

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

Сабырбекова А.А.

Қатты дәрілік түрлердегі көмекші заттардың биотиімділікке әсерін зерттеу

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

6B07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

«Қорғауға жіберілді»
Фармация мектебінің деканы
_____Лосева И.В.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Қатты дәрілік түрлердегі көмекші заттардың биотиімділікке әсерін зерттеу»

6B07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

**Орындаған
А.А.
Ғылыми жетекші**

**Сабырбекова
Медешова А.Т.**

қауымдастрылған профессор

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ	3
НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
ҚЫСҚАРТУЛАР	5
КІРІСПЕ	6
1. ТАБЛЕТКА ӨНДІРІСІНДЕГІ КӨМЕКШІ ЗАТТАРДЫҢ РӨЛІ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ	7
1.1 Таблеткалар және олардың заманауи классификациясы	7
1.2 Фармацевтикалық ғылым жүйесі ретінде көмекші заттардың рөлі	10
1.3.Қазіргі таңдағы қатты дәрілік түрдің биотиімділігіне көмекші заттардың әсері	15
1.4.Әлем бойынша кең тараған артериялық гипертензияда, жүректің ишемиялық ауруында қолданылатын эналаприл препараты	17
2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	22
2.1 Зерттеу материалдары	22
2.2 Зерттеу әдістері	24
3. ЭНАЛАПРИЛ ПРЕПАРАТТАРЫНА САЛЫСТЫРМАЛЫ ФАРМАКО – ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР ЖҮРГІЗУ	26
3.1 Өндіріс көзі әр түрлі, әр түрлі елде өндірілген Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) құрамын талдау	26
3.2 Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының жаншу тұрақтылығын анықтау	31
3.3 Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының үгілуін анықтау	34
3.4 Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының ыдырағыштығын анықтау	36
4. ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ БИОТИІМДІЛІГІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН МАҢЫЗДЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ФАКТОР	37
4.1 Таблеткалардың құрамындағы көмекші заттардың табиғаты мен мөлшерінің фармацевтикалық факторға әсер етуіне талдау жүргізу	37
4.2 Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының ыдырағыштығы пен беріктігі арасындағы тәуелділік	41
ҚОРЫТЫНДЫ	44
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	45
ҚОСЫМШАЛАР	49

Нормативтік сілтемелер

Осы дипломдық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылды:

- Қазақстан Республикасының білім беру жүйесі жоғарғы оқу орындарындағы дипломдық жұмысты орындаудың ережелері - ГОСО РК 5.03.016 -2009, 2009.

- ГОСТ 25336-82 Зертханалық шыны ыдыстар мен құрылғылар. Түрлері, негізгі көрсеткіштері және өлшемдері;

- ГОСТ 8.417-81 Өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық өлшем бірліктері;

- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008.- Т. 1. - 592 с.;

- ОСТ 91500.05.001-00 Дәрілік заттардың сапа стандарты. Стандарты качества лекарственных средств. Негізгі ережелер;

- СанПиН 2.3.2.1078-01 Азық-түлік өнімдерінің қауіпсіздігі мен тағамдық құндылықтарына қойылатын гигиеналық талаптар;

- ГОСТ 8050-85 Газ тәрізді және сұйық көміртегі диоксиді. Техникалық шарттар.

Қысқартулар

АІЖ – асқазан ішек жолы

ДЗ – дәрілі зат

ЖМҚ – жоғары молекулалы қосылыс

АӨФТ – ангиотензин өзгертуші фермент тежегіш

СЖЖ – созылмалы жүрек жеткіліксіздігі

АГ – артериялық гипертензия

АҚ – артериялық қысым

АТ I – ангиотензиноген-ангиотензин I

АТ II – ангиотензин II

АӨФ – ангиотензин өзгертуші фермент

ББЗ – биологиялық белсенді

ДТ – дәрілік түр

Кіріспе

Тақырыптың өзектілігі:

Қазіргі таңда көмекші заттар барлық дерлік таблеткалардың маңызды әрі жиі қолданылатын компоненттері болып отыр. Көмекші заттар тек геометриялық пішін беру үшін ғана емес, дәрілік түрдің тиімділігіне, қауіпсіздігіне, сапасына және де тұрақтылығына әсерін тигізеді. Заманауи дәрілік препараттардың ассортименті және олардың мүмкіндіктері кеңейуіне байланысты, көмекші заттардың ассортименті де кеңейіп отыр, осыған орай бұл тақырып өзекті болып табылады.

Бүгінгі таңда еліміздің фармацевтикалық нарығының айналымында дәрі-дәрмектердің 80% жуығы дженериктерге жатады. Көптеген жағдайда олар әлеуметтік жағынан маңызды және де кең тараған ауруларда пайдаланылады. Сол себепті, дженериктердің қауіпсіз сапа бақылауын қадағалау – еліміздегі фармацевтикалық өнеркәсіптердің маңызды міндеттерінің бірі болып саналады.

Биофармацевтикалық және фармакокинетикалық көрсеткіштерге сәйкес, фармакотерапияның заманауи талаптарына жарауы үшін көмекші заттар дәрілік заттардың фармакологиялық қасиеттерінің барлық спектрін қамтамасыз етуі тиіс. Көмекші заттардың бастапқы атқаратын рөлі дәрілік заттардың фармакокинетикасын өзгерту және оны қалыптастыру. Көмекші заттарға осындай тұрғыдан көзқарас дәрілік заттардың селективтілігін қамтамасыз етіп, оған қоса дәрілік препараттардың кері әсерлерін азайтуға немесе толығымен жойып жіберуге мүмкіндік береді. Қазақстанда және шетелдерде пайдаланылатын көмекші заттардың салыстырмалы сипаттамалары нәтижелері бойынша көмекші заттардың негізгі топтарын қолдану жиілігі ұқсас болып келеді. Бұл көмекші заттарға қойылатын талаптар үйлесімді болып, халықаралық стандартта қолданылу мүмкіндігі бар екендігін көрсетеді. Аталып өткен жағдайларды назарға алып, әлемдік нарықтағы дженериктердің құрамын және де өндіру болашағын бақылау керек.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2017 жылғы 29 тамыздағы «Тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемі шеңберінде, оның ішінде белгілі бір аурулары (жай-күйлері) бар азаматтардың жекелеген санаттарын амбулаториялық деңгейде тегін және (немесе) жеңілдікпен берілетін дәрілік заттармен және мамандандырылған емдік өнімдермен қамтамасыз етуге арналған дәрілік заттардың және медициналық мақсаттағы бұйымдардың тізбесін бекіту туралы» № 666 бұйрықта артериялық қан қысымы және жүректің ишемиялық ауруына қарсы дәрі-дәрмектердің саны 20ға жуық кездеседі, жалпылап алғанда тегін дәрілік препараттарды босатуда 30-40% осы аталып өткен артериялық қан қысымына және жүректің ишемиялық ауруына қарсы арналған дәрі-дәрмектер құрайды, оған енген дәрілік заттардың тізімінде Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) болып табылады. Қазіргі таңда отандық дәрілік препараттар және де шетелдік дәрілік препараттардың фармацевтикалық эквиваленттілігі өзекті

мәселе, келешегі зор міндет болып отыр, себебі дженерик препараттар мен оригинал препараттарды біріктіріп отырған сапаның көрсеткіштері осы препараттардың эквиваленттілігі болып табылады.

Жұмыстың мақсаты: қатты дәрілік түрдің сапасын қамтамасыз етуде көмекші заттардың рөлін анықтау.

Зерттеудің міндеттері:

1. Құрамында белсенді заты эналаприл малеаты болып табылатын *дженерик* Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) дәрілік препараттарының құрамын талдау.

2. Зерттеу жұмысында Қазақстанда, Үндістанда, Германияда өндірілетін препараттардың сапа көрсеткіштеріне салыстырмалы түрде фармако – технологиялық сынақтар өткізу.

3. Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) дәрілік препараттарының құрамындағы көмекші заттардың табиғаты және мөлшері фармацевтикалық факторға әсер ету мүмкіндігіне талдау жасау.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

1. Алғаш рет әр түрлі мелмлекеттерде өндірілген және өндіріс көзі әр қилы Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) препараттардың құрамдарына талдау жасалды.

2. Құрамында белсенді заты эналаприл малеаты болып табылатын, Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) препараттардың сапасына фармако – технологиялық сынақтар жүргізілді.

3. Зерттеулер нәтижесінде фармацевтикалық факторларға дженерик препараттардың көмекші заттарының әсері жайлы сараптама жасалды.

Тәжірибелік маңыздылығы:

1. Артериялық гипертензияға және жүректің ишемиялық ауруына қарсы белсенді заты эналаприл малеаты болып келетін үш елде шығарылатын таблетка дәрілік түрінің құрамдарына сараптама жасалды.

2. Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне әсер ететін фармацевтикалық фактордың ықпалы анықталды.

1. Таблетка өндірісіндегі көмекші заттардың рөлі мен перспективалары

1.1 Таблеткалар және олардың заманауи классификациясы

Таблеткалар дегеніміз дәрілік заттарды, дәрілік және көмекші заттардың қосындысын пресстеу немесе масса қалыптастыру жолымен алынатын және

ішке, сублингвальді немесе парентеральді қолдануға арналған қатты дозаланған дәрілік түр [1].

Таблеткалар қатты дәрілік түр ретінде барлық әлемде кең таралған. Бүгінгі таңда таблетка препараттары дайын дәрілік түрлердің жалпы көлемінің 80% құрастырады. Таблеткалардың бірқатар оң қасиеттері бар, олар:

- жоғары деңгейдегі өнімділікке және гигиеналыққа әсерін көрсететін өндірістің негізгі үдерістерін механикаландырудың тиісті деңгейі;
- таблеткалардың құрамына кіретін дәрілік заттарды мөлшерлеу дәлдігі;
- таблеткалар босатуға, сақтауға және тасымалдауға ыңғайлы;
- пресстелген қатты дәрілік түрдің ұзақ уақыт сақталуы;
- төзімділігі жоғары емес заттарға қорғаныш қабығын қаптау мүмкіндігі;
- қабықпен қаптау арқылы жағымсыз органолептикалық қасиеттерді (дәм, иіс, бояу) жасыру мүмкіндігі;
- басқа дәрілік формаларда физика-химиялық қасиеттері арқылы жараспайтын дәрілік қасиеттердің үйлесуі;
- қышқыл немесе сілтілі ортада еритін қабықтармен қаптау арқылы АІЖ белгілі бір қолайлы бөлімінде дәрілік заттың әсерін оқшаулау;
- дәрілік заттардың терапиялық әсер етуін ұзарту;
- белгілі бір уақыт ішінде қатты дәрілік түрден ағзаға бірнеше дәрілік заттардың бірітіндеп сіңуін реттеу;
- таблеткалардың бетіне тиісті таңбаларды немесе жазбаларды белгілеу мүмкіндігі [2].

Таблеткалардың артықшылықтарымен қатар кемшіліктері де бар, мысалы, сақтау кезінде механикалық бұзылу және цементтелу мүмкіндігі, балаларға таблеткаларды жұту қиындығы. Сонымен қатар, кемшілікке таблетканың қабығында аллергиялық реакция тудыратын заттың болу мүмкіндігі жатады [3].

Таблеткаларды өндіру технологиясының даму болашағы:

1) Көп қабатты таблеткалар физико-химиялық қасиеттері арқылы жараспайтын дәрілік заттарды қосуға, дәрілік заттардың әсерлерін ұзартуға, сонымен қатар, белгілі бір уақыт ішінде жүйелі түрде сіңуіне мүмкіндік туғызады. Бұндай таблеткаларды өндіруге циклді таблетка машиналары пайдаланылады. Әр түрлі қабаттар үшін дәрілік заттар машинаның бөліктеріне жеке-жеке бункерлерден беріледі. Матрицаға кезекпен жаңа дәрілік заттар салынып отырады, оған қоса төменгі пуансон төменге қарай түсіріледі. Әр дәрілік заттардың өзіне тән бояуы болады және де олардың әсер етуі қабаттарды еріту тәртібімен жүйелі түрде көрініс табады. Көп қабатты таблеткаларды алу мақсатында түрлі шетелдік компаниялар РТМ машиналарының арнайы модельдерін, дәлірек айтсақ "В. Фетте" фирмасы (ГФР) шығарады [4].

2) Ерімейтін қаңқасы бар таблеткаларды алу мақсатында дәрілік зат қосылған торлы матрицаны құрайтын көмекші заттар қолданылады. Ол таблетка еритін дәрілік затпен толтырылған кеуекке ұқсайды. Ондай таблетка

АІЖ ыдырап кетпейді. Матрицаның табиғатына қатысты таблетканың ісінуі мен баяу еруі немесе АІЖ болған уақытта өзінің геометриялық формасын сақтап, тесіктері сұйықтықпен толған кеуекті масса ретінде өзгермей шығуы мүмкін. Қаңқасы бар таблеткалар ұзақ әсер ететін препараттар болып саналады. Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы қоршаған орта ферменттерінің құрамына және рН көлеміне байланысты емес, ол таблетканың АІЖ арқылы өтуіне жеткілікті түрде тұрақты болады. Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы көмекші заттардың табиғаты мен ерігіштігін, дәрілердің матрицасын құрайтын арақатынасы, таблетканың кеуектілігі мен оны алу тәсілі тәрізді факторларды көрсетеді. Матрицалардың жасалуында көмекші заттар гидрофильді, гидрофобты, инертті және де органикалық емес болып жіктеледі [5].

3) Ионитті таблеткалар – дәрілік заттардың әсерін олардың молекуласын тұндырунан, шайырға ұлғайту арқылы ұзартуға мүмкін. Шайырмен қатысты заттар ерімейді, сонымен қатар АІЖ дәрілік заттардың босатылуы тек қана иондар алмасуына бағытталған. Ионитті таблеткалар дәрілік заттар әсерінің дәрежесін 12 сағат бойында сақтайды [6].

Таблеткалардың жіктелуі.

Дәрілік ұнтақтарды таблеткалау машиналарында престеу арқылы алынатын *престелген таблеткалар*. Бұндай әдіс таблеткалар өндірісінде негізгісі болып табылады.

Таблеткаланатын массаны алу жолымен қалыптастырылатын *тритурациялық таблеткалар*. Таблеткалардың осы түрі белгілі бір себептермен қысымды қолдану қауіпті болғанда (мысалы, қысым барысында жарылыс шығуы мүмкін нитроглицерин таблеткалары) немесе дәрілік заттардың дозалары аз болған кезде істелінеді, ал көмекші заттарды көп мөлшерде қосу практикалық түрде мүмкін емес. Осындай таблеткалардың массасы 0,05 г-ға дейін болуы мүмкін.

Қапталған, қапталмаған - қабықсыз немесе көмекші заттардың бірнеше қабаттарынан істелінген қабықпен жабылған таблеткалар.

Көпіршіктін таблеткалар – еріткіште еріген соң қолданылатын таблеткалар.

Ішекте еритін таблеткалар (асқазан-резистентті) - асқазан сөлінде дәрілік затты сақтайтын, одан кейін оны ішек сөлінде босатып шығаратын таблеткалар.

Модификацияланған босатылатын - құрамында арнайы көмекші заттары бар немесе арнайы технология арқылы жасалған, дәрілік заттардың босатылу жылдамдығын немесе оқшаулану орнын бағдарлауға мүмкіншілік беретін қапталған немесе қапталмаған таблеткалар.

Ретард-таблеткалар - дәрілік заттың ұзақ мерзімде босап шығу қасиеті бар таблеткалар. Бұлар негізінде биополимер матрицамен қоршатылған дәрілік зат бар микротүйіршіктер болып келеді, ол жерде микротүйіршіктер дәрілік заттың келесі жартысын босатып қабатпен ерітіледі.

Ерітінді дайындауға арналған таблеткалар, суспензиялар және т. б. [7].

Қолдану әдісі бойынша таблеткалар келесідей бөлінеді:

1. *Oriblettae* – пероральді, яғни ішке пайдаланылатын таблеткалар. Дәрілік заттар асқазанның немесе ішектің шырышты қабатымен сіңіріледі. Мұндай таблеткалар сумен ішіледі және пероральды тобы негізгі әрі маңызды болып саналады.

2. *Resoriblettae* – сублингвальды жолмен пайдаланылатын таблеткалар, яғни ДЗ ауыз қуысының шырышты қабығымен сіңіріледі.

3. *Injectablettae* – асептикалық түрде жасалатын таблеткалар, олар ДЗ инъекциялық ерітінділерін алу мақсатында пайдаланылады.

4. *Solublettae* – әр түрлі фармацевтикалық мақсатта ерітінділерді тағайындау үшін пайдаланылатын таблеткалар.

5. *Dulciblettae* – балалар үшін жағымды, яғни тәтті дәмі бар таблеткалар.

6. *Bacilli, boli, uretratoria, vagitoria* – қысым күшімен пресстелген уретральды, қынаптық, ректальды дәрілік түрлер.

7. *Implantablettae* – асептикалық түрде тағайындалған, имплантация үшін пайдаланылатын таблеткалар [8].

1.2. Фармацевтикалық ғылым жүйесі ретінде көмекші заттардың рөлі

Қатты дәрілік түр өндірісінде қолданылатын көмекші заттар таблетка массасына дозалау дәлдікті және механикалық беріктікті, ыдырау және сақтау процесінде таблеткалар тұрақтылығын қамтамасыз ете алатын технологиялық қабілеттерді беруге арналған [2].

Бүгінгі таңда ешқандай дәрілік заттар организмге таза күйінде енбейді. Олардың мақсатына сай болатын дәрілік формасы болады, олар әсер етуші заттың өзінен тән және бір немесе бірнеше көмекші заттан тұрады. Көмекші заттар дәрілік препаратқа керек дәрілік пішінді беріп, организмге дұрыс тарауы мақсатында қажетті физика-химиялық қасиеттерді беру үшін ғана емес, оған қоса дәрі-дәрмектің негізгі белсенді затының әсерін күшейте алады немесе препараттың кері әсерлерін дұрыстай алады. Сол себепті көмекші заттарды таңдауда мұқият болу тиіспіз. Көмекші заттарды мақсатсыз пайдалану дәрілік заттың емдік әсерінің азаюына, өзгеруіне немесе толығымен жоғалуына әкеліп соғуы мүмкіндігі бар. Ондай өзгерістер негізі препараттар және көмекші заттардың өзара әрекеттесуінде, көп жағдайда науқасқа тағайындалғаннан соң анықталады. Осы тәрізді өзара әрекеттесу негізі күрделі түзілу және адсорбция құбылыстарында негізін табады, тағы олар белсенді заттардың адсорбция жылдамдығы толығымен өзгертуге мүмкін [9].

Көмекші заттарға төменде көрсетілген талаптар қойылады:

- көмекші заттар фармакологиялық әрі химиялық жағынан тәуелсіз болуы тиіс;

- оның фармакокинетикасын ескеріп, дәрілік заттың фармакологиялық әсер етуінің байқалуын қамтамасыз етуі керек;

- қолданылатын көмекші заттар биологиялық тұрғыдан зияны жоқ, сонымен қатар организмнің тіндеріне биоүйлесімді болуы және аллергиялық, уытты әсері болмауы керек;

- жасалатын дәрілік препаратқа көмекші заттардың форма құраушы қасиеттері сай келуі керек. Көмекші заттар дәрілік формаға тиісті қабілеттер беруі керек: құрылымдық-механикалық, физикалық-химиялық;

- көмекші заттар дәрілік нысандардың дәміне, иісіне, түсіне және т. б. қасиеттеріне кері әсерін тигізбеуі керек;

- дәрілік түрлерді жасау үрдісінде, сонымен қатар оларды сақтау барысында технологиялық жабдықпен химиялық немесе физико-химиялық ішінара әрекеттесу болмауы керек. Әр түрлі өзара әрекеттесулер жағдайлары тиімділіктің азаюына және кей кездерде дәрілік препараттың уытты қасиеттерінің пайда болуына әкеліп соқтыру мүмкіндігі бар;

- талап етілетін химиялық стерильділікке ие болу, яғни микробтық зақымдануға ұшырамауы тиіс;

- көмекші заттардың саны дәрілік препаратта аз болуы керек;

- экономикалық тұрғыда қол жетімді әрі арзан болуы жөн [10].

Таблеткалардың өндірісінде пайдаланылатын барлық дерлік көмекші заттар олардың пайдалану мақсатына сәйкесінше осы топтарға бөлінеді:

- байланыстырғыш заттар;

- антифрикциондық заттар;

- ыдырататын заттар;

- толықтырғыш заттар;

- бояғыштар;

- дәрілік препараттардың әсерін ұзартатын заттар [8].

Таблеткалардың талап етілетін бір массасын алу мақсатында *толықтырғыштар* қолданылады. Дәрілік заттың аз мөлшерде немесе күшті, улы немесе басқа заттарды таблеткалау барысында оларды кей технологиялық көрсеткіштерді реттеу мақсатында пайдалануға мүмкіндік бар. Толықтырғыштар негізі таблетка үшін массаның технологиялық қабілеттері мен дайын таблеткалардың физико-механикалық қасиеттерін көрсетеді.

Байланыстырғыш заттар. Көп дәрілік заттардың бөлшектерінің біріне-бірі жабысу қабілеті нашар, сол үшін оларды таблеткалау процесі жоғары қысымды талап етеді, ол көп жағдайда таблетка машиналарының пресс-құралының уақытынан бұрын тозуы мен сапасы төмен таблеткаларды алуға себеп болып табылады. Салыстырмалы жағдайда аз қысым кезінде керек адгезия күшіне қол жеткізу мақсатында байланыстырушы заттар таблетка құрамына қосылады. Бөлшектер арасындағы кеңістікті толтыра отырып, олар бөлшектердің жанасу бетін және үйлесімділік қасиетін көтереді [2].

Ыдыратқыш заттар. ДЗ пресстеу барысында кеуектілік төмендейді де ол арқылы таблеткаға сұйықтықтың енуі қиындай түседі. Ыдырау қасиетін жақсарту үшін сұйық ортада таблеткалардың механикалық бұзылуын

қамтамасыз етіп, жұмсартатын заттар пайдаланылады, ол белсенді заттың тез босап шығуы үшін керек. Егер препарат суда ерімей немесе таблетка сақтау барысында цементтелетін жағдайда, ыдыратқыш ұнтағы таблеткалардың құрамына қосылады. Натрий гидрокарбонаты қоспасын лимон немесе шарап қышқылын ыдыратқыш заттар ұнтақ түрінде пайдаланылған кезде, олардың ылғалды жерде әрекеттесуін ескеру керек, сол себепті оларды дымқыл түйіршіктеу барысында таблетка массасына енгізу тәртібін жөнді таңдауы тиіс. Негізі, барлық ыдырататын заттар сұйықтықпен байланысқа түскен жағдайда таблеткалардың ұсақ бөлшектерге ыдырауына алып келеді, соңында бөлшектердің жалпы бетінің тез өсуі көрінеді, ол белсенді заттардың босап шығуына және сіңірілуіне ықпалын тигізеді.

Әсер ету механизміне сай барлық қосытқыш заттарды келесідей топтарға бөлуге болады:

- сұйықтықпен жанасқан жағдайда таблетканың формасын бұзатын заттар. Сұйық ортада ісіну қасиеті бар заттарға альгин қышқылы және оның натрий тұзы, амилопектин, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлозаның натрий тұзы, агар-агар, трагакант жатады;

- таблеткалардың сулануын, су өткізгіштігін жақсартатын, оған қоса олардың ыдырауына және еруіне әсерін тигізетін заттар. Ылғалдануды жақсартатын затқа иондық емес беттік белсенді заттар – твиндер жатқызылады. Твиндер таблеткадағы гидрофильді тесіктер пайда болуына ықпалын тигізеді, олар арқылы су немесе ас қорыту шырындары таблеткаға енгізіледі. Твин-80 гидрофильділікке ие және аз мөлшерде қосылады (таблетканың жалпы массасының 0,2%) ыдырау уақытының азаюына және кейбір дәрілік заттардың сіңуін тездетуге әкеледі. Жұмсартқыш заттардың тобына тағы да крахмал кіреді, крахмалдың әсері таблеткалардың кеуектілігінің жоғарылауына алып келеді, ол сұйықтықтың енуіне жағдай жасауына қатысты;

- газ түзілуден кейін сұйық ортада таблеткалардың бұзылуына алып келетін заттар. Газ түзетін заттар ретінде – лимон қышқылы, натрий гидрокарбонаты бар шарап қышқылы, кальций карбонаты бар лимон қышқылы - "көпіршітін" таблеткаларды алу барысында пайдаланылады. Су әлде ас қорыту шырындары көрсетілген заттардың қосындысы бар таблетканың массасына енгенде, қосындының ингредиенттерінің өзара әрекеттесуі жүреді, бұл процесс СО₂ шығарылуымен бірге орындалады. Соған байланысты таблеткалар механикалық бұзылуға ұшырайды [7].

Антифрикциялық заттар. Таблетка өндірісіндегі мәселелердің бірі - қуат беруші құрылғыларында түйіршіктің жақсы аққыштығына ие болу. Алынған түйіршіктер немесе ұнтақтардың беті тегіс емес, бұл оларды жүктеу шұңқырынан матрицалық розеткаларға соруды қиындатады. Оған қоса, түйіршіктер таблетка машинасының пресс – құралымен бөлшектердің байланыс аймақтарында пайда болған үйкеліс үшін матрицаның қабырғаларына жабысып қалу мүмкіндігі бар. Осындай жағымды емес құбылыстарды жою немесе азайту

мақсатында жылжымалы, майлағыш антифрикциялық заттар пайдаланылады. Түйіршіктердің бетіндегі адсорбцияланатын жылжымалы заттар бөлшектердің кедір-бұдырлығын жойып немесе азайтып, олардың аққыштығын арттырады. Ал майлағыш заттар таблеткалардың матрицадан оңай шығуына ықпалын тигізеді. Олар сонымен қатар антиадгезион немесе анти-жабысқақ заттар деп те аталады. Майлағыш заттар үйкелісті азайтып қана қоймай, микросхемаларға ену бойынша олардың беріктігінің адсорбциялық төмендеуіне байланысты түйіршіктердің деформациясын бірталай жеңілдетеді. Майлағыш заттардың функциясы – түйіршіктер және матрица қабырғасы арасындағы үйкеліс күшін, басылған таблетка мен матрица қабырғасы арасындағы астыңғы соққыны матрицадан шығару барысында жеңу. Тальк – тығыз, алты бұрышты, пластина силикаттарының түрін білдіретін зат. Қабаттар бір – бірімен барлық химиялық байланыстардан құралған қалдық ван дер Ваальс күштерімен байланысады. Бұл қабілеттің және түйіршіктердің жоғары дисперсиясының көмегімен олардың деформацияға, жақсы сырғуға мүмкіндіктері бар [2].

Корригенттер таблеткалардың құрамында дәмді, түсті және иісті жақсарту мақсатында қолданылады. Корригенттер балалар медициналық тәжірибесінде өте маңызды рөлді атқарады. Жағымсыз дәмі бар ДЗ балаларға терапевтік әсері бірнеше есеге аз немесе терапиялық әсерін тигізбейді. Ал корригирленген дәрілік түрлерден ДЗ сіңірілуінің өзгеру мүмкіншіліктерін ескеру керек. Мысалға алсақ, қант пен кейбір жеміс шәрбаттары амидопириннің, антибиотиктердің олар түзейтін дәрілік түрлердің резорбциясын төмендететіні анық. Корригенттер түрінде қазіргі таңда ерітінділер, шәрбаттар, сығындылар, эссенциялар табиғи және синтетикалық заттар ұсынылады. Шәрбаттардан әсіресе қант, шие, таңқурай кеңінен таралған; тәтті дәм беретін заттардан - сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Тұтқыр ерітінділер түзетін, кейбір ДЗ тұрақтандыратын сахарозаның орнына қолданылатын сорбит ең перспективті болып саналады. Бұл заттардан басқа да, дәмді түзету үшін әр түрлі ЖМҚ қолданылады, осылардың макромолекулалары ДЗ молекулаларын және тілдің дәмдік бүршіктерін жабады. Ол тізімге агар, альгинаттар, пектиндер кіреді. Эфир майлары да дәмді жақсарту әсеріне ие: жалбыз, анис, апельсин [7].

Бояғыштар таблеткалардың құрамына еңгізілуінің ең бастапқы мақсаты оларды жақсы ұсыну, оған қоса ұйықтататын таблеткалар және улы заттар сияқты дәрілік заттардың терапевтикалық тобын анықтау мақсатында енгізіледі. Сондай-ақ, кейбір бояғыш заттар фотосезімтал дәрілік заттардың тұрақтандырғышы болып келеді. Фармацевтикалық технологияда пайдалануға рұқсат етілген бояғыш заттар мынадай топтарға жіктеледі:

- минералды пигменттер (титан диоксиді, темір оксиді);
- табиғи бояғыш заттар (хлорофилл) олардың қасиеті жарыққа, тотықтырғыштар мен тотықсыздандырғыштарға, рН өзгеруіне, температура әсеріне төзімділігі төмен [2].

Бүгінгі таңда дәрілік препараттардың бәсекеге қабілеттілігі олардың әсер ету бағытымен және маңыздылығымен ғана емес, сондай-ақ сапа дәрежесімен, сапа-баға қатынасымен де көрсетіледі. Бәсекеге түсе алатын қатты дозаланған дәрілік формаларды, атап айтсақ, таблеткаларды өндіруге жағдай жасауда жоғары сапалы көмекші заттарды ғылыми негізделген таңдау жасау маңызды болып саналады. Қазіргі таңдағы қатты дозаланған дәрілік формалардың өндірісін тағайындау және жетілдіруде болжамды биофармацевтикалық, технологиялық параметрлері келетін дәрілік препараттарды дайындауға мүмкіншілік беретін ЖМҚ жетекші рөл ойнайды. Отандық фармацевтикалық өндірісте шетелдік компаниялар шығаратын жоғары молекулалық салмақты көмекші заттардың жаңа бөлімі кеңінен енгізіліп бастады. Дәрілік заттардың дәрілік түрден босап шығуы үшін жағдай жасайтын жаңа синтетикалық полимерлердің кеңінен спектрі әр түрлі химиялық құрылымдағы және де әсер ету бағытындағы дәрілік заттардың белсенділігін іске асыру мақсатында ыңғайлы жағдайлар жасауға мүмкіншілік береді. Тәжірибеге суперсинтеграторларды енгізу нашар еритін дәрілік заттардың биожетімділігін едәуір жақсартуға және таблеткалардың сапасының, қаттылығының, беріктігінің жоғары деңгейін сақтауға мүмкіндік береді. Бірнеше функцияларды қосатын жаңа ЖМҚ қолдану процесті ыңғайлы жасауға алғышарттар істейді. Осылай, ЖМҚ жаңа буыны есебінен көмекші заттардың ассортиментін кеңейту, таблеткалау процесін және таблеткалардың сапасын көтеру мақсатында жаңа мүмкіндіктер жасайды [11].

Бүгінгі уақытта отандық фармацевтикалық өнеркәсіпте пайдаланылатын көмекші заттардың көп мөлшері дәрілік заттардың мемлекеттік тізіміне енгізілген және оларға сапасын реттейтін фармакопоялық мақалалар ресімделген [12].

Көмекші заттар дәрілік форманың пассивті компоненті болып саналмайды. Құрамында бірдей әсерін тигізетін субстанциясы бар, бірақ көмекші заттардың құрамы әр түрлі препараттар тиімділігі және басқа да сипаттамалары арқылы өзгешеленуі мүмкін. Дәрілік заттардың пероральді формаларын жасау үшін көмекші заттарды ғылыми негізделген стандарттар арқылы таңдау ерекше мәнге ие болып отыр, олардың әсері тек қана көмекші заттардың көмегімен арнайылап істелінген белгілі бір жағдайларда ғана іске асуы мүмкін. Ол, атап айтқанда, белсенді заты асқазанның қышқылдық ортасында ыдырайтын препараттарға, сонымен қоса белсенді заттың дәрілік формадан нақты мөлшерленген босап шығуын талап ететін, ұзақ әсер ететін дәрілік нысандарға және басқа да бірқатар заттарға байланысты. Бұндай түрдегі дәрілік формаларда көмекші заттар негізінде дәрілік препараттың ажырамас бөлігі болып саналады. Химиялық құрылымның әр түрлілігі, физико-химиялық қасиеттері, дәрілік заттардың әсер ету бағыты және фармакокинетикалық мінез-кұлқы, сонымен бірге өндірістік, экономикалық, коммерциялық міндеттер

дәрілік формаларды дамыту және жетілдіру мақсатта жаңа қосылыстарды үнемі іздеуді қажет етеді [13].

1.3.Қазіргі таңдағы қатты дәрілік түрдің биотиімділігіне көмекші заттардың әсері

Қазіргі заманда дәрілік препараттарды өндіруде фармацевтикалық технологиялар және көмекші заттар мәселелері өзекті, сонымен қатар оригинал препараттар мен дженериктердің биотиімділігі мәселелерімен тығыз байланысты.

Дәрі-дәрмектің сапасына белсенді фармацевтикалық заттың сапасы ғана емес, сондай-ақ айтылып кеткен көмекші заттардың сапасы және қауіпсіздігі, химиялық тазалығы да әсерін тигізеді. Препараттар сапасының төмендеуі көмекші заттар құрамының ауысуына байланысты болуы мүмкін, ол өз кезегінде препараттардың терапиялық қасиеттерінің бұзылуына алып келеді [14].

Белсенді заттар матрицасының бір бөлігі бола отырып, олармен жиі байланыста болып, көмекші заттардың өздері физико-химиялық, көп жағдайда биологиялық қасиеттерге ие, бұл әр жағдай әр қалай көрініс табады. Фармацевтикалық заттар сапасындағы, сонымен қатар оларды дайындау технологиясындағы салыстырмалы түрдегі өзгешеліктермен қатар көмекші заттардың әр түрлі құрамы, олардың сапасы және фармацевтикалық эквиваленттілігі мен биоэквиваленттілігіне қарамастан дәрілік препарат терапевтикалық эквивалентті болмауы да мүмкін. Құрамында бірдей дәрілік заты бар әр түрлі өндірушілердің дәрілік препараттары тиімділігі, сапасы, кері әсерлері бойынша өзгешеленуі мүмкін. Барлық дерлік көмекші заттарды индифферентті заттар деп санау қате болып табылады, себебі олар белгілі бір жолмен «дәрілік зат – макроорганизм» жүйесіне әсерін тигізеді. Антиоксиданттарға, микробқа қарсы консерванттар және бояғыштарға қатысты кей көмекші заттар өздерінің биологиялық қасиеттеріне ие, сонымен қатар олар препарат құрамындағы дәрілік заттардың емдік белсенділігін өзгерте алатын фармакологиялық белсенді заттар болып табылады [15].

«Дәрілік зат - көмекші зат» жүйесінің физико-химиялық талдауы бұл екі заттың өзара әсері соншалықты үлкен екенін көрсетті, ол дәрілік заттың ғана емес, сондай-ақ қосып алғанда дәрілік препараттың фармакологиялық әсер етуін бақылауды керек етеді. Көмекші заттар кешенді түзілу, химиялық реакциялар, интерференция және т. б. әсерлер арқылы дәрілік заттың әсерін күшейтуі, төмендетуі немесе сипатын өзгертуі мүмкін. Көмекші заттар дәрілік заттардың босап шығарылуын қамтамасыз етіп қана қоймай, олардың биотиімділігі үдерісіне де әсерін тигізуі мүмкін: дәрілік заттардың сіңуін жылдамдату немесе төмендету. Көмекші затты дұрыс таңдау бойынша белсенділікті үлкейтуге немесе азайтуға, дәрілік заттың жергілікті немесе жалпы әсерін тигізуге, оның ішінде оқшаулауға немесе жасуша

мембраналарының өткізгіштігін қамтамасыз етуге, әсердің басталу жылдамдығын өзгертуге, дәрілік заттардың реттелетін босап шығуын қамтамасыз етуге болады.

Көмекші заттарға белгіленген маңызды заманауи талаптар олардың биологиялық рөлін ескереді. Көмекші заттар берілген дәрілік препараттың қалыпты қалыптастырушысы және басқа сипаттамалары , яғни құрамы, беріктігі, ыдырауы, тұрақтылығы қамтамасыз етіліп қана қоймай, сонымен бірге фармакопоялық талаптарға, микробиологиялық тазалық нормаларына сай сапасын көрсетуі және оңай стерилизациялануы керек. Көмекші заттар бірімен-бірі және белсенді заттармен өзара әрекеттесуіне жол берілмеуі тиіс. Көмекші заттардың маңызды функциясының бірі – керек терапевтикалық әсерді қамтамасыз етуге ықпалын тигізу, адам организміне уытты әсерді, оның ішінде аллергияны көрсетпеу [16].

Көмекші заттардың қасиеттеріне деген көзқарастардың өзгеруі көмекші заттарды және препараттарды клиникаға дейінгі зерттеуге қойылатын талаптар дәрежесінің өзгеруіне әкелді. Бүгінгі таңдағы талаптарға сай көмекші заттың құрамы дәрілік препараттың тиімділігіне ғана емес, сонымен бірге медициналық қолдану қауіпсіздігіне де байланысты болуы керек. Көмекші заттар жайлы түсінік олардың дәрілік препараттың қауіпсіздігін өзгертетін өзіндік токсикологиялық қасиеттерінің болуымен толықтырылған. Көмекші заттың термодинамикалық қасиеттерге ие болу қабілеті тозу немесе дәрілік және басқа көмекші заттармен өзара әрекеттесу үдерістеріне әкелетін реакциялармен байланысты болуы мүмкін. Өзара әрекеттесу нәтижесінде токсикологиялық тұрғыда маңызды заттар тағайындалуы мүмкін, дәрілік препараттардың токсикологиялық сипаттамалары өзгеруі мүмкін. Токсикологиялық зерттеулер бойынша талаптардың көлемі көмекші заттардың жалпы уытты қасиеттерін, олардың ерекше уыттылығын зерттеуді қарастырады. Фармацевтикалық әзірлеу сатысында көмекші заттың құрамы өзгерген жағдайда қолданыстағы отандық талаптарға сай екі құрамдағы дәрілік препараттың токсикологиялық сипаттамаларына салыстырмалы зерттеулер жүргізіліп отырады [17,18].

Дәрілік препараттар құрамындағы көмекші заттардың рөлі жайлы жаңа түсінікке қатысты фармакопояға дәрілік препаратты енгізу әдісіне қатысты оларды таңдау үшін жаңадан ұсынымдар енгізілді. Көмекші заттарды таңдау үшін жалпы талап олардың технологиялық орындылығы, дәрілік түрдің басқа заттарымен үйлесімділігі болып саналады. Медициналық пайдалану қауіпсіз жағынан көмекші заттарды пайдаланудың қауіпсіздігі ұсынылған енгізу тәсілімен бағаланады. Көмекші заттардың дәрілік препараттың негізгі терапиялық әсеріне, сонымен қатар пайдаланылатын мөлшерде уытты немесе тітіркендіргіш әсер ету қасиетіне, шырышты және оның эпителийінің функцияларына және т.б. әсер тигізуге жол берілмейді [19].

Фармацевтикалық өндірістерде көп уақыт пайдаланылған көмекші заттарды кеңінен пайдаланумен бірге, соңғы кездері табиғи және синтетикалық, жартылай синтетикалық шыққан көп жаңа көмекші заттар тағайындалды. Технологияға жаңа жоғары молекулалы көмекші заттарды енгізу, ұзақ әсер ететін және жүйелі босап шығарылудың жаңа дәрілік препараттарын (көп қабатты таблеткалар, спансулдар, микрокапсулалар, имплантацияланатын дәрілік нысандар, офтальмологиялық пленкалар, қатты дисперсті жүйелер, жеткізу жүйелері және т.б.) дайындауға мүмкіншілік берді. Полимерлік көмекші заттар фармакологиялық әсердің басталуының қажетті жылдамдығын және талап бойынша керек уақыт ішінде емдік концентрацияны сақтап тұруды, қажет органға жеткізуді қамтамасыз етеді, сонымен қатар мөлшерлеу дәлдігін жоғарылатады. Жаңадан жоғары молекулалық көмекші заттарды бағытты түрде іздеу биодырайтын әрі биоқорытатын уытты емес полимерлерге қатысты жүргізіледі [15]. Әр заттың технологиялық қабілеттері сақталатын, сонымен бірге олардың функционалды қасиеттерінің синергизмі табылатын бірнеше заттардан тұратын инновациялық көмекші заттар көптеп пайдаланылады [20].

Биофармацевтикалық схема бойынша 2-ші классқа кіретін (нашар ерігіштік және жақсы сіңірілу) қиын еритін дәрілік заттары бар дәрілік препараттардың биотиімділігі мен терапевтикалық тиімділігін жоғарылату тәсілдерінің бірі көмекші заттардағы молекулалық инкапсуляция - циклодекстриндер (А, В және ү) - циклдік олигосахаридтер болып саналады. "Субстанция - циклодекстрин" қосу кешендерінің пайда болуы дәрілік препараттардың ерігіштігінің, биотиімділігінің және тұрақтылығының жоғарылауына алып келеді [21].

Дәрілік препараттағы әсер ететін заттың биотиімділігі көмекші заттармен химиялық өзара әрекеттесуіне қатысты ауысуы мүмкін, соның нәтижесінде әр түрлі төзімділік кешендері пайда болуы мүмкін.

Әдебиетте кей дженериктер оригинал дәрі-дәрмектерден сапасы бойынша асып кетуі мүмкін деген мәселелер бар. Ол ұзақ клиникалық қолдану үдерісіне және көмекші заттарды таңдау көмегімен алып тастауға мүмкіндік бар кері қасиеттердің төмендеуіне байланысты [22, 23].

1.4. Әлем бойынша кең тараған артериялық гипертензияда, жүректің ишемиялық ауруында қолданылатын эналаприл препараты

1981 жылдан бастап, ангиотензин өзгертетін ферменттің бірінші тежегіші (АӨФТ) медициналық пайдалануға рұқсат етілген, қазіргі күнге дейін препараттардың бұл класы артериялық гипертензияны (АГ), созылмалы жүрек жеткіліксіздігін (СЖЖ) және басқа ауруларды емдеудегі ең маңыздыларының бірі болып табылады.

Қан плазмасындағы ренин деңгейінің көтерілуі жүрек жеткіліксіздігінің дамуы уақытында және АГ маңызды механизмдерінің бірі болып табылады. Ангиотензиноген-ангиотензин I (АТ I) – ангиотензин II (АТ II), атап айтқанда, жақсы вазоконстрикцияны, натрий мен судың сақталып қалуын, қан

қысымының көтерілуін және ісінудің туындауын, миокардтың қалпына келуін тудырады [24]. Осы жүйеге әсер ететін дәрілердің ішінде негізгілері - ангиотензин рецепторларының антагонистері, альдостерон антагонистері, ренин ингибиторлары және АӨФТ. Әр класс өзіне жататын құралдардың көрсеткіштерін және қауіпсіздігін көрсететін тән фармакодинамикалық қабілеттерге ие. Көп зерттелген әрі кеңінен пайдаланылатын - АӨФТ болып табылады [25]. Олардың маңызды әсер ету механизмі негізінен АӨФ эндотелийімен бөлінетін белсенділікті тежеуден тұрады, бұл АТ I полипептидін АТ II октапептидіне алмастырады. Бұндай ауыстырудың қолданыстағы қосымша жолдары популяцияда өзгереді және әлдеқайда төмен рөл атқарады. Ең танымал АӨФТ заты – эналаприл малеаты болып табылады, ол сіңгеннен кейін белсенді түрге эналаприлат болып гидролизденеді. Эналаприл малеаттың сарысулық концентрациясына ең көп дегенде 1 сағаттан кейін қол жеткізіледі; дәрілік препараттың ішекте сіңірілуі 60% құрастырады және ол процесс тамақ ішу уақытына байланысты емес. Эналаприлаттың ең көп концентрациясы 3-4 сағат ішінде пайда болады, ал оның жартылай босап шығарылу кезеңі – 11 сағат. Препарат гематоэнцефалиялық тосқауылдан өтіп кетпейді және тіндерде жинақталмайды.

Эналаприл көптеген клиникалық зерттеулерде өзінің биотиімділігін көрсетті. Олардың ішінде алғашқы зерттеулердің бірі – *CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)* маңызды рөл ойнайды, 1987 жылы СЖЖ ауратын науқастарда жүргізілді. Плацебомен салыстырғанда дене салмағына төзімділіктің бірталай (7,94 есе) артуы, функционалдық кластың төмендеуі, жүрек жеткіліксіздігінің үдеуінен өлімнің салыстырмалы қауіпінің азаюы анықталған көрсетілген. *SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction)* зерттеуде сол жақ қарыншаның шығарынды фракциясы <35% пациенттерде эналаприлдің қосылуы СЖЖ қатысты өлімді, сонымен қатар ауруханаға жатқызу жиілігін едәуір деңгейде азайтты. Бұндай әсер, сонымен бірге созылмалы бүйрек ауруы бар науқастарда байқалды. Осыған ұқсас зерттеулердің нәтижелері эналаприлді қан айналымы жеткіліксіздігін емдеу барысында тиімді препарат ретінде ұсынуға мүмкіншілік берді [26, 27].

CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) зерттеуіндегі post hoc талдауында дәрілік препараттың оны титрлеу кезінде қажет дозасына тез қол жеткізу маңызды екенін және пациенттерді монотерапияда >6 ай бойы ұстамау керек екенін айтты. Зерттеудің соңғы нүктелерінің жартысынан көбі эналаприлдің қажетті, жеткілікті жоғары дозасына жеткенге дейін жүргізілді. Осы жағдайда препараттың дозасын жоғарылатуға мүмкіндік бермейтін патология да үлкен рөлді атқарды: гипотония, үлкен жас, бүйрек функциясының бұзылуы және т.б. [28].

2011 жылы *OVERCOME (prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies)* зерттеуі орын алды, бұл зерттеудің

мақсаты қарқынды химиотерапиялық ем алатын гематологиялық қатерлі ісіктері бар науқастарда эналаприлдің сол жақ қарынша дисфункциясының дамуына жағымды әсерін анықтау болды [29]. Қатерлі лимфомасы бар науқастарға бітке зерттеу эналаприл мен метопрололдың доксорубицинмен емдеу барысында миокардқа оң әсер етуін көрсетті [30].

Эналаприлдің миокардқа деген және де оның мүмкін болатын механизміне антиапоптотикалық әсері сипатталд. АГ модельдерінде авторлар ренин-ангиотензин жүйесі миокард жасушаларының кальмодулин-протеинкиназды С механизмінің апоптозына әсер ететінін анықтады. Эналаприлді пайдалану механизмнің белсенділігін және апоптоздың белсенділігін, сонымен қатар миокард гипертрофиясының жылдамдығын бірталай төмендетті [31].

АГ емдеу кезінде ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2) зерттеулерінде диуретиктерге қарағанда, АӨФТ терапиясының басталуы гидрохлоротиазидтің алғашқы дайындалуына қарағанда АҚ-ның төмендеуіне бірталай жылдам екендігі көрсетілген, дегенменде, АҚ-ның жалпы азаю шамасы тең болды. Сонымен қатар, эналаприл терапиясы өлідерің төмендігін және өлімге әкелмейтін жүрек-қан тамырлары ауруларының төмендігін көрсетті. Өзгешеліктер әсіресе ер адамдарда көрініс тапты [32]. Жүрекше фибрилляциясының электрокардиоверсиясына ұшыраған науқастарда амиодарон терапиясына эналаприлдің қосылуы тез жағдайда да, бақылау уақытында да рецидив қаупін бірталай азайтатыны белгіленді [33].

Camelot (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to limit Occurrences of Thrombosis) зерттеуінде эналаприл және амлодипиннің плацебомен салыстырғандағы жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерде қан қысымына және атеросклероз ағымына әсері зерттелді. Эналаприл мен амлодипин топтарындағы қан қысымының төмендеуі соңғы нүктелердің жиілігі секілді салыстырмалы әрі шамамен бірдей екені көрсетілген. Сонымен бірге төмендеу дәрежесі және атеросклероздың үдемелі жылдамдығы арасындағы әлсіз оң корреляция анық болды [34]. Бұл идея амлодипин және эналаприлдің зертхана жағдайында каротид артерияларын орнына әкелуге әсерін зерттеу барысында дамыды. Реноваскулярлық гипертензиясы бар егеуқұйрықтар моделінде β -1 (TGF β -1) трансформациялық өсу факторының активтілігі, бұл екі препараттың үйлесімімен бірталай деңгейде амлодипинді оқшауланған пайдалануға қарағанда қойғаны анықталды [35].

АӨФТ, соның ішінде эналаприлдің коронарлық артерияларының атеросклероз ошақтарындағы лимфоциттердің белсенділігіне ықпалы жайында айтылды. Т-лимфоциттердің белсендірілген секрециясы АӨФТ терапиясы аясында және де олсыз зерттелді; интерлейкин-2, гамма-интерферон, α ісік некрозының факторы, сонымен қатар басқа маркерлер ескерілді. Қан қысымының азаюына қарамастан, АӨФТ тобындағы лимфоциттердің белсенділігі айтарлықтай аз екені көрсетілген. Осы тәуелділік инсулинге төзімді науқастарда табылғаны жайлы айтқан жөн [36].

Жедел промиелоцитарлы лейкемияны болдырмау барысында эналаприлдің тиімділігі белгілі болды. Эналаприл лейкоздың HL60 жасушаларының өміршеңдігі және көбею белсенділігін азайтады, сонымен қоса олардың апоптозына әсер етеді. Авторлар бұл препараттардың аталған класының қатерлі ісікке қарсы ықпалын көрсеткен бірінші зерттеу екенін атап өтті [37].

Зерттеуде АГ-мен ауыратын науқастарда эндотелийдің айналымдағы прогениторлық жасушаларына АӨФТ ықпалы, тамыр қабырғасының зақымдану прогрессиясының баяулауы мен каротид артерияларының интим-медиасының байланысы белгілі болды. Бірінші рет белгіленген АГ мен бірінші рет дайындалған эналаприл терапиясымен тәулігіне 20 мг емделушілерде немесе зофеноприл 30 мг/тәул., айналымдағы прогениторлық эндотелий жасушаларының мөлшерінің төмендеуі, сонымен қатар индукцияланған NO синтаза белсенділігінің азаюы мен тұтас алғандағы радикалды зақымдану көрсеткіштері көрсетілген [38].

Ұйқы апноэ синдромы белгілі науқастарда түнгі уақытта доксазозин және эналаприлдің қан қысымына әсерін зерттеді. Тәулік бойы төмендеуінің орташа көрсеткіші доксазозин тобында да, эналаприл тобында да тең болды.

Бірақ та, түнгі кезде эналаприлдің тиімділігі бірталай жоғары болды: қан қысымы орташа есеппен 129/81 ммрт.ст. доксазозин тобында және 119/74 мм рт. ст. эналаприл тобында ($p=0,02$) болды [39].

АӨФТ гипертензияға қарсы ықпал ету механизмдерінің бірі – азот оксиді (NO) мөлшерінің көтерілуі. Ол эндотелий синтазасымен (eNOS) синтезделеді, оның ішіндегі В2-брадикинин рецепторының тітіркенуіне жауабы ретінде. Бұндай механизмнің генетикалық белгілері зерттелінді. Атап өтілген ферменттің белсенділік деңгейі генетикалық тұрғыдан анықталса да, эналаприл кез-келген жағдайда оның жұмыс күшін арттырады және NO-тәуелді вазодилляцияға әсер етеді [40].

Лозартанмен салыстырған кезде эналаприлдің 2 типті қант диабеті (ҚД-2) бар науқастардағы протеинурияның айқындылығына ықпалын зерттеуде эналаприл лозартанмен салыстырғанда креатинин/зәр протеинінің байланысы бірталай тиімді азайтқаны көрсетілген. Осындай мәліметтер АҚ қалыпқа келуі кезінде терапияны 16 апталық таңдаудан соң препараттардың ең жоғары дозаларын (тәулігіне 40 мг эналаприл немесе тәулігіне 200 мг лозартан) қабылдау барысында алынды [41]. Эналаприлдің 1 типті ҚД (ҚД-1) бар науқастарда диабеттік ретинопатияның ағымына жағымды әсері жайлы аталып өтті. Осындай әсер қан қысымының азаю деңгейіне қарамастан көрініс тапты. Бұл зерттеуде бүйрек функциясына ықпалын дұрыс бағалау мүмкін болмады, дегенменде эналаприл тобында да, лозартан тобында да плацебомен салыстырғанда микроальбуминурияның азаюы анықталды [42].

Эналаприлдің бұл препаратты қабылдауды қойғаннан кейін де АГ бүйректің жағдайына жағымды әсері көрінді. АӨФТ дайындаудың тіпті аз кезеңі де

бүйрек микротүйіршіктерінің арықарай зақымдануын және гломерулосклероздың дамуын бірталай төмендетуі мүмкін деп саналды [43].

Жалпылағанда, қан қысымын азайтудың маңыздылығын атап кету керек, "мақсатқа қойылған көрсеткіштерге" қол жеткізіп, АҚ асқыну қаупін төмендету мақсатында. Препараттардың әр түрлі кластары жүрек-тамыр жүйесінің реттеу дұрыс емес гомеостаз аймақтарына әр түрлі ықпал келтіреді. Осындай мәселеде АӨФТ класы сөзсіз оң ерекшеліктерге ие. Эналаприл препаратын зерттеудің жоғарыда аталып өткен мағұлматтарынан оның ықпалы қан қысымын азайтумен қатар көптеген физиологиялық жолдар бойынша да жүзеге асырылады деп қорытындылауға болады. Осы дәрілік препараттардың басқа кластарын дайындауға қарағанда асқынулардың профилактикасына және ыңғайлы өмір болжамына көбірек сенім артуға мүмкіншілік береді [44, 45].

Негізгі бөлім

2. Зерттеу материалдары мен әдістері

Ғылыми зерттеулер үшін пайдаланылған материалдар және әдістер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының ЖФМ, United States Pharmacopeia, British Pharmacopeia, ФМ, УФМ, сонымен қатар Қазақстан Республикасы бойынша пайдаланылатын басқа да нормативтік құжаттар талаптарына сәйкес.

2.1.Зерттеу материалдары

Қолданылған материалдар

Карлон 10 мг (Қазақстан) – бір бөлігінде сызығы бар тегіс келген беткейлі әрі ойықты ақ түсті дөңгелек таблеткалар болып табылады. АӨФ тежегіші. Ренин-ангиотензин жүйесіне ықпалын тигізетін дәрілік препарат.

Қолданылуы. Артериялық, сонымен қатар реноваскулярлы гипертензияда, сол жақ қарыншаның симптомдарсыз ауру бар науқастардағы симптоматикалық жүрек жеткіліксіздігінің алдын алу кезінде, СЖЖ қабылданады.

Қолдану әдістері және дозалануы. Ішке, бір рет. АГ және стенокардиядағы алғашқы кездегі доза – күніне 5 мг. Дене салмағы аз немесе бойы қысқа, сонымен қоса айқын көрініс табатын бауыр жеткіліксіздігі бар науқастарға аз доза талап етілуі мүмкін.

Қолдануға тиым салынатын кездер. Эналаприлге, таблетканың басқа да заттарына немесе АӨФ тежегіштеріне ерекше жоғары сезімталдылық, туа біткен немесе АӨФ тежегіштерін пайдаланудан соң пайда болған ангионеврозды ісінуі, екі жақты бүйрек артерияларының стенозы немесе жалғыз бүйректің артерия стенозы, гиперкалиемия, порфирия, алғашқы сатыдағы гиперальдостеронизм және де жүктілік пен лактация кезеңі, 18 жасқа дейінгі балаларға қолдануға болмайды.

Өндіруші. «Нобел Алматы Фармацевтикалық Фабрикасы» АҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы.

Энам 10 мг (Үндістан) – дөңгелек формалы, ақ түсті дерлік, бір беткейінде ойығы бар, бір беткейінде ойып жазылған «ЕМТ» жазуы және екінші жағында «10» деген таңбасы мен сызығы салынған таблеткалар. Ренин-ангиотензин жүйесіне ықпалын тигізетін таблеткалар. АӨФ тежегіші.

Қолданылуы. Реноваскулярлық гипертензия мен бірге әр түрлі артериялық гипертензияларда, СЖЖ (біріктірілген ем құрамында).

Қолдану әдістері мен дозалары. Диуретиктерді қабылдамайтын науқастарға – берілетін алғашқы дозасы күніне 5 мг. Одан кейін дозасы индивидуалды түрде таңдалады. Негізі күніне бір немесе екі рет 10-нан 40 мг дейінгі дозасы қабылдауға керек болады. Диуретиктерді қабылдайтын науқастарға – гипотензияның профилактикасы үшін, Энамды қабылдаудан 1 - 2 күн алдын,

диуретикті қабылдауды қою қажет. Диуретиктерді қабылдауды мүмкін емес болса, Энамның рұқсат етілген алғашқы дозасы - 2,5 мг болады. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінде ем шараны күніне 1 рет 2,5 мг дозадан бастаған жөн. Дәрілік препаратты қабылдағаннан кейін ықпалын 3-4 күндей күту қажет. Артериялық қысымды сол күндерде бақылап отыру керек. Одан кейін 3-4 күн күніне 2 рет 2,5 мг қабылдауға жөн көрсетілген. Екінші апта басталғаннан кейін, дозасын қажеттілікке сай күнгіне 1 реттен 10 мг дейін үлкейтеді. 3-4 апта ішінде, егерде систолалық қысым 100 мм сын. бағ. аз болмаса, дозасын бір және екі қабылдауға бөлінген 20 мг дейін жоғарылатады. Ең жоғарғы деген күнделікті доза – 40 мг.

Қолдануға тиым салынатын кездер. Эналаприлге деген жоғары сезімталдылық және науқастарды АӨФ тежегіштерімен емдеумен қатысты ангионевротикалық ісіну, жүктілік пен лактация уақыты, лейкопения және тромбоцитопения, 18 жасқа дейінгі балалр және де жасөспірімдер, екі жақты бүйректік артерияларының стенозы.

Өндіруші. Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед, Үндістан

Берлиприл 10 мг (Германия) – қиғашталған жиектері және бір жағында бөлуге арналған ойықты, екі беткейі сәл дөңестеу келген, солғын қызыл түсті препарат. АӨФ тежегіші. Ренин-ангиотензин жүйесіне ықпалын тигізетін таблеткалар.

Қолданылуы. Артериялық гипертензияда, симптомдық жүрек жеткіліксіздігін емдеу кезінде, сол жақ қарыншаның симптомы жоқ дисфункциясымен науқастарда, симптомдық жүрек жеткіліксіздігінің профилактикасында.

Қолдану әдістері мен дозалары. 1 күнде бір рет қабылданады. Ұсынылаған алғашқы доза жеңіл сатыдағы АГ кезінде 5-10 мг құрайды. Ренин-ангиотензин-альдостеронды жүйенің белсенділендіруімен науқастарда (мысалы, бүйрек гипертониясында, организмде тұздың, сұйықтықтың жеткіліксіздігінде, жүрек жұмысының орнына келмейтін жағдайында немесе ауыр түрдегі артериялық гипертензия кезінде) емдеу барысында қан қысымының тым төмендеп кетуі мүмкін. Бұндай науқастарда емдік шараны дәрігердің мұқият бақылауымен 5 мг-нан немесе одан да аз дозадан бастау қажет.

Қолдануға тиым салынатын кездер. Эналаприл малеатына немесе дәрілік препараттың құрамындағы басқа да заттарға, АӨФ басқа тежегіштеріне жоғары сезімталдылық, ангионевротикалық ісінудің болуы, тұқым қуалайтын ангионевротикалық ісіну, жүктілік кезінде, лактозаны көтере алмаушылық кезінде, балаларға және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге.

Өндіруші. Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп), Берлин, Германия

Еріткіштер

Тазартылған су (Aqua purificata). **М.м.-18.** Түсі жоқ, мөлдір, иісі және дәмі жоқ сұйық зат, норматив бойынша рН көрсеткіші 5,4-6,6. Құрамындағы құрғақ қалдық 0,001% жоғары болмауы керек, сонымен қатар құрамында тотықсыздандырғыштар, нитраттар, нитриттер, хлоридтер, сульфаттар, кальций, ауыр металдар, көміртегі диоксиді болмауы тиіс. Аммиактың мөлшері 0,00002% аспауы керек. Фармацевтикалық тәжірибеде негізгі еріткіш түрінде пайдаланылады.

Натрий гидрокарбонаты - химиялық формуласы NaHCO_3 натрий қышқыл тұзы. Суда ериді, іс жүзінде 96% спиртте ерімейді. 0,2 г жуық субстанцияларды көміртектен бос 20 мл суда ерітеді және 0,1 М хлорлы сутегі қышқылының ерітіндісімен титрлейді (индикатор ретінде – 0,1 мл 0,1% метилді қызғылт сары спирт ерітіндісі қолданылады).

Тұз қышқылы – химиялық формуласы HCl хлорсутек газының судағы ерітіндісі, бір негізді қышқыл. Ең жоғарғы концентрациясы 36%, ерітіндінің тығыздығы $1,18 \text{ г/см}^3$, буы өткір иісті мөлдір сұйықтық, ауада түтінденеді. Суда жақсы ериді, күшті қышқыл. Тұз қышқылы көп металдармен және де олардың тотықтарымен реакцияға түсіп, көпшілігі суда жақсы еритін тұздар, яғни хлоридтер түзеді.

2.2 Зерттеу әдістері

Стандартты (фармако-технологиялық, биофармацевтикалық, микробиологиялық) әдістер мен құралдар, дипломдық жұмыстың сәйкес келетін бөлімдерінде, жаңа зерттеу әдістемелері әдебиеттерде сипатталған.

Фармако – технологиялық сынаулар

Таблеткалардың ыдырағыштығы ҚР МФ 1 том (233 бет)

Алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка салып, кәрзеңкені сұйықтығы бар ыдысқа іліп қояды. Құралды іске қосып, берілген уақыттан кейін кәрзеңкені шығарып, таблеткалардың күйін анықтайды. Егер таблеткалардың барлығы ыдыраса, препарат сынудан өтті деп саналады.

Таблеткалардың үгілуі ҚР МФ 1 том (244 бет)

Сынауды жүргізуге 10 таблетка алады. Таблеткаларды нөмірі 1000-ыншы елекке салып, сығылған ауа немесе жұмсақ таяқшаның көмегімен шаңын мұқият түрде кетіреді. Таблеткаларды өлшеп, барабанға салады. Барабанның 100 айналымынан соң таблеткаларды алып шаңын мұқият кетіреді. Егер таблеткалардың ешқайсысында сынық немесе жарықшақ болмаса, таблеткалар миллиграммға дейінгі дәлдікпен өлшенеді.

Таблеткалардың жаншуға тұрақтылығы ҚР МФ 1 том (246 бет)

Таблетканы оның формасын, сонымен бірге, егер болса, бөлетін сызықты, жазбаны ескере отырып, қысқыштар арасына салады. Барлық өлшеулер үшін таблетка түсірілетін күш бағытына тең бағытталуы керек. Өлшеу 10 таблетка үшін жүргізіледі. Әр өлшеу алдында алдыңғы таблетканың барлық фрагменттерін міндетті түрде кетіреді.

Статистикалық өңдеу алынған нәтижелер стьюдент критерийін қолданып, European Pharmacopoeia, The United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес вариационды-статистикалық талдау жасалды. Есептеуді жүргізу мақсатында Microcal Origin және Excel бағдарламалары қолданылды.

3. Қатты дәрілік түрдің сапасына фармако – технологиялық сынаулар жүргізу.

Фармако-технологиялық сынаулар дәрілік заттардың сапасын және де оларды тағайындау технологиясының дәрежесін бағалау мақсатында маңызды көрсеткіш болып саналады және оларды мемлекеттік бақылау органдары қажет әкімшілік шешімдерді қабылдау мақсатында қолдануға мүмкіндіктері бар.

Негізі дәрілік препараттардың ыдырау, еріту және де босату үдерістері фармако-технологиялық тәсілдермен анықталады, нәтижелер *in vivo*-мен салыстыру мүмкіндігін береді. Дегенмен, *In vivo* зерттеулерінде дәрілік түрлердің сапасын толықтай бақылау мақсатында пайдалануға болмайтындығы белгілі, сондықтан да фармако-технологиялық сынаулар өте тиімді болып саналады.

Зерттеу материалдары ретінде алынған Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларына фармако – технологиялық сынаулар жасалды.

3.1 Өндіріс көзі әр түрлі, әр түрлі елде өндірілген Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) құрамын талдау

Карлон 10 мг (Қазақстан) құрамында белсенді зат: эналаприл (эналаприл малеаты түрінде) 10 мг, қосымша заттар: сусыз лактоза, жүгері крахмалы, микрокристалды целлюлоза рН 102, аэросил, натрий гидрокарбонаты, магний стеараты.

Кесте №1

Құрамы	Көмекші заттардың белсенділігі
Эналаприл малеаты	Дайын дәрілік формаларда ол молекулалық салмағы 492,43 г/моль болатын малеат (малеин қышқылының тұздары) түрінде қолданылады, ол ақ немесе ақ дерлік кристалды ұнтақ, суда нашар ериді, этил және метил спирттерінде ериді.
Сусыз лактоза	Сусымалы, гигроскопиялық емес ұнтақ. Түссіз немесе кілегей түсті, тұнбасыз ериді және жоғары тұрақтылыққа ие. Артықшылықтары: жоғары құнын төмендетеді және толықтырғыштардың санын азайтады, ылғалды түйіршіктеу технологиясын алмастырады, өндіріс ұзақтығын қысқартады, физикалық және химиялық тұрғыдан тұрақты.

Жүгері крахмалы	Жүгері крахмалы - бұл тамақ өнеркәсібінде де, техникалық салада да көп функциялы шикізат өнімдерінің бірі болып табылатын көмірсулар полимері. Крахмал қоюландырғыш, тұрақтандырғыш және құрылымдық агент қасиеттеріне ие. Жүгері крахмалы майдың мөлшерін азайтуға, қоспалардың бөлшектерін бір-бірімен байланыстыруға, хош иісті компоненттерді сақтауға және ылғалдылықты реттеуге мүмкіндік береді.
Микрокристалды целлюлоза рН 102	Модификацияланған табиғи (талшықты) целлюлозаның ақ ұнтағы. Әр түрлі дәрілік формаларды өндіруде қолданылатын көмекші зат. МКЦ-102- таблетка беріктігін, және жоғары байланыстырушы қабілетін, төмен кеуектілігін қамтамасыз етеді. Тікелей пресстеу үшін өте қолайлы.
Аэросил	Аморфты сусыз кремний диоксиді, синтетикалық Белсенді жоғары дисперсті минералды толтырғыштар тобына жатады. Фармацияда аэросил (кремний диоксиді) қосымша зат, тұрақтандырғыш, гель жасағыш, адсорбент ретінде пайдаланылады, таблетка, май, гель және басқа қоспалардың аққыштығын жақсартады. Кейде кремний диоксиді белсенді фармакологиялық ингредиент ретінде қолданылады (бактерицидтік қасиеттері бар, детоксикант, сорбент).
Натрий гидрокарбонаты	Химиялық Бейорганикалық зат, NaHCO_3 химиялық формуласы бар көмір қышқылының натрий қышқылы тұзы. Кәдімгі түрінде-ақ түсті ұсақ кристалды ұнтақ. Өнеркәсіпте, тамақ өнеркәсібінде, медицинада концентрацияланған қышқылдармен терінің және шырышты қабықтардың химиялық күйіктерін бейтараптандырғыш ретінде және асқазан сөлінің қышқылдығын төмендету үшін қолданылады.
Магний стеараты	Ұсақталған ақ ұнтақ, сәл сабын тәрізді. Бұл стеарин қышқылының магний тұзы немесе стеарин тұздары мен синтетикалық май қышқылдарының қоспасы. Ол жылы алкогольде ериді, майларға араластырылады, іс жүзінде суда ерімейді. Фармацевтикалық өнеркәсіпте ол дәрі-дәрмектерді (таблеткалар, капсулалар, ұнтақтар) өндіруде көмекші зат (толтырғыш) ретінде қолданылады.

Энам 10 мг (Үндістан) құрамында белсенді зат: эналаприл (эналаприл малеаты түрінде) 10 мг, қосымша заттар: сусыз лактоза, мырыш стеараты.

Кесте № 2

Құрамы	Көмекші заттардың белсенділігі
Эналаприл малеаты	Дайын дәрілік формаларда ол молекулалық салмағы 492,43 г/моль болатын малеат (малеин қышқылының тұздары) түрінде қолданылады, ол ақ немесе ақ дерлік кристалды ұнтақ, суда нашар ериді, этил және метил спирттерінде ериді.
Сусыз лактоза	Сусымалы, гигроскопиялық емес ұнтақ. Түссіз немесе кілегей түсті, тұнбасыз ериді және жоғары тұрақтылыққа ие. Артықшылықтары: жоғары құнын төмендетеді және толықтырғыштардың санын азайтады, ылғалды түйіршіктеу технологиясын алмастырады, өндіріс ұзақтығын қысқартады, физикалық және химиялық тұрғыдан тұрақты.
Мырыш стеараты	Біркелкі жұқа, жұмсақ аморфты ақ ұнтақ. Ол гидрофобты әсерге ие және электролиттер жоқ. Беттік-белсенді зат. Пресс ұнтақтарын өндіруде мырыш стеараты майлаушы зат ретінде пайдаланылады, пресс-материалдардың дайындау процесінде орамдарға, шнектерге және бұйымдарға қайта өңдеу кезінде қалыптарға жабысуын болдырмайды.

Берлиприл 10 мг (Германия) құрамында белсенді зат эналаприл (эналаприл малеаты түрінде) 10 мг, қосымша заттар: лактоза моногидраты, жеңіл негізгі магний карбонаты, крахмал гликолятының натрий тұзы (А типі), желатин, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты, темірдің қоңыр тотығы (Е 172).

Кесте № 3

Құрамы	Көмекші заттардың белсенділігі
Эналаприл малеаты	Дайын дәрілік формаларда ол молекулалық салмағы 492,43 г/моль болатын малеат (малеин

	қышқылының тұздары) түрінде қолданылады, ол ақ немесе ақ дерлік кристалды ұнтақ, суда нашар ериді, этил және метил спирттерінде ериді.
Лактоза моногидраты	Лактоза молекуласына су молекуласын қосу арқылы алынған зат. Бұл олигосахарид, яғни гидролиз кезінде бірнеше моносахарид молекулаларын құрайтын полимерлі көмірсулардың бір түрі. Өнеркәсіптік қолдану тұрғысынан лактоза моногидратының келесі қасиеттерін ажыратуға болады: бұл табиғи консервант, өнімдердің тағамдық құндылығы мен тағамдық құндылығын арттырады, төмен гигроскопиялық қасиетке ие, сондықтан ол ылғалдылықтың әсерінен қасиеттерін өзгертпейді, дәрі-дәрмектердің белсенді ингредиенттерімен жақсы үйлеседі, өндіріс құны төмен.
Жеңіл негізгі магний карбонаты	Көмір қышқылының негізгі магний тұзы. Дәрілердің адам ағзасына әсерін талқылау кезінде көбінесе магний карбонаты мен негізгі магний карбонаты арасында айырмашылық болмайды. Магний карбонаты медицинада көмекші зат ретінде қолданылады.
Крахмал гликолятының натрий тұзы (А типі)	Ақ немесе ақ дерлік, ұсақ, борпылдақ ұнтақ, өте гигроскопиялық, иіссіз, дәмсіз. Қатты дәрілік формалардың рецептураларын жасау үшін дезинтегрант ретінде пайдаланылады. Судың тез сіңуін қамтамасыз етеді, нәтижесінде таблетканың жақсы ыдырауы және белсенді заттың биожетімділігін арттырады.
Желатин	Желатин (Gelatina) - бұл теріде, дәнекер тіндерде және жануарлардың сүйектерінде кездесетін коллагеннің толық емес гидролизінің өнімі. Ол аминқышқылдарынан тұрады, олардың көпшілігі маңызды. Желатин-белсенді эмульгатор және тұрақтандырғыш.
Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы	Жоғары дисперсті кремний негізінде алынған зат. Иісі мен дәмі жоқ көкшіл-ақ ұнтақ. Суспензиялар мен эмульсияларды қоюландырғыш және тұрақтандырғыш, ылғал жұтқыш, қоспадағы

	белсенді фармацевтикалық субстанциялардың таралу біртектілігін жақсартады.
Магний стеараты	Ұсақталған ақ ұнтақ, сәл сабын тәрізді. Бұл стеарин қышқылының магний тұзы немесе стеарин тұздары мен синтетикалық май қышқылдарының қоспасы. Ол жылы алкогольде ериді, майларға араластырылады, іс жүзінде суда ерімейді. Фармацевтикалық өнеркәсіпте ол дәрі-дәрмектерді (таблеткалар, капсулалар, ұнтақтар) өндіруде көмекші зат (толтырғыш) ретінде қолданылады.
Темірдің қоңыр тотығы (E 172).	Темір оксидтері (E172 тағамдық қоспасы) - темір мен оттегінің химиялық қосылыстары. Өнеркәсіпте E172 қоспасы химия өнеркәсібінде катализатор ретінде, фармацевтикада гемоглобин деңгейін жоғарылататын дәрі-дәрмектер жасау үшін, сондай-ақ тамақ өнімдерін сары, қызғылт сары, қызыл, қоңыр және қара түстерге бояу үшін қолданылады.

Кесте № 4

Карлон (Қазақстан)	<ul style="list-style-type: none"> • сусыз лактоза - толықтырғыш • жүгері крахмалы - қопсытқыш • микрокристалды целлюлоза рН 102 - толықтырғыш • аэросил - антифрикациондық зат • натрий гидрокарбонаты - қопсытқыш • магний стеараты - антифрикациондық зат
Энам (Үндістан)	<ul style="list-style-type: none"> • сусыз лактоза - толықтырғыш • мырыш стеараты - антифрикациондық зат
Берлиприл (Германия)	<ul style="list-style-type: none"> • лактоза моногидраты - толықтырғыш • жеңіл негізгі магний карбонаты - толықтырғыш • крахмал гликолятының натрий тұзы - қопсытқыш • желатин - тұрақтандырғыш • сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы - тұрақтандырғыш • магний стеараты - антифрикациондық зат • темірдің қоңыр тотығы (E 172) - бояғыш

- Зерттеуге алынған препараттардың құрамында толықтырғыш ретінде (сусыз лактоза, микрокристалды целлюлоза рН 102, лактоза моногидраты, жеңіл негізгі магний карбонаты), қопсытқыштар (жүгері крахмалы, натрий гидрокарбонаты, крахмал гликолятының натрий тұзы) антифрикционды заттар ретінде (аэросил, мырыш стеараты, магний стеараты) алынды, бояғыш (темірдің қоңыр тотығы (Е 172)), тұрақтандырғыш (сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, желатин).

3.2 Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының жаншу тұрақтылығын анықтау

Жаншу тұрақтылығын анықтау үшін таблеткаларды бұзуға керек күшті өлшеу арқылы белгілі бір факторларда таблеткалардың қысымға деген төзімділігін білуге мүмкіншілік береді.

Бұл сынақты іске асыру үшін пайдаланылатын құрал. Құрал біреуі екіншісіне қозғалатын, біріне – бірі қарама-қарсы тұрған екі қысқыштан құрастырылған. Қысқыштардың беттік жазықтықтары қозғалуына байланысты перпендикуляр болып келеді. Қысқыштардың қысатын бөліктері жазық әрі өлшемі бойынша таблеткамен жанасу аймағынан үлкенірек болуы қажет. Құралды 1 Ньютон туралықты қамтамасыз ететіндей жүйені қолданып калибрлейді.

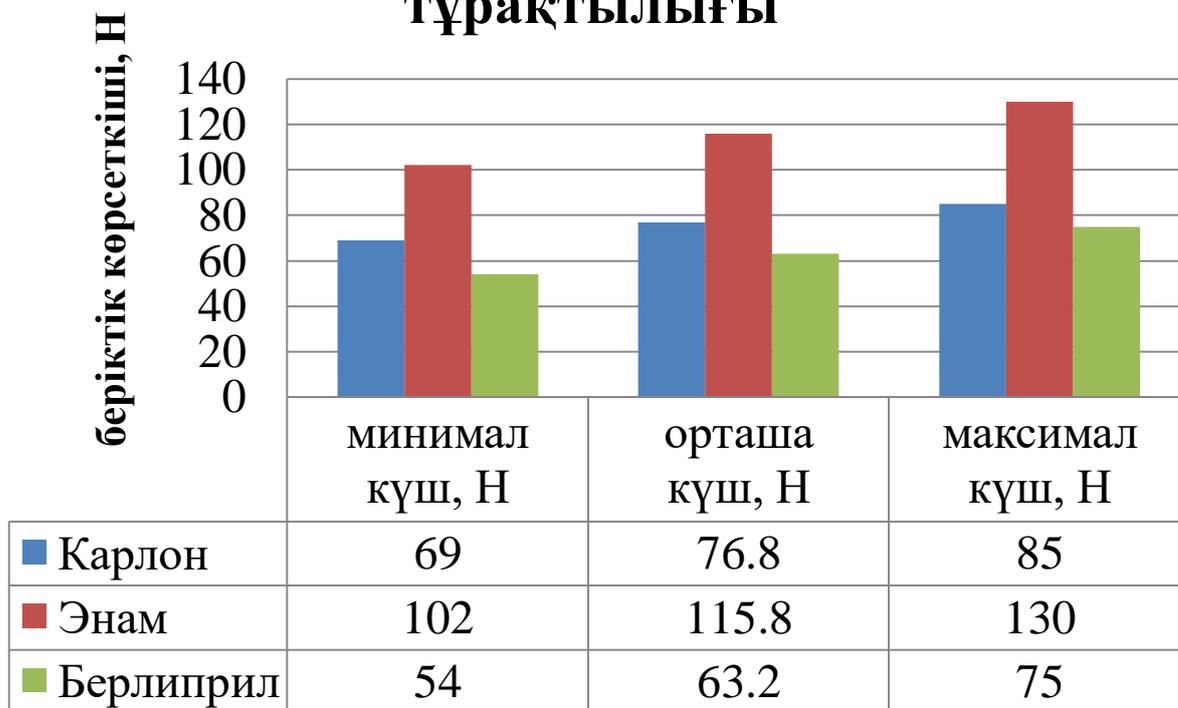
Әдістеме. Таблетканы оның формасын ортасынан бөлетін сызығын, сонымен қатар жазбасын ескеріп, қысқыштардың ортасына саламыз. Барлық өлшеулерді алу мақсатында таблеткаға түсірілетін күштің бағытына тең бағытталғанын қадағалауымыз керек. Өлшеуді 20 таблеткаға жүргіземіз. Әр өлшеудің алдында алдыңғы таблетканың фрагменттерін, шандарын дұрыстап алып тастаймыз.

Зерттеу жүргізу үшін жартылай автоматтандырылған, жаншу тұрақтылығын анықтауға арналған тестер (Kraemer Elektronik) құрылғысын қолдандық.

Зерттеу нәтижесінде, беріктік көрсеткіші *Карлон 76,8 Н, Энам 115,8 Н, ал Берлиприл 63,2 Н* анықталды. Осыдан әсер етуші зат бірдей болса да, ыдыратқыш заттарының мөлшеріне байланысты, престеу қысымының жоғарылығына байланысты болуы мүмкін

Бұдан, дәрілік препараттар бірдей болған жағдайда да ыдыратқыш заттардың көлеміне, престеу қысымының жоғары болуына қатысты болуы мүмкін. Сурет 1-де әр препараттың жаншу тұрақтылығының нәтижесі диаграмма түрінде көрсетілген (қосымша 1, қосымша 2, қосымша 3).

Таблеткалардың жаншу тұрақтылығы



Кесте 5, кесте 6, кесте 7-де препараттардың беріктік индексі анықталуы көрсетілген.

Кесте №5

Карлон				
№	P, Н	d, мм	h, мм	$K = \frac{P}{dh}$
1	79	9.01	3.00	2.92
2	76	9.00	3.06	2.76
3	74	9.01	3.03	2.71
4	76	9.00	2.99	2.82
5	74	9.00	3.06	2.69
6	85	9.00	3.04	3.1
7	78	9.00	3.03	2.86
8	78	9.01	3.05	2.83
9	80	9.00	3.06	2.9
10	79	9.00	2.93	3
11	78	9.01	2.96	2.92
12	80	9.00	3.03	2.93
13	69	9.01	3.05	2.5
14	80	9.00	2.95	3.01

15	77	9.00	2.90	2.95
16	82	9.00	2.96	3.08
17	74	9.00	2.92	2.82
18	75	9.01	2.99	2.78
19	70	9.00	3.00	2.59
20	71	9.00	2.95	2.67

Кесте №6

Энам				
№	P, H	d, мм	h, мм	$K = \frac{P}{dh}$
1	119	7.96	3.08	4.85
2	121	7.96	3.10	4.9
3	127	7.96	3.11	5.13
4	111	7.96	3.10	4.5
5	112	7.96	3.07	4.58
6	118	7.96	3.09	4.8
7	107	7.95	3.04	4.43
8	116	7.95	3.06	4.77
9	130	7.97	3.07	5.31
10	114	7.96	3.05	4.7
11	121	7.96	3.09	4.92
12	106	7.95	3.02	4.42
13	118	7.96	3.08	4.81
14	130	7.96	3.07	5.32
15	115	7.96	3.07	4.7
16	102	7.96	3.03	4.23
17	108	7.96	3.04	4.46
18	106	7.95	3.02	4.42
19	123	7.96	3.07	5.03
20	112	7.96	3.06	4.6

Кесте №7

Берлиприл				
№	P, H	d, мм	h, мм	$K = \frac{P}{dh}$
1	59	9.04	2.95	2.21
2	65	9.07	2.97	2.41
3	66	9.06	2.93	2.49
4	63	9.06	2.93	2.37
5	64	9.02	2.94	2.41
6	63	9.02	2.95	2.37

7	60	9.06	2.93	2.26
8	58	9.05	2.94	2.18
9	59	9.00	2.95	2.22
10	58	9.00	2.95	2.18
11	64	9.04	2.97	2.38
12	54	9.01	2.96	2.02
13	65	9.01	2.97	2.43
14	71	9.04	2.99	2.63
15	75	9.04	2.96	2.8
16	64	9.07	2.94	2.4
17	67	9.03	2.93	2.53
18	64	9.06	2.91	2.43
19	62	9.06	2.93	2.34
20	62	9.01	2.96	2.32

3.3 Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының үгілуін анықтау

Таблеткалардың үгілуін зерттеу мақсатында қолданылатын сынақ белгілі бір жағдайда қабықпен қапталмаған таблеткалардың механикалық соққының ықпалынан таблеткалардың бетінің қаншалықты үгілуге ұшырайтынын көруге мүмкіншілік береді.

Бұл сынақты іске асыру үшін пайдаланылатын құрылғы. Ішкі диаметрі 283 – тен 291 мм- ге дейін, сонымен қатар тереңдігі 36 – дан 40 мм – ге дейін түссіз синтетикалық полимерден істелінген барабанды қолдандық, барабанның ішкі бөлігі жылтыр болып тегістелуі керек және де электрленбеуі қажет. Барабанның бір бөлігі алынып салынатын. Барабанның әр айналған кезінде таблеткалар барабанның орталығы мен сыртқы қабырғасының орталығынла орналасқан, ішкі диаметрі 75,5 – тен 85,5 мм – ге дейін, иілген қалақша арқылы қозғалады. Барабан айналу жылдамдығы 25 ± 1 айн/мин болатындай құралдың горизонталь осіне тіркеледі. Барабанның әр айналымда таблеткалар аударылып, сырғанап барабан қабырғасына құлап, біріне – бірі соғылады.

Әдістеме. Сынаққа 20 таблетка алады. Таблеткаларды нөмірі 1000 деген елекке салып, жұмсақ таяқшаның көмегімен шаңын дұрыстап тазалайды. Таблеткалар өлшеніп, барабанның ішіне салынады. Барабанның 100 айналымынан соң таблеткаларды алып, шаңды дұрыстап алады. Таблеткалар сынық болмаса немесе жарықшақ болмаған жағдайда, таблеткалар миллиграммға дейін өлшенеді.

Негізі сынақты бір рет қана жүргізеді. Алынған нәтижелер күмән тудыратын жағдайда немесе масса шығыны 1% - дан асатын болса, сынақты қайта екі рет қайталайды да үш өлшемнің орташа мәнін шығарады. Жеке мақалада басқа нұсқаулар болмайтын болса, массаның шығыны зерттелетін таблеткалардың жалпы массасының 1% көп болмауы керек.

Әр дәрі-дәрмектен 20 таблеткадан сынаққа алынды. Препараттардың ауытқу дәрежелері Сурет 2-де көрсетілген.

Жартылай автоматтандырылған үгілу дәрежесін анықтайтын тестер (LAB.line) құралын қолдандық.

Таблеткалардың үгілу дәрежесін анықтау жолы келесі есептеуде көрсетілген.

$$X = 100 - \frac{m_1 - m_2}{m_1} * 100\%$$

Мұндағы, m_1 - үгілуге дейінгі орташа масса; m_2 - үгілуден кейінгі орташа масса; X - массаның шығыны.

Карлон препаратының масса шығыны:

$$X = 100 - \frac{0,251 - 0,250}{0,251} * 100\% = 99,6\%$$

Энам препаратының масса шығыны:

$$X = 100 - \frac{0,205 - 0,204}{0,205} * 100\% = 99,5\%$$

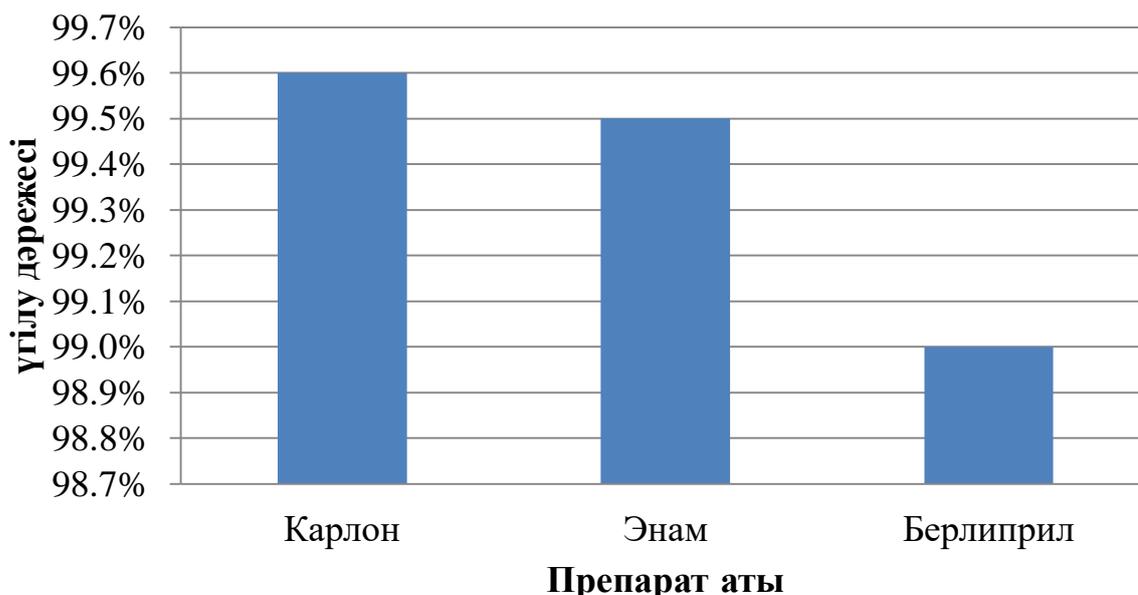
Берлиприл препаратының масса шығыны:

$$X = 100 - \frac{0,222 - 0,220}{0,222} * 100\% = 99\%$$

Қорытындылап айтқанда, атап өтілген үш препарат та ҚР МФ басылым талаптарына сәйкестігін көрсетті. Дегенмен, зерттеу нәтижелері тең мәнге ие болмағандықтан таблеткалардың беріктігіне фармацевтикалық фактордың әсері бар екендігін көрсетті.

Сурет № 2

Таблеткалардың үгілуін анықтау



3.4. Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) таблеткаларының ыдырағыштығын анықтау.

Ыдырағыштық дегеніміз қатты дәрілік форманың ең маңызды деген биофармацевтикалық сипаттамасы болып табылады, себебі фармацевтикалық компоненттердің биотиімділігі бұл көрсеткішке айтарлықтай тәуелді.

Ыдырағыштық – таблеткалардағы және капсулалардағы дәрілік заттардың бөлшектерге ыдырап кетіп, сумен (немесе ас қорыту сөлімен) байланыстыру.

Таблеткалар ыдыраған болып саналады, егер торларда:

А) қалдық болмаса;

Б) сұйық жұқтырмайтын қатты ядросы болмайтын, жұмсақ массадан тұратын қалдық болса;

В) таблетканың қалдықтары немесе торда қабықтың ғана қалдықтары болса, егер дискілер қолданылған кезде, дискінің астыңғы бөлігіне жабысып қабықтың қалдықтары ғана болса.

Бұл сынақты жүзеге асыру мақсатында пайдаланылатын құрылғы. Құралдың негізгі бөлігінің ұзындығы $77,5 \pm 2,5$ мм, ішкі диаметрі 21,5 мм және де қабырға қалыңдығы 2 мм алты цилиндрлік түссіз түтікшелерді ұстайтын, астыңғы бөлігі торлы қатты кәрзеңкеден тұрады. Әр дискіде диаметрі 2 мм бес тесік бұрғылау арқылы перфорацияланған, олардың біреуі дискінің ортасында, қалғандары, яғни төртеуі дискінің ортасынан шамамен радиусы 6 мм шеңбер бойында орналастырылған. Дискінің шетінде бірінен – бірі тең арақашықтықта орналастырылған төрт ойық жасалған, дискінің үстінгі жағындағы олардың ені 9,5 мм, ал тереңдігі 2,55 мм, астыңғы жағында қабырғалары 1,6 мм квадрат формалы болып табылады. Түтікшелердің диаметрі 90 мм, қалыңдықтары 6 мм, алты тесікті екі бөлек және жабыстырылған қатты пластикалық стакандармен вертикаль ұсталынып тұрады. Тесіктер пластика ортасынан бірдей қашықтықта және бір – бірінен бірдей аралықта болады. Төменгі пластинаның төменгі жағына таттанбайтын болат сымнан жасалған диаметрі 0,635 мм, тесіктерінің өлшемі 2,00 мм тор бекітілген. Пластиналар бір – бірінен 77,5 мм қашықтықты айнала вертикаль металл стерженьдермен қатты ұсталып тұрады. Тағыда бір металл стержень үстінгі пластинаның ортасына бекітілген және ол кәрзеңкені тұрақты жиілікте минутына 28 – 32 цикл жасайды және 50 мм – ден 60 мм – ге дейінгі аралықта бірдей қалыпта көтеріп, түсіріп тұратын механикалық құрал орналастыруға мүмкіншілік береді. Сұйықтық көлемі кәрзеңке ең үстінгі деңгейде болғанда, тор сұйықтық бетінен кем дегенде 15 мм астыда болғанда және кәрзеңке төменгі деңгейде болған уақытта, тор ыдыстың түбінен 25 мм жоғары болатындай және шыны түтікшелердің жоғарғы ашық ұштары сұйықтықтың бетінде қалуы керек. Сұйықтық температурасын 35 С – тан 39 С – қа дейін құрылғы көмегінің арқасында ұстап тұрады.

Әдістеме. Алты түтікшеге бір таблетка саламыз, сай келетін сұйықтық құйылған ыдысқа ілеміз. Құрылғыны жұмысқа қосып, белгіленген уақыттан соң

кәрзеңкені шығарып, таблеткалардың күйін анықтайды. Таблеткалардың барлығы ыдыраған жағдайда, препарат сынаудан өтті деген мағынаны береді.

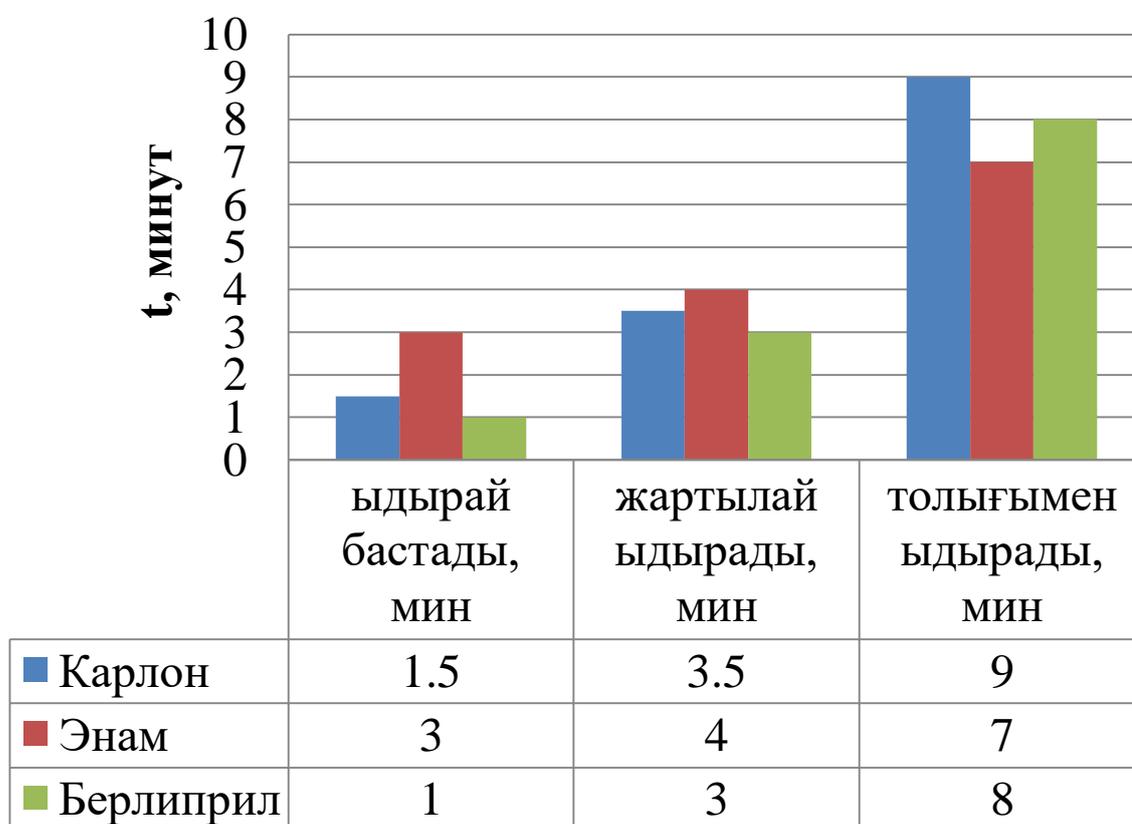
Сурет 3-те препараттардың ыдырай бастаған уақыты, орташа ыдырау уақыты және толықтай ыдырау уақыты көрсетілген.

Зерттеу барысында толығымен автоматтандырылған ыдырағыштықты анықтайтын тестер (Julaba) құралды қолдандық.

Алынған нәтижелер бойынша қорытындыласақ, дәрілік препараттар бірдей болса да, көмекші заттардың әр түрлі екендігіне қатысты ыдырау уақыты әр түрлі болуы мүмкін.

Сурет № 3

Таблеткалардың ыдырағыштығын анықтау



4. Таблеткалардың биотиімділігіне әсер ететін маңызды фармацевтикалық фактор

4.1. Таблеткалардың құрамындағы көмекші заттардың табиғаты мен мөлшерінің фармацевтикалық факторға әсер етуіне талдау жүргізу

Ешбір фармацевтикалық фактор дәрілік препараттарға көмекші заттардай айтарлықтай әрі күрделі ықпалын тигізбейді. Биофармация ғылымы бірінші болып көмекші заттарды пайдалануға ғылыми түрде анықтама берген болатын және ол фармациядан бұрыннан мұра алған көмекші заттар жайлы эмпирикалық көзқарастың толығымен сай келмейтінін көрсетті. Көмекші заттар

саласындағы зерттеу жұмыстары маңызды және революциялық болу себептен, бұл көптеген ғалымдарға биофармацияны көмекші заттардың препараттардың терапиялық тиімділігіне ықпалын зерттейтін ғылым түрінде анықтауға негіз болды. Көмекші заттар белгілі бір физико-химиялық қабілеттерге ие және субстанциялардың табиғатына қатысты әр түрлі себептер мен комбинациялардың (молекулалық реакциялар, адсорбция және т.б.) ықпалынан, дәрілік заттардың әсер ету сипатын күшейте, төмендете және өзгерту мүмкін, нәтижесінде дәрілік препараттың сіңірілу жылдамдығы және толықтығы өзгеруі мүмкін. Дәрілік заттар мен көмекші заттар арасындағы өзара реакциялар дәрілік препараттарды тағайындау процесінде, оларды сақтау процесінде көрініс табуы мүмкін. Яғни, көмекші заттардың биотиімділікке әсерінің механизмі әр түрлі болуы мүмкін. Биологиялық белсенділіктің өзгеруінің басты себебі "дәрілік зат - көмекші зат" жүйесіндегі компоненттер арасындағы полимерлер, мицеллалар, мицеллалар ассоциаттары, ЖМҚ макромолекулалары, химосорбция және т. б. пайда болуымен химиялық өзара реакцияға түсу болып табылады. Пайда болған қосылыстар өте күшті немесе оңай жойылуы мүмкін, олар жоғары беттік белсенділікпен немесе жүйенің теңестірілген энергиясымен сипатталады, дәрілік препараттың басты маңызды фармакологиялық реакциясын күшейтеді немесе төмендетеді.

Өздеріңізге белгілі, өзара әрекеттесу деңгейі физико-химиялық немесе химиялық байланыс энергиясымен белгіленеді. Байланыс әлсіз болатын жағдайда, үдеріс қайтымды болуы мүмкін, себебі организм бұл байланысты жеңіп кете алады, ыдырауы мүмкін немесе өзгерте алады. Ал егер 100-140 ккал/моль энергиямен ковалентті берік байланыс болған жағдайда, үдеріс қайтымсыз болуы мүмкін, себебі организмде осы байланысты бұзуға күш жоқ болады. Сол себепті көмекші заттар дәрілік заттың терапиялық ықпалын төмендетіп, оны әсерін уытты көріністерге дейін күшейтуі немесе өзгертуі мүмкін.

Биофармацевтикалық факторлармен анықталатын, қатты дәрілік түрлердің (таблеткалар, капсулалар) сіңірілуіне әсерін тигізетін бастапқы биофармацевтикалық қасиеттері:

- дәрілік препараттан фармакологиялық белсенді заттарды ерітіндіге босатып шығару (ерігіштік және еру кинетикасы);
- физиологиялық сұйықтықтарда еріген заттардың тұрақты болуы;
- биологиялық мембраналардың көмегімен дәрілік заттарды транспорттау (өткізгіштік);
- жүйелі метаболизм.

Бұл процестердің барлығы әр түрлі биофармацевтикалық факторлар арқылы жүйеленеді және әрқайсысы жекеленген түрде қарастырылады.

Науқастар дәрілік препараттардың сапасын өздері талдай алмауына байланысты, сонымен қатар сапасыз дәрілерді қолдану салдарынан денсаулық үшін қауіпті салдарды ескереіп, дәрілік препараттарды дайындау мақсатында пайдаланылатын барлық көмекші заттар тиісті нормативтік құжаттама мен

медициналық қолдануға рұқсат етілуі керек: МФ, ФС. Егер дайын дәрілік препаратқа фармакопоялық бапта заттың осы біліктілігін қолдануға нұсқау болған жағдайда, мемлекеттік стандарт арқылы заттарды қолдануға жол беріледі.

Көмекші заттар

Тарих тұрғысынан көмекші заттарға дәрілік түрді тағайындау мақсатында керек инертті заттардың рөлі жасалады. Алайда, фармацевтикалық технологияның тез дамуы тиісті терапевтикалық ықпалды жүзеге асыру мүмкіншілігінде көмекші заттардың рөлін бірталай күшейтуге алып келді. Сондай-ақ, көмекші заттардың емдік әсерге ықпалы өте оң да, өте теріс те бола алады және белсенді заттардың босатылуы, еруі, сіңірілуі дәрежесінде іске асырылады. Әр көмекші заттар топтары және олардың жеке топтары дәрілік заттардың фармакокинетикалық әсерлерін әр түрлі деңгейде модельдеуге қабілетті.

Толықтырғыштар

Толықтырғыштар – белсенді фармацевтикалық ингредиент (қызылша және сүт қанты, натрий хлориді, глюкоза, крахмал, натрий гидрокарбонаты) аз мөлшерде (0,001 -0,01 г) таблеткалардың әр дозасының қажетті массасына қол жеткізу мақсатында жүйенің құрамына енгізілетін заттар. Толықтырғыштар таблетка массасының технологиялық, физика-химиялық қасиеттерін анықтайды.

Зерттелген препараттар құрамында толықтырғыштар ретінде сусыз лактоза, микрокристалды целлюлоза рН 102, лактоза моногидраты, жеңіл негізгі магний карбонаты қолданған.

Сусыз лактоза жақсы сығылу қасиеттеріне ие және төмен ылғалдылықпен бірге құрғақ түйіршіктеу процесінде қолдануға тамаша көмекші зат болып табылады. Кептірілген, сусыз және ұнтақталған лактозадан сүзілген лактозаға қарағанда қатты брикеттер алынады. Сусыз лактоза жақсы аққыштық қасиетіне ие. Сусыз лактоза гигроскопиялық емес және салыстырмалы ылғалдылық 70 % (20 °С) дейін көтерілсе де, қоршаған ортадан суды сіңірмейді. Бұл көмекші заттың әсері *Энам* препаратында айқын байқалады, себебі ыдырау уақыты 3 минут, яғни сумен жанасуы нашар. Сонымен қатар, үгілу мен жаншу көрсеткіштері жоғары, бұл препараттың беріктігін дәлелдейді.

Лактоза моногидраты дәрі-дәрмектердің сақтау мерзімін ұзартатын қауіпсіз консервант ретінде қолданылады және белсенді заттың әсеріне ең аз әсер ететіндіктен препараттар үшін толтырғыш ретінде пайдаланылады. Зат - иіссіз, тәтті дәмі бар ақ немесе кремді кристалды ұнтақ. Физика-химиялық қасиеттерінің бірі - суда оңай ериді. *Берлиприл* препаратында бұл қасиет ыдырау барысында көрініс табады, яғни сумен жанасу уақыты 1 минутқа тең.

МКЦ-102- таблетка беріктігін, және жоғары байланыстырушы қабілетін, төмен кеуектілігін қамтамасыз етеді. *Карлон* препаратының құрамында толықтырғыш ретінде сусыз лактоза және МКЦ қолданылған, яғни препарат

беріктігі жоғары, ондай қасиеті жаншу күшін және үгілу дәрежесін анықтағанда байқалды.

Қопсытқыштар - ас қорыту сөлімен әрекеттескенде организмде таблетканың механикалық ыдырауын қамтамасыз ететін заттар болып табылады. Бұл заттар белсенді заттарды жедел түрде босату мақсатында таблетка массасына қосылады. Қопсытқыш заттар таблетка массасының құрамында суда ерімейтін немесе таблетка сақтау кезінде "цементтелген" кезде, басу кезінде кеуектілігі күрт төмен болып, сұйықтықтың таблетка ішіне сіңуі қиын болған кездерде енгізіледі. Организмге енгізілетін таблетканың терапевтикалық тиімділігі оның ыдырау уақытына және сипатына қатысты екені анық.

Зерттеу үшін пайдаланылған таблеткалар құрамында қопсытқыш ретінде жүгері крахмалы, натрий гидрокарбонаты, крахмал гликолятының натрий тұзы алынған.

Крахмал гликолятының натрий тұзы таблеткалар мен капсулаларға арналған ерітінділерді еріту үшін фармацевтикалық класс ретінде кеңінен қолданылады. Ол суды тез сіңіреді, сондықтан таблетка ісініп, кішкене бөліктерге бөлінеді. Осылайша, ол ісініп, таблеткалар мен түйіршіктердің ыдырауын тездетеді. Берлиприл препаратының құрамында крахмал гликолятының натрий тұзы бар және де препараттың толығымен ыдырау уақыты 8 минут болды, бұл жақсы көрсеткіш болып табылады.

Биологиялық зиянсыздығының жоғары болуына байланысты фармакопоялық *жүгері крахмалы* фармацевтика өнеркәсібінде көмекші зат ретінде кеңінен таралды. Фармакопоялық крахмал микробиологиялық параметрлерді жақсартады. Ол көбінесе қатты дәрілік формаларда - таблеткаларда, капсулаларда немесе пакеттерде, сондай-ақ тальк ұнтағы мен басқа фармацевтикалық ұнтақтарға ылғал сіңіргіш ретінде қолданылады. Карлон препаратында қопсытқыш зат ретінде жүгері крахмалы қолданылған, сондықтан таблеткалардың ыдырау уақыты 9 минут.

Антифрикциялық заттар

Гидрофобты қабілеттері бар заттардың көбісінде болған сияқты, антифрикциялық заттардың ықпалы белсенді заттардың босап шығуына және сіңуіне ас қорыту сұйық ортасының таблеткалардың немесе капсулалардың енгізілуін төмендетуіне қатысты болуы мүмкін, ал ол еру жылдамдығының бәсеңдеуіне алып келуі мүмкін. Осы жағымды емес көрініс ылғалдандыру компоненттерінің енгізілуі көмегімен дұрысталуы мүмкін (мысал келтірсек, гидрофильді ББЗ немесе гидрофильді қоспалар).

Сондай-ақ, кей антифрикциялық заттар химиялық құрылымынан қатты өзгешеленбейді және физико-химиялық тұрақсыздық қабілеттерімен белсенді заттардың гидролизін және тотығу үдерістеріне катализаторлардың қабілеттерін көрсетеді. Бұндай үйлеспеушілік, мысалы келтірсек, молекулада

сілтілі-жер металдарының иондары бар болғандықтан, магний және кальций стеараты көп тараған антифрикционды заттар болып табылады.

Зерттеуде антифрикциялық зат ретінде аэросил және магний стеараты пайдаланылған.

Таблеткалар өндірісінде *аэросил* 0,1-0,5% концентрациясында сырғитын және босататын (0,1-2,0%) зат ретінде пайдаланылады, бұл олардың ыдырау уақытын қысқартады, түйіршіктеу процесін жеңілдетеді, таблетка массасының аққыштығын жақсартады. Аэросилдің адсорбциялық қасиеттері ұнтақтар, сығындылар және басқа фармацевтикалық препараттар өндірісінде қолданылады. Карлон және Берлиприл құрамындағы кремний диоксидінің ыдырау уақытына әсер еткенін бақылауға болады.

Таблеткалардағы *магний стеараты* олардың қажетті пішінді қабылдауы және оны бүкіл сақтау мерзімі ішінде сақтауы үшін қажет. Магний тұзы қалыпты жағдайда нашар қосылатын заттарды араластыруға көмектеседі. Магний стеараты мұндай компоненттердің қоспасын біртекті етеді, оны қажетті консистенцияға жеткізеді. Таблеткалардағы магний стеараты зиянсыз.

Мырыш стеараты – біркелкі жұқа, жұмсақ аморфты ақ ұнтақ. Ол гидрофобты әсерге ие және электролиттер жоқ. Беттік-белсенді зат. Пресс ұнтақтарын өндіруде мырыш стеараты майлаушы зат ретінде пайдаланылады, және оның адсорбциялық қасиеттері ұнтақтар, сығындылар және басқа фармацевтикалық препараттар өндірісінде қолданылады. Бұл қасиеттер нам препаратының ыдырау уақытында айқын байқалады.

Тұрақтандырушы заттар - физикалық, химиялық немесе микробиологиялық әсер ету нәтижесінде дәрілік препараттардың сапасын жоғалтудан сақтайтын қасиеті бар заттар. Тұрақтандырғыштардың олардың әрекетіне байланысты бөлінуі бар:

1. Дәрілік заттардың физико-химиялық қасиеттерін тұрақтандыратын заттар (мысалы, дәрілік түрдің тығыздығы немесе тұтқырлығы) - желатоза, МЦ, натрий-КМЦ, ПВП, аэросил, твин-80.

2. Дәрілік заттардың микробиологиялық қасиеттерін тұрақтандыратын заттар (антисептиктер мен консерванттар) - сорбин қышқылы және бензой қышқылы ауызша және сыртқы дәрілік нысандарда қолданылады, натрий метабисульфиті және бензил спирті инъекцияға арналған ерітінділерде қосымша зат түрінде пайдаланылады.

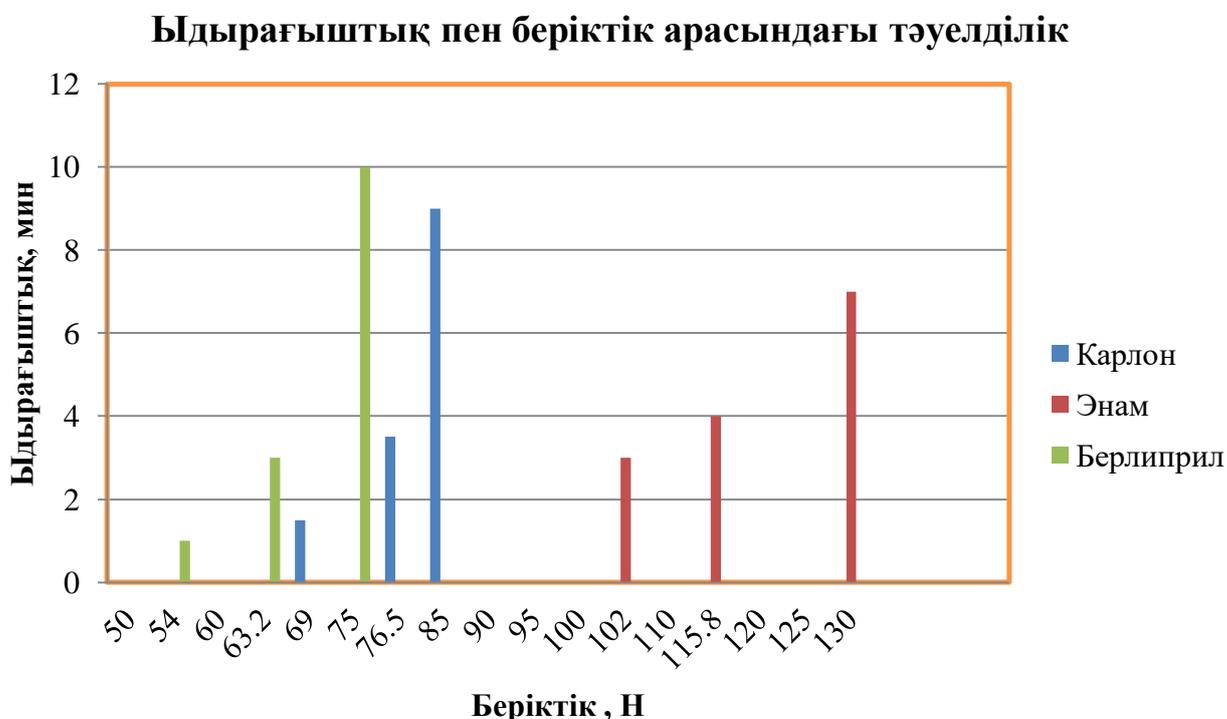
3. Дәрілік заттардың химиялық қасиеттерін тұрақтандыратын заттар. Оларға рН тұрақтандырғыштары (лимон қышқылы, натрий бикарбонаты, Борат, фосфат буферлік жүйелері), тотығуға қарсы заттар (натрий сульфиті, унитиол, аскорбин қышқылы, токоферол), анти-катализаторлар (трилон-в, ЭДТА) жатады.

4.2 Таблеткалардың сапа көрсеткіштері ыдырағыштық пен беріктік арасындағы тәуелділік

Таблетка өндірудің парадокс жағдайы дәрілік түр максималды жинақы және механикалық берікт болу керек, сондай-ақ керек дәрілік затты босату қасиетіне ие болуы тиіс. Белсенді заттардың керек түрде босап шығуын әрі тарауын қамтамасыздандыруда дезинтеграторлардың маңызы зор. Дезинтеграторлардың қызметі қатты ұнтақты бөлшектерді бастапқы ұнтақты бөлшектердің дәрежесіне дейін келтіріп, белсенді беттік аумағын ұлғайту. Таблеткалардың бұзылу жылдамдығы өндірістегі процестердің көрсеткіші, көмекші заттардың мөлшерін және табиғатын қосқанда, дезинтеграторлардың болуынан басқа да бірқатар факторларға байланысты. Алайда, дезинтеграторлардың саны және функционалдық сипаттамасы таблеткалардың бұзылу қабілетіне, белсенді заттың босап шығуына айтарлықтай ықпалын тигізеді, ал ол болса биотиімділікке ықпал етуі мүмкін. Мысалға айтсақ, таблетка формасындағы тольбутамидтің құрамында екі түрлі дезинтегратордың ерекшелігі *in vitro* бұзылу кезеңі гипогликемиялық ықпалы мен биотиімділікке деген өзгешеліктермен бірге жүрді. Супердезинтеграторлардың таблеткаларда болуы (мысалы, крахмал крахмал гликоляты) ыдырау уақытының бірталай азаюына және белсенді субстанцияны босап шығару барсында үлкен өзгерістерге алып келеді. Супердезинтеграторлар көп жағдайда өзара алмастырылған, байланысты полимерлік қосылыстарға ие және ол заттардың ыдырауы, алмастыру деңгейі мен полимердің кросс байланыстарының қатынасы анық.

Зерттеулерде алынған ақпараттарға қарай отырып, ыдырағыштық пен беріктік арасындағы тәуелділік сурет 4-те көрсетілген.

Сурет №4



Қорыта келе, Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) препараттарының ыдырағыштық пен беріктік арасындағы тәуелділіктен байқалғандай Берлиприл препаратында айқын көрінеді.

Қорытынды

Таблетка өндірісінде қолданылатын көмекші заттардың рөлі мен атқаратын қызметі, таблеттенетін массаға физикалық, химиялық және технологиялық қасиеттерін ғана берік қоймай, ДТ биотиімділігіне де әсер ететіндігі белгілі. ДТ-ді жетілдіру мен сапасын қамтамасыз етуде фармацевттік факторларды ескеру және оларды толықтай зерттеу, бүгінгі таңда биофармацияның негізгі мақсаты болып отыр.

1. Жасалған жұмыс нәтижесінде құрамында белсенді заты эналаприл малеаты болып келетін, Карлон 10 мг (Қазақстан), Энам 10 мг (Үндістан), Берлиприл 10 мг (Германия) талданды.

2. ҚР МФ басылымдарына сәйкес зерттеуге алынған әсер етуші заты эналаприл малеаты болып табылатын дженерик және түпнұсқа препараттардың сапасына қойылатын талаптар фармако-технологиялық сынаулармен: таблеткалардың жаншу тұрақтылығы, таблеткалардың үгілгіштігі және ыдырағыштығы анықталып, нәтижелер салыстырылып талқыланды.

3. Фармако-технологиялық сынаулардың көмегімен қол жеткізген ақпараттарға сүйене отырып, фармацевтикалық фактордың бірі болып келетін таблеткалардың құрамындағы көмекші заттардың табиғаты және мөлшері таблетка сапасына әсері зерттелді.

Пайдаланылган әдебиеттер тізімі

1. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 – 624 с.
2. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Том 2 -. Издательство НФАУ - 2002 год – С.716.
3. Лешихин, М.И. Введение в лекарствоведение (или популярно о фармакологии): учебное пособие / М.И. Лешихин, А.Н. Романова, Е.А. Романова - Челябинск; изд-во ЧГПУ, 2014 г, - С.8
4. Арзамасцев А.П., Садчикова Н. П., Харитонов Ю. Я. / Проект общей фармакопейной статьи «Валидация фармакопейных методов» // Ведомости НЦ ЭГКЛС. 2001. - № 1. - С.28-29.
5. Арзамасцев А.П., Титова А.В., Лутцева А.И., Багирова В.Л. / Создание национальной номенклатуры вспомогательных веществ в России // Хим.-фарм.ж. 2002. - т.36. - №9. - С.55-56.
6. Архапчев Ю.П., Осипов А.С., Улогов В.О., Поляченко Л.Н., Ноздрин В.И. / Влияние спиртов на стабильность фенола и м-крезола в препарате «Веррукацид» // Фармация. 2003. — №3. - С.25-27.
7. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. - Т. 1. - М.: Издательство БИНОМ, 2012. – С.328.
8. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. Оқулық. – Алматы: «Эверо», 2011. – С.346.
9. Краснюк И.И., Михайлова Г.В., Чижова Е.Т. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С.464.
10. Лаврентьев Д. Вспомогательные вещества в фармацевтической практике // «Фармацевтическая отрасль», 2010, №4.
11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
12. Крылов Ю.Ф. Регистр лекарственных средств России - Энциклопедия лекарств, Издание восьмое, переработанное и дополненное, / Ю. Ф. Крылов, Г. Л. Вышковский, М. К. Евстигнеева и др. (ред.) // РЛС - 2001, Москва (2000).
13. Сафронова, А. Сб. статей "Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения", / А. Сафронова, М. Р. Закиров // Москва (2008), Ч. I, ее. 216 - 221.
14. Ковалева, Е.Л., Миронова, М. М. Оценка качества вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов, [Текст] Химико-фармацевтический журнал, 2015, Т. 49, № 6. - С. 34-39.
15. Алексеев К.В., Грицкова И.А., Кедик С.А. Полимеры для

фармацевтической химии. – М.: Типография «САРМА», 2011. – С.511.

16.Алеева, Г.Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова. – Текст : непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. –Т. 43. – № 4.

17.Герёшкина О.И. Особенности доклинической оценки безопасности вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов // Токсикологический вестник. – 2010, № 5. – С. 23–26.

18.Герёшкина О.И., Гуськова Т.А. Проблемы доклинической оценки безопасности компонентов готовых лекарственных форм препаратов // Фармация. – 2007 № 4 – С. 8–11.

19.Герёшкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. К вопросу о безопасности вспомогательных веществ в аспекте создания проектов общих фармакопейных статей на лекарственные формы Фармакопеи России XII издания / XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов (15–21 апреля, Москва). – М.: РИЦ «Человек и лекарство», 2008. – С.565.

20.Решения и продукты для фармацевтики: активные ингредиенты и вспомогательные вещества / Материалы VI Международного Форума «Фарматех 2011» – 23–24 ноября 2011 г., Москва.

21.Стойнов Эдмонт В., Гетз Тобиас Г. Ситуационное исследование: Пироксикам в прямом прессовании. Инновационное высокофункциональное вспомогательное вещество // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2011, №4, С. 34–36.

22.Современные технологии применения специальных вспомогательных веществ для твердых лекарственных форм: // Фармацевтическая отрасль. – 2012. – №3.

23.Ходжава М.В. и др. Влияние скользящих веществ на качество таблетирования лекарственных средств // Фармация. – 2011. – № 7. – С. 31 -33

24.Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. McGrawHill 2007; 1179 с.

25.Ma J, Lee K-V, Stafford RS. Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits for uncomplicated hypertension. Hypertension 2006; 48: 846-52.

26.Nair AP, Timoh T, Fuster V. Contemporary medical management of systolic heart failure. Circulation J 2012; 76: 268-77.

27.Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease. Int J Cardiol 2012; Jan 16. (в печати).

28.Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail 2011; 13: 765-72.

29. Bosch X, Esteve J, Sitges M, et al. Prevention of chemotherapy-induced LV dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial. *J Card Fail* 2011; 17: 643-8.
30. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients. *Am J Hematol* 2010; 85: 894-6.
31. Velez Rueda JO, Palomeque J, Mattiazzi A, et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. *J Appl Physiol* 2012; 112: 2110-20.
32. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with ACE inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-92.
33. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of longstanding persistent atrial fibrillation: results of prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-8.
34. Nissen SE, Tuzcu EM, Libbi P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
35. Chen JL, Shang QH, Hu W, et al. Role of TGF/Smads pathway in carotid artery remodeling in renovascular hypertensive rats and prevention by enalapril and amlodipine. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 185-91.
36. Krysiak R, Okopie B. Lymphocyte-suppressing action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease patients with normal BP. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1151-61.
37. Purclutepe O, Iskender G, Kiper HD, et al. Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukaemia cells involves STAT5A. *Anticancer Res* 2012; 32: 2885-93.
38. Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 877-93.
39. Zou D, Grote L, Eder DN, et al. A double-blind, crossover study of doxazosin and enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal BP in sleep apnea patients. *Sleep Med* 2010; 11: 325-8.
40. Silva PS, Fontana V, Luizon MR, et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; Jun, 17. (в печати).
41. Hoque R, Rahman MS, Iqbal M, et al. Effect of enalapril and losartan on proteinuria in type 2 diabetic nephropathy patients. *Bangl Med Res Counc Bull* 2009; 35: 44-8.
42. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.

43. Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, et al. Short-term ACE inhibition confers longterm protection against target organ damage. *Hypertens Res* 2012; 35: 604-10.
44. Taddei S. Fixed-dose combination therapy in hypertension. *High Blood Pres* 2012; 19(2): 55-7.
45. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National HLB Institute JNC on prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. The Seventh report of the National Comittee. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.

Карлон препараты

TABLET HARDNESS TESTER HC 6.2 V1.139 kraemer ELEKTRONIK GmbH

Product: _____ Number : _____

Batch : _____ Drum : _____

Comment: _____ Operator: _____

Date of adjustment : 04.08.2017 Date: 02.01.2000 Time: 02:16

Values

Tablet #	Weight	Thickness mm	Hardness N	Diameter mm
1		3.00	79	9.01
2		3.06	76	9.00
3		3.03	74	9.01
4		2.99	76	9.00
5		3.06	74	9.00
6		3.04	85	9.00
7		3.03	78	9.00
8		3.05	78	9.01
9		3.06	80	9.00
10		2.93	79	9.00
11		2.96	78	9.01
12		3.03	80	9.00
13		3.05	69	9.01
14		2.95	80	9.00
15		2.90	77	9.00
16		2.96	82	9.00
17		2.92	74	9.00
18		2.99	75	9.01
19		3.00	70	9.00
20		2.95	71	9.00

Statistics

Xmax:	3.06	85	9.01
Xmin:	2.90	69	9.00
Xmax - Xmin:	0.16	16	0.01
Average:	2.998	76.8	9.003
Sabs	0.051	4.0	0.005
Srel	1.706	5.2	0.052

Signature

Энам препараты

TABLET HARDNESS TESTER HC 6.2 V1.139 kraemer ELEKTRONIK GmbH

Product: _____ Number : _____

Batch : _____ Drum : _____

Comment: _____ Operator: _____

Date of adjustment : 04.08.2017 Date: 02.01.2000 Time: 02:28

Values

Tablet #	Weight	Thickness mm	Hardness N	Diameter mm
1		3.08	119	7.96
2		3.10	121	7.96
3		3.11	127	7.96
4		3.10	111	7.96
5		3.07	112	7.96
6		3.09	118	7.96
7		3.04	107	7.95
8		3.06	116	7.95
9		3.07	130	7.97
10		3.05	114	7.96
11		3.09	121	7.96
12		3.02	106	7.95
13		3.08	118	7.96
14		3.07	130	7.96
15		3.07	115	7.96
16		3.03	102	7.96
17		3.04	108	7.96
18		3.02	106	7.95
19		3.07	123	7.96
20		3.06	112	7.96

Statistics

Xmax:	3.11	130	7.97
Xmin:	3.02	102	7.95
Xmax - Xmin:	0.09	28	0.02
Average:	3.066	115.8	7.958
Sabs	0.026	8.0	0.005
Srel	0.856	7.0	0.061

Signature

Берлиприл препараты

TABLET HARDNESS TESTER HC 6.2 V1.139 **kraemer ELEKTRONIK GmbH**

Product: _____ Number : _____

Batch : _____ Drum : _____

Comment: _____ Operator: _____

Date of adjustment : 04.08.2017 Date: 02.01.2000 Time: 02:40

Values

Tablet #	Weight	Thickness mm	Hardness N	Diameter mm
1		2.95	59	9.04
2		2.97	65	9.07
3		2.93	66	9.06
4		2.93	63	9.06
5		2.94	64	9.02
6		2.95	63	9.02
7		2.93	60	9.06
8		2.94	58	9.05
9		2.95	59	9.00
10		2.95	58	9.00
11		2.97	64	9.04
12		2.96	54	9.01
13		2.97	65	9.01
14		2.99	71	9.04
15		2.96	75	9.04
16		2.94	64	9.07
17		2.93	67	9.03
18		2.91	64	9.06
19		2.93	62	9.06
20		2.96	62	9.01

Statistics

Xmax:	2.99	75	9.07
Xmin:	2.91	54	9.00
Xmax - Xmin:	0.08	21	0.07
Average:	2.948	63.2	9.037
Sabs	0.019	4.7	0.024
Srel	0.647	7.4	0.261

Signature