту құрылғысына жіберіледі. Бұл құрылғы айналмалы перфорацияланған барабан түрінде жұмыс істейді, мұнда таблетка бетіндегі ұсақ бөлшектер арнайы сорғыш жүйе арқылы жойылады.

№4 кезең – Контурлы ұяшықты қаптамаға салу

Дайын таблеткалар автоматты фасовкалау құрылғысының көмегімен 10 данадан контурлы ұяшықты (блистерлі) қаптамаларға салынады. Қаптама материалы препаратты сыртқы әсерлерден (ылғал, жарық, механикалық әсер) қорғауды қамтамасыз етеді.

№5 кезең – Қораптарға қаптау және таңбалау

Контурлы ұяшықты қаптамалар картон қораптарға салынады. Әрбір қорапқа препарат атауы, құрамы, серия нөмірі, жарамдылық мерзімі және өндіруші туралы ақпарат көрсетілген заттаңба жапсырылады.

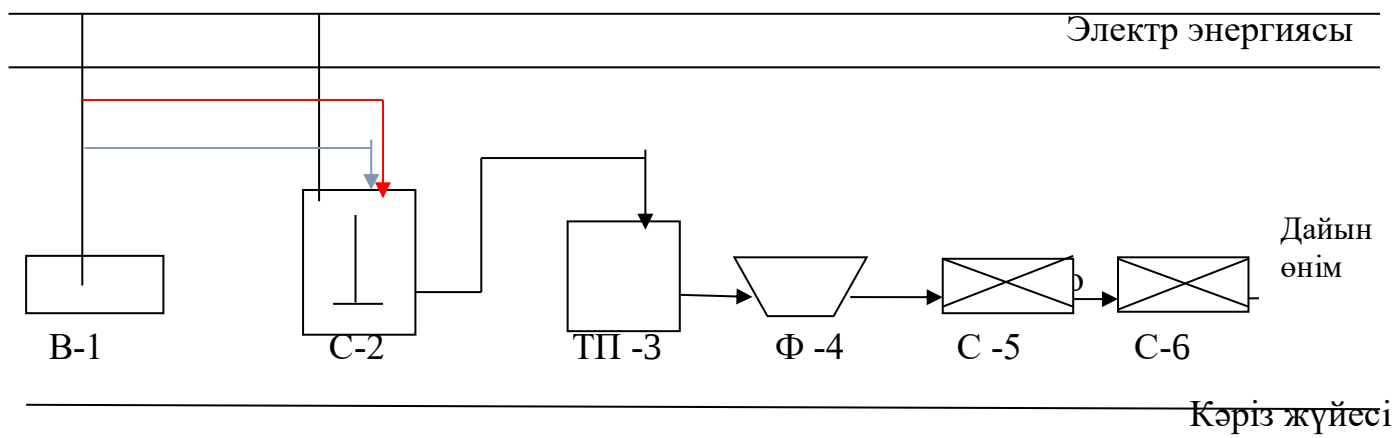
Қапталған өнім сапа бақылау бөлімінде тексеріліп, нормативтік құжаттарға сәйкестігі бағаланады.

№6 кезең – Дайын өнімді орау және сақтау

Қапталған препараттар транспорттық жәшіктерге орналастырылады. Дайын өнім белгіленген сақтау шарттарына сәйкес (құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, бөлме температурасында) сақтауға жіберіледі.

IV БӨЛІМ. Өндірістің аппараттық сызбасы және жабдықтардың спецификациясы

Өндірістің аппараттық сызбасы



Жабдықтардың сипаттамасы

№	Жабдық атауы	Саны	Сериясы	Өндіруші
В-1	Электрондық таразы AP324W	1	8729451324	Shimadzu, Жапония
С-2	Араластырғыш SVM101	2	2486546579	Shini, Германия
ТП-3	Таблетка престегіш	1	241837429	Италия
Ф-4	Қаптау автоматы	1	856799534	Италия
С-5	Қаптау үстелі	1	125683364	Қытай
С-6	Қаптау үстелі	1	125683366	Қытай

V БӨЛІМ. Шикізат, көмекші заттардың және материалдардың сипаттамасы

A – Негізгі шикізат

№	Атауы	Сапа көрсеткіштері	Нормативтік құжаттар	Нормативтік талаптар
1	Нимесулид	Ерігіштігі	ҚР МФ III	Суда іс жүзінде ерімейді, ацетонда жақсы ериді, сусыз этанолда нашар ериді.
		Балқу температурасы	ҚР МФ III	Шамамен 149 °C
		Қоспалар	ҚР МФ III	Белгіленген шектерден аспауы тиіс
		Сандық анықтау	ҚР МФ III	98,0–102,0 %
2	Глицирризин қышқылы	Ерігіштігі	РФ МФ XV (аммоний глицирризинаты бойынша)	Суда нашар ериді
		Ылғалдылығы	РФ МФ XV	≤ 6,0 %
		Ауыр металдар	РФ МФ XV	≤ 0,001 %
		Күлділік	РФ МФ XV	≤ 0,2 %

Ә - Көмекші заттар

№	Атауы	Сапа көрсеткіштері	Нормативтік құжаттар	Нормативтік талаптар
3	Лактоза моногидраты	Ерігіштігі	ҚР МФ III, Ph. Eur., USP	Суда ериді
		Ылғалдылығы	Ph. Eur.	≤ 5,0 %
4	Микрокристалдық целлюлоза (МКЦ)	Ерігіштігі	РФ МФ XV	Суда ерімейді
		pH	РФ МФ XV	5,0–7,5
5	Натрий кроскармеллозасы	Ыдырау қабілеті	РФ МФ XV	Фармакопоя талаптарына сәйкес
		Ылғалдылығы	РФ МФ XV	≤ 10 %

№	Атауы	Сапа көрсеткіштері	Нормативтік құжаттар	Нормативтік талаптар
6	Натрий крахмалгликоляты	Ісіну қабілеті	Ph. Eur., USP	Жоғары ісіну қабілеті
		Ылғалдылығы	USP	≤ 10 %
7	Коллоидты кремний диоксиді (аэросил)	Дисперстілігі	Ph. Eur., USP	Жоғары дисперсті ұнтақ
		Ылғалдылығы	Ph. Eur.	≤ 2,5 %
8	Магний стеараты	Ерігіштігі	ҚР МФ III	Суда ерімейді
		Ауыр металдар	ҚР МФ III	≤ 0,001 %
		Ылғалдылығы	ҚР МФ III	≤ 6,0 %

Б – Материалдар (қаптама)

№	Атауы	Сапа көрсеткіштері	Нормативтік құжаттар	Нормативтік талаптар
9	Контурлы ұяшықты қаптама (блистер)	Герметикалығы	ТР ЕАЭС 005/2011	Дәрілік затты ылғалдан, жарықтан және механикалық әсерден қорғауы тиіс
10	Екінші реттік қаптама (картон)	Механикалық беріктік	ТР ЕАЭС 005/2011, ГОСТ 7933-89	Сақтау және тасымалдау кезінде бүтіндігін қамтамасыз етуі тиіс

VI БӨЛІМ. Материалдық баланс

Нимесулид пен глицирризин қышқылы (50 мг/50 мг) негізіндегі таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препаратты алу технологиялық процесі үшін материалдық баланс 100 таблеткаға есептелді. Есептеу барысында 5-серияның оптималды құрамы негізге алынды. Бір таблетканың теориялық массасы 305 мг құрайды.

Нимесулид пен глицирризин қышқылы негізіндегі таблеткалардың материалдық балансы (100 таблеткаға)

Шығындалды	Мөлшері, гр.	Алынды	Мөлшері, гр.
Нимесулид	5,00	Дайын өнім массасы	30,26
Глицирризин қышқылы	5,00	Технологиялық шығындар (0,8%)	0,24
Лактоза моногидраты	10,00		
Микрокристалдық целлюлоза	9,00		
Натрий кроскармеллозасы	0,50		
Натрий крахмалгликоляты	0,50		
Коллоидты кремний диоксиді (аэросил)	0,30		
Магний стеараты	0,20		
Барлығы	30,50	Барлығы	30,50

Материалдық баланс технологиялық процестің тиімділігін және шикізаттың дайын өнімге айналу дәрежесін сипаттайды. Есептеу нәтижесі бойынша 100 таблетка өндіру үшін жалпы 30,50 гр шикізат жұмсалады. Оның ішінде дайын өнім түрінде 30,26 гр алынады, ал 0,24 гр технологиялық шығындарға жатады. Бұл шамамен 0,8 % жоғалтуға сәйкес келеді. Технологиялық шығындар негізінен шикізатты елеу, араластыру, престеу және шаңсыздандыру сатыларында пайда болады. Мұндай шығын мөлшері зертханалық жағдайда таблеткаларды алу процесі үшін рұқсат етілетін деңгейде деп бағаланады.

2. Қаптама материалдарының балансы

Препаратты қаптау үшін таблеткалар 10 данадан контурлы ұяшықты қаптамаға орналастырылды. 100 таблетка үшін 10 блистер және 10 екінші реттік картон қорап қажет

Шығындалды	Мөлшері	Алынды	Мөлшері
Контурлы ұяшықты қаптама (блистер)	10 дана	Дайын өнім (блистер)	10 дана
Екінші реттік қаптама (картон қорап)	10 дана	Қапталған дайын өнім	10 дана
Барлығы	10	Барлығы	10

VII БӨЛІМ. ӨНДІРІС ҚАЛДЫҚТАРЫ. АТМОСФЕРАҒА ШЫҒАРЫЛАТЫН ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЖЕЛДЕТКІШТІК ШЫҒАРЫНДЫЛАР, ОЛАРДЫ ПАЙДАЛАНУ ЖӘНЕ ЗАЛАЛСЫЗДАНДЫРУ

Нимесулид пен глицирризин қышқылы (50 мг/50 мг) негізіндегі таблетка түріндегі комбинирленген дәрілік препаратты өндіру процесі барысында айтарлықтай көлемде өндірістік қалдықтар түзілмейді.

Дегенмен, технологиялық үдерістер кезінде төмендегідей ықтимал шығарындылар болуы мүмкін:

- араластыру және престоу кезеңдерінде түзілетін дәрілік шаң түріндегі ауа қоспалары;
- жабдықтарды жуу және өндірістік үй-жайларды санитарлық өңдеу кезінде пайда болатын ағынды сулар;
- қаптама материалдарының қалдықтары (картон, қағаз және т.б.).

Атмосфералық ауаға дәрілік шаңның таралуын болдырмау мақсатында шаң ұстағыш қондырғылар, циклондар және сүзгі жүйелері қолданылады. Сонымен қатар өндіріс аумағында санитарлық-қорғау аймағы ұйымдастырылады.

Сұйық қалдықтар механикалық және биологиялық тазарту жүйелері арқылы өңделеді. Қатты қалдықтар арнайы контейнерлерде жиналып, белгіленген тәртіппен кәдеге жаратылады.

Өндірісте герметикалық жабдықтар, ылғалды тазалау әдістері және тиімді желдету жүйелері қолданылады.

VIII БӨЛІМ. ӨНДІРІСТІК БАҚЫЛАУ

Өндірістік процесті бақылау және басқару міндеті кәсіпорын басшысының бұйрығына сәйкес тағайындалған жауапты тұлғаларға жүктеледі.

Технологиялық үдеріс таблетка түріндегі дәрілік препараттарды өндірудің бекітілген технологиялық регламентіне қатаң сәйкес жүргізіледі.

Өндірістің барлық кезеңдерінде шикізаттың, аралық өнімдердің және дайын өнімнің сапасы қолданыстағы нормативтік құжаттарға сәйкес жүйелі түрде бақыланады.

IX БӨЛІМ. ҚАУІПСІЗДІК ТЕХНИКАСЫ, ҚОРШАҒАН ОРТАНЫ ҚОРҒАУ ЖӘНЕ ӨНДІРІСТІК САНИТАРИЯ

Өндірістің барлық сатыларында қауіпсіздік техникасы, өрт қауіпсіздігі және өндірістік санитария талаптары қатаң сақталуы тиіс.

Таблетка өндіру учаскесінде жалпы және жергілікті желдету жүйелері (ауа алмасу және тарту жүйелері) үздіксіз жұмыс істеуі қажет.

Жұмыс аймақтарындағы ауа ортасының жағдайы санитарлық зертхана тарапынан тұрақты бақыланады (шикізатты дайындау, таблеткалау және қаптау бөлімдері).

Қызметкерлер арнайы киіммен және арнайы аяқ киіммен қамтамасыз етіледі. Дәрілік шаңнан қорғану үшін респираторлар қолданылады.

Электр жабдықтары міндетті түрде жерге тұйықталуы тиіс. Жабдықты жөндеу, майлау және тазалау тек толық тоқтатылғаннан кейін жүргізіледі.

Бу және жылу желілері жылуоқшаулағыш материалдармен қапталуы тиіс.

Қоршаған ортаны қорғау мақсатында шаң-тозаң, сұйық және қатты қалдықтардың қоршаған ортаға таралуын болдырмайтын шаралар қолданылады.

Х БӨЛІМ. ҚОРШАҒАН ОРТАНЫ ҚОРҒАУ

Нимесулид пен глицирризин қышқылы (50 мг/50 мг) негізіндегі таблетка өндірісі барысында арнайы залалсыздандыруды талап ететін қауіпті өндірістік қалдықтар түзілмейді. Сонымен қатар, өндірістік қызмет экологиялық талаптарға сәйкес жүзеге асырылады және барлық санитарлық-экологиялық нормалар сақталады. Қоршаған ортаны қорғау бойынша барлық іс-шаралар қолданыстағы нормативтік құжаттарға сәйкес орындалады.

ХІ БӨЛІМ. ӨНДІРІСТІК НҰСҚАУЛАР ТІЗБЕСІ

1. Жұмыс орындары бойынша технологиялық нұсқаулықтар:
 - дәрілік заттарды өлшеу және мөлшерлеу нұсқаулығы;
 - жабдықтарды санитарлық өңдеу және стерилизациялау нұсқаулығы;
 - араластыру және таблеткалау процесі бойынша технологиялық нұсқаулық;
 - дайын өнімді қаптау және буып-түю нұсқаулығы.
2. Қауіпсіздік техникасы, өндірістік санитария және өрт қауіпсіздігі бойынша нұсқаулықтар.
3. Авариялық жағдайларды жою және локализациялау жоспары.
4. Жабдықтарды жөндеуге дайындау және пайдалануға енгізу нұсқаулығы.
5. Жабдықтарды, өлшеу құралдарын және автоматтандыру жүйелерін пайдалану нұсқаулығы.
6. Шикізат пен дайын өнімнің микробиологиялық тазалығын сақтау және бақылау бойынша нұсқаулық.