

УДК 615.322:615.493.4:615.014.41-078

Э.Б. ҚАРТБАЕВА, З.Б. САҚЫШОВА, Л.Н. ИБРАГИМОВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,  
Алматы қ., Қазақстан

## ЦИСТАНФИТ ШАРТТЫ АТАУЫМЕН СОРТАҢДЫ ЦИСТАНХЕНІҢ КАПСУЛА ТҮРІНДЕГІ ҚҰРҒАҚ ЭКСТРАКТИСІНІҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ САҚТАЛУ ЖАҒДАЙЛАРЫН ЗЕРТТЕУ



Картбаева Э.Б.

Аталған жұмыста Сортаңды Цистанхе (*Cistanche salsa L.*) жыланбұтағынан алынған құрғақ экстракттан жасалынған капсула қалыбында, ЖШС «ФитОлеум», Есік қаласындағы тәжірибелік-өндіріс жағдайында алынған потенциалды жаңа дәрілік препараттың тұрақтылығы мен сақталу жағдайларының зерттеу нәтижелері көрсетілген.

Біріншілік қаптамадағы құрамның тұрақтылығын зерттеу барысында  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  температурада және салыстырмалы ылғалдық  $60 \pm 5\%$  жағдайында 18 ай бойы тұрақтылығы сақталды. Тұрақтылық спецификациясының талаптарына сәйкес сапалық, сандық және микробиологиялық сипаттамаларының нәтижелері рұқсат етілген көлемде сақталуы препарат құрамының, қаптаушы материалдарының және сақталу жағдайларының дұрыстығын көрсетеді.

**Мақсаты.** Цистанфит шартты атаулы Сортаңды Цистанхенің капсула түріндегі құрғақ экстрактісінің тұрақтылығын және сақталу жағдайларын ұзақ мерзімді табиғи жағдайда (*long-term / real time testing*) зерттеу.

**Материал және әдістері.** Зерттелетін препараттың ұзақ мерзімді зерттеулерде тұрақтылығы мен сақталу мерзімін анықтау үшін реальды режим уақытында сапалық негізгі параметрлер пайдаланылды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Нұсқаларды бақылау уақытының аралығы 0, 3, 6, 9, 12, 18 ай, осы арқылы белсенді заттардың тұрақтылығын уақыт аралығында дәлелдеуге мүмкіндік болды.

**Қорытынды.** Тұрақтылық спецификациясының талаптарына сапа көрсеткіштерінің 18 айдағы нәтижелерінің сәйкестігі сақталу мерзімін 18 айға бекітуге мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** тұрақтылық, сақталу жағдайлары, *long-term / real time testing*, фармацевтикалық субстанция, сақталу мерзімі, Сортаңды Цистанхенің құрғақ экстракті, *Cistanche salsa L.*, капсулалар, сапа параметрлері.

**Ж**аңа дәрілік препараттарды жасауда оның тұрақтылығын және сақталу мерзімін анықтау міндетті талап болып табылады [1, 2].

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2011 жылғы 5 желтоқсандағы № 1459 қаулысына сәйкес алғашқы сақтау мерзімін өндіруші фармацевтикалық жасау барысында анықтайды. Зерттеулер, нұсқаларды клиникалық зерттеуге жіберместен бұрын кем дегенде жарты жыл бұрын басталауы керек, сонынан тіркеуден өткен соң және дәрілік препаратты өндіріс алдында бекітілген сақтау мерзімін тексеру немесе түзету мақсатында жалғастырылады [2].

Ұзақ мерзімді тұрақтылық зерттеулері дәрілік препараттың сапалы тұрақтылық зерттеулерінің бір сатысы болып табылады және дәрілік препарат сипаттамалары (физико-химиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық) сақтау мерзімінде және мерзімі өткен соң, сонымен қатар сатылатын елде болжамды сақтау мерзімін бағалау арқылы жүргізіледі [3].

Мақсаты – Цистанфит шартты атаулы Сортаңды Цистанхенің капсула күйіндегі құрғақ экстрактісінің тұрақтылығын және сақталу жағдайларын ұзақ мерзімді табиғи жағдайда (*long-term / real time testing*) зерттеу.

### Материал және әдістері

Зерттелетін препараттың ұзақ мерзімді зерттеулерде тұрақтылығы мен сақталу мерзімін анықтау үшін реальды режим уақытында сапалық негізгі параметрлер пайдаланылды. Аталған зерттеу дәрілік заттың оңтайлы сақтау мерзімін тіркеу кезінде және тіркеуден кейінгі кезеңде де бекітуге мүмкіндік береді.

Фармакопоялық әдістермен стандартталған Цистанфит капсулаларының тұрақтылығы үш тәжірибелік-өндірістік серияларында зерттелді, аталған сериялар ЖШС «ФитОлеум», Есік қ. және С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ практикалық дағдылар орталығы ғылыми лабораториясымен бірлесіп өндірілген [4, 5, 6]. Препараттың тәжірибелік-өндірістік серияларының сипаттамалары 1- кестеде келтірілген.

Кесте 1 – Тәжірибелік-өндірістік серияларының жалпы сипаттамалары

№ серии	Серия көлемі, блистер, дана	Өндірілген уақыты	Зерттеу регламенті, ай
01A0613	10 000	10.01.2014 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18
02A0613	10 000	12.01.2014 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18
03A0613	10 000	14.01.2014 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18

**Контактілер:** Қартбаева Эльмира Бекболқызы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің «Фармацевт-технолог» модулінің докторанты, Алматы қ., Тел. +7 707 203 09 95, e-mail: e.kartbayeva@gmail.com

**Contacts:** Elmira Bekbolovna Kartbayeva, doctoral module "Farmatsevt-technologist" Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph. +7 707 203 09 95, e-mail: e.kartbayeva@gmail.com

Дәрілік препараттың зерттеулерін сақтауға және сатуға арналған қаптау материалдарында жүргізілді: біріншілік қаптау – пішінді ұяшықты қаптама (блистер) ОСТ 64-074-91 бойынша ЭП-73 маркалы поливинилхлоридті пленка және алюминий фольгадан ГОСТ 745-70 немесе ТУ 48-21-270-94 бойынша, екіншілік қаптау – гофрленген картон қорапша ГОСТ 7376-89 бойынша. Препараттың температуралық сақтау режимі  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , салыстырмалы ылғалдығы (RH)  $60 \pm 5\%$ .

#### Нәтижелері және талқылауы

Препараттың тұрақтылық зерттеулерін тұрақтылық спецификациясының талаптарына сәйкес реалды уақытта ұзақ мерзімді зерттеу әдісімен жүргізілді, себебі термолабильді табиғи текті субстанциялар және олардың негізінде алынған дәрілік қалыптарға тездетілген қысқа мерзімді зерттеулер жүргізілмейді [2, 7]. Ұзақ мерзімді зерттеу жағдайлары дәрілік заттың болжамды сақтау жағдайларына максималды келтірілген: сақтау температурасы  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ , салыстырмалы ылғалдығы  $(60 \pm 5)\%$ .

Капсулалардың тәжірибелік-өндірістік серияларының тұрақтылық зерттеулерін жүргізуде дайын өнімнің келесі сапа көрсеткіштері: сипаттамасы, негізділігі, капсуланың ішіндегі заттың орташа массасы, капсуланың орташа массасы, ыдырағыштығы, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау бойынша жүргізілді. Тұрақтылық зерттеулерінің спецификациясы 2 кестеде келтірілген.

Тұрақтылықты зерттеудің физико-химиялық және микробиологиялық сынақтар комплексінің нәтижелері 3-5 кестелерде көрсетілген. Нұсқаларды бақылау уақытының аралығы 0, 3, 6, 9, 12, 18 ай, осы арқылы белсенді заттардың тұрақтылығын уақыт аралығында дәлелдеуге мүмкіндік берді.

Стандартты жағдайда бүкіл сақталу мерзімінің барысында, біріншілік және екіншілік қаптамаға салынған «Ци-

станфит» шартты атаулы дәрілік препаратының құрамы уақыт барысында тұрақты, оның сапалық және сандық сипаттамалары регламенттелген шегінде, айтарлықтай өзгерістер жоқ. Қаптама препаратты сыртқы әсерлерден нық қорғайды, себебі сақтау барысында препараттың микробиологиялық сипаттамасы өзгермейді және фармакопоялық талаптарға толығымен сәйкес.

Препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері препарат құрамындағы белсенді субстанцияның физико-химиялық және технологиялық сипаттамаларына сәйкес эксципиенттердің оңтайлы таңдалғандығын көрсетеді. Алынған нәтижелер эксципиенттердің индифференттілігін, әсер етуші субстанцияның құрылымына жағымсыз әсерінің жоқтығын және дәрілік препараттың тиісті терапевтикалық әсерін көрсетуге септігін тигізетінін куәландырады.

Жүргізілген зерттеулер негізінде «Цистанфит» шартты атаулы дәрілік препаратының рациональды құрамы жасалынғандығын айтуға болады. Дәрілік препарат капсула қалыбында, 18 ай бойы тұрақты және осы мерзімде физико-химиялық және биофармацевтикалық тұрақты көрсеткіштер көрсетеді.

Ұзақ мерзімді тұрақтылық зерттеулерінің нәтижесінде келесі түйіндеме жасауға болады:

– бақылау барысында (18 ай) «Цистанфит» шартты атаулы дәрілік препаратының сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай ауытқулар байқалмады, бұл препараттың тұрақтылығын дәлелдейді.

– тәжірибе барысында алынған нәтижелер негізінде «Цистанфит» шартты атаулы дәрілік препаратының сақталу мерзімі 18 ай болып саналды.

– «Цистанфит» шартты атаулы дәрілік препаратының сақтау жағдайлары – «Жарықтан қорғалған, құрғақ жерде  $25^\circ\text{C}$  аспайтын температурада сақтау керек».

Кесте 2 – Тұрақтылық зерттеулерінің спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынау әдістері
Сипаттамасы	Қатты желатинді капсулалар. Капсула өлшемі №1. Капсула құрамы – сары-қоңыр түсті гранулалар.	Визуальді, ҚР МФ I, 1 т., жалпы бап «Капсулалар»
Сапалық анықтау – флавоноидтар	Зерттелетін ерітіндіге 95% этанолдағы алюминий хлоридінің 2% 3 мл ерітіндісін қосқанда сары-жасыл бояу береді (флавоноидтар).	УАНҚ сәйкес сапалық реакция
– иіткіш заттар	5 мл зерттелетін ерітіндіге 1 мл 1% темірдің (III) аммоний сульфаты ерітіндісін қосқанда жасыл-қоңыр бояу пайда болады.	УАНҚ сәйкес сапалық реакция
Капсуланың орташа массасы және біркелкі массасы	Орташа массадан жеке капсуланың ауытқуы 20 капсуладан $18\text{-де} \pm 10\%$ , 20 капсуладан 2-нде $\pm 15\%$ аспауы қажет.	ҚР МФ I, 1 т., 2.9.5
Капсуланың ішіндегі заттың орташа массасы және біркелкі массасы	Орташа массасы 243 мг – 297 мг.	ҚР МФ I, 1 т., 2.9.5
Еру жылдамдығы: – тубулозид	30 мин. ішінде 80% кем емес	ҚР МФ I, т. 2, 2.9.3, ЖЭСХ, ҚР МФ I, 1 т., 2.2.29
Ыдырағыштығы	15 мин артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.1
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4, 3В. категориясына сәйкес келуі керек. 1 г препаратта 10000 бактерия және 100 саңырауқұлақ, 100 энтеробактериядан және кейбір терісграммды бактериялардан аспауы керек. 1 г препаратта Escherichia coli, Staphylococcus aureus, 10 г препаратта Salmonella болмауы керек.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13
Сандық анықтау: – тубулозид	капсулада 0,4% кем емес	ЖЭСХ, ҚР МФ I, 1 т., 2.2.29

Кесте 3 – Препараттың тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері 01A0613 сериясы

Сақтау жағдайларына талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5% Зерттеулердің басталуы және аяқталуы: 10.01.2014 ж. – 10.07.15 ж.	Айлар						
	1	3	6	9	12	18	
Сапа параметрі	Регламенттелген нормалар						
Сипаттамасы	Қатты желатинді капсулалар. Капсула өлшемі № 1. Капсула құрамы – сары-қоңыр түсті гранулалар.						
Сапалық анықтау – флавоноидтар – иіткіш заттар	Зерттелетін ерітіндіге 95% этанолдағы алюминий хлоридінің 2% 3 мл ерітіндісін қосқанда сары-жасыл бояу береді (флавоноидтар). 5 мл зерттелетін ерітіндіге 1 мл 1% темірдің (III) аммоний сульфаты ерітіндісін қосқанда жасыл-қоңыр бояу пайда болады.						
Капсуланың орташа массасы және біркелкі массасы	Орташа массадан жеке капсуланың ауытқуы 20 капсуладан 18-де±10%, у 2 из 20 капсуладан 2-нде±15% аспауы қажет.						
Капсуланың ішіндегі заттың орташа массасы және біркелкі массасы	Орташа массасы 243 мг – 297 мг.						
Еру жылдамдығы: – тубулозид	30 мин. ішінде 80% кем емес						
Ыдырағыштығы	15 мин артық емес						
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I, 1 Т., 5.1.4, 3В, категориясына сәйкес келуі керек. 1 г препаратта 10000 бактерия және 100 саңырауқұлақ, 100 энтеробактериядан және кейбір терісграммды бактериялардан аспауы керек. 1 г препаратта Escherichia coli, Starphococcus aureus, 10 г препаратта Salmonella болмауы керек.						
Сандық анықтау: – тубулозид	капсулада 0,4% кем емес						

Кесте 4 – Препараттың тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері 02A0613 сериясы

Сақтау жағдайларына талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5% Зерттеулердің басталуы және аяқталуы: 10.01.2014 ж. – 10.07.15 ж.	Айлар						
	1	3	6	9	12	18	
Сапа параметрі	Регламенттелген нормалар						
Сипаттамасы	Қатты желатинді капсулалар. Капсула өлшемі №1. Капсула құрамы – сары-қоңыр түсті гранулалар.						
Сапалық анықтау – флавоноидтар – иіткіш заттар	Зерттелетін ерітіндіге 95% этанолдағы алюминий хлоридінің 2% 3 мл ерітіндісін қосқанда сары-жасыл бояу береді (флавоноидтар). 5 мл зерттелетін ерітіндіге 1 мл 1% темірдің (III) аммоний сульфаты ерітіндісін қосқанда жасыл-қоңыр бояу пайда болады.						
Капсуланың орташа массасы және біркелкі массасы	Орташа массадан жеке капсуланың ауытқуы 20 капсуладан 18-де±10%, у 2 из 20 капсуладан 2-нде±15% аспауы қажет.						
Капсуланың ішіндегі заттың орташа массасы және біркелкі массасы	Орташа массасы 243 мг – 297 мг.						
Еру жылдамдығы: – тубулозид	30 мин. ішінде 80% кем емес						
Ыдырағыштығы	15 мин артық емес						
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I, 1 Т., 5.1.4, 3В, категориясына сәйкес келуі керек. 1 г препаратта 10000 бактерия және 100 саңырауқұлақ, 100 энтеробактериядан және кейбір терісграммды бактериялардан аспауы керек. 1 г препаратта Escherichia coli, Starphococcus aureus, 10 г препаратта Salmonella болмауы керек.						
Сандық анықтау: – тубулозид	капсулада 0,4% кем емес						

Кесте 5 – Препараттың тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері 03A0613 сериясы

Сақтау жағдайларына талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5% Зерттеулердің басталуы және аяқталуы: 10.01.2014 ж. – 10.07.15 ж.	Айлар					
	1	3	6	9	12	18
Сапа параметрі	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сипаттамасы	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сапалық анықтау – флавоноидтар – иіткіш заттар	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Капсуланың орташа массасы және біркелкі массасы	-3,32; +4,03	-4,15; +3,26	-3,24; +3,41	-4,15; +3,26	-2,88; +3,13	-3,76; +3,45
Капсуланың ішіндегі заттың орташа массасы және біркелкі массасы	275,3	275,6	274,4	273,9	274,5	275,7
Еру жылдамдығы: – тубулозид	99	98	98	97	98	99
Ыдырағыштығы	5:57	6:47	6:12	7:08	6:37	5:54
Микробиологиялық тазалығы	тезімді	тезімді	тезімді	тезімді	тезімді	тезімді
Сандық анықтау: – тубулозид	0,92	0,88	0,90	0,94	0,89	0,92

**Қорытынды**

Осылайша жүргізілген зерттеулер нәтижесінде оригиналды препарат Сортаңды Цистанхенің құрғақ экстрактісінен алынған капсуланың тұрақтылығы анықталды. Ұзақ мерзімді сақтау процесін зерттеулер жағдайында бақыланатын сапа параметрлері бойынша айтарлықтай өзгерістер жоқ. Тұрақтылық спецификациясының талаптарына сапа көрсеткіштерінің 18 айдағы нәтижелерінің сәйкестігі сақталу мерзімін 18 айға бекітуге мүмкіндік береді. Қазіргі күнде ұзақ мерзімді зерттеулер жалғастырылуда.

**ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ**

- 1 ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2003
- 2 Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. Фарматека. – 2000. – №2. – 25-33 б.
- 3 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (хабарлама) // Фармация Казахстана. – 2006. – №5. – 31-34 б.
- 4 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 1 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008
- 5 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 2 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009
- 6 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 3 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014
- 7 Тулегенова А.У. Проведение испытаний стабильности и установление срока хранения и периода переконтроля лекарственных средств (методикалык нұсқаулықтар). – Астана, 2008. – 116 б.

**РЕЗЮМЕ**

**Э.Б. КАРТБАЕВА, З.Б. САКИПОВА, Л.Н. ИБРАГИМОВА**

*Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

**ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ КАПСУЛ С ЭКСТРАКТОМ СУХИМ ЦИСТАНХЕ СОЛОНЧАКОВОЙ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ЦИСТАНФИТ»**

В данной работе представлены результаты исследования стабильности и условий хранения нового потенциально лекарственного препарата, разработанного из экстракта сухого столонов Цистанхе солончаковой (Cistanche salsa L.) в форме капсул, полученного в опытно-промышленных условиях на ТОО «ФитОлеум», г. Есык.

**Материал и методы.** Для установления стабильности и срока хранения изучаемого препарата использовали долгосрочные испытания основных параметров качества в режиме реального времени.

**Результаты и обсуждение.** Периодичность контроля образцов составляла: 0, 3, 6, 9, 12, 18 месяцев, что позволило подтвердить устойчивость активных компонентов во времени.

**Вывод.** Соответствие значений показателей качества требований спецификации стабильности позволяет установить срок хранения – 18 мес.

**Ключевые слова:** стабильность, условия хранения, long-term / real time testing, фармацевтическая субстанция, срок хранения, экстракт Цистанхе солончаковой сухой, Cistanche salsa L., капсулы, параметры качества.

**S U M M A R Y**

**E.B. KARTBAYEVA, Z.B. SAKIPOVA, L.N. IBRAGIMOVA**

*Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov,  
Almaty c., Republic of Kazakhstan*

**STABILITY AND CONDITIONS OF STORAGE OF CAPSULES  
WITH DRY EXTRACT CISTANCHE SALSA UNDER THE  
PROVISIONAL NAME CISTANFIT**

This paper presents the results of stability studies and storage conditions of a potential new drug developed from dry extract of stolons *Cistanche saline* (*Cistanche salsa* L.) in the form of capsules, obtained in experimental-industrial conditions on the LP "FitOleum", Esyk town.

**Material and methods.** To establish the stability and shelf-life

of the drug of the studied was used a long-term test of basic quality parameters in real time, which is sufficient basis to establish and confirm the optimum expiration dates of drugs, both at registration and in the post-registration period.

**Results and discussion.** Periodicity of samples control was as follows: 0, 3, 6, 9, 12, 18 months, allowing confirming the stability of the active ingredients over time.

**Conclusions.** Compliance values of quality requirements with stability specification allows to establish storage period of 18 months.

**Key words:** *stability, storage conditions, long-term / real time testing, pharmaceutical substance, period of storage, Cistanche saline extract, Cistanche salsa L., capsule, quality parameters.*

---

**Сілтеме үшін:** Қартбаева Э.Б., Сақыпова З.Б., Ибрагимова Л.Н. Цистанфит шартты атауымен Сортаңды Цистанхенің капсула түріндегі құрғақ экстрактісінің тұрақтылығын және сақталу жағдайларын зерттеу // *J. Medicine (Almaty)*. – 2015. – No 9 (159). – P. 58-62

*Статья поступила в редакцию 15.09.2015 г.*

*Статья принята в печать 25.09.2015 г.*