

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі

Қарағанды медицина университеті

Клешева Л.В.

**«Левомецетин дәрілік субстанциясынан капсулалық дәрілік түр
алу және левомецетин капсуласы мен таблеткасының сапа
көрсеткіштерін салыстыра зерртеу»**

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 5В074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті

«Қорғауға жіберілген»

_____ Кафедра меңгерушісі _____

**«Левомецетин дәрілік субстанциясынан капсулалық дәрілік түр
алу және левомецетин капсуласы мен таблеткасының сапа
көрсеткіштерін салыстыра зерртеу»**

тақырыбында

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Орындаған
Ғылыми жетекші
фарм.ғ.к

Клешева Л.В.
Медешова А.Т

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

I КІРІСПЕ

1. Капсула түріндегі препараттардың заманауи биофармацевтикалық бағыттары мен дәрілік затты капсулалаудың артықшылығы.

1.1 Капсула өндірісінің заманауи технологиялық аспектілері

1.2 Дәрілік субстанциялар қасиеттерінің дәрілік препаратқа әсері

1.3 Левомецетин құрамындағы қосымша заттардың ықпалы

II Зерттеу бөлімі

2.1 Зерттеу материалдары

2.2 Зерттеу әдістері

III Левомецетин препараттарына салыстырмалы фармако – технологиялық зерттеулер жүргізу.

3.1 Левомецетин таблеткасын сыртқы түрін анықтау

3.2 Үгілгіштік көрсеткішін анықтау

3.3 Жаншу көрсеткішін анықтау

3.4 Таблетканың ыдырағыштығын анықтау

IV Левомецетин субстанциясынан капсула алу

4.1 Субстанциядан капсула технологиясын жасау

4.2 Капсула сыртқы түрін анықтау

4.3 Капсуланың ыдырағыштығын анықтау

V Левомецетин таблеткасымен капсуласын салыстыру

ҚОРЫТЫНДЫ

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

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;

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

Қысқартулар

МФ – мемлекеттік фармакопея

ТҮ – технологиялық үрдіс

НҚ – нормативті құжат

ОМО - орамдау, маркирлеу операциясы

ӘЕЗМБ – әсер етуші зат мөлшерінің біркелкілігі

ДДД- дайын дәрі-дәрмек

АІЖ- асқазан-ішек жолы

ФМ – фармакопеялық мақала

УФМ – уақытша фармакопеялық мақала

Кіріспе

Тақырыптың өзектілігі:

21 ғасырдың басы фармацевтикалық технология үшін қарқынды технологиялық серпілістермен бірге дамудың жаңа қарқынды кезеңі үшін өзіндік трамплинге айналды. Айқын мысалдар ретінде капсула сияқты дәстүрлі дәрілік формалардың технологиясындағы инновацияларды келтіруге болады. Бүгінгі күні желатинді капсула түріндегі препараттар фармацевтикалық өнеркәсібі дамыған елдерде номенклатураның 20% - на дейін алады. Капсулалар жағымсыз дәмі бар немесе тітіркендіргіш әсері бар дәрілік заттарды қабылдауға қолайлы етуге арналған.

Медицина ғылымы адамның жүрегін трансплантациялауды үйренді, бірақ әлемде әлі де ащы таблеткалар бар. Мұндай дәрінің бірі - левомицетин, оның ащы дәмін өзгертудің заманауи әдістері бар ма? Иә, бар шешімі ретінде левомицетин дәрілік субстанциясынан капсулалық дәрілік түр жасау. Капсулалар көптеген жағымсыз иістерді кетіреді.

Капсулалардың дәрілік түр ретіндегі артықшылықтары:

- ✓ жақсы көрініс және қабылдау ыңғайлылығы;
- ✓ жағымсыз органолептикалық қасиеттерді жасыру мүмкіндігі;
- ✓ дәрілік заттарды сыртқы орта факторларының әсерінен қорғау;
- ✓ тотығуға сезімтал дәрілік заттардың тұрақтылығын қамтамасыз ету, өйткені желатинді қабықтар газдарды өткізбейді;
- ✓ капсулаларда өзара үйлеспейтін дәрілік заттарды жіберу мүмкіндігі;
- ✓ мөлшерлеу дәлдігі;
- ✓ дәрілік заттардың жоғары биологиялық қолжетімділігі;
- ✓ дәрілік заттардың емдік белсенділігін ұзарту, ішекте селективті ерігіштік жолымен жақсарту мүмкіндігі;
- ✓ ректальді енгізу мүмкіндігі.

Левомицетиннің дәрі-дәрмектің таблетка түрінде тағы бір минусы бар-бұл кейбір компаниялар қолданатын таблетка рецепті. Дәрі-дәрмектерді таблеткада шығаратын кейбір компаниялар химиялық өндірісі бар таблеткаларға байланыстырғыш компоненттерді қосуы мүмкін. Олардың бұлай жасауының себебі - дәрілік материалдар нашар немесе мүлде пресстелмейді. Дәрілік ұнтақты таблетка жасау үшін байланыстырғыш заттар қолданылады. Капсуладағы дәрі немесе спорттық тамақтану заманауи болып саналады. Дәрі-дәрмектерді шығаратын көптеген ірі компаниялар дәрі-дәрмектерді немесе спорттық тамақтануды капсулаларда қолдануды жөн көреді. Мұндай компаниялар тек капсулалармен ғана шектелмейді, олар әртүрлі дәрілік формалардың арқасында өндірісін кеңейтуге тырысады. Өздеріңіз білетіндей, негізгі препараттардың үлкен дозасы бар, сондықтан мұндай көлемді капсулада орналастыру оңай. Осылайша, ғылыми-зерттеу жұмыстарының арқасында компаниялар дәрі-дәрмектерге немесе спорттық тамақтану таблеткаларына қарағанда өте тиімді және әлдеқайда ыңғайлы деп капсулуда өз препараттарын шығарады және патенттейді.

Жұмыстың мақсаты: Левомицетин дәрілік субстанциясынан капсула дайындау және оны таблетка дәрілік түрімен фармако –технологиялық көрсеткіштерін салыстыра талдау жүргізу.

Зерттеудің міндеттері:

1. Левомицетин субстанциясынан капсула алу технологиясын жүргізу.
2. Левомицетин препараттарына салыстырмалы фармако – технологиялық зерттеулер жүргізу.
3. Левомицетин таблеткасымен капсуласына фармако – технологиялық көрсеткіштерін салыстыра талдау жүргізу.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

1. Алғаш рет левомицетин субстанциясынан капсула алу технологиясы жасалды.
2. Левомицетин таблеткасына және капсула сапасына фармако – технологиялық сынаулар зерттелінді.
3. Зерттеулердің нәтижесінде левомицетин таблеткасы мен капсуласы салыстырылып сарапталды.

Тәжірибелік маңыздылығы:

1. Левомицетин субстанциясынан капсула алу технологиясы мен зертханалық регламенті ұсынылды

1.Капсула түріндегі препараттардың заманауи биофармацевтикалық бағыттары мен дәрілік субстанцияларды капсулалаудың артықшылығы.

21 ғасырдың басы фармацевтикалық технология үшін қарқынды технологиялық серпілістермен бірге дамудың жаңа қарқынды кезеңі үшін өзіндік трамплинге айналды. Айқын мысалдар ретінде капсула сияқты дәстүрлі дәрілік формалардың технологиясындағы инновацияларды келтіруге болады.Бүгінгі күні желатинді капсула түріндегі препараттар фармацевтикалық өнеркәсібі дамыған елдерде номенклатураның 20% - на дейін алады.Капсулалар жағымсыз дәмі бар немесе тітіркендіргіш әсері бар дәрілік заттарды жұтуға арналған.

Капсулалар қазіргі уақытта танымал пероральді фармацевтикалық дәрілік форма болып табылады. Капсулалау үшін жұмсақ және қатты капсулалар қолданылады. Жұмсақ желатинді капсула түріндегі жыл сайынғы дәрілік заттардың (МП) әлемдік өндірісі 75 миллиард данаға жетеді, ал қатты желатин және желатин емес капсулалар түрінде - 150 миллиардтан астам. Желатинді капсулалар әр түрлі бағалауға байланысты Батыс Еуропаның жетекші өндірушілері шығаратын заманауи медициналық өнімдердің 9-17% -ын құрайды (мысалы, Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Berlin-Chemie AG / Menarini Group, GlaxoSmithKline, Italfarmaco, Novartis Pharma, Gerot Pharmazeutika), және олар барлық фармакотерапиялық топтарда кездеседі. [7]

«Фармацевтический вестник»-тің мәліметтері бойынша, ресейлік фармацевтикалық нарықта капсулаланған дәрі — дәрмектерді сату құны бойынша шамамен 12% және заттай 5,7% құрайды . Табиғи тұтыну тұрғысынан жергілікті өндірушілердің осы өнімінің үлесі импортқа тең. Ақшалай түрде ресейлік өнімнің "салмағы" шамамен 27% құрайды. [8]

Ресей өз өнімдерін экспорттайтын капсулалардың негізгі өндірушілері: Каталент (АҚШ), Капсугель (Бельгия), Swiss Caps, Aenova Group (Германия, Швейцария) сияқты компаниялар. Ресейлік капсула өндірушілерінің арасында көшбасшы қатты желатинді капсулаларды шығаратын және жобалық қуаты 1,3 миллиард бірлікті құрайтын Artlife LLC болып табылады.[9]

Биофармацевтикалық зерттеулер дәрілік заттың емдік тиімділігіне ғана емес, сонымен бірге енгізілген дәріге организмнің жағымсыз реакцияларының дамуына да дәрілік түрдің түріне айтарлықтай тәуелділікті көрсетеді. Дәрілік түрі - бұл фармакологиялық тұрғыдан алғанда, дәрілік затты қабылдау және сақтау үшін ыңғайлы, оның оңтайлы емдік әсерін ең аз жанама әсермен қамтамасыз етеді. Дәрілік нысанның дәрілік зат сапасына әсерін бағалау үшін *in vitro*, *in situ*, *in vivo* әдістерімен препараттың биологиялық қолжетімділігін зерттеу қажет. [10]

Оңтайлы дәрілік түрді таңдау, дәрі қабылдау уақыты, науқастың денесіне енгізудің тиісті жолын қолдану дәрі-дәрмек ингредиенттерін сіңіру процестерін жүзеге асыруда ерекше мәнге ие, фармакотерапияның тиімділігін арттыруға ықпал етеді.[11]

Биофармацевтикалық зерттеулер препараттың химиялық және макроорганизмнің биологиялық жүйе ретіндегі байланысын зерттеуге бағытталған. Бұл зерттеулердің мақсаты фармацевтикалық факторларды ескере отырып, препараттардың емдік белсенділігін арттыру және олардың жанама әсерлерін әлсірету жолдарын іздеу болып табылады. [6]

Дәрі-дәрмектерді қабылдаудың ауыз жолы (пероральді) қарапайым және ыңғайлы, арнайы дайындалған қызметтер мен қосалқы құралдарды қажет етпейді. Дәрілік түрдің АІЖ сіңу процестеріне әсер ету дәрежесі белсенді субстанцияның босап шығу жылдамдығымен анықталады .[12]

Дәрілік заттардың шығарылу дәрежесі және олардың шырышты қабықтардың сіңіргіш беттеріне диффузиясы бойынша барлық негізгі пероральді дәрілік формаларды келесі ретпен орналастыруға болады: ерітінділер > эмульсиялар > суспензиялар > капсулалар > ұнтақтар > түйіршіктер > таблеткалар > қабықпен қапталған таблеткалар. [13]

Суда іс жүзінде ерімейтін заттар үшін ауыз қуысы арқылы өтетін дәрілік формаларды жасау кезінде асқазан-ішек жолдарының нашар ерігіштігімен байланысты қиындықтар туындайды, бұл сіңуді шектеуге және терапиялық әсердің төмендеуіне әкеледі. Сіңіру жылдамдығын және соның салдарынан биологиялық қол жетімділікті арттыру үшін липидті матрицаларға (май сығындылары, майлы ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар, липосомалар) аз еритін дәрілік заттарды енгізу пайдаланылуы мүмкін. [14]

Қиын еритін дәрілерді ағзаға оңай қол жетімді ерітінді түрінде жеткізуге мүмкіндік беретін дәрілік түрі - жұмсақ капсулалар. Дәрілік заттарды майлы ерітінділер түрінде енгізу әртүрлі сіңу жолдарын белсендіреді. [15]

Көптеген дәрі-дәрмектердің негізгі сіңуі аш ішекте жүреді. Мұнда өт қышқылдарының тұздары мен ұйқы безінің ферменттерінің әсерінен олардың қарқынды эмульсиясы өтеді. Экзогендік липидтердің болуы-жұмсақ капсулалардың дәрілік түріндегі май-өт секрециясын және оның ішек люменіне шығарылуын ынталандырады. Өт қышқылы тұздарының концентрациясының жоғарылауымен коллоидты құрылымдардың түзілуі артады, бұл дәрілік заттардың сіңуін арттырады. Мицеллалардың құрамында майда еритін дәрілік заттар энтероциттердің щеткалық шекарасының мембранасына жеткізіледі, онда олар пассивті немесе эндоцитоз механизмі арқылы жасушаға енеді. Липофильді дәрілік заттар портал жүйесін айналып

өтіп, хилохмикрондардың құрамындағы жалпы лимфа жолы арқылы жүйелі кан ағымына түседі бауырдың бастапқы метаболизмі .[16]

Капсулалы қалыптарды дайындау іс жүзінде толық автоматтандырылған (капсулаларды дайындау және оларды толтыру бір аппаратта жүреді), сонымен қатар, капсулаларды өндіру үшін өндіріс кезеңдерінің азаюына байланысты машиналық жабдықтың , қажетті талдауларды жүргізу кезінде қолданылатын талдамалық әдістемелердің және таблеткалар өндірісіне қарағанда рұқсат беру рәсімдері мен құжаттардың аз саны талап етіледі. Капсулаланған формалар, әдетте, аз мөлшерде қосымша заттарды қолдануды қажет етеді. [4]

Қазіргі уақытта желатинді капсула түріндегі дәрілік түр фармацевтикалық өндірушілер, тұтынушылар және дәрігерлер арасында бірқатар артықшылықтар мен оң сипаттамаларға байланысты өте танымал болды. Оларға, атап айтқанда, мыналар жатады:

- Оларға орналастырылған дәрілік заттарды дозалаудың жоғары дәлдігі. Заманауи жабдық капсулаларды толтырғышпен толтырудың жоғары дәлдігін ($\pm 3\%$ аспайтын төзімділікпен) және минималды жоғалтуды қамтамасыз етеді.
- Жоғары биологиялық қол жетімділік. Зерттеулер көрсеткендей, капсулалар адам ағзасында таблеткаларға немесе дражеге қарағанда тезірек ыдырайды, ал олардың сұйық немесе бөлінбеген қатты құрамы тезірек және оңай сіңеді. Дәрілік заттың фармакологиялық әсері 4-5 минуттан кейін көрінеді.
- Жоғары тұрақтылық. Капсуладағы дәрілік заттар қоршаған ортаның әртүрлі қолайсыз факторларынан — жарық, ауа, ылғал, механикалық әсерлерден — компоненттердің жеткілікті жоғары тығыздығы мен окшаулауын қамтамасыз ететін қабықтың арқасында қорғалған. Сондықтан капсулаларды дайындау кезінде антиоксиданттарды немесе тұрақтандырғыштарды қолдану қажеттілігін болдырмауға немесе олардың санын азайтуға болады.
- Түзету(корригирующі) қабілеті-дәрі-дәрмектердің жағымсыз дәмі мен иісі алынып тасталады, бұл әсіресе педиатрияда маңызды.
- Жоғары эстетика-капсула қабығын алу кезінде әртүрлі бояғыштарды қолдану арқылы қол жеткізіледі. Бүгінгі таңда жетекші фармацевтикалық компаниялар капсула қабығын бояу үшін әртүрлі түстер мен реңктерге қолданылады.
- Дәрілік заттарға белгілі бір қасиеттерді беру мүмкіндігі-ішекте еритін капсулаларды , сондай-ақ әртүрлі технологиялық әдістермен қол жеткізуге болатын капсула-ретардты (препараттың ұзартылған шығарылуымен) құру.

- Капсула өндірісіндегі көмекші заттардың аз мөлшері, мысалы, таблетка өндірісіне қарағанда.

Қабықтың пішіні бойынша капсулалардың 4 түрі ерекшеленеді:

1. жұмсақ немесе серпімді желатинді капсулалар-capsūlaemollesseugelatinōsaeeelasticae;
2. қатты желатинді капсулалар-capsūlaegelatinōsaedurae;
3. қақпағы бар желатинді капсулалар-capsūlaegelatinōsaeeoperculātae;
4. крахмал капсулалары немесе қабықтар —capsūlaeamylaceaeseuoblātae.

Қолдану әдісіне сәйкес капсулалар вагинальды , ректалды , ішке қабынуға, резорбцияға, сублингвальды , ингаляцияға арналған ұнтағы бар болып бөлінеді. [1]

Капсулалау әдісі-дәрі-дәрмектерді алудың ең үнемді технологиялық әдістерінің бірі. Оның артықшылығы - технологиялық операциялардың санын азайту, процесті жеделдету, сонымен қатар кейбір жағдайларда түйіршікті сұйықтықпен байланыс болмауы және қыздыру әсері. [4]

Капсулалау технологиясы дәрілік заттарды қатты медициналық капсулаларға кез келген агрегаттық күйде және нысанда қосуға мүмкіндік береді: сусымалы ұнтақ тәрізді өнімдер (түйіршіктер,пеллеттер, микрокапсулалар), сұйықтықтар, суспензиялар, эмульсиялар, шағын таблеткалар, капсулалар немесе жоғарыда аталғандардың барлығын біріктіріп енгізу. Бұл маркетингтік және күрделі терапевтік міндеттерді тиімді шешеді. [2]

Капсулалардың консистенциясы бойынша 2 түрі бар: қатты және жұмсақ. Жұмсақ капсулалар бір технологиялық операция кезінде қалыпталады, толтырылады және дәнекерленеді. Бұл дәрілік түр сұйық немесе паста тәрізді дәрілік заттарға арналған. Капсулалардың пішіні әр түрлі: сфералық, жұмыртқа пішінді, ұзын немесе цилиндр тәрізді ұштары жарты шар тәрізді. Жұмсақ капсулалар оларды алу процесінде толтырғыштың жұмсақ серпімді қабықшаға салынуына байланысты өз атауын алды. Содан кейін капсулалар одан әрі технологиялық процестерден өтеді, нәтижесінде қабықтың бастапқы икемділігі ішінара немесе толығымен жоғалуы мүмкін. Мұндай капсулалардың серпімді немесе қатты болатын бір қабатты қабығы бар. Кейде белсенді ингредиент жұмсақ капсулалардың қабығына кіреді.

Қатты капсулалар еркін ағатын ұнтақты немесе түйіршікті заттарды таратуға арналған. Олар жарты шар тәрізді цилиндр пішініне ие және екі бөліктен тұрады: дене және қақпақ; екі бөлік те бір-біріне еркін енуі керек, саңылауларсыз. Қатты капсулалар оларды қалыптаудың технологиялық процесін толық өткізгеннен кейін толтырылады және олар тиісті икемділік пен қаттылыққа ие болады. Қатты капсулалар екі секциялы құрылымға ие және

оларды алдын-ала дайындап, қажет болған жағдайда дәрілік заттармен толтыруға болады. [3]

Бөлінген модификацияланған капсулаларда белсенді заттардың бөліну жылдамдығын немесе орналасуын өзгертуге арналған құрамындағы немесе қабығындағы арнайы қосалқы заттар бар. Ішек капсулалары сонымен қатар асқазан сөлінде тұрақты болуы және ішектегі белсенді ингредиенттерді шығаруы керек өзгертілген босату формуласы болып табылады. Оларды қышқылға төзімді қабықшалармен қатты немесе жұмсақ капсулаларды жабу арқылы немесе қышқылға төзімді қабықпен қапталған түйіршіктермен толтыру арқылы жасауға болады.

Жұмсақ және қатты капсулаларда таблеткаларды өндіру кезіндегідей ылғалды түйіршіктеуге, жылу әсеріне, қысымға ұшырамай, препараттарды өзгеріссіз күйінде капсулалауға болады. Сонымен қатар, капсулалардан ДЗ шығару және сіңіру процестеріне әсер ететін факторлардың саны басқа дәрілік формаларға қарағанда әлдеқайда аз.

Желатин капсулаларының кемшілігі олардың ылғалға жоғары сезімталдығы болып табылады, бұл оларды сақтаудың белгілі бір жағдайларын ұстауды талап етеді. Тағы бір кемшілігі — желатин микроорганизмдердің көбеюі үшін тамаша орта болып табылады. Бұл жетіспеушілікке консерванттар қосылады: нипагин (0,4 %), нипазол (0,4 %), сорбин қышқылы (0,1-0,2 %) және т. б.

Препараттың дайындаудың алғашқы кезеңдерінде, зерттеушіге субстанцияның аз ғана мөлшері қол жетімді болған кезде, дәріні әзірлеу үшін ең қолайлы форма- капсула болып табылады. Дегенмен, препараттың даму процесі жүріп жатқан кезде, дайын дәрі-дәрмектердің (ДДТ) шамамен 80% - ы таблетка түрінде пайда болады, өйткені таблетка капсуладан арзан, өндіруге оңай және мөлшері мен пішінінің кең ауқымы болуы мүмкін деген кең таралған пікірге байланысты.

1.1 Капсула өндірісінің заманауи технологиялық аспектілері

Жұмсақ және қатты капсулалардың технологиялық өндірісін қалыптастыру кезінде оларды өндірудің бірнеше әдісі ұсынылды, олардың үшеуі қазіргі уақытта жетілдірілген түрде қолданылады: батыру әдісі, штамптау әдісі, тамшылау әдісі. [17]

Желатин капсулаларын өндіру келесі кезеңдерден тұрады:

- желатин массасын дайындау;
- капсулалардың желатинді қабығын дайындау;
- капсулаларды толтыру;

- оларды өңдеу;
- сапаны бақылау (стандарттау).

Капсулаларды дайындау процесінде сатылар біріктірілуі мүмкін.

Желатин капсулаларын өндіруде желатин массасын дайындау сапасы мен технологиясына көп көңіл бөлінеді - капсулаларды алуға негіз болады. Ол желатиннің сапасына, капсула негізінің құрамына және оны дайындау әдісіне байланысты белгілі бір физика-химиялық қасиеттерге ие болуы керек.

Қазіргі уақытта капсула негізін дайындаудың екі әдісі бар: ісіну процесі және желатиннің ісінуінсіз.

Бірінші дайындау процесінде реактордағы желатин 1,5-2 сағат ішінде ісіну үшін 15-18 °С температурада суық сумен құйылады. Ісінген желатин 45-75 °С температурада оның концентрациясына байланысты, араластырғышта 1 сағат жұмыс істеген кезде ериді. Желатин ерігеннен кейін 0,5 сағат бойы араластыруды жалғастыра отырып, консерванттар, пластификаторлар және басқа да қосымша заттар қосылады. Араластырғышты ажыратып, қыздырғаннан кейін желатин массасы ауа көпіршіктерін массадан шығару үшін вакуумды қосып, 1,5-2 сағат ішінде реакторда қалады. Дайындалған массаны тұрақтандыру үшін температурасы бақыланатын термостаттаушы ыдысқа өткізеді және 45-60 °С температурада (желатин концентрациясына байланысты) 2,5-3 сағат бойы ұсталады. Капсулалауды бастар алдында тұтқырлық шамасын бақылайды. [18]

Бұл технология желатиннің жоғары концентрациясымен байланысты және әдетте пресстеу арқылы капсулаларды алу үшін қолданылады.

Желатин массасын ісіну процесінсіз дайындау үшін жабық реакторға су күртешесімен, автоматты температура реттегішімен және қалақты араластырғышпен жабдықталған тазартылған судың есептелген көлемі енгізіледі және 60-70 °С дейін қыздырылады. Араластырады, оның толық ерігенге. Әрі қарай, желатиннің ісінуімен масса алу сияқты. Араластырғыштарды өшіріңіз, жылытыңыз және ауа көпіршіктерін массадан шығару үшін вакуумдаңыз. Капсулалау процесі 40-45 °С температурада желатинді массаны термостаттау жағдайында өтеді. [19]

Батыру әдісі ("батыру"), оның мәні капсулалардың пішінін көрсететін түйреуіштері бар арнайы "батырғыш" жақтаулардың көмегімен капсула қабықтарын жасау болып табылады. Түйреуіштер желатин массасының балқымасына түсіп, оларға жұқа қабықпен қатып қалады. Қабыршағы алынады, формалайды (бекітіп, нысанды кептіру кезінде белгіленген режимдерде) және береді келесі сатысын – субстанциямен толтыру. [20]

Қатты желатинді капсулаларды толтыру үшін әртүрлі компаниялардың жабдықтары қолданылады, олар өнімділігі (20-дан 200 мың капсула/сағ), мөлшерлеу дәлдігі (2-5%) және дозатор құрылымымен ерекшеленеді. Буып-түйілетін дәрілік заттың сусымалылығына және дисперстік (түйіршіктілік) дәрежесіне байланысты автоматтар шнек, вакуум немесе діріл дозаторларымен жұмыс істейді. [21]

ҚЖК толтыру бес операцияда жүргізіледі:

1. Бос капсулаларды бағдарлау.
2. Бос капсулаларды ашу.
3. Капсула корпусын толтыру.
4. Капсула Корпусы мен қақпақтарын қосу және жабу.
5. Выброс толтырылған капсулалар. [20]

Сонымен қатар, толық автоматты құрылғыларда ашылмаған капсулаларды қабылдамау, шаңсыздандыру, шашылған толтырғышты арнайы сорғыштардың көмегімен алып тастау, жеңдерді тазарту жүргізіледі.

Қатты капсулаларды толтыру құрылғылары: дәріханалардың, зертханалардың немесе шағын өндірістердің қажеттіліктеріне арналған қолмен немесе жартылай автоматты (мүмкін өнімділігі — сағатына 6 мың капсулаға дейін) болуы мүмкін. Оларды толтыру толтыру(набивание) әдісімен жүзеге асырылады, бұл ретте капсуланы толтыруға арналған масса оның көлеміне пропорционалды болуы тиіс; толық автоматты — 18 өнеркәсіптік өндіріс үшін; бұл ретте мөлшерлегіштерді пайдалана отырып толтырудың поршеньдік әдісі қолданылады, ал толтырушы құрылғылар мерзімді немесе үздіксіз орын ауыстырумен болуы мүмкін.

Капсулаларды пеллеттермен немесе микрокапсулалармен толтыру үшін толтыру, бір-бірлеп толтыру әдістерімен, қос жапқышты пайдалана отырып, поршеньді пайдалана отырып, мөлшерлеу цилиндрлерін пайдалана отырып, сондай-ақ мөлшерлеу түтігін пайдалана отырып толтыруды жүргізетін құрылғылар қолданылуы мүмкін. Капсулаларды таблеткалармен немесе дражемен (немесе олардың комбинацияларымен) толтыру жапқышты пайдалана отырып жүзеге асырылады. [20]

Штамптау әдісі немесе заманауи модификация: айналмалы матрица. Әдістің принципі бастапқыда желатинді таспаны алу болып табылады, оның ішінен капсулалар толтырылғаннан және дәнекерленгеннен кейін бірден пресс астында немесе роликтерде мөрленеді. Осы әдіс бойынша жұмыс істейтін жабдық барлық операцияларды жоғары дәлдікпен ($\pm 3\%$) және үлкен өнімділікпен (сағатына 3-тен 76 мың капсулаға дейін) орындайды, сондай-ақ

эртүрлі пішіндегі, сыйымдылығының кең диапазонындағы және эртүрлі консистенциялы толтырғыштары бар (негізінен сұйық паста тәрізді) капсулаларды алуға мүмкіндік береді). [22]

Тамшылау әдісі немесе "Globex" әдісі. Сфералық пішіндегі жұмсақ жіксіз желатинді капсулаларды алуға мүмкіндік береді. Капсуланы өндіру процесі екі фазалы концентрлік ағынның нәтижесінде капсуланы толтыратын қабықтың балқуы мен сұйық толтырғышты бір уақытта қос концентрлік құбырлы саптамадан қысыммен бұрау болып табылады. Капсулалардың сфералық пішінінің пайда болуы желатиннің табиғи беттік керілуіне байланысты. Бұл әдіс өте жоғары өнімді (сағатына 60 мың капсулаға дейін) және дәл (Globex-Mark III капсуласы үшін толтырғыштың дозасындағы ауытқулар $\pm 1,5\%$ аспайды). [23]

Тамшылатып капсулалау әдісінің негіздері MPG-80 капсулалық қондырғысында жұмсақ жіксіз желатин капсулаларын өндірудің ресейлік технологиясының дамуына негіз болды. [24]

Гелеобразователь алдын ала суда ерітіледі және капсулятор машинасының резервуарына орналастырылады. Майдағы дәрілік субстанция резервуардан мөлшерлеу құрылғысына түседі, ол жерден гель жасаушының қыздырылған ерітіндісімен бір мезгілде капсулалар пайда болатын жиклер торабына (субстанцияны мөлшерлеп беруге арналған калибрленген тесік) итеріледі. Пульсатордың көмегімен капсулалар үзіліп, салқындатқышқа, содан кейін қабылдау резервуарына түседі. Салқындатылған майды пульсаторға жіберу сорғылардың көмегімен жүзеге асырылады.

Құрылғының ерекшелігі-заттың капсулаланған бөлігі орталық тесік пен саптамалардың қосылу аймағынан бөлінген кезде, ол заттың бөліктерін қабылдаумен бір уақытта пульсация режимінде берілетін май ағынына түседі. Осыған байланысты, капсула бөлінген кезде, ол гель түзуші салқындағанша және беріктікке ие болғанша маймен қалыптасады.

Жұмсақ капсулалардың ішіндегісі сұйық (майлар, ерітінділер, суспензиялар) немесе паста тәрізді (пасталар, жақпалар, гельдер) болуы мүмкін. [25]

Кейбір шетелдік фирмалар мен зерттеушілер қатты толтырғыштары (ұнтақтар немесе олардың қоспалары) бар жұмсақ желатинді капсулаларды жасау бойынша жұмыстар жүргізді, бірақ бұл әзірлемелер іс жүзінде таратылмады.

Жұмсақ желатинді капсулалар соңғы уақытқа дейін аз еритін дәрілік формаларды инкапсуляциялаудың жалғыз баламасы болды. Бүгінгі таңда қатты желатин капсулаларын сұйық заттармен (негізінен майда еритін дәрумендермен) толтырудың және жұмсақ желатин капсулаларын қолданудың баламасы ретінде герметизациялаудың жаңа технологиялары бар. Сонымен қатар, толтырғыштың ағып кетуіне жол бермеу үшін корпус пен

қақпақтың түйіспесі тығыз жабылады, оған әртүрлі жолдармен қол жеткізуге болады: механикалық термиялық дәнекерлеу, құрамында желатин бар күрделі компонентті ерітінділермен тану, ультрадыбыстық дәнекерлеу, төмен молекулалық термиялық герметизация, капсула бетіне пленка жабыны қолданылады. [26]

Егер жұмсақ желатин капсулаларын алу кезінде оларды дайындау және толтыру бір мезгілде жүргізілсе, онда қатты желатин капсулалары үшін бұл процестер бөлек жүзеге асырылады: алдымен капсула алынады және қалыптасады, содан кейін толтырғышпен жеке жабдықта (және көбінесе басқа өндірісте) толтырылады.

Жұмсақ капсулалардағы препараттар қатты дозаланған формаларға - таблеткалар мен қатты капсулаларға қарағанда бірқатар артықшылықтарға ие: [27]

1. Дәрілік зат ішінара немесе толығымен ерітілген күйде болады;
2. Қатты дозаланған формаларға тән ыдырау сатысы жоқ. Дәрілік зат капсула қабығы ерігеннен кейін бірден сіңу үшін қолжетімді күйде болады және АІЖ кедергілері арқылы жылдам өтуге қабілетті;
3. Ерітінділерді алу арқылы мөлшерлеудің біркелкілігіне қол жеткізіледі, бұл әсіресе дәрілік заттардың төмен дозалары үшін маңызды;
4. Таблеткалар мен ТЖК өндірісіне тән жұмыс орнының шаңдануы жоқ;
5. Дайын өнімнің ілеспе қоспалармен ластануын болдырмау;
6. Капсула қабығы зертханалық заттардың ауа мен жарықтың оттегімен жанасуынан қосымша қорғанысы болып табылады;
7. Сопақ немесе дөңгелек капсулалар пациенттерге қолдануға ыңғайлы.

Соңғы жылдары белсенді заттың шығуы үшін белгілі бір қасиеттері бар капсулалар кеңінен таралуда-бұл ішекте еритін капсулалар — ішекте дәрілік заттың шығуы) және ретард деп аталатын капсулалар (ұзартылған босату). [5]

Ішекте еритін дәрілік формаларды құру асқазандағы белсенді ингредиенттің шығарылуын болдырмау мақсатында жүзеге асырылады (Дәрілік заттың тұрақтылығын қамтамасыз ету, асқазан сөлінің әсерінен оның концентрациясының төмендеуін болдырмау, мүмкін жанама әсерлерді азайту, асқазан сөлінің ықтимал жағымсыз бейтараптандырылуын болдырмау және т. б.) [28]

Ішекте еритін капсулаларды алу бірнеше жолмен жүзеге асырылуы мүмкін :

- капсула қабығын алу үшін масса құрамына қатайтқыштарды енгізу. Бұл сапада кейбір альдегидтер, натрий алгинаты және басқа заттар қолданылуы мүмкін. Бұл әдіс кең таралмады;

- дайын және толтырылған капсулалардың қабығын белгілі бір заттармен өңдеу, оған қаттылықты арттыру үшін (мысалы, формальдегид), капсуланың ыдырау уақытын ұзарту үшін, оның аш ішекке енуіне уақыт бар. Қазіргі уақытта бұл әдіс өндірістік персонал үшін иррационалды және қауіпті болғандықтан іс жүзінде қолданылмайды;

- дайын және толтырылған капсулаға пленкалы жабындарды жағу. Капсулаларды жабу үшін арнайы композициялар қолданылады, олардың негізгі компоненттері көбінесе шеллак, целлюлоза туындылары (мысалы, қарапайым немесе эфирлер), полиметакрилаттар, сополимерлер (стирол және малеин қышқылы, винилацетат және нейлон қышқылы және т. б.) табиғи балауыздар, натрий алгинаты және басқалар;

- толтырғыштың өзіне ішекте еритін қасиеттер беру-ішекте еритін пленка жабындары тікелей түйіршіктерге, түйіршіктерге немесе микрокапсулаларға қолданылады. Алдыңғымен қатар, бұл әдіс капсула түрінде ішекте еритін препараттарды өндіруде жиі қолданылады. [13]

Ауызша қабылдаудан басқа бірқатар дәрі - дәрмектер - ұнтақтар, эмульсиялар, суспензиялар, ерітінділер-тік ішек және вагинальды енгізу үшін капсулаларда тағайындалады.[29]

Желатин капсулаларының композициясын жасау тәсілдеріндегі жоғарыда аталған барлық әртүрлілікті және оларды алу технологиясын желатин капсулалары түрінде дәрі-дәрмектерді жасау кезінде ескеру қажет. Өзіне ғана тән белгілі бір физикалық-химиялық және талап етілетін фармакологиялық және фармакокинетикалық қасиеттері бар әрбір дәрілік субстанция дәрілік нысанды жасау кезінде жеке тәсілді талап етеді. Бұл капсулаланған препараттарды әзірлеу кезінде ескеріледі.

1.3 Дәрілік субстанциялар қасиеттерінің дәрілік препаратқа әсері

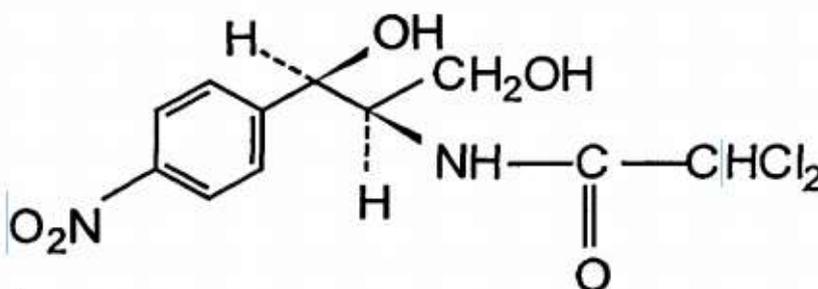
Дәрілік субстанция - шығу тегіне қарамастан, дәрілік препараттарды өндіруге және дайындауға арналған белгілі бір фармакологиялық белсенділігі бар зат немесе заттардың қоспасы. [31]

Левомецетин микробқа қарсы кең спектрлі антибиотиктер тобына жатады және қазіргі уақытта әртүрлі ауруларды емдеуде кеңінен қолданылады.

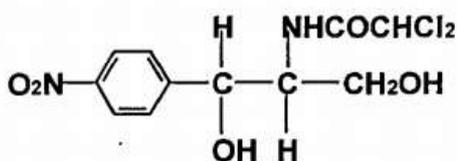
1947 жылы Венесуэланың өңделген топырағынан Ж.Эрлих пен оның қызметкерлері алғаш рет хлорамфеникол түзетін актиномицет штаммын бөліп алды. Кең ауқымды әрекеттің арқасында бұл антибиотик химиктердің назарын аударды және екі жыл ішінде оның химиялық құрылымы зерттеліп қана қоймай, синтез де жүзеге асырылды (АҚШ, 1949) . Біраз уақыттан кейін Кеңес Одағында академик М.М. Шемякин бір топ қызметкерлермен

хлорамфениколдың аналогтарын синтездеу бойынша үлкен жұмыс жүргізді. [30]

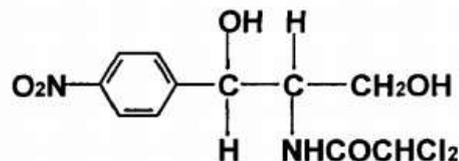
Спектрлік талдау көмегімен хлорамфениколдың "ауыстырылған нитробензолдардың" туындыларына жататындығы анықталды. Жалпы алғанда, левомицетинді D (-)-трео-2-дихлорацетиламино-1 -(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол ретінде ұсынуға болады:



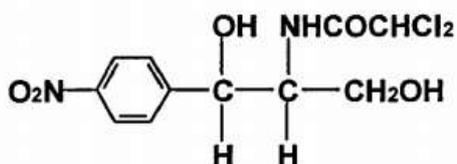
Хлорамфениколдың екі асимметриялық көміртегі атомы бар, сондықтан төрт стереоизомердің немесе екі жұп антиподтың болуы мүмкін: D(-)- және В-(+)-трео изомерлері (транс құрылымымен) және D(-)- және В-(+) - эритро изомерлері (цис құрылымымен). Олар бүйірлік тізбектің бірінші және екінші көміртегі атомдарындағы ОН және NH топтарының позициясында ерекшеленеді:



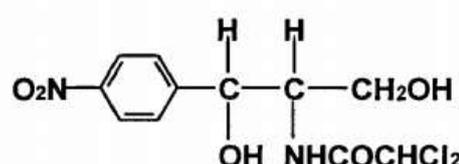
D-(-)-трео-изомер



L-(+)-трео-изомер



L-(+)-эритро-изомер



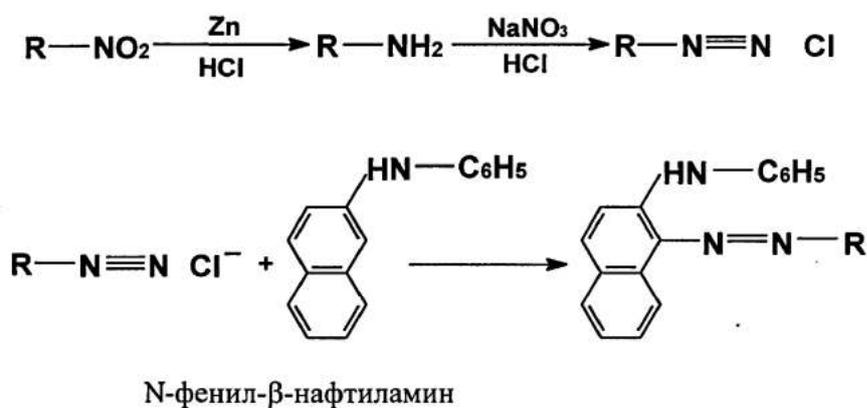
D-(-)-эритро-изомер

Табиғи хлорамфеникол D(-)-трео-изомерге сәйкес келеді. Ол левомицетин деп аталады (трео формасының оңға айналатын изомері). D(-)- және В-(+) изомерлері эритро-формалары медицинада қолданылмады, өйткені олар өте улы.

Хлорамфеникол-ақ, сұр-ақ немесе сарғыш-ақ түсті ұсақ кристалды ұнтақ немесе ұсақ кристалдар, инелер тәрізді немесе ұзын тақталар. Суда аздап ериді, 96% спиртке, пропиленгликолда оңай ериді. Этанолдағы субстанция ерітіндісі поляризация жазықтығын оңға, этилацетатта - солға бұрады. [34]

Левомицетин молекуласында спиртті тобының болуы қышқылдармен эфирлер құруға мүмкіндік береді: көмір, күкірт, пальмит, стеарин, сукцин. Олардың ішінде левомицетин стеаратын медицинада қолданды. [31]

Су ерітінділерінде левомицетин молекулада нитро тобының болуына байланысты қалпына келтіру қасиеттерін көрсетеді. Амин туындысына дейін қалпына келтірілген левомицетин diazotирлеуге ұшырайды және альдол-альфа-нафтиламинмен немесе N-фенил-бета-нафтиламинмен үйлесіп, сарғыш-қызыл түске боялған бояғыш түзеді :



.[31]

Левомицетин бактериялардың рибосомасына (гендерде жазылған "нұсқауларға" сәйкес ақуыздарды синтездеуге арналған жасушаішілік машина) ақуыз тізбегін құруға кедергі келтіреді. Рибосома ақуыз өндіргенде, оның қайталанатын қосалқы бөлшектерін-аминқышқылдарын пептид трансфераза ферментінің көмегімен пептидтік байланыс арқылы тігеді. Дәл осы процесте хлорамфениколдың әсері шоғырланған. Препараттың молекуласы рибосома тәрізді "саңырауқұлақтың" үлкен бөлігінің (50s) компоненттерінің бірі – рибосомалық РНҚ-ның 23s молекуласындағы a2451 және A2452 қалдықтарына қосылады. [35]

1.3 Капсула мен левомицетин таблеткасының құрамындағы қосымша заттардың ықпалы

Қосымша заттар дәрілік форманы құруда маңызды рөл атқарады. Дәрілік нысандарда олардың үлесі дәрілік зат көлемінің 90% - ына жетуі мүмкін және олар барлық негізгі қасиеттерді, соның ішінде әсер етуші заттардың толықтығы мен сіңу жылдамдығын реттейді. Сондықтан дәрілік формаларды өндіруде көмекші заттарды таңдауға ерекше көңіл бөлінеді.

Дәрілік затты дайындау процесінде онда физикалық-химиялық және химиялық өзгерістер жүреді, оның салдары биологиялық белсенді қосылыс әсерінің өзгеруі, атап айтқанда, оның дәрілік түрден организмге резорбциясының ықтимал өзгеруі, организмнен сіңу және шығарылу жылдамдығы болып табылады. Нәтижесінде қосымша заттар дәрілік зат фармакокинетикасының үдеуіне, баяулауына, ұзартылуына немесе басқа да ерекшеліктеріне әсер етеді. Сонымен қатар, қосымша заттар дәрілік формалардағы дәрілік заттардың тұрақтылығына айтарлықтай әсер етеді. [36]

Желатиннен басқа капсула қабығында бірқатар көмекші ингредиенттер бар:

Пластификаторлар-құрылымдық-механикалық қасиеттерін жақсартатын және капсула мембраналарына қажетті серпімділік беретін заттар. Глицерин осы мақсаттарда кеңінен қолданылады. Сонымен қатар, сорбитол, пропиленгликоль, төмен молекулалық салмақтағы полиэтиленгликоль (ПЭГ 400), органикалық қышқылдар (алма қышқылы), бірқатар басқа заттар немесе олардың композициялары қолданылуы мүмкін. [37]

Тәжірибелер нәтижесінде пластификаторлардың қосылуы мембраналардың физикалық және механикалық қасиеттеріне әсер ететіні анықталды. Себебі, пластификаторлар биополимердегі іргелес тізбектер арасындағы өзара әрекеттесуді азайтады, осылайша ылғалдың сезімталдығына және материалдың икемділігіне әсер етеді.[38]

Қатты капсулаларды алу үшін желатин массасы аз мөлшерде пластификаторларды қамтиды (0,3-1,0% дейін), жұмсақ капсулалар үшін олардың саны 20-45% дейін артады. Бірқатар жағдайларда желатинді капсулалар глицерин қабығының құрамында сорбитпен, ПЭГ-400 немесе басқа пластификаторлармен ішінара немесе толық алмастырылған кезде механикалық тұрғыдан неғұрлым берік және қоршаған ортаның сыртқы факторларына төзімді болады. [39]

Консерванттар-желатин капсулаларының микробтық ластану мүмкіндігін болдырмайтын заттар. Желатин массасы микроорганизмдердің көбею ортасы болып табылады. Қабықтардың микробқа қарсы тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін масса құрамына консерванттар енгізіледі: салицил қышқылының қоспасы (0,12% дейін) калий (натрий) метабисульфитімен (0,2% дейін), бензой қышқылы және натрий бензоаты (0,05-0,1%), нипагин (0,1-0,5%), метил және этилпарабен қоспасы (нипагин және нипазол). [5]

Басқа қоспалар-кейбір жағдайларда капсула қабығын алу үшін желатин массаларының құрамына енгізу қажет заттар. Олардың ішінде мыналарды атап өткен жөн:

- бояғыштар-қазіргі уақытта барлық капсулалар, сирек жағдайларды қоспағанда, эстетикалық көрініс беру үшін боялған. Әр түрлі бояулар әртүрлі атауларды немесе әртүрлі дозаларды, капсула түріндегі препараттарды шығару кезінде ыңғайлы, өйткені олар өнімдерді түсі бойынша ажыратуға мүмкіндік береді.

Қолданылатын бояғыштар мен пигменттерге байланысты капсулалар келесі топтарға бөлінеді:

- табиғи мөлдір;
- боялған мөлдір;
- боялған мөлдір емес;
- екі тондық мөлдір және/немесе мөлдір емес;
- мөлдір және мөлдір емес бөліктердің тіркесімі

Бояғыштар ретінде табиғи текті заттар (кармин қышқылы, хлорофилл, бета-каротин және т. б.), сондай-ақ медициналық қолдануға рұқсат етілген органикалық бояғыштар (эозин, эритрозин, қышқыл қызыл 2с, тропеолин 00, индиготин, индиго, боялған қант (руберозум, флаворозум, церулезум), сондай-ақ олардың әр түрлі комбинациясы пайдаланылуы мүмкін, бұл ретте олардың бір капсуладағы мөлшері, әдетте, 50 мкг аспайды. [28]

Кейде хош иісті заттар (эфир майлары, эссенциялар, этил-ванилин 0,1%) желатин негізіне қосылады, бұл капсулаларға жағымды иіс береді. Тәтті дәмді заттарды (қант шәрбаты, сахароза, глюкоза және басқалар) қосу капсулалардың дәмін жұтқан кезде жақсартады:

- бұлттандырғыштар-желатин массасында тұрақты ұсақ дисперсті суспензияны қалыптастыру қабілетінің арқасында мөлдір емес капсулаларды алуға мүмкіндік беретін заттар. Көбінесе осы мақсаттар үшін титан диоксиді, сирек —алюминий гидроксиді, кальций карбонаты қолданылады;
- су сіңіретін агенттер-капсулаларды толтыру кезінде қолдануға болатын гигроскопиялық заттармен капсула қабығынан ылғалдың кетуіне жол бермейтін заттар. Ол үшін полипептидтерді, олигосахаридтерді, крахмалды және оның туындыларын, кейбір басқа заттарды қолдану ұсынылады;
- дезинтегранттар-ұзақ сақтау кезінде капсулалардың ыдырау көрсеткішін сақтауға ықпал ететін ингредиенттер (желатин, коллагенді қайта өңдеу өнімі бола отырып, "қартаю" қасиетіне ие), сондай-ақ дәрілік түрден ішіндегісінің тез босап шығуына қол жеткізеді. Бұл сапада аминқышқылдары, ақуыздар, казеин, кроскармеллоза, твиндер,

натрий бикарбонаты қолданылуы мүмкін. Капсула мембраналарының тез ыдырауына қол жеткізу үшін кейбір газдарды (оттегі, азот, көміртегі оксиді, аргон және басқалары) желатин массасына тарату технологиясын қолдануға болады (бұл қабықтың материалын үнемдеуге мүмкіндік береді).

- сырғымалы-капсулалардың ықтимал жабысуын болдырмайтын заттар (ең алдымен ыстық климаты бар елдерде сатылатын жұмсақ капсулалар үшін және осы дәрілік түрді сақтау ережелерін сақтау мүмкін болмаған кезде маңызды) - мысалы, д - маннит, д-сорбит, ксилит;
- пролонгаторлар-капсулаларға арналған толтырғыштың құрамына арнайы ингредиенттерді енгізу арқылы капсулаланған препараттарға ұзақ қасиеттер беру үшін қолданылады. Әдетте есірткі формасының белсенді компоненттерінің тез босатылуына жол бермейтін заттардың комбинациясы қолданылады, олардың ішінде адам ағзасына арналған акрил полимерлері (бірнеше маркадағы Eudragit), целлюлоза туындылары (микрочастицалы целлюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза және т.б.), кейбір басқа заттар жиі қолданылады.

Асқазанда капсулалардың еруін болдырмау және ішекте еритін форманы алу үшін фармацевтика өнеркәсібінде целлюлоза ацетофталатынан, поливинил ацетат фталатынан, декстрин фталатынан, балауыз тәрізді заттардан қышқылға төзімді пленка жабыны қолданылады. Винил ацетаты бар акрил қышқылының сополимерлері кеңінен қолданылады. Акрил және метакрил қышқылдарының алифатты эфирлерінің сополимерлері негізінде асқазанда немесе ішекте еритін жабындар жасалды.

Дәрілік заттың фармакокинетикасын ескере отырып, тиісті фармакологиялық әсерінің көрінуін қамтамасыз ету. Қосымша заттар дәрілік заттың биологиялық қолжетімділігіне әсер етпеуі және өзгертпеуі тиіс;

Пайдаланылатын мөлшерлер биологиялық зиянсыз және ағза тіндеріне аллергиялық және уытты әсер етпеуі тиіс;

Қосымша заттар дәрілік түрге талап етілетін қасиеттерді беруі тиіс: құрылымдық-механикалық, физика-химиялық және биотиімділікті қамтамасыз ету. Қосымша заттар дәміне, иісіне, түсіне және т. б. теріс әсер етпеуі тиіс.;

Дәрілік заттарды дайындау процесінде және оларды сақтау кезінде дәрілік заттармен, буып-түю және тығындау құралдарымен, сондай-ақ технологиялық жабдық материалымен химиялық немесе физикалық-химиялық өзара әрекеттесуді болдырмауы қажет. Әр түрлі өзара әрекеттесулердің салдарынан тиімділік төмендеп, ал жекелеген жағдайларда дайындалатын препараттың (соңғы өнім ретінде) микробиологиялық тазалық дәрежесіне байланысты дәрілік препараттың уытты қасиеттері пайда болуы мүмкін;

Қосымша заттар кейде дәрілік препараттардың микробтық ластануының негізгі көзі болып табылатындықтан, стерильдеу мүмкіндігі жоғары болып келеді.[45]

Өндіріс технологиясына, таблеткаларды қолдану тәсіліне, әсер ететін заттардың физикалық - химиялық қасиеттеріне, олардың дозалануына, босатылу жылдамдығы мен сипатына байланысты әртүрлі қосымша заттарды олардың мақсатына сәйкес қолданады.

Сұйылтқыштардың құрамына әсер ететін заттардың аз мөлшері кіретін болса, таблетканың қажетті массасын қамтамасыз ету үшін қолданылады. Бұл топқа глюкоза(декстроза) крахмал, кальций гидрофосфаты, кальций карбонаты, лактоза моногидраты, магний карбонаты, сорбит (сорбидол), микрокристалды целлюлоза, маннит(маннитол) және т. б. жатады. [36]

Қопсытқышты (дезинтегранттар) олардың ыдырауын қамтамасыз ету мақсатында таблеткалардың құрамына қосады. Оларға ісінетін қопсытқыштар: көлденең тігілген повидон, Алгин ккқышқылы және оның натрий және калий тұздары, крахмал (оның ішінде химиялық түрлендірілген), метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрий (натрий кармеллоза), кроскармемеллоза, кросповидон, мальтоза, микрокристалды целлюлоза; газ тәрізді қопсытқыштар жатады.[46]

Байланыстырушы заттар таблеткалардың беріктігін қамтамасыз ету үшін енгізіледі. Осы мақсатта крахмалды клейстер, желатин, сахароза, натрий алгинаты, Алгин қышқылының гелдері, табиғи камеди, мактогол, целлюлоза туындылары, повидон, повидон - винилацетат (коповидон) және т.б. қолданылады. [47]

Пролонгаторлар-берілген уақыт ішінде ағзада дәрілік заттың қажетті концентрациясын, оның ішінде берілген жылдамдықпен түсуін қамтамасыз ететін заттар. Дәрілік заттың мерзімін ұзарту дәрілік түрден босатылу жылдамдығын азайту.[48]

Шайылуға ықпал ететін, пресс-аспаптарға жабысуға кедергі келтіретін заттар майлау әсерін тигізеді, таблеткалы қоспалардың ағымдылығын жақсартады. Оларға крахмал, тальк, аэросил (коллоидты кремний диоксиді), каолин, майсыздандырылған сүт ұнтағы, макрогол, полисорбат, стеарин қышқылы және оның кальций және магний тұздары, полисорбат-80, натрий лаурилсульфаты және т. б. жатады. Олар таблетканың ыдырау жылдамдығы мен әсер етуші заттың еріуін баяулатады, сондықтан полисорбаттың-80, стеарин қышқылының, кальций мен магний стеаратының 1% - дан, тальктің-3% - дан, аэросилдің-таблетка массасынан 10% - дан артық болуы ұсынылмайды. Шайнайтын таблеткалардың құрамына қосымша заттар ретінде әдетте маннит(маннитол) , сорбит (сорбитол), сахароза және т. б. кіреді.[49]

Жабындарды жағу үшін әртүрлі қосымша заттар қолданылуы мүмкін, шартты түрде мынадай топтарға бөлінеді: қабықша материалдарының қабықшаның ядросына жабысуын қамтамасыз ететін адгезивті заттар - қант шәрбаты, магний оксиді, сахароза, тальк, магний карбонаты (магний гидроксикарбонаты, этилцеллюлоза, жабындылықтың қасиеттерін беретін

пластификаторлар - өсімдік майлары, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), полисорбат және т. б. Жабындарға ылғалға төзімділіктің қасиеттерін беретін заттар - аэросил (коллоидты кремний диоксиді), шеллак, полиакрил шайырлары және т.б.; дәм мен иістің бояғыштары мен корригенттері. [50]

Дәм корригенттері, хош иістендіргіштер мен бояғыштар таблеткалардың сыртқы түрін жақсарту және оларға қажетті дәм мен иіс беру, дозаны таңбалау, сондай-ақ препаратты сәйкестендіру үшін пайдаланылады. Қабықшаларды өсіру әдісімен жағу кезінде гуммиарабик (акация камедь), желатин, қант шәрбаты, негізгі магний карбонаты (магний гидроксикарбонаты), крахмал, метилцеллюлоза, бидай ұны, кальций карбонаты, натрий алгинаты, тальк, магний оксиді және т. б. қолданылады. Пленка қабығының құрамына гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), ацетилфталилцеллюлоза (целлюцефат), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (натрий кармеллоза), метакрил қышқылының және оның эфирлерінің сополимерлері, макрогол, повидон, желатин және т. б. нығыздалған жабындарды алу үшін сахарозаны, лактозаны, крахмалды, бидай ұнын, стеарин қышқылын және т. б. пайдаланады. [51]

Көмекші заттардың биотиімділікке әсері. [52]

Бірде-бір фармацевтикалық фактор дәрілік препараттың қосымша заттар әсеріне айтарлықтай әсер етпейді. Биофармацевтикалық жұмыстардың негізінде көмекші заттар - бұл таза технологиялық қатынаста пайдаланылатын индифференттік масса емес екендігі анықталды. Олар белгілі бір физикалық-химиялық қасиеттерге ие және субстанцияның табиғатына байланысты дәрілік заттардың әсер ету сипатын әртүрлі себептер мен үйлесімділіктің әсерінен (комплекс түзілу және адсорбция, молекулалық реакциялар және т.б.) күшейтуі, төмендетуі, өзгертуі мүмкін, соның нәтижесінде дәрілік препараттың сіңу жылдамдығы мен толықтығы күрт өзгеруі мүмкін. Дәрілік және көмекші заттар арасындағы өзара іс-қимыл дәрілік препараттарды дайындау процесінде де, оларды сақтау процесінде де болуы мүмкін. Осылайша, қосымша заттардың биотиімділікке әсер ету механизмі әртүрлі болуы мүмкін. Биологиялық белсенділіктің өзгеруінің негізгі себебі полимерлер кешені, мицелл ассоциаттары, хемосорбция түзілетін "дәрілік зат - көмекші зат" жүйесіндегі ингредиенттер арасындағы химиялық өзара әрекеттесу болып табылады. Түзілетін қосылыстар өте берік немесе керісінше, жеңіл бұзылатын, жоғары беттік белсенділігімен немесе жүйенің теңдестірілген энергиясымен сипатталуы, дәрілік заттың негізгі фармакологиялық реакциясын күшейтуі немесе әлсіретуі мүмкін. [53]

Бақыланатын және тез босату үшін екі фармацевтикалық көмекші заттардың синергиялық комбинациясы жасалды: 75% микрокристалды целлюлоза және 25% сусыз дикальций ортофосфат. Қазіргі уақытта фармацевтикалық индустрияда қолданылатын қосымша заттардың қоспаларынан асып түсетіні нақты мысалдарда көрсетілген.

Жоғарыда айтылғандарға байланысты, әсер етуші зат пен қосымша зат арасындағы нақты шектерді дәрілік нысанда қоюға болмайды, сондықтан қазіргі заманғы фармацевтикалық ғылым жаңа дәрілік заттарды әзірлеу кезінде талап қояды: қосымша заттардың дәрілердің терапевтік тиімділігіне әсер ету дәрежесін белгілеу. Басқаша айтқанда, көмекші зат нақты жеке субстанциямен қолданылуы керек. Көмекші заттарды негізсіз қолдану дәрілік заттың емдік әсерінің төмендеуіне, күшеюіне, өзгеруіне немесе емдік әсерінің толық жоғалуына әкелуі мүмкін.[54]

Дайын препаратқа көмекші заттардың әсері

Көмекші заттар биотиімділікке ғана емес, сонымен қатар таблеткалар сапасының қажетті көрсеткіштерін, оның ішінде белгіленген уақыт ішінде ыдырауын, жеткілікті механикалық беріктігін, сондай-ақ матрицадан таблеткаларды итерудің ең аз күш-жігерін қамтамасыз етеді. Белгілі бір факторларға қатысты жекелеген параметрлерді бағалау үшін әрбір деңгей үшін орташа мәндерді есептеп және алынған деректерге сәйкес гистограммалар құрады. Лудипрессті толтырғыш ретінде қолданған кезде таблеткалық масса бөртпесінің ең жоғары көрсеткіші байқалды, Антифрикциялық заттардан магний стеарат бөртпеге ең жақсы әсер етті. Таблеткалық массаның үйінді тығыздығына антифрикциялық қосымша заттар әсер еткен жоқ. Толтырғыштың түрі қате шегіне жататын болмашы әсер болды. Бөлшектер мөлшеріне таблеткалық массаның үйінді тығыздығы тікелей тәуелді. Бір де бір фактор таблеткалардың беріктігіне елеулі әсер етпейді, мәндердің барлық вариациялары қате мәніне жатқызылды. [55]

Таблеткалардың қысуға және уатылуға беріктігі лактозаның орнына маннитол толтырғыш ретінде қолданғанда артады: 8-9 кгс бастап <15 кгс дейін. Бұл параметр таблеткалардың одан әрі сапасына әсер етеді. Бірақ "еріту" тестіне сәйкес болу үшін бұрынғы патенттелген жүгері крахмалының дезинтеграторы немесе натрий карбоксиметилкрахмалының болуы қажет.

Осыдан, дәрілік препараттың еруіне толтырғыштар, әсіресе еритін белсенді фармацевтикалық субстанциялар жағдайында үлкен әсер етеді. Көмекші заттар дәрілік түр талап ететін қасиеттермен қамтамасыз етеді. Иісіне, дәміне, түріне әсер етпеуі тиіс. [56]

Левомецетиннің бір таблеткасында белсенді зат – 500,0 мг хлорамфеникол, қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, натрий крахмалы гликолят, гидроксипропилметилцеллюлоза, кальций стеараты бар. . [40]

Микрокристалды целлюлоза дәрінің құрамына стабилизатор ретінде қолданылады. Микрокристалды целлюлоза (МКЦ) -бұл целлюлозаның химиялық ыдырауы нәтижесінде пайда болатын өнім, оның негізгі қасиеттері жоғары тазалық дәрежесі және полимерлі молекулалардың кристаллографиялық бағыты бар целлюлозаның реттелген бөлігінің жоғары пайызы.

Стабилизатор ретінде қолданудың артықшылығы:

- ең алдымен, қатты дәрілік формаларды синтездеуде қарастырылып отырған затты қолданудың орындылығын атап өткен жөн – микрокристалды целлюлозаны байланыстырушы компонент ретінде қолдану арқасында қабылданған таблетканың (немесе капсуланың) асқазан-ішек жолдары арқылы өтуін тездетуге мүмкіндік туды. сырғу қасиетін арттыру;
- микрокристалды целлюлозаны қолданудың арқасында дәрі-дәрмекті тікелей басу және құрғақ түйіршіктеу мүмкін болды;
- осы тұрақтандырғыштың көмегімен жасалған таблеткалар өте берік болады және орау кезінде үгітілмейді кетпейді;
- қолайсыз физикалық факторлардың әсеріне жоғары төзімділікті қамтамасыз ету-басты артықшылықтардың бірі. Микрокристалды целлюлоза қолданылғандықтан, планшеттік препараттарды әлдеқайда ұзақ сақтауға мүмкіндік туды. Сақтау жағдайларына қойылатын мұндай қатаң талаптар емес-ең алдымен, бұл температураға, ылғалдылыққа және тікелей күн сәулесінің әсеріне қатысты.[41]

Натрий крахмалы гликолаты-таблетка өндіру үшін супер-дезинтегрант ісінетін қосымша зат. Гельдер жасау үшін қолданылатын ерімейтін таблетка немесе капсула матрицасы үшін өте қолайлы. Ол тез ісінеді және суды сіңіреді, крахмалға қарағанда жоғары сұйықтыққа ие, белсенді заттардың биожетімділігін арттырады, таблетка мөлшерін азайтуға көмектеседі. Спорттық тамақтану мен диеталық қоспаларда (диеталық қоспалар) қолданылады. Фарм Виа компаниясы жеткізетін натрий крахмалы гликолаты картоп крахмалынан жасалған және британдық фармакопея (BP) стандарттарына сәйкес келеді).[42]

Ұзартатын әсерді қамтамасыз ету үшін қосымша заттардың технологиялық және физикохимиялық қасиеттеріне негізделген дайын дәрілік нысандарды әзірлеудің қазіргі заманғы тәсілдері, сондай-ақ қажетті нәтижеге сәйкес оңтайлы ұзартатын агентті таңдауды негіздеу үшін олардың белсенді субстанциямен өзара әрекеттесу тетігі зерттелуде. Модельдік ұзартқыш заттар ретінде целлюлоза эфирлерінің әр түрлі түрлері қарастырылады: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), әр түрлі молекулалық салмақ пен гидрофильді қасиеттердің матрицалық ұзақ әсер ететін таблетка формасынан белсенді заттың босату жылдамдығына әсері зерттеледі.[43]

Майлаушы заттар ретінде майлар, май қышқылдары және олардың тұздары (стеарин қышқылы, кальций стеараты), көмірсутектер (вазелин майы) және

кейбір ЖИА (твин-80, ПЭГ-4000) қолданылады, олардың мөлшері 1% - дан аспауы тиіс. Майлағыш заттар , үйкелісті контактілі учаскелерінде үйкелісті төмендетіп қана қоймай, олардың беріктігінің адсорбциялық төмендеуі салдарынан бөлшектердің деформациясын айтарлықтай жеңілдетеді (микроқалдықтарға ену).[44]

Биофармацевтикалық және фармакокинетикалық көрсеткіштерге сәйкес, фармакотерапияның заманауи талаптарын қамтамасыз ету үшін қосымша заттар дәрілік заттардың фармакологиялық қасиеттерінің барлық гаммасын қамтамасыз етуі керек. Көмекші заттардың негізгі рөлі дәрілік заттардың фармакокинетикасын өзгертуге, содан кейін ғана қалыптастыруға дейін азаяды. Қосымша заттарға мұндай көзқарас дәрілік заттардың селективтілігін қамтамасыз етуге және дәрі-дәрмектің жанама әсерлерін азайтуға немесе тіпті толығымен жоюға мүмкіндік береді.

Левомецетин таблеткаларын өндіруде қолданылатын қосымша заттардың салыстырмалы сипаттамасының нәтижелері бойынша Қазақстаннан түрлі өндірушілер қосымша заттардың негізгі топтарын қолдану жиілігі ұқсас екенін анықтады. Бұл заттарға қойылатын талаптар үйлестірілуі тиіс екенін және әрбір өндіруші үшін қосымша заттарды таңдау физикалық-химиялық және технологиялық сипаттамаларды бағалаумен, олардың дәрілік заттың тиімділігіне, қауіпсіздігі мен тұрақтылығына әсерін зерттеумен негізделуге тиіс екенін көрсетеді.

2 Зерттеу материалдары мен әдістері

Ғылыми зерттеулерге қолданылған материалдар мен әдістер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының ЖФМ, United States Pharmacopeia, British Pharmacopeia, ФМ, УФМ және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын өзге де нормативтік құжаттар талаптарына сай.

2.1 зерттеу материалдары

Қолданылған материалдар

Левомецетин 500мг(Қазақстан)- таблеткалар ақ немесе әлсіз сарғыш түсті. Таблетканың бір жағында фаска және риска бар, екінші жағында-фаска және крест түріндегі фирмалық логотип.

Қолдану көрсеткіштері:

-левомецетинге сезімтал микроорганизмдерден туындаған инфекциялық-қабыну аурулары, оның ішінде: іш сүзегі, паратиф, дизентерия, сальмонеллездің жайылған түрі, бруцеллез, туляремия, көкжөтел, бөртпе сүзегі және басқа да риккетсиоздар

- менингит
- бас миының абсцесі
- пневмония
- сепсис
- остеомиелит
- кіші жамбас ағзаларының инфекцияларында
- хламидиоз

Левомецетиннің әсеріне сезімтал қоздырғыштардан туындаған басқа этиологияның инфекциялық процестерінде препарат басқа химиотерапиялық агенттердің тиімсіздігі жағдайында көрсетілген.

Қолдану тәсілі және дозалары:

- Ішке, тамақтанудан 30 минут бұрын (жүрек айну немесе құсу жағдайында – тамақтан кейін бір сағаттан кейін).
- Ересектерге арналған бір реттік доза 0,25-0,5 г (1/2-1таб.), тәуліктік-2 Г (4 таб.). Аса ауыр жағдайларда (іш сүзегі, перитонит және басқалар) препаратты 4 г (8 таб.) тәулігіне (дәрігердің қатаң қадағалауымен және қан мен бүйрек функциясының жай-күйін бақылаумен).
- 3 жасқа дейінгі балалар үшін бір реттік доза 10-15 мг/кг; 3-8 жастан бастап 0,15-0,2 г, 8 жастан асқан 0,2-0,3 г; қолдану жиілігі тәулігіне 3-4 рет.

Емдеу курсы - 7-10 күн.

Қарсы көрсеткіштер:

- қан аурулары
- бауыр функциясының айқын бұзылулары
- глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа ферментінің тапшылығы
- тері аурулары (псориаз, экзема, зендік аурулар)
- жүктілік, лактация кезеңі
- 4 аптаға дейінгі балалар (жаңа туған нәрестелер)

- левомецетинге жоғары сезімталдық

Айрықша нұсқаулар:

Левомецетин жаңа туған нәрестелерде қолданылмайды, өйткені "сұр синдромның" дамуы мүмкін (жазықтылық, жүрек айну, гипотермия, терінің сұр-көк түсі, прогрессивті цианоз, диспноэ, жүрек-тамыр жеткіліксіздігі). Бұрын цитостатикалық препараттармен немесе сәулелік терапиямен ем қабылдаған пациенттерде сақтықпен қолданады. Алкогольді бір мезгілде қабылдаған кезде дисульфирам реакциясының дамуы мүмкін (тері гиперемиясы, тахикардия, жүрек айну, құсу, рефлекторлық жөтел, құрысулар).

Өндіруші: «santo»- Шымкент, Қазақстан

Капсулалар-бұл қатты немесе жұмсақ қабыққа салынған қосымша заттар қосылған немесе қосылмаған, әртүрлі консистенциядағы бір немесе бірнеше белсенді заттар бар дозаланған дәрілік зат.

Қатты капсулалар – жартылай сфералық ұштары бар цилиндр пішінді екі бөліктен тұратын-корпус пен қақпақ, олар бір-біріне бос орындар жасамай кіреді. Корпус пен қақпақта "құлыпты" қамтамасыз ету үшін арнайы ойықтар мен шығыңқы жерлер болуы мүмкін»

Дәрілік субстанция - шығу тегіне қарамастан, дәрілік препараттарды өндіруге және дайындауға арналған, белгілі фармакологиялық белсенділігі бар заттек немесе заттектердің қосындысы

Құрал-жабдықтар. Ыдырауды анықтауға арналған аспап құрама себеттен, сыйымдылығы 1 л сұйықтыққа арналған шыны ыдыстан, сұйықтықтың температурасын (37 ± 2) °с шегінде ұстап тұратын термостатикалық құрылғыдан және себетке 28-32 цикл жиілігі 1 мин болған кезде тік жазықтықта 50-ден кем емес және 60 мм-ден аспайтын қашықтықта өзара-ілгерілемелі қозғалысты хабарлайтын электромеханикалық құрылғыдан тұрады.

Еріткіштер

Тазартылған су (Aqua purificata) (ФБ 42-63-95).

H₂O

М.м.-18

Түссіз мөлдір, иіссіз, дәмсіз сұйықтық, рН 5,0-6,8. Құрамында құрғақ қалдық 0,001% жоғары болмауы тиіс және тотықсыздандырғыштар, нитраттар, нитриттер, хлоридтер, сульфаттар, кальций, ауыр металдар, көміртегі диоксиді болмауы керек. Аммиак мөлшері 0,00002% аспауы қажет. Фармацевтік тәжірибеде негізгі еріткіш ретінде қолданылады.

Натрий гидрокарбонаты - NaHCO₃ химиялық формуласы бар натрий қышқыл тұзы. Суда еритін, іс жүзінде 96% спиртте ерімейді. 0,2 г жуық (дәл ілме) субстанцияларды көміртектен бос 20 мл суға ерітеді және 0,1 М хлорлы сутегі қышқылының ерітіндісімен титрлейді (индикатор – 0,1 мл 0,1% метилді қызғылт сары спирт ерітіндісі).

Тұз қышқылы – HCl химиялық формуласы бархлорсутег газының судағы ерітіндісі; бір негізді қышқыл. Оның ең жоғары концентрациясы 36%, бұл ерітіндінің тығыздығы 1,18 г/см³, буы өткір иісті мөлдір сұйықтық, ауада түтіндене бастайды. Күшті қышқыл, суда жақсы ериді. Тұз қышқылы көптеген металдармен және олардың тотықтарымен әрекеттесіп, көпшілігі суда жақсы еритін тұздар (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

Таблеткалар мен капсулалардың ыдырағыштығы ҚР МФ 1 том (233 бет)

Сынақ фармакопоялық бапта немесе нормативтік құжаттамада көрсетілген жағдайларда белгілі бір уақыт аралығында таблеткалар мен капсулалардың сұйық ортада ыдырау қабілетін анықтауға арналған.

Алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка салады, кәрзеңкені сұйықтығы бар ыдысқа іліп қояды. Құралды іске қосады, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарады және таблеткалардың күйін зерттейді. Егер таблетканың барлығы ыдырап кетсе, препарат сынудан өтті деп есептеледі.

Таблеткалардың үгілуі ҚР МФ 1 том (244 бет)

Сынауды жүргізу үшін 10 таблетка алады. Таблеткаларды нөмірі 1000-ыншы елекке салады және сығылған ауа немесе жұмсақ таяқшаның көмегімен шаңын мұқият кетіреді. Таблеткаларды өлшейді және барабанға салады. Барабанның 100 айнылымнан кейін таблеткаларды алады және тағы да шаңын мұқият кетіреді. Егер таблеткалардың ешқайсысында сынық немесе жарықшақ болмаса, таблеткаларды миллиграмға дейінгі дәлдікпен өлшейді.

Таблеткалардың жаншуға тұрақтылығы 1 том (246 бет)

Таблетканы оның пішінін, сондай – ақ, егер олар болса, бөлетін сызықты және жазбаны ескере отырып, қысқыштар арасына салады. Барлық өлшеулер үшін таблетка түсірілетін күш бағытына бірдей бағытталуы тиіс. Өлшеуді 10 таблетка үшін жүргізеді. Әрбір өлшеу алдында алдыңғы таблетканың барлық фрагменттерін мұқият кетіреді

Таблеткалардың механикалық беріктігі (МФ XI изд. 2, с. 157-158;):

Сығымдау беріктігі мен сығылу беріктігі бойынша бағаланады. Сығымдау күші 30 Н кем емес 3% - дан аспайтын (12 қалақты тестер) және 1% - дан аспайтын (1 қалақты тесте).

Еріту.

Сынақ "қатты дозаланған дәрілік нысандар үшін еріту" ОФС талаптарына сәйкес жүргізіледі. Егер сынақ "еріту" көрсеткіші бойынша жүргізілсе, онда "ыдырау" көрсеткіші бойынша сынақ жүргізілмеуге жол беріледі.

Таблетка мен капсуланың массаларының біркелкілігі (МФ XI изд. 2, с. 157-158;):

Капсулалар тиісті ОФС талаптарына сәйкес мөлшерлеудің біркелкілігіне және массаның біртектілігіне сынаққа шыдауы тиіс. Орташа

салмақты анықтау: 20 таблетканы бірге өлшеу. 1 таблетканың массасын есептеп, теориялық массамен салыстырады. Массаның

біркелкілігін анықтау: 20 таблетканы жеке өлшеу арқылы. Норманың нақты орташа массасымен салыстырылады.

Статистикалық өңдеу әдісі

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

Дәрілік препараттардың биотімділігі дәрілік түрден дәрілік заттардыңдырауы, еруі мен босап шығуына байланысты болады, сондықтан жаңа дәрілік заттардың құрамын жасау кезінде, сондай-ақ өндірістегі олардың сапасын бақылау кезінде бұл фармако-технологиялық көрсеткіштердің бағалау міндетті болып табылады.

Фармако- техникалық сынауларға негізінен:

- Табелкалар мен капсулалардың ыдырағыштығы
- Суппозиторийлер және пессарийлердің ыдырағыштығы
- Дозаланған қатты қалыптарға арналған «Еру» тестілері
- Қабықсыз таблеткалардың үгілуі
- Таблеткалардың жаншуға тұрақтылығы
- Елекпен талдау
- Микроскопиялық әдісімен ұнтақтар бөлшектерінің бөліктері
- Үйілген көлем
- Аққыштық
- Механикалық қосылулар: көрінетін және көрінбейтін бөлшектер және микроскопиялық әдіс

Идеалды жағдайда дәрілік түрлердің ыдырау, еріту және босату үдерістері фармако-технологиялық әдістермен зерттелуі керек, бұл нәтижелер *in vivo*-мен салыстыруға мүмкіндік береді. Дегенмен, бұл жағдайда жартылайғана орындалуы мүмкін. *In vivo* зерттеулерде дәрілік түрлердің сапасын жаппай бағалау үшін қолдануға болмайтындығы анық. Бұл мақсаттар үшін қарапайым, жылдам, дәл *in vitro* әдістері қажет, қажет болған жағдайда бірнеше зерттеулер жүргізуге мүмкіндік береді.

Фармако- технологиялық сынау - дәрі-дәрмектерді белгілі бір препараттардың көзін рецепторға немесе ағзадағы мақсатқа жеткізу құралы ретінде бағалауға қабілетті сынақтар.

Зерттеу нысаны ретінде алынған левомецетин 500мг (Қазақстан) таблеткасына фармако – технологиялық сынаулар жүргізілді.

3.1 Левомецетин таблеткасын құрамын талдап, сыртқы түрін анықтау

Бір таблетканың құрамында белсенді зат – 500,0 мг хлорамфеникол, қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, натрий крахмалы гликолят, гидроксипропилметилцеллюлоза, кальций стеараты, сусыз коллоидты кремний диоксиді (аэросил)(1-кестеде көрсетілген)

1-кесте

| | |
|--------|--------------------------------|
| Құрамы | Көмекші заттардың белсенділігі |
|--------|--------------------------------|

| | |
|-------------------------------|---|
| Хлорамфеникол | (C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₈ S) түріндегі 90.0% дан кем емес және 110.0% дан артық емес болуы тиіс. |
| Микрокристалдық целлюлоза | Микрокристалды целлюлозаны қолдану таблеткаларды күшті, тегіс, тұрақты, біртекті етеді. Олар жақсы ериді. Бұл ретте, МКЦ пайдалану дәрілік затты біртіндеп, бақыланатын жылдамдықпен, ұзақ уақыт бойы босатуға мүмкіндік береді. Микрокристалды целлюлоза өзі ағзада сіңірілмейді. Мөлшері-28,7мг |
| Кальций стеараты | Химиялық қосылыс, кальций тұзы және стеарин қышқылы Ca(C ₁₇ H ₃₅ COO) ₂ формуласымен, түссіз (Ақ) зат, суда ерімейді. Дәрілік препараттардағы көмекші компонент. Мөлшері 5,5мг |
| Гидроксипропил метилцеллюлоза | Модельдік ұзартқыш зат. Мөлшері -6,5 мг |
| Натрия крахмал гликолят | Органикалық емес қосылыс, натрий тұзы және гликоль қышқылы CH ₂ (OH)COONa формуласымен, түссіз кристалдар суда ериді, кристаллогидраттар түзеді. Мөлшері-9,3 мг |

Зерттеуге алынған препараттардың құрамында толықтырғыш ретінде (микрокристалдық целлюлоза), қосытқыштар (к натрий крахмал гликоляты), майландырғыштар ретінде (кальций стеараты) алынды.

Кең спектрлі бактериостатикалық антибиотик т-РНҚ аминқышқылдарын рибосомаларға беру сатысында микробтық жасушадағы ақуыз синтезін бұзады. Пенициллинге, тетрациклиндерге, сульфаниламидтерге төзімді бактериялардың штамдарына қатысты тиімді.

Таблеткалардың сыртқы түрін бағалау. 20 таблетканы қарап, бетіндегі ақаулар немесе олардың болмауы туралы бақыланды. Штангенциркульдің көмегімен таблетканың мөлшері (диаметрі, биіктігі), ост64-072-89 сәйкес таблетка түрі, сондай-ақ түсі мен бөліну қауіпі анықталады. Бұл ретте таблеткаларда мынадай өлшем, түс, жабын, жазу қарпі, бөлу қатері ақаулары болмауы тиіс:

- шығыңқы жерлері жоқ (шығыңқы, жабысқан ұнтақ бөлшектерінің беті)-
- тереңдету (тесіктер, таблеткалардың ұсақталған бөліктері);- тесіктері болмады
- таблеткалардағы кір немесе шаң- анықталмады
- мраморлы (біркелкі емес түс, жергілікті, жергілікті түс өзгеруі)- түсі біркелкі, ақ
- жабысқақтығы (екі таблетканың жабысуы немесе сыртқы пішіні бұзылған таблеткаларының жабысуы) – жабысқақтығы анықталмады;
- қирау;
- деформация (пішін дөңгелегінің бұзылуы)- пішіні шар тәрізді дөңгелек;
- сырықтары (қауіп – қатер-таблеткалардың бетіне сызаттар) – беті тегіс;

- жабынның ақауы (жабынның беті әркелкі, қалыңдығы әр түрлі, ядроға катысты ығысқан)-біркелкі, қалыңдықтары бірізді

3.2 Үгілуін анықтау

Таблеткалардың үгілуін анықтау үшін сынау белгілі бір жағдайларда қабықсыз таблеткалардың үгілуін, яғни механикалық соққының әсерінен таблеткалардың бетінің бұзылуын немесе үгілуін анықтауға мүмкіндік береді.

Осы сынауды жүзеге асыру үшін қолданылатын құрал. Ішкі диаметрі 283 – тен 291 мм- ге дейін және тереңдігі 36 – дан 40 мм – ге дейін мөлдір синтетикалық полимерден жасалған барабанды пайдаландық барабанның ішкі беттері жылтырата тегістелген болуы және электрленбеуі тиіс. Барабанның бір жағы алып – салынбалы болады. Барабанның әрбір айналымында таблеткалар барабанның орталығы мен оның сыртқы қабырғасының ортасында орналасқан, ішкі диаметрі 75,5 – тен 85,5 мм – ге дейін, иілген қалақшаның көмегімен өзғалысқа түседі. Барабан шамамен 25 ± 1 айн/мин айналу жылдамдығын қамтамасыз ететін құрылғының горизонталь өсіне бекітіледі. Сонымен, барабанның әрбір айналымында таблеткалар аударылып немесе сырғанай отырып барабан қабырғасына құлайды немесе бір – біріне соғылады.

Әдістеме. Сынау үшін 20 таблетка алады. Таблеткаларды нөмірі 1000 – ыншы елекке салады және сығылғын ауа немесе жұмсақ таяқшаның көмегімен шаңын мұқият кетіреді. Таблеткаларды өлшейді және барабанға салады. Барабанның 100 айналымынан кейін таблеткаларды алады және тағы да шаңын мұқият кетіреді. Егер таблеткалардың ешқайсысында сынқ немесе жарықшақ болмаса, таблеткаларды миллиграмға дейін өлшейді.

Әдетте сынауды бір рет жүргізеді. Егер алынған нәтижелер күмән тудырса немесе масса шығыны 1% - дан асса, онда сынауды тағы екі рет қайталайды және үш өлшеудің орташа мәнін есептейді. Егер жеке бапта басқа нұсқаулар болмаса, онда масса шығыны сыналатын таблеткалардың жиынтық массасының 1% - нан аспауы тиіс.

Диаметрі 13 мм және одан да артық таблеткаларды сынау кезінде қайталанатын нәтижелерді алу үшін қатар жатқан таблеткалар бір – бірімен тіреспейтіндей және еркін түсетіндей мүмкіндік болатындай етіп барабанды реттеу қажеттілігі тууы мүмкін. Әдетте, өсті өзегіне 10 градус бұрышпен орналастыру жеткілікті.

Әр препараттан 20 таблеткадан сынауға алдық, бастапқы массадан ыдырағыш, байланыстырғыш заттарға байланысты Левомецетин 500 мг 97% ауытқу болды.

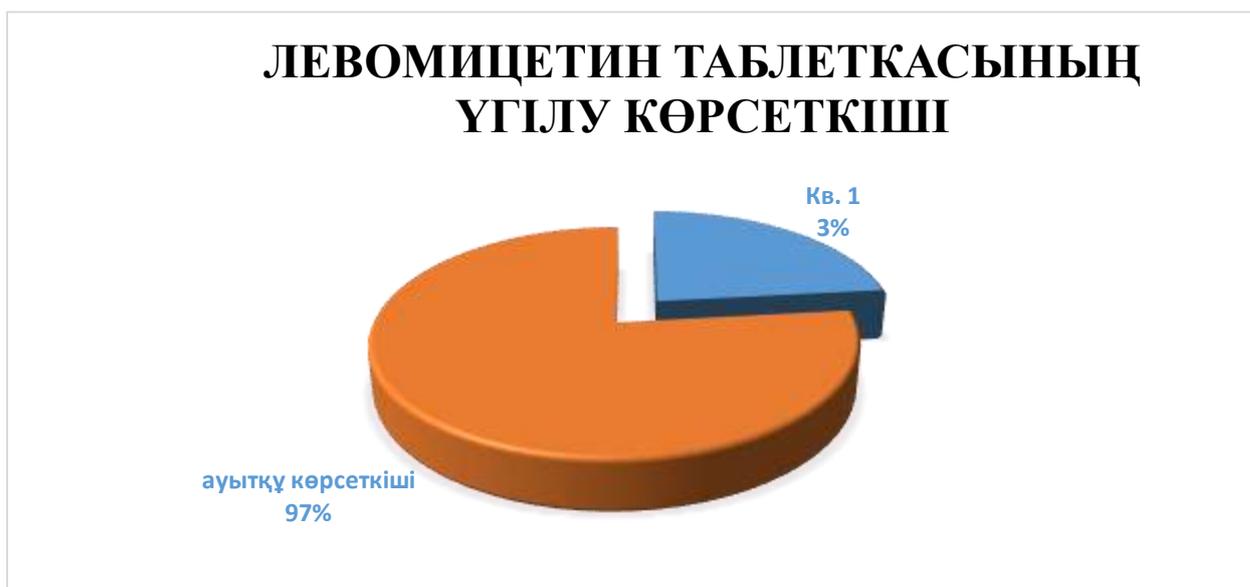
Жартылай автоматтандырылған үгілгіштікті анықтайтын тестер (LAB.line) құрылғысын пайдаландық. **Таблетканың үгілу көрсеткішін анықтайтын формула:**

$$x = 100 - \frac{m1 - m2}{m1} * 100\%$$

Мұндағы m-үгілуге дейінгі орташа масса, m2- үгілуден кейінгі орташа масса, X- массаның шығыны.

Қорытындылай келе, алынған таблетка ҚР МФ басылым талабына сай екендігін көрсетті (1- диаграммада көрсетілген)

1-диаграмма



3.3 Жаншу көрсеткішін анықтау

Жаншу тұрақтылығын анықтау сынағы таблеткаларды бұзу үшін қажетті күшті өлшеу жолымен белгілі бір жағдайларда таблеткалардың қысымға төзімділігін анықтауға мүмкіндік береді.

Сынау белгілі бір шарттарда, таблеткаларды бұзу үшін қажет күшті өлшеу арқылы таблеткалардың жаншуға тұрақтылығын анықтауға мүмкіндік береді.

Осы сынауды жүзеге асыру үшін қолданылатын құрал. Құрал бірі екіншісіне қарай қозғалатын, бір – біріне қарама қарсы орналасқан екі қысқыштан тұрады. Қысқыштар беттерінің жазықтықтары қозғалу бағытына перпендикуляр болады. Қысқыштардың қысатын беттері жазық және өлшемі жағынан таблеткамен жанасу аймағынан үлкен болуы тиіс. Құралды 1 Н (Ньютон) дәлдікті қамтамасыз ететін жүйені пайдаланып калибрлейді.

Әдістеме. Таблетканы оның пішінін бөлетін сызығын және жазбасын ескере отырып, қысқыштар арасына саламыз. Барлық өлшеулер үшін таблетка түсірілетін күш бағытына бірдей бағытталғанын қадағалаймыз. Өлшеуді 20 таблетка үшін жүргіздік. Әрбір өлшеу алдында алдыңғы таблетканың барлық фрагменттерін мұқият өшіріп тастаймыз.

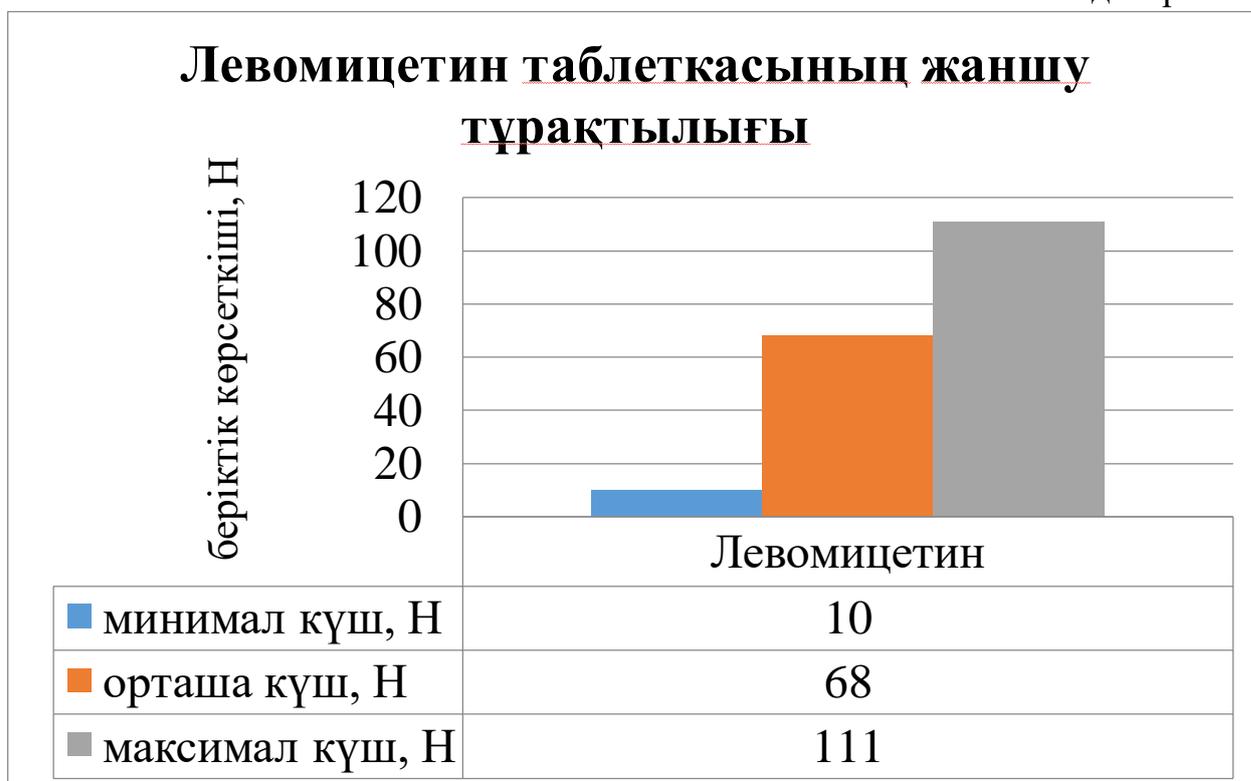
Левомецетин 500 мг (Ресей) препаратында өлшенген күштің орташа мәні 12–ге тең болды, минимал мәні – 10, максимал мәні 111ке тең болды.(2-диаграммада көрсетілген)

Жартылай автоматтандырылған жаншу тұрақтылығын анықтайтын тестер (Крамер Elektronik) құрылғысын пайдаландық. Қосымша 1. көрсетілген Левомицетин таблеткасының беріктік индексінің анықталуы

| $P_{орт}, Н$ | $D_{орт}, мм$ | $H_{орт}, мм$ | $K_{орт} = \frac{P}{dh}$ |
|--------------|---------------|---------------|--------------------------|
| 68 | 11,799 | 3,664 | 1,57 |

Осыдан, препараттар бірдей болса да ыдыратқыш заттарының мөлшеріне байланысты, престелі қысымының жоғарылығына байланысты болуы мүмкін.

2-диаграмма



3.4 Таблетканың ыдырағыштығын анықтау Ыдырағыштық - таблеткалық дәрілік түрдің ең маңызды биофармацевтикалық сипаттамасы, өйткені фармацевтикалық ингредиенттерінің биотиімділігі осы көрсеткішке айтарлықтай тәуелді.

Ыдырағыштық - бұл таблеткалар мен капсуларалардағы дәрілік заттардың бөлшектерге айналып сумен (ас қорыту сөлімен) байланыстыру.

Таблеткалардың ыдырағыштығы. Үлгілер ыдыраған болып есептеледі, егер торда

А) қалдық жоқ болса,

Б) айтарлықтай сұйық жұқпайтын қатты ядросы жоқ, жқмсақ массадан тұратын қалдық болса,

В) таблетканың қалдықтары ғана, немесе торда қабықтың тек қалдықтары ғана, немесе, егер дискілер пайдаланылған жағдайда, дискінің төменгі бетіне жабысып қалған қабықтың қалдықтары ғана болса.

Осы сынауды жүзеге асыру үшін қолданылатын құрал. Құрал – жабдықтың негізгі бөлігі ұзындығы $(77,5 \pm 2,5)$ мм, ішкі диаметрі 21,5 мм және қабырғасының қалыңдығы шамамен 2 мм болатын алты цилиндрлік мөлдір түтікшелерді ұстап тұратын, түбі торлы – тіреуішті қатты кәрзеңкеден тұрады. Әрбір дискіде диаметрі 2 мм болатын бес тесік бұрғылап перфорацияланған, оның бірі дискінің ортасында, қалған төртеуі дискінің ортасынан радиусы 6 мм болатын шеңбер бойына орналасқан. Дискінің бүйірінде бір – бірінен бірдей қашықтықта орналасқан төрт ойық ойылған, дискінің жоғарғы жағындағы олардың ені 9,5 мм және тереңдігі 2,55 мм, төменгі жағында қабырғалары 1,6 мм квадрат пішінді болып келеді. Түтікшелер диаметрі 90 мм, қалыңдығы 6 мм, алты тесігі бар екі бөлек және жапсырылған қатты пластикалық тәрелкелермен 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. Тағы бір металл стержень жоғарғы пластинаның ортасына бекітілген, ол кәрзеңкені тұрақты жиілікпен минутына шамамен 28 – 32 цикл жасап, 50 мм – ден 60 мм – ге дейінгі аралыққа бір қалыпты көтеріп және түсіріп тұратын механикалық құрылғыға бекітуге мүмкіндік береді. Сұйықтықтың көлемі кәрзеңке ең жоғарғы күйде болған кезде, тор сұйықтық бетінен ең кем дегенде 15 мм төмен болатындай болуы және кәрзеңке ең төменгі күйде болған кезде, тор ыдыстың түбінен 25 мм жоғары болатындай, аал шыны түтікшелердің жоғарғы ашық ұштары сұйықтықтың бетінде қалуы тиіс. Сұйықтықтың температурасын 35 С – тан 39 С – қа дейін лайықты құрылғының көмегімен ұстап тұрады.

Әдістеме. Алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка саламыз, сәйкес алдымен дистилденген су сұйықтығы бар ыдысқа ілеміз. Құралды іске қосып, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарып және таблеткалардың күйін зерттейді. Таблетканың барлығы ыдырап кетті, препарат сынаудан өтті деп саналады.

Левомецетин 500 мг препаратының бастапқы ыдырауы 2 мин – тан басталды, 3,5 мин – та жартылай ыдырап, 7 мин – та толығымен ыдырады.

2-ші алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка саламыз, сәйкес **Натрий гидрокарбонаты** – (NaHCO_3) сұйықтығы бар ыдысқа ілеміз. Құралды іске қосып, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарып және таблеткалардың күйін зерттейді. Таблетканың барлығы ыдырап кетті, препарат сынаудан өтті деп саналады.

Левомецетин 500 мг препаратының бастапқы ыдырауы 1,5 мин – тан басталды, 2,5 мин – та жартылай ыдырап, 5 мин – та толығымен ыдырады.

3-ші алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка саламыз, сәйкес **Тұз қышқылы** – HCl сұйықтығы бар ыдысқа ілеміз. Құралды іске қосып, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарып және таблеткалардың күйін зерттейді. Таблетканың барлығы ыдырап кетті, препарат сынаудан өтті деп саналады.

Левомецетин 500 мг препаратының бастапқы ыдырауы 1 мин – тан басталды, 3 мин – та жартылай ыдырап, 7 мин – та толығымен ыдырады.

Толық автоматтандырылған ыдырағыштықты анықтайтын тестер (Julaba) құрылғысын пайдаландық

Қорытындылай келе дәрілік препараттардың біркелкі ыдырап, сынаудан өтті.(3- диаграммада көрсетілген)

3- диаграмма

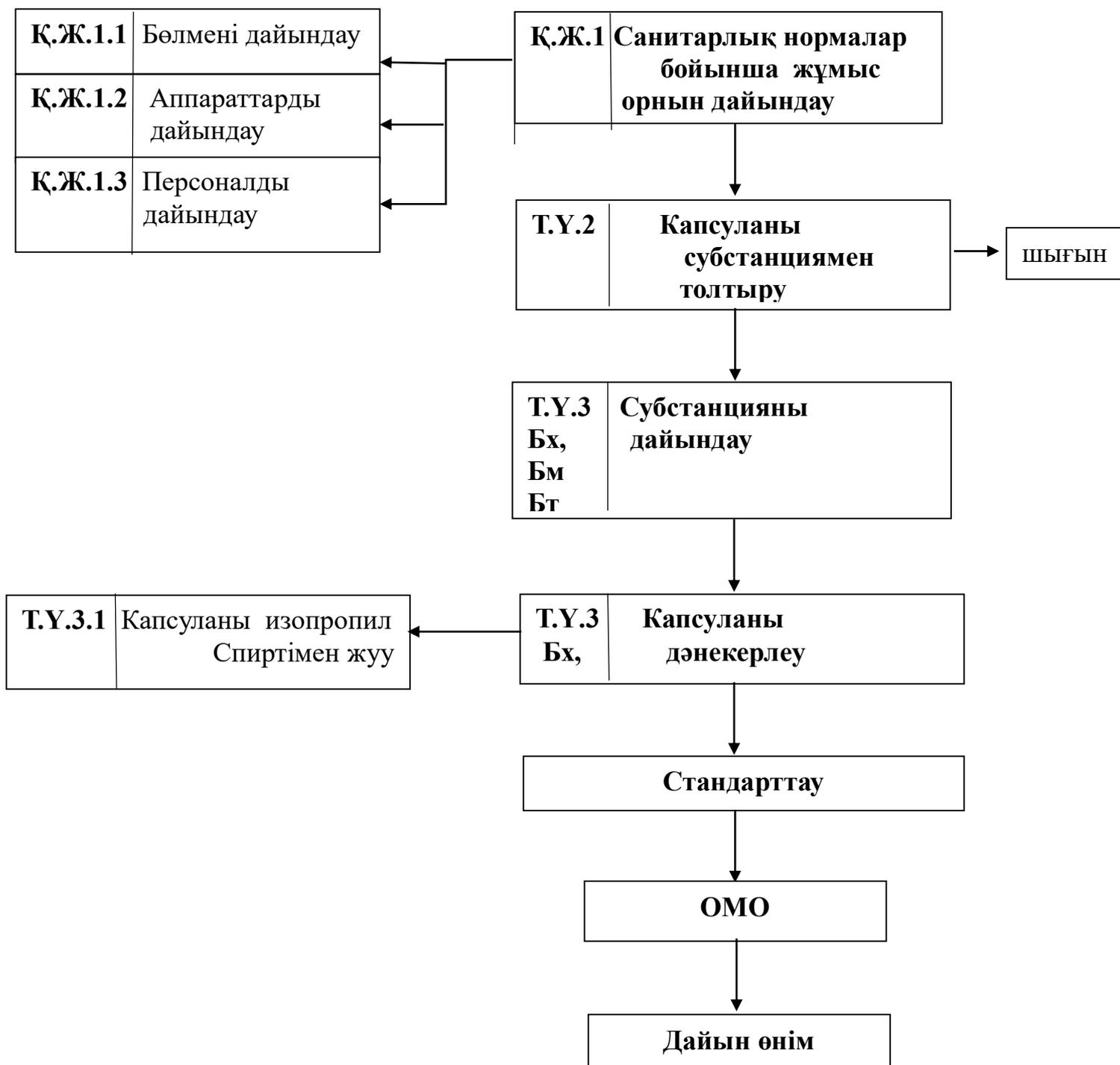


4.1 Субстанциядан капсула алу

Түрлі субстанцияларды желатинді қабыққа капсулаландыру-бұл таблеткаларға биологиялық белсенді қоспаларды, берілген тұтынушылық қасиеттері мен сапалық сипаттамаларын болжау және жоспарлау

мүмкіндігімен түрлі субстанциялар мен косметикалық құралдарды шығарудың заманауи тәсілі.

Қатты желатинді капсулаға субстанция салып өндірудің технологиялық схемасы:



4.2 Капсула сыртқы түрі

Қатты желатинді капсулалар жарты шар тәрізді цилиндр тәрізді және екі бөліктен тұрады – корпус (дене) және қақпақтар, олар бір-біріне еркін кіріп, бос орын қалыптастырмауы керек. "Құлыпты" қамтамасыз ету үшін оларда арнайы ойықтар мен шығыңқы жерлер болуы мүмкін. Капсуланың қабығы тегіс бетке ие және ауа көпіршіктері немесе механикалық зақымданбаған. Капсулалардың бетіне таңбалау қолданылуы мүмкін. Сыйымдылығына байланысты қатты капсулалар сегіз мөлшерде болады. Төмендегі 2 кестеде берілген.

2-кесте

| Нөмірі | 000 | 00 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------------|------|------|------|-----|------|-----|------|------|
| Капсуланың орташа сыйымдылығы, мл | 1,37 | 0,95 | 0,68 | 0,5 | 0,37 | 0,3 | 0,21 | 0,13 |

- Капсуланың қабығы тегіс бетке ие және ауа көпіршіктері немесе механикалық зақымданбаған. Сыйымдылығына байланысты қатты капсула №1, яғни сыйымдылығы 500мг.
- Алынған капсула -ішекте еритін, асқазан сөлінің әсеріне төзімді заттарды пайдалана отырып алынған.

4.3 Капсуланың ыдырағыштығы анықтау

Ыдырағыштық - таблеткалық дәрілік түрдің ең маңызды биофармацевтикалық сипаттамасы, өйткені фармацевтикалық ингредиенттерінің биотиімділігі осы көрсеткішке айтарлықтай тәуелді.

Ыдырағыштық - бұл таблеткалар мен капсулалардағы дәрілік заттардың бөлшектерге айналып сумен (ас қорыту сөлімен) байланыстыру.

Таблеткалардың ыдырағыштығы. Үлгілер ыдыраған болып есептеледі, егер торда

А) қалдық жоқ болса,

Б) айтарлықтай сұйық жұқпайтын қатты ядросы жоқ, жқмсақ массадан тұратын қалдық болса,

В) таблетканың қалдықтары ғана, немесе торда қабықтың тек қалдықтары ғана, немесе, егер дискілер пайдаланылған жағдайда, дискінің төменгі бетіне жабысып қалған қабықтың қалдықтары ғана болса.

Осы сынауды жүзеге асыру үшін қолданылатын құрал. Құрал – жабдықтың негізгі бөлігі ұзындығы $(77,5 \pm 2,5)$ мм, ішкі диаметрі 21,5 мм және қабырғасының қалыңдығы шамамен 2 мм болатын алты цилиндрлік мөлдір түтікшелерді ұстап тұратын, түбі торлы – тіреуішті қатты кәрзеңкеден тұрады. Әрбір дискіде диаметрі 2 мм болатын бес тесік бұрғылап перфорацияланған, оның бірі дискінің ортасында, қалған төртеуі дискінің ортасынан радиусы 6 мм болатын шеңбер бойына орналасқан. Дискінің бүйірінде бір – бірінен бірдей қашықтықта орналасқан төрт ойық ойылған, дискінің жоғарғы

жағындағы олардың ені 9,5 мм және тереңдігі 2,55 мм, төменгі жағында қабырғалары 1,6 мм квадрат пішінді болып келеді. Түтікшелер диаметрі 90 мм, қалыңдығы 6 мм, алты тесігі бар екі бөлек және жапсырылған қатты пластикалық тәрелкелермен 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. Тағы бір металл стержень жоғарғы пластинаның ортасына бекітілген, ол кәрзеңкені тұрақты жиілікпен минутына шамамен 28 – 32 цикл жасап, 50 мм – ден 60 мм – ге дейінгі аралыққа бір қалыпты көтеріп және түсіріп тұратын механикалық құрылғыға бекітуге мүмкіндік береді. Сұйықтықтың көлемі кәрзеңке ең жоғарғы күйде болған кезде, тор сұйықтық бетінен ең кем дегенде 15 мм төмен болатындай болуы және кәрзеңке ең төменгі күйде болған кезде, тор ыдыстың түбінен 25 мм жоғары болатындай, аал шыны түтікшелердің жоғарғы ашық ұштары сұйықтықтың бетінде қалуы тиіс. Сұйықтықтың температурасын 35 С – тан 39 С – қа дейін лайықты құрылғының көмегімен ұстап тұрады.

Әдістеме. Алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка саламыз, сәйкес алдымен дистилденген су сұйықтығы бар ыдысқа ілеміз. Құралды іске қосып, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарып және таблеткалардың күйін зерттейді. Таблетканың барлығы ыдырап кетті, препарат сынаудан өтті деп саналады.

Қатты желатинді капсула бастапқы ыдырауы 2 мин – тан басталды, 4 мин – та жартылай ыдырап, 15 мин – та толығымен ыдырады.

2-ші алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка саламыз, сәйкес **Натрий гидрокарбонаты** – (NaHCO_3) сұйықтығы бар ыдысқа ілеміз. Құралды іске қосып, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарып және таблеткалардың күйін зерттейді. Таблетканың барлығы ыдырап кетті, препарат сынаудан өтті деп саналады.

Қатты желатинді капсула бастапқы ыдырауы 3 мин – тан басталды, 5 мин – та жартылай ыдырап, 10 мин – та толығымен ыдырады.

3-ші алты түтікшенің әрқайсысына бір таблетка саламыз, сәйкес **Тұз қышқылы** – HCl сұйықтығы бар ыдысқа ілеміз. Құралды іске қосып, берілген уақыт өткен соң кәрзеңкені шығарып және таблеткалардың күйін зерттейді. Таблетканың барлығы ыдырап кетті, препарат сынаудан өтті деп саналады.

Қатты желатинді капсула бастапқы ыдырауы 1 мин – тан басталды, 3 мин – та жартылай ыдырап, 5 мин – та толығымен ыдырады.

Толық автоматтандырылған ыдырағыштықты анықтайтын тестер (Julaba) құрылғысын пайдаландық

Қорытындылай келе капсула біркелкі ыдырап, капсула ішекте еритіні анықталды сынаудан өтті.(4- ші диаграммада көрсетілген)

Левомецетин капсуласының ыдырағыштығы



V Левомицетин таблеткасымен капсуласын салыстыру

Препарат адам ағзасына енген кезде көптеген әсерлерге ұшырайды. Белсенді зат қажетті орынға жетуі үшін әртүрлі дәрілік формалар қолданылады: капсулалар, драже, таблеткалар, сироптар және т.б. олардың әрқайсысының өзіндік ассимиляция ерекшеліктері бар, сондықтан олар көбінесе бір-бірін алмастыра бермейді.

Кейбір адамдар капсуладағы дәрумендер жақсы сіңеді деп санайды, өйткені таблеткалардан айырмашылығы, капсулалар асқазан-ішек жолдары арқылы өтпейді, белсенді затты тікелей асқазанға немесе ішекке шығарады. Алайда, қандай форманың (таблетка немесе капсула) қолайлы екенін түсіну үшін олардың әрқайсысы денеде қалай әрекет ететінін анықтау керек.

Таблеткалар-бұл асқазанға жеткізілетін, ісінетін, содан кейін еритін және ағзаға сіңетін қатты ұсақталған белсенді заттар.

Капсулалар-бұл ағзаға жеткізілуі керек белсенді зат орналастырылған ерекше жағдайлар. Таблеткалардан айырмашылығы, капсулалар алдымен белсенді затты асқазанға немесе ішекке жеткізеді, содан кейін ғана оны тез босатады.

Капсула немесе таблеткадағы препараттарды таңдау кезінде барлық факторларды ескеру қажет: босату жылдамдығы, дозасы, белсенді заттың ерекшелігі, сондай-ақ қабылдаудың қарапайымдылығы. Өндіріс технологиялары бір орында тұрмайды, сондықтан өндірушілер өз кешендерін қабылдауды барынша ыңғайлы және тиімді ету үшін көп күш жұмсауда.

Левомицетин препаратының қандай формада қолданған ыңғайлырақ екенін анықтау үшін таблетка түрімен капсула формаларына салыстыру жүргіздік (3-кестеде көрсетілген).

3-кесте

Левомицетин препараттарының салыстырмалы сапа көрсеткіштері

| Көрсеткіштері | Левомицетин таблеткасы | Левомицетин капсуласы |
|--------------------|-------------------------------|--|
| Сыртқы түрі | Ақшыл түсті, дөңгелек пішінді | Қатты желатинді капсула, цилиндр тәрізді, корпус және қақпақтан тұрады |
| Қолданылуы | Ауыз қуысы арқылы | Ауыз қуысы арқылы |
| Агрегаттық қасиеті | Дәмі- ащы, қатты дәрілік зат | Дәмсіз иіссіз , қатты дәрілік зат |
| Ыдырағыштығы | Толық ыдырауы 12 мин | Толық ыдырауы 42 мин |

| | | |
|---------------------------|--|---|
| Жасау технологиясы | Күрделі, көп сатылы процесс: Ылғалдандыру - Түйіршіктеу - Кептіру - Пресстеу - Түйіршіктеу | Өндірістің үнемді технологиялық режимдері қолданылады, белсенді компоненттер бастапқы қасиеттерін сақтай отырып, минималды өңдеуден өтеді |
| Биожетімділігі | Таблетка белсенді заттардың биотиімділігіне әсер етуі мүмкін:- қорғаныс қабықтарын жағу- қосымша заттарды енгізу | Капсула формасы таблетка формасына қарағанда биотиімділігі жоғары себебі:- капсуланың ішіндегісі пресстелмеген жоғары дисперсті ұнтақ тәрізді дәрілік шикізат |
| Қосымша заттар | Таблетка жартысынан көбі қосымша заттардан тұруы мүмкін. | Құрамында қосымша заттардың ең аз мөлшерде қолданылады |

Материалдық баланс

Материальдық баланс теңдеуі: $g_1 = g_2 + g_5 = 100 + 1 = 101$

Техника-экономикалық көрсеткіштерін есептеу.

| Шығындалды | | Алынды | |
|----------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| Шикізат атауы | Мөлшері, г | Дайын өнім атауы, жоғалған | Мөлшері, г |
| Хлорамфеникол субстанциясы | 100 | Левомецетин капсуласы Шығындыр: | 100 1 |
| Жалпы: | 101 | Жалпы: | 101 |

1. Технологилық шығым: $\eta=99,0\%$
2. Технологиялық шығын: $\epsilon=1\%$
3. Шығын коэффициенті: ($K_{\text{шығ}}$) $K_{\text{шығ}} = g1/g2 > 1$ немесе $K_{\text{шығ}} = 101/100=1,01$

Қорытынды

70 жылдық пайдалану және зерттеу - бұл ғалымдарға препарат туралы көптеген ақпарат берген ұзақ уақыт. Бұл мәліметтер Левомецетинді

бактериялар қоздыратын көптеген жұқпалы аурулардың таңдаулы препаратына айналдырды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы оны сақтықпен қабылдауға кеңес бергенімен, оны ең тиімді (экономикалық тұрғыдан алғанда) және қауіпсіз дәрілер тізіміне енгізді. Бірақ жоғарыда айтылып кеткендей ащы дәмі қолданылатын науқасқа жағымсыз әсерін қалдыратыны мәлім. Қорыта келгенде, ғылым мен техниканың дамуына байланысты таблетканың ауыз қуысында қалдыратын жағымсыз ащы дәмін жою, терапевтік әсерін локализациялау, әсерін ұзарту мақсатында левомицетин субстанциясын капсулалау ұсынылды:

1. Жүргізілген жұмыс нәтижесінде Левомицетин субстанциясынан капсула алу технологиясы жасалды
2. Левомицетин препараттарына салыстырмалы фармако – технологиялық зерттеулер жүргізілді .
3. Левомицетин таблеткасымен капсуласына фармако – технологиялық көрсеткіштерін салыстыра талдау талданды.

Қосымша

TABLET HARDNESS TESTER HC 6.2 V1.139

kraemer ELEKTRONIK GmbH

Product: _____ Number : _____
 Batch : _____ Drum : _____
 Comment: _____ Operator: _____

Date of adjustment : 04.08.2017 Date: 01.01.2000 Time: 01:39

| <u>Values</u> Tablet # | Weight | Thickness mm | Hardness N | Diameter mm |
|---------------------------|--------|-----------------|---------------|----------------|
| 1 | | 3.63 | 104 | 11.99 |
| 2 | | 3.75 | 57 | 12.01 |
| 3 | | 3.68 | 65 | 11.98 |
| 4 | | 3.77 | 37 | 11.96 |
| 5 | | 3.57 | 102 | 11.98 |
| 6 | | 3.77 | 68 | 11.99 |
| 7 | | 3.62 | 111 | 11.98 |
| 8 | | 3.63 | 10 | 11.95 |
| 9 | | 3.67 | 52 | 11.88 |
| 10 | | 3.69 | 101 | 11.04 |
| 11 | | 3.78 | 68 | 11.98 |
| 12 | | 3.68 | 25 | 11.50 |
| 13 | | 3.68 | 103 | 11.99 |
| 14 | | 3.65 | 53 | 11.06 |
| 15 | | 3.58 | 101 | 11.97 |
| 16 | | 3.73 | 34 | 11.69 |
| 17 | | 3.55 | 49 | 11.79 |
| 18 | | 3.71 | 42 | 11.31 |
| 19 | | 3.54 | 77 | 11.99 |
| 20 | | 3.59 | 100 | 11.95 |
| | | | | 12.01 |
| <u>Statistics</u> | | 3.78 | 111 | 11.04 |
| Xmax: | | 3.54 | 10 | 0.97 |
| Xmin: | | 0.24 | 101 | 11.799 |
| Xmax - Xmin: | | 3.664 | 68.0 | 0.316 |
| Average: | | 0.075 | 30.6 | 2.674 |
| Sabs | | 2.034 | 45.0 | |
| Srel | | | | |

 Signature

Әдебиеттер тізімі

1. Латинский язык для студентов фармацевтического факультета: учеб.-метод.пособие в 2-х ч. Ч. 1 / А.З.Цисык, Н.А.Круглик, С.К. Ромашкевичус. – Минск: БГМУ, 2012 – 244 с.
2. Демченко, Д.В. Мягкая нежелатиновая капсула как перспективная форма для капсулирования лекарственных субстанций / Д.В. Демченко, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров // Сборник научных трудов международной научно-методической конференции «Сандеровские чтения». - Санкт-Петербург, 2012.
3. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства, Том 1, Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., 2012.
4. <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-sostava-i-metodov-standartizatsii-kapsul-indapamida/viewer>
5. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств: учебник в двух томах // Под ред. В.И. Чуешова - Х.: мтк-Книга; изд-во НФАУ, 2002. - Т. 2. - 716 с.
6. <https://docplayer.ru/45245208-Lekciya-biofarmaceuticheskie-aspekty-razrabotki-proizvodstva-i-primeneniya-lekarstvennyh-preparatov-l-m-ganicheva-g-p-vdovina.html>
7. Воробьева, Н.В. Номенклатура лекарственных средств в капсулах / Н.В. Воробьева, С.Н. Егорова, Т.Н. Галиулина // Новая аптека. - 2004. - № 2. - С.64-72.
8. Казаченко, С. Вегетарианские капсулы / С. Казаченко, О. Коберник // Фармацевтический вестник. - 2013. - 07 Мая (№16 (719)).
9. Компания «Артлайф» (Томск) собирается обеспечить российский рынок твердых желатиновых капсул // газета «Коммерсантъ». - 2007. - 31 октября (№200).
10. Арзамасцев, А.П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях in vitro / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Фармация. - 2004. - № 4. - С. 6-9.; Карлина, М.В. Изучение биологической доступности босвеллиевых кислот in vitro/in vivo корреляция / М.В. Карлина, О.Н. Пожарицкая, В.М. Косман, С.А. Иванова // Хим - фармац журн. - 2007. - Т.41, №11. - С 38-41.
11. Pandit, N.K. Introduction to the pharmaceutical sciences / N.K. Pandit. - Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.-400 p.

12. Lennernas, H. In vivo dissolution studies in humans / H. Lennernas // *Bulletin Technique Gattefosse*. - 1998. - № 91. - P. 33-39.
13. Тихонов, А.И. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, О.С. Данькевич, Е.Е. Богуцкая, Н.В. Бездетко, Ю.Н. Азаренко; Под ред. А.И. Тихонова. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
14. Демина, Н.Б. Биофармация - путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н.Б. Демина // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. - 2013. №1(2). - С. 8-13.
15. Porter, C.J. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs / C.J. Porter, N.L. Trevaskis, W.N. Charman // *Nat. Rev. Drug. Discov.* - 2007. - V. 6, № 3. - P. 231-248.
16. Ипатова, О.М. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова, Т.И. Торховская, Н.В. Медведева, В.Н. Прозоровский, Н.Д. 148 Иванова, А.В. Широин, В.С. Баранова, А.И. Арчаков // *Биомедицинская химия*. - 2010. - Т. 56, вып. 1.-С. 101-119.
17. Mahato, R.I. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*, 2nd edition / R.I. Mahato, A.S. Narang. - NY: CRS Press/ Taylor and Francis Group, 2012. - 472 p.
18. Бобылев, Р.В. *Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах* / Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; под ред. Л.А. Ивановой. - Т 2. - М.: Медицина, 1991. - 544 с.
19. Williams, R.O. *Formulating poorly water soluble drugs* / R.O. Williams. - Springer, 2012. - 646 p.
20. Чуешов, В.И. *Промышленная технология лекарств* / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, О.А. Ляпунова, И.В. Сайко, А.А. Сичкарь, Е.А. Рубан, Т.В. Крутских, 2010 [Электронный ресурс] : <http://ztl.pp.ua/html/medication/index.html>;
21. Stegemann, S. *Hard gelatin capsules today - and tomorrow* / S. Stegemann. - Bornem: Capsugel Library, 2002. - 23 p
22. Liu, R. *Water-insoluble drug formulation* / edited by Rong Liu. - Second Edition. - Boca Raton: CRC Press, 2008. - 688 p.
23. Podczec, F. *Pharmaceutical capsules* / F. Podczec, V.E. Jones. - second edition. - Great Britain: Pharmaceutical press, 2004. - 272 p.
24. Пат. 2157192 С1 Российская Федерация МПК А61К 9/48. Мягкая желатиновая капсула / В.Г. Макаров [и др.]; заявитель и патентообладатель Закрытое акционерное общество "Межрегиональный центр "Адаптоген" (Россия). -№99111660/14; заявл. 01.06.1999; опубл. 10.10.2000.
25. Тихонов, А.И. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, О.С. Данькевич, Е.Е. Богуцкая, Н.В.

- Бездетко, Ю.Н. Азаренко; Под ред. А.И. Тихонова. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
26. Chapter 3 • Solid Dosage Forms: Capsules, (26.04.2013) [Электронный ресурс] : <http://www.kinam.com/Lectures/363/3.Capsules%20Text.pdf>.
27. Mahato, R.I. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery, 2nd edition / R.I. Mahato, A.S. Narang. - NY: CRS Press/ Taylor and Francis Group, 2012. - 472 p.
28. Никитюк, В.Г. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул / В.Г. Никитюк, Н.А. Шемет // Провизор. - 1999. - № 2. - С 32-34:
29. Aulton, M.E. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines / M.E. Aulton, K.M.G. Taylor, 4th Edition. - London: Churchill Livingstone, Elsevier, 2013. - 908 p.
30. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. - М.: Изд-во МГУ, 1994. - 512 с.; Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1996. — 828 с.
31. Электронды сілтеме:- <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V1500011191>
32. Алиев А. М. Колориметрическое определение левомицетина и его аналогов.// Аптечное дело. - 1991.-т. 10, № 4, —С. 69 - 72.
33. Шемякин М. М., Хохлов А. С, Колосов М. П., Бергельсон А. Д., Антонов В. К. Химия антибиотиков. - М.:, 2000. - т. 1.-774 с.
34. Электронды сілтеме: -<https://medchem.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2018>
35. Электронды сілтеме: -<https://indicator.ru/medicine/levomycetin.htm>
36. Георгиевский, В.П. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. - Т 2. - Харьков: ООО "Риггер", 2000. - 784 с
37. Song, H. Effects of various plasticizers on the moisture sorption and mechanical properties of gelatin-chitosan composite films / H. Song, K. Tang // Advanced Materials Research. — 2011. — V. 295-297. - P. 1202-1205.
38. Bergo, P. Effects of plasticizer on physical properties of pigskin gelatin films / P. Bergo, P. J. A. Sobral // Food Hydrocolloids. - 2007. - V. 21, № 8. - P. 1285-1289
39. Thomazine, M. Physical properties of gelatin films plasticized by blends of glycerol and sorbitol / M. Thomazine, A. Carvalho Rosemary, J.A. Sobral Paulo // Journal of Food Science. - 2005. - April (V. 70, Issue 3). - P. 172-176.
40. Электронды сілтеме:-<http://www.santo.kz/product/catalog/antibakterialnye-preparaty-i-antiseptiki/levomitsetin-0-5-10>
41. Электронды сілтеме: - <https://www.diapazon-pharm.ru/mikrokristallicheskaya-cellyuloza-mkc-101>
42. Журнал: вестник фармации, учредители: Витебский государственный медицинский университет, ISSN:2074-9457

43. Журнал: Высокомолекулярные эфиры целлюлозы., -С.В. Трофимов
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО
ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск
44. Электронный журнал:
<https://www.pharmpharm.ru/jour/article/viewFile/152/267>
45. Ben Hsouna A., Dhibi S., Dhifi W., Mnif W., Ben Nasr A., Hfaiedh N. Chemical composition and hepatoprotective effect of essential oil from *Myrtus communis* L. flowers against CCL4-induced acute hepatotoxicity in rats // *RSC Advances*.-2019. - №9 (7). – Б. 3777–3787.
46. Usai M., Marchetti M., Culeddu N., Mulas M. Chemical Composition of Myrtle (*Myrtus communis* L.) Berries Essential Oils as Observed in a Collection of Genotypes // *Molecules*. – 2018. - №23(10). – Б.2502.
47. Shahbazian, D., Karami, A., Eshghi, S., & Maggi, F. Variation in the essential oil yields and compositions of Myrtle (*Myrtus communis* L.) Populations collected from natural habitats of Southern Iran // *Journal of Essential Oil Research*. – 2018. - №30(5). – Б. 369–378.
48. Nirmal N. P., Mereddy R., Li L., Sultanbawa Y. Formulation, characterisation and antibacterial activity of lemon myrtle and anise myrtle essential oil in water nanoemulsion // *Food Chemistry*. – 2018. - №254. – Б. 1–7.
49. Mahboobeh R., Abbas P., Fariba S., Alireza F., Mehrnaz M., Hossein H., Mitra M. Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosomal myrtle essential oil // *Research in pharmaceutical sciences*. – 2018. - №13(3). – Б. 250-261.
50. Fadil M., Farah A., Ihssane B., Haloui T., Lebrazi S., Rachiq, S. Intrapopulation variability of *Myrtus communis* L. growing in Morocco: Chemometric investigation and antibacterial activity // *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*. – 2017. - №7 - Б. 35 - 40.
51. Nikakhtar Z., Hasanzadeh M., Hamedi S. S., Najafi M. N., Tavassoli A. P., Feyzabadi Z., Saki A. The efficacy of vaginal suppository based on myrtle in patients with cervicovaginal human papillomavirus infection: A randomized, double-blind, placebo trial // *Phytotherapy Research*. – 2018. – Б.1-7.
52. Mahboubi M. Effectiveness of *Myrtus communis* in the treatment of hemorrhoids // *Journal of Integrative Medicine*. – 2017. - №15(5). – Б. 351–358
53. Susana L., María S., Pilar C. Chemical composition of commercial citrus fruit essential oils and evaluation of their antimicrobial activity acting alone in combined processes // *Food Control*. – 2011. - №22 (6). – Б. 896- 902.
54. Figoli A., Marino T., Galiano F., Blasi E., Belsito E.L., Liguori A., Leggio A., Rombola L., Morrone L.A. Potentiality of polymeric membranes in aromatherapy: application to bergamot essential oil // *Separation and Purification Technology*. – 2018. – Б. 166 -178.
55. Parafati M., Lascalea A., La Russa D., Mignogna C., Trimboli F., Morittu V., Janda E. Bergamot Polyphenols Boost Therapeutic Effects of the Diet on Non-

Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Induced by "Junk Food": Evidence for Anti-Inflammatory Activity // ,Nutriens.- 2018. - №10(11). – Б.14-16.