

ЙОД НЕГІЗІНДЕГІ МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘСЕРІ БАР ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯ- ПОТЕНЦИАТОРДЫ ӨНДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН МАСШАБТАУ

А. А. Азембаев, Ж. И. Таганов, Е. М. Сүйін*, С. Е. Момбеков, С. Тұрғанбай,
Р. А. Каржаубаева, З. С. Ашимханова, А. Б. Джумагазиева, Ә. Қ. Азаматова

«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Қазақстан, Алматы

*Корреспондент автор

Аңдатпа

Кіріспе. Антибиотиктерге төзімділіктің өсуі жаһандық денсаулық сақтау жүйесіне қауіп төндіріп, микробқа қарсы потенциалдарға деген қызығушылықты арттырып отыр. Йод негізіндегі қосылыстар бактерияларға төзімділігі төмен және кең спектрлі әсерімен ерекшеленеді. Оларды өндірістік деңгейде қолдану үшін технологияны масштабтау және тұрақты сапалы өнім алу маңызды.

Зерттеу мақсаты. Йод негізіндегі микробқа қарсы фармацевтикалық субстанция-потенциаторды тәжірибелік өндіріс жағдайында масштабтау процесін жүргізу, технологиялық параметрлерді оңтайландыру және дайын өнімнің сапалық, тұрақтылық сипаттамаларын бағалау.

Материалдары мен әдістері. Зерттеу «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ-ның тәжірибелік өндіріс пен зертханаларында жүргізілді. Құрамында йод, калий йодиді, крахмал, поливинил спирті және бейтарап тұздар бар субстанция дайындалды. Физика-химиялық талдаулар (рН, тығыздық, сандық құрам), микробиологиялық тазалық және 12 айлық тұрақтылық сынамалары жүргізілді. Үш өндірістік серия дайындалып, мәліметтер өңделді.

Нәтижелер. Дайын өнім сапасы барлық нормативтік талаптарға сай болды: йод мөлшері 8,33–8,39 мг/мл, калий йодиді – 11,73–11,83 мг/мл, рН – 4,24–4,27, тығыздық – 1,062–1,063. Микробиологиялық тазалық көрсеткіштері талаптарға толық сәйкес. Зерттеу барысында өндірістің негізгі кезеңдерінде (шикізатты өлшеу, араластыру, гидролиз, дайын өнімді алу, сапаны бақылау, буып-түю және таңбалау) маңызды технологиялық параметрлер талданды.

Қорытынды. Йод негізіндегі микробқа қарсы субстанцияны масштабтау барысында алынған нәтижелер бұл затты өнеркәсіптік өндіріске енгізуге мүмкіндік беретін маңызды ғылыми-технологиялық база болып табылады. Масштабталған технология сапалы, тұрақты және қауіпсіз өнім өндіруге мүмкіндік береді. Зертханалық деңгейден тәжірибелік өндірістік алаңда масштабтау нәтижесінде йод негізіндегі микробқа қарсы потенциалды өндірудің критикалық параметрлері айқындалып, технологиялық шарттары оңтайландырылды. Алынған нәтижелер фармацевтикалық субстанцияны өнеркәсіптік өндіріске енгізуге негіз болады және оның өсіп келе жатқан сұранысын қанағаттандыруға ықпал етеді.

Түйін сөздер: йод, микробқа қарсы потенциал, фармацевтикалық субстанция, масштабтау, тұрақтылық, сапа, технология трансфері, тәжірибелік өндіріс.

Кіріспе

Антибиотикке төзімділік – инфекцияларды емдеу мүмкіндіктерін шектейтін және өлім-жітімді арттыратын денсаулық сақтаудың ең маңызды жаһандық қауіптерінің

бірі [1; 2]. Патогендердің қолданыстағы антибиотиктерге төзімділігі жағдайында микробқа қарсы потенциалдардың өндірісі ерекше өзекті болып табылады. Бұл заттар ену кедергілерін азайту, қарсылық механизмдерін

тежеу және синергетикалық әсерді күшейту арқылы антибиотиктердің тиімділігін арттыруға қабілетті [3; 4].

Қазіргі фармацевтика саласы тиімділігі мен қауіпсіздігі жоғары отандық дәрілік препараттарға деген сұраныстың қарқынды артуы жағдайында дамып келеді. Әсіресе, микробқа қарсы қасиеттерге ие йод негізіндегі дәрі-дәрмектерді өнеркәсіптік масштабта өндіру маңызды бағыттардың бірі болып табылады. Мұндай препараттар түрлі инфекциялық аурулардың алдын алу мен емдеуде өзектілігін көрсетіп, олардың өндіріс технологияларын жетілдіру қажеттілігін алға тартады.

Йод негізіндегі дәрі-дәрмектер бірнеше маңызды артықшылықтарға ие. Инфекциялардың қоздырғыштары йод негізіндегі препараттарға жоғары сезімталдық танытады, және оларға төзімділік қалыптаспайды. Осы себепті, йод препараттары қазіргі антисептиктер арасында жетекші орын алуды жалғастыруда. Сонымен қатар, йодтың микробқа қарсы және вирусқа қарсы қасиеттері оның кең қолданылуына мүмкіндік береді [5].

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптаудың Ұлттық орталығының» мәліметтері бойынша йод негізіндегі препараттарға нарықтық талдау жасау арқылы зерттеудің өзектілігі анықталды [6].

Йод негізінде жасалынған препараттар



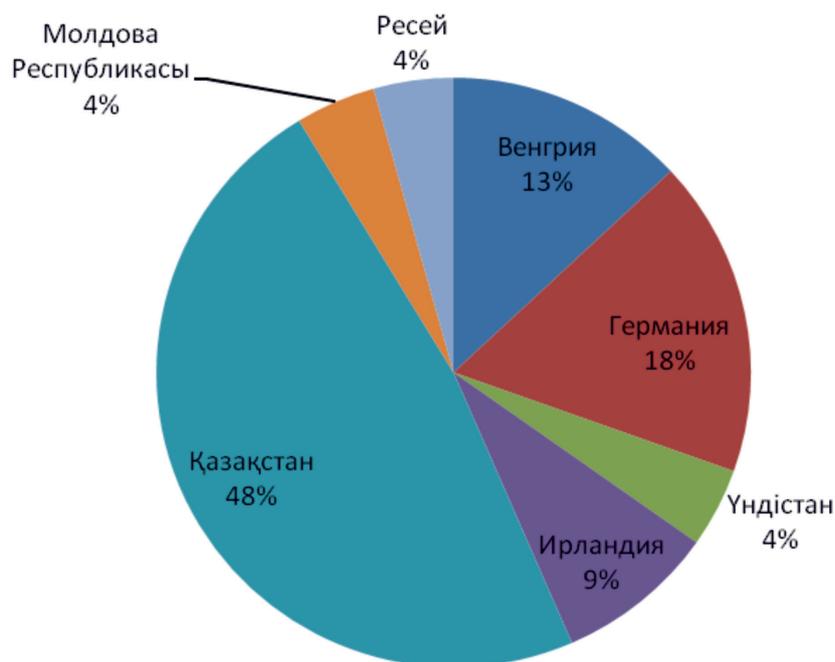
Сурет 1. Құрамында йод бар препараттар нарығын талдау

Дереккөз: авторлармен құрастырылған

1-суретте йод құрамды препараттар нарығын талдау бойынша йод негізіндегі 23 препарат табылды, олардың 3-і сыртқа

қолдануға арналған ерітінділер, 4-і таблеткалар, 2-і спиртті ерітінділер, 2-і ішуге арналған ерітінді және басқа түрлер көрсетілген.

Йод негізінде жасалынған препараттарды өндіруші мемлекеттер



Сурет 2. Өндіруші елдер бойынша талдау
Дереккөз: авторлармен құрастырылған

2 сурет нәтижесі бойынша өндіруші елдердің үлесі келесідей: Қазақстан – 48 %, Германия – 18 %, Венгрия – 13 %, Ресей – 4 %, Үндістан – 4 %, Молдова Республикасы – 4 %, Ирландия – 9 % [6].

Нарықтық талдау бойынша импортқа тәуелділікті төмендету үшін Қазақстанда отандық препараттардың өндірісін масштабтау қажеттілігі анықталды. Өндірістің ұлғаюы отандық фармацевтика өнеркәсібінің дамуын қолдайды және өмірлік маңызды медициналық құралдардың қолжетімділігін жақсартады.

Микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі дәрілік препараттар әзірлеу және оларды өндіріске енгізу процессін масштабтау ерекше назар аударуды талап ететін перспективалы бағыттар болып табылады. Масштабтау жоғары сапа мен қауіпсіздік стандарттарына сәйкестікті қамтамасыз ете отырып, соңғы ғылыми жетістіктерді тәжірибелік өндіріске көшіруге мүмкіндік береді [7-9].

Өндірісті масштабтау, өз кезегінде, нарықтық сұранысты қанағаттандыруға және дәрі-дәрмектердің қол жетімділігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Технологиялар трансфері дәрілік заттың өмірлік циклінің

маңызды кезеңі болып табылады. Бұл процестің негізгі мақсаты фармацевтикалық жасап шығару (ICH Q8) кезеңінде анықталған дайын өнімнің өндіріс технологиясы, өндіріс процесінде сапаны бақылау әдістемелері (аралық бақылау) мен спецификациялары (дайын өнімге, бастапқы және екіншілік қаптау материалдарына) сондай-ақ лабораториялық регламентті ұсыну болып табылады [10-13].

Халықаралық тәжірибе дәрілік заттар өндірісін масштабтаудың үш негізгі кезеңін қарастырады:

1. Зертханалық кезең: бұл кезеңде фармацевтикалық жасап шығару (ICH Q8) нұсқаулығының талаптары бойынша ғылыми зерттеулер жүргізіледі. Клиникаға дейінгі және микробиологиялық зерттеулерге үлгілер дайындалады. Зертханалық сериялардың ауқымы өнеркәсіптік көлемнің 1/1000-нан 1/100-ге дейін бөлігін қамтиды.

2. Тәжірибелік өндірістік кезең: бұл кезеңде дәрілік заттың өндірісі өнеркәсіптік өндіріске ұқсас процедураларды қолдану арқылы жүзеге асырылады. Тәжірибелік өндірістік сериялардың ауқымы өнеркәсіптік көлемнің 1/10-ін құрайды.

3. Өнеркәсіптік кезең: бұл кезеңде процесс соңғы өнеркәсіптік деңгейге дейін масштабталады [14].

Йод негіздегі потенциаторлар микроорганизмдердің кең спектріне қарсы белсенділігінің арқасында перспективалы бағыт болып табылады. Бұл мақала микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияның синтезін тәжірибелік өндіріс жағдайында масштабтауға арналған.

Зерттеу мақсаты. Микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияның өндірісін масштабтау.

Материалдар мен әдістер

Зерттеу объектісі – микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанция.

Технологияны масштабтау «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ зертханасынан тәжірибелік өндіріс бөлімінің сұйық дәрілік қалыптарды өндіру алаңына өткізілді. Тәжірибелік өндірістік алаңына серияларды алу хаттамасы, белсенді және қосалқы ингредиенттердің бекітілген сандық құрамы, аралық және дайын өнімдерге спецификациялар, жабдықтарды тазалау бойынша ұсыныстар және лабораториялық регламент берілді.

Масштабтау барысында зертханалық синтез кезінде қолданылып, бекітілген келесідей ингредиенттер пайдаланылды: картоп крахмалы, поливинил спирті, магний хлориді гексгидрат, натрий хлориді, кальций хлориді гексгидраты, литий хлориді, кристалды йод, калий йодиді, тазартылған су.

Зертханалық жағдайда дәрілік затты алу кезінде қолданылған құрал-жабдықтар тәжірибелік өндіріс үшін өндірістік жабдықтарды жоспарлауға және таңдауға мүмкіндік берді. Тәжірибелік өндіріс алаңында GMP талаптарына сәйкес дәрілік заттың сериялары алынды. Микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияның 3 сериясы тәжірибелік өндіріс алаңында өндірілді. Әр сериядан зерттеу үшін үлгілер алынды. рН, йод пен калий йодының сандық анықтамасы Қазақстанның Мемлекеттік фармакопөясына сәйкес анықталды.

Пайдаланылған өндірістік жабдықтар:

ОП-СОВ-02 – Суды тазарту жүйесі SCSJ-II-120L (өндіруші: Қытай);

ОП-В-01 – Зертханалық таразы ARC 120 (өндіруші: Adventurer Ohaus Mettler-Toledo Changzhou Scale Ltd, Китай);

R1 – екі қабырғалы шыны реактор, төменгі жабу клапаны бар, алдын ала жұмыстар үшін арналған, көлемі 4 л, IKA-Werke араластырғышымен жабдықталған (өндіруші: QVF, Германия);

R2 – Алдын ала өңдеуге арналған шыны реактор, төменгі өшіру клапаны бар, сыйымдылығы 15 л, Yellow Line араластырғышымен жабдықталған (өндіруші: SKLOCHEM, Чехия);

R3-R5 – Төменгі жабу клапаны бар бір қабырғалы шыны реактор, алдын ала жұмыстарға арналған, көлемі 5 л, Yellow Line араластырғышымен жабдықталған (өндіруші: SKLOCHEM, Чехия);

P1 – Екі қабырғалы шыны реактор-дубликатор, төменгі өшіру клапаны бар, көлемі 50 л, REAL араластырғышымен жабдықталған (өндіруші: SKLOCHEM, Чехия);

P2 – Төменгі жабу клапаны бар бір қабырғалы шыны сақтау реакторы, көлемі 200 л; еуромоторлы араластырғышымен жабдықталған (өндіруші: SKLOCHEM, Чехия);

ОП-Т-02 – Huber ministat cc1 термостаты (өндіруші: HUBER, Германия);

ОП-Т-01 – Huber Unistat 405 жылыту/салқындату термостаты (өндіруші: HUBER, Германия);

PR5-PR11 – перистальтикалық сорғы Watson Marlow WM 323 U/D (өндіруші: Германия), Атиптік микротолқынды пеш (өндіруші: SHARP, Япония; қосымша комплектілеу ТРА-ДИМЕКС, Чехия);

Шыны тоңазытқыш (өндіруші: SKLOCHEM, Чехия);

ОП-МДР-01 – Электр мөлшерлегіш құрылғысы (өндіруші: STRÖBEL, Германия);

ОП-РН-01 – РВ 11 электронды дисплейі бар рН-метр (өндіруші: Sartorius, Германия);

Нәтижелер

Зертханалық жағдайда өндірілген препарат көлемінен тәжірибелік өндіріс алаңында өндірілетін препарат көлемі артуына байланысты көлемі 2 л, 4 л, 5 л, 15 л, 50 л және 200 л



Сурет 3. Микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанция өндірісінің технологиялық сызбасы (технологиялық процесс)
 Ескерту: Технологиялық процесс GMP, PIC/S және ЕМА талаптарына сәйкес әзірленді.
 Дереккөз: авторлармен құрастырылған

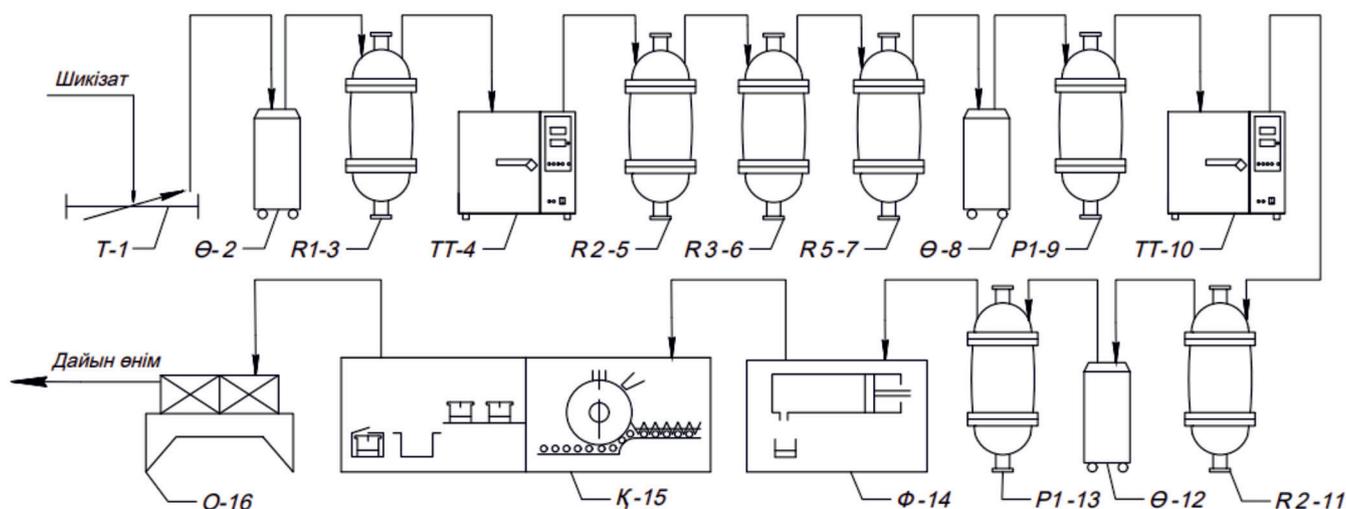
болатын бір қабырғалы және екі қабырғалы шыны реакторлар қолданылды. Аталған реакторлар тефлон мен шыны араластырғыштармен жабдықталған, айналу жылдамдығы 50-ден 300 айн/мин аралығында, бұл компоненттердің біртегі еруі мен тиімді араласуын қамтамасыз етті. Масштабтау 3 суретте көрсетілген технологиялық схемаға сәйкес «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ тәжірибелік өндіріс алаңында жүзеге асырылды.

Микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесі бірнеше негізгі кезеңдерден тұрады: алдымен тұз қышқылы,

натрий гидроксиді, поливинил спирті, крахмал суспензиясы және калий трийодидінің ерітінділерін алдын ала дайындау, декстрин алу, натрий гидроксидімен бейтараптандыруды және компоненттерді реакторларда араластыру, бейтараптандыру, дайын өнімді буып-түю алдында сүзу жүргізіледі.

3 суретте микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны алудың технологиялық сызбасы келтірілген.

4 – суретте микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанция өндірісінің аппаратуралық сызбасы келтірілген [15].



Сурет 4. Дәрілік зат өндірісінің аппаратуралық сызбасы

Ескерту: Аппаратуралық шешімдер ДДСҰ (WHO), EudraLex (Volume 4), PIC/S (PE 009) және ЕМА нұсқаулықтарының талаптарына сәйкес әзірленді.

Дереккөз: авторлармен құрастырылған

Кесте 1. Технологиялық жабдықтың экспликациясы

№ позициялар	Белгіленуі	Атауы	Саны
1	T-1	Таразы	1
2	Θ-2	Өлшегіш	1
3	R1-3	Реактор R1	1
4	TT-4	Термостат	1
5	R2-5	Реактор R2	1
6	R3-6	Реактор R3	1
7	R5-7	Реактор R5	1
8	Θ-8	Өлшегіш	1
9	P1-9	Реактор P1	1
10	TT-10	Термостат	1
11	R2-11	Реактор R2	1

12	Ө-12	Өлшегіш	1
13	P1-13	Реактор P1	1
14	Ф-14	Фильтр	1
15	Қ-15	Құю модулі	1
16	О-16	Орамдаушы үстел	1

* Кестедегі жабдықтың орны аппаратуралық сызбадағы жабдықтың нөміріне сәйкес келеді (4 суретті қараңыз)

Дереккөз: авторлармен құрастырылған

Кесте 2. Зерттеу объектісін өндіру кезінде зертханалық және тәжірибелік өндірістік жағдайларда пайдаланылатын құрал-жабдықтардың салыстырмалы сипаттамасы

Технологиялық процестің кезеңі	Зертханалық серия	Тәжірибелік өндірістік серия
Шикізатты дайындау, өнімді дайындау және алу	Қолданылатын зертханалық өлшеу құралдары: – таразы электрондық аналитикалық ARC 2140 OHAUS; – Sartorius электронды дисплейі бар рН-метр PB 11	Қолданылатын тәжірибелік өндірістік өлшеу құралдары: – таразы электрондық техникалық ARC 210 OHAUS; – Sartorius электронды дисплейі бар рН-метр PB 11
	1 л шыны колба; Магниттік араластырғыш	Көлемі 2 л, 4 л, 5 л, 15 л, 50 л, 200 л бір қабырғалы және екі қабырғалы шыны реакторлар жүйесі тефлон және шыны араластырғыштармен жабдықталған, 50 - 300 айн/мин
	–	Watson Marlow WM 323 U/D перистальтикалық сорғы
	–	Кассеталы сүзгісі, 10 мкм
	Сыйымдылығы 5 мл ден 1 л ге дейінгі өлшеуіш цилиндрлер	Сыйымдылығы 25 мл ден 2 л ге дейінгі өлшеуіш цилиндрлер
	Ultra Clear TWF су тазарту жүйесі	SCSJ-II-120L суды тазарту жүйесі
	Электр плиткалары	Huber ministat CC1 жылыту / салқындату термостаты; Huber unistat 405 жылыту / салқындату термостаты; Салсалқындатуға арналған құрылғы (су арқылы салқындатылады)
Буып-түю	Өлшеуіш цилиндрлер.	Сұйық дәрілік препараттарды дозалап құюға арналған модуль EDM3295
Қаптау	Сыйымдылығы 1 литр кара шыны ыдыстар.	Полиэтилен материалынан жасалған тығыны және бұрандасы бар көлемі 50 мл қоңыр түсті шыныдан жасалған флакон

Дереккөз: авторлармен құрастырылған

2-кестеде көрсетілген мәліметтер негізінде, тәжірибелік өндірістік жағдайында микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесін масштабтау барысында, әртүрлі көлемдегі реакторларды қолдану арқылы дайын өнімнің сериясының көлемі артуы, реакторлар жүйесіндегі қолданылатын араластырғыштардың айналу жылдамдығы мен жоғары қуатының әсерінен негізгі әсер етуші заттардың толық еру уақыты екі есе қысқаруы, жылыту және салқындату термостатының көмегімен гидролиз процесінде температураны бақылауының дәлдігі, жартылай автоматты сұйық дәрілік препараттарды дозалап құюға арналған модуль EDM3295 көмегімен дозалау дәлдігі және жылдамдығына (800 флакон/сағат) байланысты бір жұмыс ауысымында 420 флакон дайын өнім алу мүмкіншілігіне қол жеткіздік. Яғни, тәжірибелік өндірістік процестерді автоматтандыру өнімділіктің жоғарылауына, сапаны бақылаудың жоғары дәрежесін қамтамасыз етуге және соңғы өнімнің қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз етуге алып келді.

Өндіріс процесінің сыни параметрлері

Технологиялық процестің сыни параметрлері (CPP – critical process parameter) – дайын өнімнің сапасын қамтамасыз ету мақсатында қатаң бақылауға алынуы қажет технологиялық көрсеткіштер [16]. Осыған байланысты, микробқа қарсы потенциатор ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияларды өндірудің

барлық кезеңдерінде сыни параметрлерді жүйелі түрде бақылау олардың сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз етудің ажырамас бөлігі болып табылады.

Йод негізіндегі препараттарды өндіру барысында температура, араластыру жылдамдығы, реакция уақыты және қолданылатын материалдардың сипаттамасы сияқты сыни параметрлерге ерекше назар аударылады. Бұл параметрлердің өзгерісі субстанцияның физикалық-химиялық тұрақтылығына, биологиялық белсенділігіне және микробқа қарсы қасиеттеріне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Сондықтан өндіріс процесін стандарттау мен бақылау жүйесін енгізу өнім сапасының тұрақтылығын сақтауда және оның сапасында маңызды рөл атқарады.

Зерттеу барысында шикізатты дайындау кезеңінен бастап дайын өнімді алу үдерісіне дейінгі аралықта негізгі технологиялық процестер үшін сыни параметрлер анықталды. Анықталған параметрлер қатарына температуралық режимдер, гидролиз уақыты, қаптау-орамдау материалдарының сипаттамалары, сондай-ақ жартылай өнімдер мен дайын өнімнің спецификация талаптарына сәйкестігі секілді көрсеткіштер жатады.

Зерттеу нәтижелері технологиялық үдерістерді оңтайландыру мақсатында маңызды рөл атқаратын осы параметрлердің әрқайсысының әсерін сандық және сапалық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік берді. Алынған деректер 3-кестеде ұсынылған.

Кесте 3. Дайын өнімнің физика-химиялық талдау нәтижелері

№	Көрсеткіштің атауы	НҚ бойынша жарамдылық критерийлері	Алынған нәтижелер		
			1 серия	2 серия	3 серия
1	Сипаттамасы	Қою көк, тұтқыр мөлдір емес ерітінді	сәйкес	сәйкес	сәйкес
2	pH	3,5 до 5,5	4,26	4,27	4,24
3	Сандық анықтау: йод мг/мл	7,79 – 8,61	8,38	8,33	8,39
4	Сандық анықтау: калий йодид мг/мл	11,49 – 12,71	11,73	11,81	11,83
5	Тығыздығы	1,050-1,100	1,062	1,063	1,063
6	Төлтыру көлемі	50,0 кем емес	сәйкес	сәйкес	сәйкес

7	Микробиологиялық тазалығы	Аэробты бактериялардың жалпы саны 10^3 КОЕ/мл артық емес	10-нан кем	10-нан кем	10-нан кем
		Саңырауқұлақтардың жалпы саны 10^2 КОЕ/ мл-ден артық емес	10-нан кем	10-нан кем	10-нан кем
		1,0 мл-де <i>Escherichia coli</i> болмауы керек	-	-	-

Дереккөз: авторлармен құрастырылған

3-кесте дайын өнімнің физика-химиялық талдау нәтижелері көрсеткендей, өнімнің сапасына қойылатын барлық негізгі критерийлер бойынша нәтижелер спецификация талаптарына сәйкес келеді.

Сипаттамасы: Барлық үш серия үшін дайын өнімнің сыртқы көрінісі нормативтік талаптарға толық сәйкес. Ерітінді қою көк түсті, тұтқыр және мөлдір емес сипаттамаларын сақтаған.

рН көрсеткіші: Нормативтік құжатта рН 3,5 пен 5,5 аралығында болуы қажет деп белгіленген. Барлық сериялардың рН мәндері бұл диапазон ішінде, сәйкесінше 4,26, 4,27 және 4,24 мәндеріне ие. Бұл өнімнің қышқылдық деңгейінің тұрақтылығын растайды.

Сандық анықтау (йод): Йод мөлшері әр серияда 8,38 мг/мл, 8,33 мг/мл және 8,39 мг/мл, бұл талап етілген 7,79-8,61 мг/мл диапазонында.

Сандық анықтау (калий йодид): Калий йодидінің мөлшері де нормативке сәйкес, 11,73 мг/мл, 11,81 мг/мл және 11,83 мг/мл.

Тығыздық: Норматив бойынша тығыздық 1,050-1,100 аралығында болуы керек. Барлық үш серияның тығыздық көрсеткіші бір-біріне жақын және талаптарға сәйкес (1,062; 1,063).

Қаптамаға төлтыру көлемі: Өнімнің әрбір құтысында көлем 50 мл-ден кем болмауы тиіс. Барлық серия бұл талапты орындап, сәйкес нәтижелер көрсеткен.

Микробиологиялық тазалығы:

Аэробты бактериялардың жалпы саны 10^3 КОЕ/мл аспауы керек. Барлық серияларда бұл көрсеткіш 10-нан кем, яғни нормативтік талаптан әлдеқайда төмен.

Саңырауқұлақтардың жалпы саны 10^2 КОЕ/мл аспауы тиіс. Барлық серияларда бұл көрсеткіш те 10-нан кем.

1,0 мл дайын өнімде *Escherichia coli* бактериясының болмауы міндетті. Барлық үш серияда бұл талап толық орындалған (*E. coli* анықталмаған).

Физика-химиялық және микробиологиялық талдау нәтижелері көрсеткендей, дайын өнімнің барлық параметрлері нормативтік құжаттамада белгіленген критерийлерге сәйкес келеді. Бұл оның жоғары сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз етеді. Аталған көрсеткіштердің тұрақтылығы технологиялық процестердің тиімділігін және бақылаудың жүйелі түрде іске асырылуын дәлелдейді.

Алынған өнімнің тұрақтылығын зерттеу

Тұрақтылық – дәрілік заттың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік құжатта белгіленген шекте тиісті сақтау жағдайлары кезінде сақтау мерзімі (қайта бақылау кезеңі) ішінде дәрілік заттың қасиеттерін сақтау қабілеті [17].

Қоршаған ортаның әртүрлі факторларының әсерінен уақыт өте келе дәрілік заттың сапасының өзгеруі туралы деректерді алу және дәрілік заттарды сақтау шарттары бойынша ұсынымдарды әзірлеу мақсатында тұрақтылықты зерттеу жұмыстары жүргізілді. Зерттеу шарттары ретінде температура 25 ± 2 °С және ылғалдылық 60 ± 5 % белгіленді.

Бір жыл сақтау кезеңінде микробқа қарсы потенциал ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияның негізгі физика-химиялық сипаттамалары анықталды. Бұл сипаттамаларға молекулалық йод, калий йодиді түріндегі йодтың сандық құрамын, йодтың жалпы мөлшерін және рН сутегі көрсеткішін анықтау кіреді. Алынған нәтижелер 4-кестеде көрсетілген.

Кесте 4. Дайын өнімнің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау мерзімі, ай	1 серия			2 серия			3 серия		
	Сандық анықтау йод мг/мл	Сандық анықтау калий йодиді мг/мл	pH	Сандық анықтау йод мг/мл	Сандық анықтау калий йодиді мг/мл	pH	Сандық анықтау йод мг/мл	Сандық анықтау калий йодиді мг/мл	pH
3	8,25	12,08	4,05	8,24	11,98	4,01	8,24	12,01	4,04
6	8,24	12,03	3,98	8,23	12,04	4,01	8,23	12,04	3,99
12	8,10	12,14	3,79	8,14	12,12	3,78	8,17	12,14	3,79

Дереккөз: авторлармен құрастырылған

4 – кесте бойынша бір жылдық тұрақтылығын зерттеу жұмыстарын жүргізе отырып келесідей нәтижелер алынды:

Йодтың сандық анықтамасы (мг/мл): Барлық үш серия бойынша йодтың мөлшері сақтау мерзімінде айтарлықтай өзгеріссіз қалғанын көруге болады. Йодтың сандық анықтамасының минималды көрсеткіші 7,79 мг/мл екені ескеріліп, сақтау мерзімі кезінде бұл көрсеткіштің төмендемегені байқалады. Үш ай сақтау кезеңінде йод мөлшері 8,25 мг/мл (1 серия), 8,24 мг/мл (2 серия) және 8,24 мг/мл (3 серия) болды. 12 айлық сақталудан кейін йод мөлшері 8,10 мг/мл (1 серия), 8,14 мг/мл (2 серия) және 8,17 мг/мл (3 серия) болып өзгерді. Бұл өзгерістер өте аз, бұл өнімнің тұрақтылығын және ұзақ мерзімде сапасын сақтайтынын көрсетеді. Осылайша, йодтың минималды көрсеткіші 7,79 мг/мл деңгейінен төмен түспеді, бұл өнімнің сапасының сақталуын растайды.

Калий йодидінің сандық анықтамасы (мг/мл): Калий йодидінің мөлшері де сақталу барысында тұрақты болды. Алғашқы үш айда калий йодиді мөлшері 12,08 мг/мл (1 серия), 11,98 мг/мл (2 серия) және 12,01 мг/мл (3 серия) болды. Бұл көрсеткіш 12 айлық сақтаудан кейін 12,14 мг/мл (1 серия), 12,12 мг/мл (2 серия) және 12,14 мг/мл (3 серия) болып өзгерді, бұл да өнімнің тұрақтылығының көрсеткіші.

pH (сутегі көрсеткіші): pH мәні де уақыт бойынша өте аз өзгерді. Үш ай сақтау кезеңінде pH мәні 4,05 (1 серия), 4,01 (2 серия) және 4,04 (3 серия) болды. Ал 12 ай сақталғанда pH көрсеткіші 3,79 (1 серия), 3,78 (2 серия) және 3,79 (3 серия) болды. Бұл өзгеріс pH мәнінің тұрақты екенін көрсетеді, яғни ерітіндінің қышқылдық деңгейі сақталды. Сонымен қатар, pH-тың минималды көрсеткіші 3,5 болғанын

ескерсек, ерітіндінің қышқылдық деңгейі сақталды, бұл өнімнің тұрақтылығының дәлелі болып табылады.

Барлық сериялар бойынша бір жылдық зерттеу нәтижелері көрсеткендей, сақталу кезеңінде өнімнің физика-химиялық көрсеткіштері, яғни йодтың мөлшері, калий йодиді және pH деңгейі айтарлықтай өзгермеген. Йодтың сандық анықтамасының минималды көрсеткіші 7,79 мг/мл деңгейіне дейін төмендемеуі өнімнің жоғары тұрақтылығын және ұзақ уақыт бойы өзінің сапасын сақтайтынын растайды.

Талқылау

Зерттеу нәтижелері микробқа қарсы потенциал ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны зертханалық деңгейден тәжірибелік өндіріс жағдайында сәтті масштабтауға мүмкіндік бар екенін көрсетті. Алынған үш серия өнімнің физика-химиялық және микробиологиялық көрсеткіштері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясына сәйкес келді, бұл технологиялық процестің дұрыстығы мен тұрақтылығын айқындайды.

Сандық талдау нәтижелері бойынша йодтың мөлшері 8,33-8,39 мг/мл, ал калий йодиді – 11,73-11,83 мг/мл аралығында анықталды. Бұл көрсеткіштер нормативтік диапозонда (йод үшін 7,79-8,61 мг/мл және калий йодиді үшін 11,49-12,71 мг/мл) екендігін және өндіріс барысында негізгі әсер етуші заттардың біркелкі таралғанын білдіреді. pH көрсеткіші барлық серия үшін 4,24-4,27 аралығында болды, бұл өнімнің химиялық тұрақтылығы мен микробқа қарсы белсенділігінің сақталуына оң әсер етеді.

Тығыздықтың тұрақты болуы (1,062-

1,063) және флакондарға құю көлемінің сәйкестігі өндірістің қайталану қабілетін және дозалау дәлдігін дәлелдейді. Сонымен қатар, микробиологиялық тазалық көрсеткіштері де жоғары талаптарға сай болды – аэробты бактериялар мен зең саңырауқұлақтарының мөлшері 10-нан кем, ал *Escherichia coli* анықталмады. Бұл дайын өнімнің қауіпсіздігін және санитарлық-гигиеналық стандарттарға толық сай келетінін көрсетеді.

Өндіріс үдерісін масштабтау барысында қолданылған әртүрлі көлемдегі реакторлар мен жартылай автоматты жабдықтар (мысалы, EDM3295 құю модулі) арқылы өнім көлемінің ұлғаюына және дозалау дәлдігінің артуына қол жеткізілді. Бұл жабдықтарды қолдану дайын өнімді бір ауысымда 420 флаконға дейін тиімді түрде дайындауға мүмкіндік берді.

Бір жылдық тұрақтылық зерттеулері өнімнің сақтау кезінде негізгі көрсеткіштерінің айтарлықтай өзгермейтінін көрсетті. Йод пен калий йодидінің мөлшері және рН шамалары 12 ай бойына нормативтік шектерде қалды. Бұл деректер алынған субстанцияның ұзақ мерзімді сақтауда өзінің тиімділігін жоғалтпайтынын дәлелдейді және оның өнеркәсіптік өндіріс жағдайында кеңінен қолданылуына мүмкіндік береді [17].

Технологиялық процестегі сыни параметрлер – температура, араластыру жылдамдығы, реакция уақыты, сүзу және буып-түю шарттары – субстанцияның сапасына тікелей әсер ететін факторлар болып табылады. Осы параметрлерді тәжірибелік өндіріс деңгейінде нақты бақылау және оңтайландыру арқылы сапа көрсеткіштерінің тұрақтылығы қамтамасыз етілді. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, араластырғыштардың айналу жылдамдығы мен термостаттардың температуралық дәлдігі технологиялық тиімділікті едәуір арттырған [9-11].

Жалпы алғанда, зерттеудің нәтижелері көрсеткендей, микробқа қарсы белсенділігі бар йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесін масштабтау сәтті жүзеге асырылған. Алынған мәліметтер бұл субстанцияны өнеркәсіптік өндіріске енгізуге ғылыми-техникалық негіз қалыптастырады және оның жоғары сапасын, тұрақтылығын, қауіпсіздігін қамтамасыз етеді. Бұдан бөлек, бұл

жұмыс Қазақстанда импортты алмастыратын отандық дәрілік заттарды әзірлеу және өндіру саласындағы маңызды қадам болып табылады.

Қорытынды

Жаңа микробқа қарсы потенциал ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны алу технологиясын зертханалық жағдайдан тәжірибелік өндірістік алаңында масштабтау жұмыстары жүргізілді, критикалық параметрлері анықталды, тәжірибелік өндіріс аумағында субстанцияны алу технологиясының шарттары оңтайландырылды, дайын өнімнің тұрақтылығы зерттелді. Микробқа қарсы потенциал ретінде қолданылатын йод негізіндегі фармацевтикалық субстанцияны өндірудің ауқымды процестерін енгізу осы препараттарға өсіп келе жатқан сұранысты қанағаттандыруға мүмкіндік береді.

Әдебиеттер тізімі

1. Ding D., Wang B., Zhang X., Zhang J., Zhang H., Liu X., Gao Z., Yu Z. The spread of antibiotic resistance to humans and potential protection strategies // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2023. – Vol. 254. – Article No. 114734. – DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114734.
2. Абдулкадырова А.Т., Юсуппаева П.П., Аджиева Ф.С. Антибиотикорезистентность: исследование механизмов антибиотикорезистентности и поиск новых подходов к лечению // *Научный форум : сб. ст. IV Междунар. науч.-практ. конф., Пенза, 25 авг. 2023 г. – Пенза : Наука и просвещение (ИП Гуляев Г. Ю.), 2023. – С. 134-136.*
3. Chawla M., Verma J., Gupta R., Das B. Antibiotic potentiators against multidrug-resistant bacteria: discovery, development, and clinical relevance // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – Vol. 13. – Article No. 887251. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.887251.
4. Paul D., Chawla M., Ahrodia T., Narendrakumar L., Das B. Antibiotic potentiation as a promising strategy to combat macrolide resistance in bacterial pathogens // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12(12). – Article No. 1715. – DOI: 10.3390/antibiotics12121715.
5. Невежина А. В., Фадеева Т. В. Антимикробный потенциал йодсодержащих веществ и материалов // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2023. – Т. 8. – № 5. – С. 36-49. – DOI: 10.29413/

ABS.2023-8.5.4.

6. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті. «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» [Электрондық ресурс]. – URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep (қаралған күні: 10.12.2024).

7. Алмакаева Л. Г., Науменок Л. Г., Бегунова Н. В., Доля В. Г., Алмакаев М. С. Масштабирование процесса производства раствора для инъекций на основе мелоксикама // Вестник фармации. – 2017. – № 3 (77). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/masshtabirovanie-protssessa-proizvodstva-rastvora-dlya-inektsiy-na-osnove-meloksikama> (қаралған күні: 15.07.2024).

8. Стадниченко А. В., Краснопольский Ю. М., Ярных Т. Г. Особенности трансфера технологии и масштабирования при промышленном освоении производства липосомальных цитостатиков // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2018. – № 2 (54). – С. 23-28. – DOI: 10.24959/uekj.18.11.

9. Евразийская экономическая комиссия. Руководство по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 8 июня 2021 г. № 11 [Электронный ресурс]. – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H21RK000011> (қаралған күні: 10.12.2024).

10. Waghmare Y. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry – a review // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2017. – Vol. 6(9). – P. 310-329. – DOI: 10.20959/wjpr20179-9271.

11. Sivadasan S., Karnan N., Rajkumar B., Subramanian M., Chelladurai S., Arulkumaran G. An overview on technology transfer of pharmaceutical industry // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2020. – Vol. 11(2). – P. 573-579. – DOI: 10.13040/IJP-SR.0975-8232.11(2).573-79.

12. Адаменко Г. В. Трансфер технологий и масштабирование процесса производства спиртосодержащих лекарственных средств для профилактической антисептики // Вестник фармации. – 2020. – № 1 (87). – С. 87-99.

13. Бачурина А. В., Шигарова Л. В. Перенос технологии лекарственных препаратов. Факторы

обеспечения качества в процессе жизненного цикла // Инновации в здоровье нации: сб. материалов V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 08–09 нояб. 2017 г. – СПб.: ГБОУ ВПО СПбГХФА Минздрава России, 2017. – С. 107-109.

14. Bandarapalle K., Kumarachari R. K., Sri K. T., Neeraja B., Likhitha C., Chaitanya K., Bhargavi C. Y. A comprehensive review on pilot plant scale up and platform technology // Future Journal of Pharmaceuticals and Health Sciences. – 2024. – Vol. 4(1). – P. 14-25. – DOI: 10.26452/fjphs.v4i1.549.

15. Басевич А. В., Смирнова Е. М., Соловьев К. А. Условные обозначения оборудования при разработке аппаратурных схем производства готовых лекарственных средств [Электронный ресурс]. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015.

16. Евразийская экономическая комиссия. О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных средств для медицинского применения: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 19 от 26 сент. 2017 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H17RK000019> (қаралған күні: 12.12.2024).

17. Министерство здравоохранения. Об утверждении Правил проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств: приказ № ҚР ДСМ-165/2020 от 28 окт. 2020 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021545> (қаралған күні: 15.12.2024).

References

1. Ding, D., Wang, B., Zhang, X., Zhang, J., Zhang, H., Liu, X., Gao, Z., & Yu, Z. (2023). The spread of antibiotic resistance to humans and potential protection strategies. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 254, 114734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114734>

2. Abdulkadyrova, A. T., Yusuppaeva, P. P., & Adzhieva, F. S. (2023). Antibiotikorezistentnost': Issledovanie mekhanizmov antibiotikorezistentnosti i poisk novykh podkhodov k lecheniyu. In *Scientific Forum: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference*, 134-136. Penza: Science and Education.

3. Chawla, M., Verma, J., Gupta, R., & Das, B.

- (2022). Antibiotic potentiators against multi-drug-resistant bacteria: Discovery, development, and clinical relevance. *Frontiers in Microbiology*, 13, 887251. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.887251>.
4. Paul, D., Chawla, M., Ahrodia, T., Narendrakumar, L., & Das, B. (2023). Antibiotic potentiation as a promising strategy to combat macrolide resistance in bacterial pathogens. *Antibiotics*, 12(12), 1715. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121715>.
5. Nevezhina, A. V., & Fadeeva, T. V. (2023). Antimicrobial potential of iodine-containing substances and materials. *Acta Biomedica Scientifica*, 8(5), 36-49. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.5.4>.
6. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Committee for Medical and Pharmaceutical Control. (n.d.). National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices. Retrieved December 10, 2024, from http://register.ndda.kz/category/search_prep.
7. Almakaeva, L. G., Naumenok, L. G., Begunova, N. V., Dolya, V. G., & Almakaev, M. S. (2017). Scaling up the production process of meloxicam-based injectable solution [Mashtabirovanie protsessa proizvodstva rastvora dlya in'ektsiy na osnove meloksikama]. *Vestnik Farmatsii*, 3(77). Retrieved July 15, 2024, from <https://cyberleninka.ru/article/n/mashtabirovanie-protsessa-proizvodstva-rastvora-dlya-inektsiy-na-osnove-meloksikama>.
8. Stadnichenko, A. V., Krasnopol'skiy, Yu. M., & Yarnykh, T. G. (2018). Features of technology transfer and scaling during industrial development of liposomal cytostatics production. *Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy*, 2(54), 23–28. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.18.11>.
9. Eurasian Economic Commission. (2021). Guidelines on technology transfer and/or analytical methods in pharmaceutical manufacturing. Retrieved December 10, 2024, from <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H21RK000011>.
10. Waghmare, Y. (2017). The important role of technology transfer in pharmaceutical industry: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 6(9), 310–329. DOI: <https://doi.org/10.20959/wjpr20179-9271>.
11. Sivadasan, S., Karnan, N., Rajkumar, B., Subramanian, M., Chelladurai, S., & Arulkumaran, G. (2020). An overview on technology transfer of pharmaceutical industry. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(2), 573-579. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJP-SR.0975-8232.11\(2\).573-79](https://doi.org/10.13040/IJP-SR.0975-8232.11(2).573-79).
12. Adamenko, G. V. (2020). Technology transfer and scaling up of alcohol-containing medicinal products manufacturing for preventive antiseptics. *Vestnik Farmatsii*, 1(87), 87-99.
13. Bachurina, A. V., & Shigarova, L. V. (2017). Technology transfer of medicinal products: Quality assurance factors throughout the product lifecycle. In *Innovations in the Health of the Nation: Proceedings of the V All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*, 107-109. Saint Petersburg.
14. Bandarapalle, K., Kumarachari, R. K., Sri, K. T., Neeraja, B., Likhitha, C., Chaitanya, K., & Bhargavi, C. Y. (2024). A comprehensive review on pilot plant scale up and platform technology. *Future Journal of Pharmaceuticals and Health Sciences*, 4(1), 14-25. DOI: <https://doi.org/10.26452/fjphs.v4i1.549>.
15. Basevich, A. V., Smirnova, E. M., & Soloviev, K. A. (2015). Conventional symbols of equipment in the development of process flow diagrams for finished pharmaceutical products. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy Press.
16. Eurasian Economic Commission. (2017). On the guidelines for validation of pharmaceutical manufacturing processes for medical use. Retrieved December 12, 2024, from <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H17RK000019>.
17. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. (2020). Approval of the rules for stability studies, shelf-life establishment, and re-testing of medicinal products. Retrieved December 15, 2024, from <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021545>.

МАСШТАБИРОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ-ПОТЕНЦИАТОРА НА ОСНОВЕ ЙОДА С АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

А. А. Азембаев, Ж. И. Таганов, Е. М. Сүйін*, С. Е. Момбеков, С. Тұрғанбай, Р. А. Каржаубаева, З. С. Ашимханова, А. Б. Джумагазиева, Ә. Қ. Азаматова

АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Ведение. Рост устойчивости к антибиотикам ставит под угрозу мировые системы здравоохранения и повышает интерес к антимикробным потенциаторам. Соединения на основе йода характеризуются низкой бактериальной устойчивостью и широким спектром действия. Для их применения на производственном уровне важно масштабировать технологию и получать продукт стабильно высокого качества.

Цель исследования. Проведение процесса масштабирования антимикробной фармацевтической субстанции-потенциатора на основе йода в условиях опытно-промышленного производства, оптимизация технологических параметров, оценка показателей качества и стабильности готового продукта.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе опытного производства и лабораторий АО «Научный центр противомикробных препаратов». Было приготовлено вещество, содержащее йод, йодистый калий, крахмал, поливиниловый спирт и нейтральные соли. Были проведены физико-химические анализы (рН, плотность, количественный состав), микробиологическая чистота и испытания на стабильность в течение 12 месяцев. Было подготовлено три производственных серии и обработаны полученные данные.

Результаты. Качество готовой продукции соответствовало всем нормативным требованиям: содержание йода 8,33-8,39 мг/мл, йодида калия – 11,73-11,83 мг/мл, рН – 4,24-4,27, плотность – 1,062-1,063. Показатели микробиологической чистоты полностью соответствуют требованиям. В ходе исследования были проанализированы важные технологические параметры на основных этапах производства (измерение сырья, смешивание, гидролиз, получение готового продукта, контроль качества, упаковка и маркировка).

Выводы. Результаты, полученные при масштабировании антимикробного вещества на основе йода, являются важной научной и технологической основой, которая позволит внедрить это вещество в промышленное производство. Масштабируемая технология позволяет производить высококачественную, устойчивую и безопасную продукцию. В результате масштабирования от лабораторного уровня до опытно-промышленного производства были определены критические параметры производства антимикробного потенциатора на основе йода и оптимизированы технологические условия. Полученные результаты послужат основой для внедрения фармацевтической субстанции в промышленное производство и будут способствовать удовлетворению растущего спроса на нее.

Ключевые слова: йод, антимикробный потенциатор, фармацевтическая субстанция, масштабирование, стабильность, качество, трансфер технологий, опытное производство.

SCALE-UP OF THE MANUFACTURING TECHNOLOGY FOR AN IODINE-BASED PHARMACEUTICAL POTENTIATOR WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY

A. A. Azembayev, Zh. I. Taganov, Y. M. Suiin*, S. E. Mombeov, S. Turganbai,
R. A. Karzhaubayeva, Z. S. Ashimkhanova, A. B. Dzhumagazieva, A. K. Azamatova
JSC «Scientific Center of Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty

*Corresponding author

Annotation

Introduction. The growth of antibiotic resistance poses a threat to the global health system and is increasing interest in antimicrobial potentiators. Iodine-based compounds are characterized by low resistance to bacteria and a broad spectrum of action. For their use at the industrial level, it is important to scale up the technology and obtain a stable quality product.

Research objective. To conduct the process of scaling up an iodine-based antimicrobial pharmaceutical substance in pilot production conditions, optimize technological parameters and evaluate the quality and stability characteristics of the finished product.

Research materials and methods. The study was conducted in the pilot production and laboratories of the JSC «Scientific Center for Anti-Infective Drugs». A substance containing iodine, potassium iodide, starch, polyvinyl alcohol and neutral salts was prepared. Physicochemical analyses (pH, density, quantitative composition), microbiological purity and 12-month stability tests were conducted. Three production batches were prepared and the data were processed.

Results. The quality of the finished product met all regulatory requirements: iodine content 8.33–8.39 mg/ml, potassium iodide – 11.73–11.83 mg/ml, pH – 4.24–4.27, density – 1.062–1.063. Microbiological purity indicators fully comply with the requirements. During the study, important technological parameters were analyzed at the main stages of production (raw material measurement, mixing, hydrolysis, obtaining the finished product, quality control, packaging and labeling).

Conclusion. The results obtained during the scaling-up of an iodine-based antimicrobial substance are an important scientific and technological base that will allow this substance to be introduced into industrial production. The scaled-up technology allows for the production of high-quality, stable and safe products. As a result of scaling up from the laboratory level to the pilot production site, the critical parameters for the production of an iodine-based antimicrobial potentiator were identified and the technological conditions were optimized. The results obtained will serve as the basis for introducing the pharmaceutical substance into industrial production and will contribute to meeting its growing demand.

Keywords: iodine, antimicrobial potentiator, pharmaceutical substance, scaling up, stability, quality, technology transfer, pilot production.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Азембаев Амиркан Аканович – Фармацевтика ғылымдарының докторы, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ директоры, Қазақстан, Алматы; телефон: +77013526847, e-mail: amirakan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0044-9233>

Таганов Жасур Ибрагимович - Техника ғылымдарының магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Тәжірибелік өндіріс меңгерушісі, Қазақстан, Алматы; телефон: +77767253735, e-mail: taganovjasur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>

Сүйін Еңлік Мұратқызы – Техника ғылымдарының магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, инженер-технолог, Қазақстан, Алматы; aisaoff@mail.ru, телефон: +77085533190, <https://orcid.org/0009-0002-0618-4034>

Момбеков Сержан Есимбаевич – PhD., «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ директордың ғылым жөніндегі орынбасары, Қазақстан, Алматы; email: mse_09.09.91@mail.ru, телефон: +7701-856-06-916, <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>

Тұрғанбай Сейтжан - PhD, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, жаңа заттар және материалдар зертханасы меңгерушісі, Қазақстан, Алматы; телефон: +77081644783, e-mail: turghanbay.s@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9621-3534>

Каржаубаева Роза Аскарвна – Техника ғылымдарының кандидаты, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Бақылау-аналитикалық зертхана меңгерушісінің орынбасары, Қазақстан, Алматы; телефон: +77772549919, e-mail: karzhaubayeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5321-3232>

Ашимханова Зауреш Сайдахметовна - «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Бақылау-аналитикалық зертханасының аға ғылыми қызметкері, Қазақстан, Алматы; телефон: +77073094306. e-mail: A_zuresh.72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-393X>

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна – PhD, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Микробиология зертханасының меңгерушісі, Қазақстан, Алматы; телефон: +77753083368, e-mail: r_dawa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>

Азаматова Әнел Қайратқызы – Техника ғылымдарының бакалавры, инженер технолог, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Қазақстан, Алматы; телефон: +77473859268, e-mail: azamatovaanel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1344-2882>

ОБ АВТОРАХ

Азембаев Амиркан Аканович – Доктор фармацевтических наук, директор АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77013526847, e-mail: amirakan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0044-9233>

Таганов Жасур Ибрагимович - Магистр технических наук, Заведующий опытного производства, АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77767253735, e-mail: taganovjasur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>

Сүйін Еңлік Мұратқызы – Магистр технических наук, инженер технолог, АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77085533190, e-mail: aisaoff@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0618-4034>

Момбеков Сержан Есимбаевич – PhD., заместителя директора по науке АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; email: mse_09.09.91@mail.ru, телефон: +7701-856-06-916, <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>

Тұрғанбай Сейтжан – PhD, Заведующий лабораторией новых веществ и материалов АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77081644783, e-mail: turghanbay.s@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9621-3534>

Каржаубаева Роза Аскарвна – Кандидат технических наук, Заместитель заведующего контрольно-аналитической лаборатории, АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77772549919, e-mail: karzhaubayeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5321-3232>

Ашимханова Зауреш Сайдахметовна – Старший научный сотрудник контрольно-аналитической лаборатории, АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77073094306, e-mail: A_zuresh.72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-393X>

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна – PhD, Заведующий лабораторией микробиологии, АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77753083368, e-mail: r_dawa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>

Азаматова Әнел Қайратқызы – Бакалавр технических наук, инженер технолог, АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы; телефон: +77473859268, e-mail: azamatovaanel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1344-2882>

ABOUT AUTHORS

Azimbayev Amirkan Akanovich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Director of «Scientific Center for Anti-Infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; Email: amirakan@mail.ru, phone: +77013526847, <https://orcid.org/0000-0002-0044-9233>

orcid.org/0000-0002-0044-9233

Taganov Zhassur Ibragimovich – Master of Technical Sciences, Head of Experimental production JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; phone: +77767253735, e-mail: taganovjasur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>

Suiin Yenglik Muratkyzy – Master of Technical Sciences, engineer-technologist, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; aisaoff@mail.ru, phone: +77085533190, <https://orcid.org/0009-0002-0618-4034>

Mombekov Serzhan Esimbaevich – PhD Deputy Director of Science JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; email: mse_09.09.91@mail.ru, phone: +7701-856-06-91, <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>

Seitzhan Turganbay – PhD, Head of Laboratory of New Substances and Materials JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; phone: +77081644783, e-mail: turganbay.s@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9621-3534>

Karzhaubayeva Roza Askarovna - Candidate of Technical Sciences, Deputy Head of the Contral Analytical laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; phone: +77772549919. E-mail: karzhaubayeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5321-3232>

Ashimkhanova Zauresh Saidakhmetovna - Senior Researcher of the Contral Analytical laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; phone: +77073094306. e-mail: A_zauresh.72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-393X>

Jumagazyeva Ardak Bissenbayevna - PhD, Head of microbiology laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; phone: +77753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>

Azamatova Anel Kairatkyzy – Bachelor of Technical Sciences, engineer-technologist, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty; phone: +77473859268, e-mail: azamatovaanel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1344-2882>

Авторлардың үлесі:

Азембаев А.А. зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу; Таганов Ж.И. әдіснамалық сүйемелдеу; Сүйін Е.М. деректерді жинау және талдау, қолжазбаны дайындау; Момбеков С.Е. статистикалық талдау; Тұрғанбай С. деректерді жинау; Каржаубаева Р.А. нәтижелерді өңдеу және интерпретациялау; Ашимханова З.С. деректерді талдауға қатысу; Джумагазиева А.Б. қолжазбаны редакциялау; Азаматова Ә.Қ. ғылыми кеңес беру.

Мүдделер қақтығысы. Авторлар осы мақалада жариялауды қажет ететін ықтимал мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру. Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитеті тарапынан қаржыландырылды (грант № BR24992760).

Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады және жұмыстың барлық аспектілері үшін жауап беруге келіседі.

Мақала түсті: 22.05.2025 ж.

Жариялауға қабылданды: 10.10.2025 ж.