

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі
Қарағанды медицина университеті

Маденова Анита Жаксылыковна

Седативті дәрілік заттың дайын дәрілік түрін өндіру технологиясын жасау

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B074800 – «ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНДІРІС ТЕХНОЛОГИЯСЫ»
мамандығы

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі
Қарағанды медицина университеті

«Қорғауға жіберілді»

_____ Кафедрасының меңгерушісі _____

Седативті дәрілік заттың дайын дәрілік түрін өндіру технологиясын жасау

тақырыбында

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B074800 – «ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНДІРІС ТЕХНОЛОГИЯСЫ»
мамандығы

Орындаған:

Маденова А.Ж.

Ғылыми жетекшісі,
КеАҚ ҚМУ Фармация мектебінің профессоры,
фармацевтика ғылымдарының кандидаты

Жабаева А.Н.

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

ҚЫСҚАРТЫЛҒАН СӨЗДЕР

КІРІСПЕ

БӨЛІМ I. ОРТАЛЫҚ ЖҮЙКЕ ЖҮЙЕСІНІҢ ТЕРАПИЯЛЫҚ АУРУЛАРЫН ЕМДЕУДЕГІ СЕДАТИВТІ ДӘРІЛЕРДІҢ ӘСЕРІ, РӨЛІ МЕН САСЫҚШӨП ШӨБІНІҢ АЛАТЫН ОРНЫ.

- 1.1 Седативті әсері бар фитопрепараттарды алудағы дәрілік өсімдік шикізатының преспективті көзі 7
- 1.2 Седативті заттар мен олардың дәрілік түрлерінің номенклатураларына талдау жасау 8
- 1.3 Фитопрепараттардың негізгі көзі ДӨШ алынған құрғақ сығынды 11
- 1.4 Дәрілік заттарды толтыруға арналған қатты желатинді капсула заманауи көрінісі 14
- 1.5 Желатинді капсуладағы дәрілік заттардың биожетімділігіне әсер ететін факторлар 18

БӨЛІМ II. ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН ОБЪЕКТЕР

- 2.1 Зерттеу объектісі мен әдістері 20
- 2.2 Зерттеуде қолданатын құралдар 22

БӨЛІМ III САСЫҚШӨП ШӨБІНІҢ ҚҰРҒАҚ СЫҒЫНДЫСЫНАН КАПСУЛАЛЫ ДӘРІЛІК ТҮРІН ДАЙЫНДАУ

- 3.1 Дәрілік өсімдік шикізатынан сығынды алу: экстрагент таңдау және оңтайлы технология таңдау 24
- 3.2 Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің технологиялық және физика-химиялық қасиетін зерттеу 25
- 3.3 Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы негізінде капсулалардың оңтайлы құрамын негіздеу және технологиясын дайындау 31
- 3.4 Алынған капсуланың сапа көрсеткішін анықтау 36
- 3.5 Алынған дәрілік түрдің биофармацевтикалық зерттеу 42

ҚОРЫТЫНДЫ 44

ПАЙДАЛЫНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ 45

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР

Дипломдық жұмыста қолданылған нормативтік сілтемелер:

- ✚ Қазақстан Республикасында білім беру жүйесінде жоғарғы оқу орындарында дипломдық жұмысты орындаудың негізгі шарттары;
- ✚ Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы-Алмата: «Жібек жолы» , 2008.-Т.1-592 б;
- ✚ Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы-Алмата: «Жібек жолы» , 2009.-Т.1-792 б;
- ✚ ОСТ 91500.05.001-00 Дәрілік заттардың сапа стандарт. Негізгі ережелер.
- ✚ ГОСТ 25336-82 Зертханалық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Түрлері, негізгі көрсеткіштері мен өлшемдері;

ҚЫСҚАРТЫЛҒАН СӨЗДЕР

ДТ- дәрілік түр

ББЗ- биологиялық белсенді зат

ДЗ- дәрілік зат

ДӨШ- дәрілік өсімдік шикізаты

ОЖЖ- орталық жүйке жүйесі

ЖЖК- жұмсақ желатинді капсула

ЖДТ- жұмсақ дәрілік түр

ҚДТ- қатты дәрілік түр

МФ- мемлекеттік фармакопея

ҚХ- қағаз хроматография

ЖҚХ- жұқа қабатты хроматография

УК- ультракүлгін сәуле

ФЭК- фотоэлектроколориметрия

СФ- спектрофотометрия

Кт- технологиялық бағалау

Км- микробиологиялық бағалау

Кх- химиялық бағалау

ТҮ- технологиялық үдеріс

ҚЖ- қосымша жұмыс

ОМО- орамдау , маркировка операциялары

КІРІСПЕ

Жұмыстың өзектілігі

Бүгінгі күнде, фитопрепараттарды өндіру технологиялары заманауи фармация ғылымының ең қызықты, әрі басты бағыты. Дәрілік өсімдік шикізаты (ДӨШ) негізінде өндірілетін дәрілік түрлер синтетикалық дәрі-дәрмектерге қарағанда уыттылығы төмен, емдік әсері жұмсақ, әрі қауіпсіз және олар кең аумақты фитотерапевтік әсерге ие. Дәрілік өсімдік шикізаты (ДӨШ) жергілікті заттары адам ағзасындағы үрдістер жұмсақ әсер етіп, аллергиялық және жанама әсерлердің төмендеуіне әкеп соғады.

Отандық дәрі-дәрмектердің нақтырақ айтқанда, дәрілік өсімдік шикізатынан алынған дәрі-дәрмектердің түрлерін көбейту - бұл Қазақстан Республикасының фармацевтика саласындағы преспективті бағыттардың бірі.

Гериятриялық, яғни егде жастағы адамдар дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етіледі, терапияда негізгі сұраныстағы дәрі-дәрмектердің түрлері. Олар:

- ❖ Антигипертензивті;
- ❖ Ноотропты;
- ❖ Кардиотоникалы;
- ❖ седативті заттар.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) 2012 жылғы берген ақпараттарына сүйенсек әлемде, жалпы өмір ырғағының орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) жұмысының ауытқуларының бұзылуы, күйзелістен, ұйқының толық және ішінара нашарлауынан - 350 миллионнан астам адам зардап шегуде.

Тиімді дәрілік зат (ДЗ) дайындау тұрғысынан ғылыми медицинада енгізілген жаңа дәрілік өсімдіктердің ішінде біздің зерттеу объектіміз - сасықшөп шөбі. Сасықшөп - дәрілік зат (ДЗ) медицинада көптеген зерттеулер көрсеткендей жүрек-қан тамырлары аурулары мен қан-қысымының жоғарылауы кезінде, седативті зат ретінде ұсынылады.

Сасықшөп шөбінің негізгі ерекшелігі - биологиялық белсенділігімен оның шикізат қорының жеткілікті екендігінде. Сонымен қатар, технологтардың осы өсімдіктің жерүсті бөлігінен құрғақ сығынды және оның рационалды дәрілік түрін (ДТ) әзірлеу міндетті.

Бұл дәрілік өсімдіктің негізгі химиялық құрамына талдау жасау, ұйқының нашарлауына және мазасызданулар мен толқуларда седативті тиімділігі өсімдік құрамындағы белсенді заттардың әсерінен туындайды. Бірақ, фармацевтика нарығында бұған сәйкес дәрі-дәрмек жоқ. Сол себепті құрғақ сығынды негіз болатын қатты желатинді капсулалы дәрілік түр (ДТ) ретінде артықшылықтары барлығымызға мәлім. Алайда капсула құрамына дәрілік өсімдік шикізаты (ДӨШ) құрғақ сығындысын алған жағдайда биологиялық белсенді зат (ББЗ) әсері одан да айқын болады.

Қазіргі кезде, дәрілік өсімдік шикізатының (ДӨШ) дайындалған седативті дәрі-дәрмектердің тиімділігі 70% аспайды, сондықтан бұл жаңа седативтерді қарқынды іздеуге итермелейді.

Зерттеу жұмысының мақсаты:

Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысынан қатты дәрілік түр (ДТ), яғни қатты желатинді капсула технологиясын ұсыну.

Зерттеу жұмысының міндеті:

Қойылған мақсаттарды шешу барысында келесі ***міндеттер*** қарастырылады:

- 1) Сасықшөп шөбінен құрғақ сығынды алу технологиясын әзірлеу;
- 2) Құрғақ сығындының технологиялық қасиеттерін мұқият зерттеп, зерттеу нәтижесінде дәрілік түр, яғни капсуланы толтыруға керекті құрамды анықтау;
- 3) Капсуланың сандық және сапалық көрсеткіштерін таңдалынған құрамы бойынша зерттеу.

Зерттеу жұмысының ғылыми жаңалығы:

- ❖ Алғаш рет сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы негізінде қатты желатинді капсулалы дәрілік түр (ДТ) алудың оңтайлы құрамы анықталды.
- ❖ Алғаш рет сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы негізінде қатты желатинді капсулалы дәрілік түр (ДТ) алудың зерттеу жұмыстары жүргізілді.

Зерттеу жұмысының ғылыми тәжірибелік маңыздылығы:

Жұмыстың нәтижелерінің тәжірибелік және теориялық маңыздылығы үлкен. Тұрақты психикалық әртүрлі күйзелістің алдын алу және емдеу үшін терапевтік қасиетке ие. Қатты желатинді капсулаларды дайындау болашағы зор екендігі дәлелденді. Бұл өсімдіктерден үй жағдайында дайындалған дәстүрлі түрлерден салыстырғанда бірқатар артықшылықтары анағұрлым тиімді, тұрақты және дәл мөлшерленген дәрілік түр (ДТ).

Қатты желатинді капсулалардың седативті белсенділігін зерттеуде қауіпсіздігін анықтап, терапиялық тиімділігін эксперимент арқылы негізделіп, тыныштандырғыш ретінде медицинада қолдануға нұсқаулық берілген.

БӨЛІМ І ОРТАЛЫҚ ЖҮЙКЕ ЖҮЙЕСІНІҢ ТЕРАПИЯЛЫҚ АУРУЛАРЫН ЕМДЕУДЕГІ СЕДАТИВТІ ДӘРІЛЕРДІҢ ӘСЕРІ, РӨЛІ МЕН САСЫҚШӨП ШӨБІНІҢ АЛАТЫН ОРНЫ.

1.1 Седативті әсері бар фитопрепараттарды алудағы дәрілік өсімдік шикізатының преспективті көзі

Экологиялық жағдайлардың нашарлауына, урбанизациялаған аймақтар және өмір сүру ырғағының күшеюі, көп халық жиналған қалаларда қарапайым халықтың әлеуметтік қорғалуының төмендігіне байланысты адамдардың әртүрлі жүрек-қан тамырлары және жүйке жүйе ауруларының, сонымен қоса күйзелістерге жиі ұшырауы тұрақты түрде артып келеді [1,2].

Өмірдің заманауи ырғағы жағдайында орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) бұзылулары жиі пайда болады, бұл шамадан тыс қозғыштық пен мазасыздықтың жоғарылауымен байланысты. Созылмалы күйзеліс және эмоционалды шамадан тыс жүктеме нейрогенді және психосоматикалық аурулардың белгілерінің пайда болуына әкеледі. ДДСҰ 2017 жылғы берген ақпаратына сүйенсек депрессия әлемде шамамен 300 миллионға жуық әсер ететін басқа аурулар арасында бірінші орында, ал биполярлық бұзылыс екінші орында . Заманауи зерттеу жұмыстарының нәтижесі бойынша дәрігерлерге баратын науқастардың 60-90% күйзелістің болуына байланысты. Бұл бұзылыстарды медицинада қалпына келтіру үшін седативті және анксиолитиктер қолданады. Седативтерді таңдағанда халықтың 80%-дан астамы ДӨШ дайындалған дәрі-дәрмекті таңдады. [3].

Адамның көптеген функцияларының қалыпты жұмыс жасауы ОЖЖ байланысты. Жүйке жүйесі - адам ағзасындағы ең әлсіз жерлерінің бірі, оның функцияларының бірінде сәл ауытқушылық болса адам өмірінің сапасының нашарлауына әкеледі. Жүйке жүйесінің аурулары адам үшін қауіпті, сонымен қоса олардың бұзылуы әртүрлі жүрек-қан тамырлары жүйесінің және асқазан-ішек жолдарының ауруларына негіз болады. Кейде жүйке аурулары бас ауруы, естен тану, ұйқының, зейін қоюдың бұзылуы және қысқа мерзімді бас айналуымен қатар жүреді. ОЖЖ ауруы бар науқастар бастапқы кезеңде үнемі шаршауға, әлсіздікке шағымданады. Бұл мәліметтердің жаңа белсенді дәрілік заттар дайындауда маңызы зор.[4,5,6].

Соңғы уақытта фитопрепараттарды қолдану құндылығы қарқынды өсе бастады, бұл дегеніміз синтетикалық дәрі-дәрмектерді қолданудағы уыттылық және аллергиялық реакцияның өсуімен, сонымен қоса ДӨШ және олардың фармакотерапиялық әсерінің жоғарылығымен түсіндіріледі. Өсімдіктің көбі синтетикалық заттарға қарағанда ксеногенді емес, ағзада ұзақ уақыт қолданғанда жанама әсер көрсетпейді, себебі олар жинақтаушы әсері бар заттарға жатады [7,8]. Жинақтаушы әсері бар заттар - жинақталып қалатын дәрі-дәрмектер кенеттен қысқа мерзімде туындаған күйзелісте тыныштандыра алмайды, бірақ оларды бір-екі апта қолданған кезде сіз өзіңіздің бұзылған жүйке

жүйенізді айтарлықтай күшейте аласыз, өйткені ол ағзада жиналып, қабылдауды тоқтатқаннан кейін біраз уақытқа дейін әсерін жоғалтпайды [9].

Отандық дәрілердің өндірудегі түрлерін кеңейту Қазақстан Республикасының фармацевтика ғылымының негізгі проблемалардың бірі және мемлекеттің дамуының толықтай тұжырымдамасы.

Фитопрепараттар мен ББЗ өндіруі фармацевтика нарығының ДӨШ қамтамасыз етудегі аса маңызды позициясы. Сондықтан жаңа шикізат көздерін іздестіру шараларында олардың фармакологиялық диапазонын кеңейту басты міндет болып саналады [10]

Ең маңызды әлеуметтік топтардың бірі дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етілетін адамдар тобы егде жастағы адамдар, олардың арасында негізгі сұраныстағы дәрі-дәрмектер: гипотензивті, ноотропты, кардиотоникалы, сонымен қатар седативті әсері бар заттар [11].

1.2 Седативті заттар мен олардың дәрілік түрлерінің номенклатураларына талдау жасау

Седативті әсері бар тыныштандырғыш дәрі-дәрмектер ми белсенділігін қозу үдерістері мен тітіркендіруді төмендетеді. Бұл дәрі-дәрмектерді мазасыздықпен тітіркенуді жойып, ұйқының бұзылуын қалпына келтіреді. Ұйқының бұзылуы мен мазасыздықтың жоғарылауы күйзелістің бастапқы белгілері. Күйзеліс ағзаға әсер ететін әртүрлі жағымсыз факторларға деген реакциясы. Егер күйзеліс адам ағзасында тұрақты болса, оған қарсы тұру үшін көп күш пен қуат жұмсалынады, соның нәтижесінен ұйқының бұзылуы, салмақ қосу, көңіл күйдің өзгеруі мен аңғармайтын мінез-құлықтар пайда болады. Созылмалы күйзеліс кезінде адамда тұрақты жоғары артериялы қан қысым, глюкоза тепе-теңдігі мен сіңуінің бұзылуы байқалады. [12].

Седативті заттар - бұрынғы заманнан бастап жүйке жүйесінің ауруларында және невроздық жағдайларда қолданып келе жатыр. Қазіргі уақытта жүйке ауруларына анксиолитиктер, әсіресе бензодиазепиндерді қолдануға болады, бірақ бұл дәрі-дәрмектерде қолдануға болмайтын жағдайлар мен жағымсыз әсерлер өте көп және тыныштандыру бастапқы әсер болып табылмайды. Сыртқы тітіркендіргіштер шамадан тыс көп болған жағдайда жүйке қызметінің бұзылуы ОЖЖ-нің қозу үрдістердің басым болуымен байланысты. Осындай жағдайларда седативті (тыныштандырғыш) заттарды тағайындайды. Седативті заттардың әсер ету механизмі ОЖЖ қызметтерінде үрдістерді тежеумен байланысты. Седативті әсердің дамуы ми қыртыстарының қозуын төмендетуге немесе тежеу үдерістерін күшейтуге байланысты. Ережеге сәйкес тыныштандырғыш заттар жоғары эмоционалды, сыртқы тітіркендіргіштердің әсерінен ОЖЖ қозуы кезінде психикалық сау адамға тағайындалады. Седативті ДЗ табиғаты жағынан әртүрлі дәрі-дәрмектер жатады, соның ішінде ДӨШ дайындалған дәрі-дәрмектер жатады. [13,14,15].

Қазіргі нарықта анксиолитиктердің алуан түрі бар болсада, тыныштандыратын дәрі-дәрмектер медицинада неврозды емдеу тәжірибесінде қолданысы жылдан-жылға артып, дамып келеді. Олар миорелаксациялық, атаксия, ұйқышылдық, психикалық және физикалық тәуелділік тудырмайды. Бұл дәрі-дәрмектерді күнделікті амбулаториялық тәжірибеде егде жастағы адамдарды емдеуде қолданады [16].

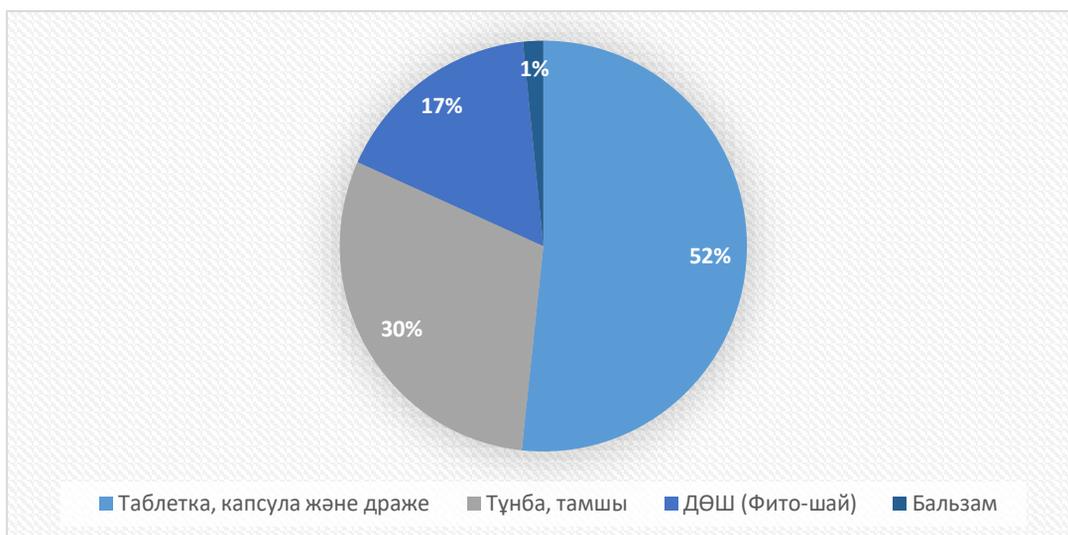
ДӨШ дайындалған дәрі-дәрмектер синтетикалық дәрі-дәрмектерге қарағанда өзінің қауіпсіздігімен айтарлықтай ерекшеленеді. Оларды созылмалы ауруларды емдеуде профилактикалық мақсатта қолданады. Аз қамтылған науқастардың сұранысында, себебі бағасы жағынан өте қолайлы. [17].

Жүйке жүйесінің ауруларын емдеу барысында әдебиеттердегі мағлұматтарға талдау жасау барысында ДЗ-ды үш топқа бөліп қарастырдық: синтетикалық, өсімдік текті және аралас дәрі-дәрмектер. Синтетикалық негізінен бензодиазепиндер туындыларынан құралған дәрі-дәрмектер өте көп, олар фармацевтика нарығында седативті дәрілердің 70% , ал фитопрепараттар 20% және аралас 10% құрайды.

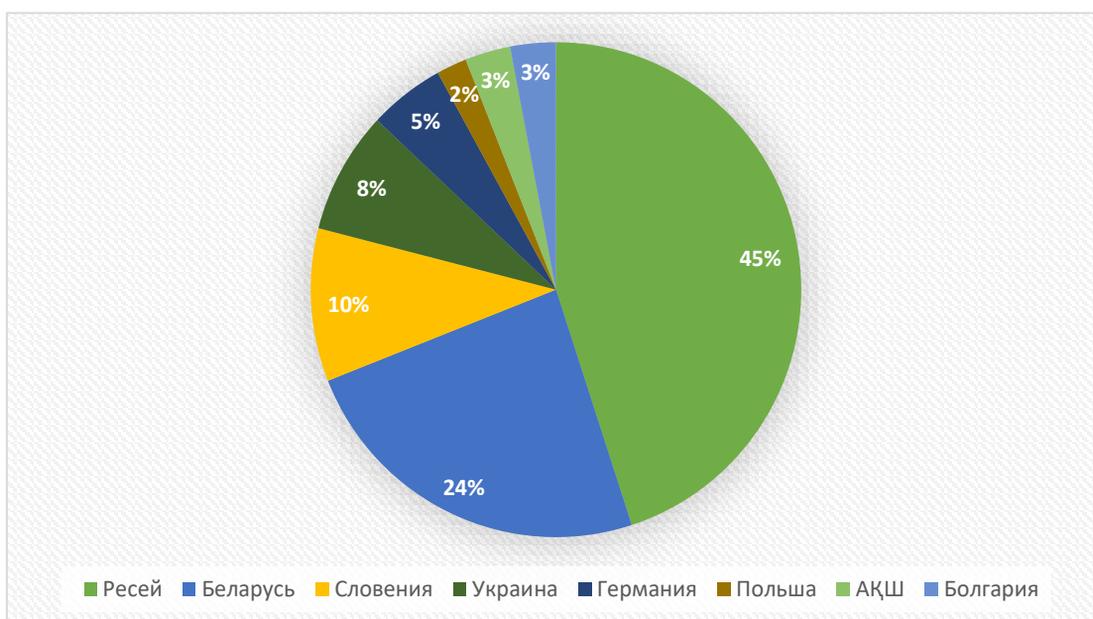
Зерттеу барысында басты көңілді өсімдік текті ДТ бөлдік. Соңғы он жылда бүкіл әлем медицинасында өсімдік шикізатынан алынатын ДЗ қызығушылық артуда. Бұл қызығушылық тек дәрілік өсімдіктің көп түрін қамтитын дәстүрлі медицинада қолданатын мемлекеттерден (Қытай, Үндістан және т.б.) басқа химия және фармацевтика өндірісі жоғары дамыған, ДЗ синтездеу жұмыстарын үлкен масштабта өткізе алатын мемлекеттерде де байқалады (Ұлыбритания, Германия, АҚШ, Жапония, Оңтүстік Корея) [18,19].

Седативті әсері бар ДӨШ тобына 60-қа жуық дәрі-дәрмектер тіркелген, Әрі қарай композицияның күрделілігіне байланысты өсімдіктен алған седативті ДЗ талдау жасалды. Фармацевтикалық нарықты зерттеу кезеңінде монокомпонентті дәрі-дәрмектер көпкомпонентті дәрі-дәрмектерге қарағанда басым болатындығы анықталды. 2019 жылы монокомпонентті 57,1% (50% отандық, 50% импорттық), көпкомпонентті 42,9% (22,2% отандық, 77,8% импорттық), гомеопатикалық заттар 16,6% (25% отандық, 75% импорттық) құрайды [20].

Дәрі-дәрмектердің номенклатураларына талдау жүргізгенде олардың әртүрлі ДТ-де босатылу сипатталды. 1-суретке сәйкес ең көп ДЗ-тар сұйық дәрілік түрде (СДТ) босатылады - 58%: тамшылар, спирті ерітінділер, тұнбалар, сұйық сығындылар, микстуралар мен эликсирлер. Қатты дәрілік түрлер үлесі көбінесе отандық шикізатқа негізделген - 52%: таблеткалар, капсулалар, ұнтақтар . Кейінгі талдау бойынша, бұл ДЗ-тар тобы негізінен алыс және жақын шетелдерден импортталады. Шетелдік өндірушілер өнімнің 38 түрін жеткізеді, бұл нарықтың 63,3% құрайды. 2-суретке сәйкес бұл отандық фармацевтикалық нарықтың әлі де дамып келе жатқанын және шетелдік импортқа тәуелді екенің көрсетеді[20].



Сурет -1. Шүйгіншөп және сасықшөп негізіндегі седативті ДЗ дәрілік түрлерінің үлесі



Сурет -2. Шүйгіншөп және сасықшөп негізінде седативті ДЗ Қазақстан нарығына импорттайтын мемлекеттер үлесі

Отандық фармацевтика нарығында негізінен оралған дәрілік шикізаттар, сұйық сығындылар, тұнбалар басымырақ, ал шетелдік нарықта гомеопатикалық таблеткалар, тамшылар мен бальзамдар көбірек. ОЖЖ қозу кезінде қолданылатын ДЗ құрамына 30-ға ДӨШ кіреді. Оның ішінде негізгі үлесі шүйгіншөп - 33 атау, бұрышты жалбыз - 28 атау, құлмақ пен киікшөп - 10 атау, сасықшөп - 7 атау, пассифлора - 5 атау [20,21].

ДЗ құрамына кіретін шикізаттардың ішіндегі көшбасшысы - дәрілік шүйгіншөп. Шүйгіншөптің сығындысынан дайындалған дәрі-дәрмектері 54,6% құрайды, оның 37% отандық ал 63% импорттық [20].

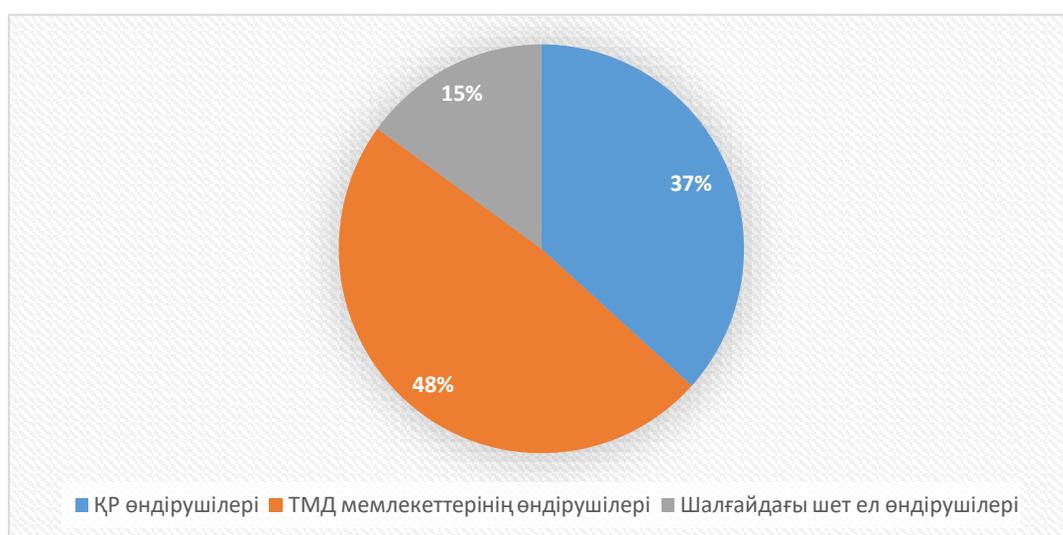
ДӨШ алынған седативті дәрі-дәрмектерді ұсыну түрлері бойынша талдау нәтижесінде үздік 10 мемлекет анықталды, олардың ішінде көшбастап тұрған -

Ресей, екінші орын - Германия, үшінші орын - Словения. ТМД мемлекеттер арасынан ҚР үшінші орында.

ДӨШ алынған седативті дәрі-дәрмектерді ұсыну түрлері бойынша үздік 5 өндіруші кәсіпорындар: Доктор Швабе және Гмбх.Ко.КГ(Германия), Лек д.д. (Словения), Натур продукт Европа Б.В. (Нидерланды), Белмедпрепараты (Беларусь) [22].

Қазақстанда шүйгіншөп және сасықшөп негізінде дайындалатын седативті әсері бар отандық өнім 10 өндірушіден және 22 ассортименттен тұрады. Негізінен әрбір өндіруші компаниялар ТОО “Леовит”, ТОО “Зерде-Фито” және ТОО “Eva-Phyto” басқа осы категорияға жататын ДЗ-тың екі түрін өндіреді.

Біздің талдауымыз бойынша монопрепараттар, атап айтқанда сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысынан дайындалған қатты дәрілік түр, қатты желатинді капсула аз және әлі зерттелмеген.



Сурет -3. Шүйгіншөп және сасықшөп негізінде седативті ДЗ Қазақстан нарығында өндіруші мемлекеттер үлесі

1.3 Фитопрепараттардың негізгі көзі ДӨШ алынған құрғақ сығынды

Қазіргі кезде әлемде дәрілік заттардың 40%-дан астамы ДӨШ негізінде дайындалады. ДӨШ дәрі-дәрмек алудың кең тараған әдістерінің бірі - экстракция әдісі.

Қазіргі уақытта өндіріс технологиясы бойынша ДӨШ экстракциялық дәрілік заттары 3 топқа жіктеуге болады: галендік дәрілік заттар; жаңагаленді дәрілік заттар; арнайы заттардың дәрі-дәрмектері.

Экстракциялық дәрі-дәрмектерді өндіру экстракция үрдістеріне негізделген. Фармацияда олар дәрілік өсімдік шикізаттарынан (тұнбалар, сұйық сығындылар, қою және құрғақ сығындылар, концентрат-сығындылар, максималды тазартылған (жаңагаленді)дәрілік заттар, жаңа өсімдіктерден алынған сығындылар және т.б.) [23].

Сасықшөп шөбі - ерінгүлділер тұқымдасына жататын дәрілік өсімдік. Leonurus латынша «арыстанның құйрығы» деген мағына береді, бұл өсімдіктің үстінгі байлама арыстанның құйрығындағы шиыршыққа өте ұқсас болуына байланысты. Дәрілік өсімдік ретінде орта ғасырлардан бастап дәстүрлі медицинада жүрек және жүйке жүйе ауруларын емдеуде қолданылған. 1944 жылы кеңес үкіметінің танымал ғалымдары Н.В. Вершинин және Д.Д. Яблоков зерттеулері сасықшөптің жүрек және жүйке жүйе ауруларын емдеудегі тиімділігін растады.[24].

Сасықшөп шөбінің дәрі-дәрмектері медициналық тәжірибеде алғаш рет кардиотоникалы дәрі-дәрмек ретінде қолданылды. Жүрек қызметінің ырғағын, стенокардияны, артериялық гипертензияның бастапқы кезеңдерін және невроздарды реттейтін дәрілік өсімдік [25]. XX ғасырдың басында ОЖЖ тежелу үдерістерін күшейтетін немесе қозу үдерістерін төмендететін, седативті дәрі-дәрмек ретінде қолданыла бастады. Қазіргі уақытта ол кардиосклероз, артериялық гипертензия, стенокардия, миокардит, кардионеврозда, сонымен қатар әйелдерде менопауза және ер адамдарда қуық асты безінің гипертрофиясымен, ұйқысыздықпен, неврастениямен түсіндірілетін жүйке қозуы кезінде қолданылады Сасықшөп шөбінің дәрі-дәрмектері эпилепсия, гипоменструальді синдром, Грейвс ауруы, асқазан-ішек жолдары ауруында да терапевтік әсері көрсетілген [26,27].

Сасықшөп түрлері кең таралған өсімдік. Бессалалы сасықшөп негізінен ТМД мемлекеттерінің Еуропалық бөлігінде, Қырым мен Кавказдың орталық және оңтүстік аймақтарында, сонымен қатар Батыс Сібірде, Ресейдің солтүстік батыс еуропалық бөлігінде кездеседі. ТМД мемлекеттерінің батыс аймағында көбінесе аюқұйрық сасықшөп таралған [28,29].

Дәрілік шикізат көзі ретінде сасықшөптің гүлдену фазасында жиналған шөбі қолданылады. Сабақтары жоғары ұштарынан, жапырақтары мен гүлдерінен тұрады. Иісі әлсіз және өзіндік ащы дәмі бар.

Терапиялық мақсатта пайдалы белсенді ингредиенттердің үлкен кешені бар сасықшөптің жерүсті бөлігі қолданады. Жалпы бұл ДӨШ химиялық құрамын зерттеу жұмысы барысында 270-ке жуық зат бөлініп алынды, олар: алкалоидтар, монотерпеноидтар, сесквитерпеноидтар, дитерпеноидтар, тритерпеноидтар, иридоидтар, флавоноидтар, фенилпропаноидтар, стероидтар және циклдік пептидтер ұсынады. Зерттеу жұмысы негізінен флавоноидтар мен иридоидтарға негізделген [30].

- ❖ Иридоидтар (аюгал, аюгозид, галиридозид гарпагид, ацетилгарпарид адам ағзасына седативті әсер және шикізатқа ащы дәм береді) және сапониндер жүрек соғу жылдамдығын қалыпқа келтіреді және гипотензивті әсер етеді.
- ❖ Алкалоидтар (стахидрин, леонурин) гипотензивті және седативті әсер етеді.
- ❖ Аз мөлшерде флавоноидтар (3,5%) (рутин, кверцетин, квинквелозид, гиперозид және т.б.) капиллярлар қабырғаларын қатайтады, сонымен

қатар антиоксидантты әсері бар, сонымен бірге қан тамырлардағы тегіс бұлшықеттерінің түйілуін жазуға көмектеседі [31].

- ❖ Холин - жүйке жасушаларын бұзылуынан қорғайды және есте сақтау қабілетін жақсартады.
- ❖ Иелік заттар, органикалық қышқылдар (алма, шарап, лимон) - ас қорытуды қалыпқа келтіреді.
- ❖ Сонымен қатар шикізат құрамында фенолкарбон қышқылы, иелік заттар (9%), жүрек гликозидтер, кумариндер, сапониндер, фитол, ситостерол, холин, стахидрин (1,5%), каротиноидтар, смола (2,5%), минералданған тұздар (11%) [32,33,34,35].

Дәстүрлі және ресми медицинада сасықшөп шөбі кеңінен қолданылады:

Фармацевтикалық өндіріс саласында сасықшөптің бірнеше ДТ қолданылады: сасықшөп шөбінің (1:5) 70% этил спиртінің тұнбасы; сасықшөп шөбінің (1:2) 25% этил спиртінің сұйық сығындысы; сасықшөп шөбінің 0,014г мөлшердегі құрғақ сығындысы бар таблеткалар. Дәріханалық тәжірибеде сасықшөп шөбінен сасықшөп тұнбасын (1:10) және басқа дәрілік заттармен қоспа жасайды [36,37,38].

Сасықшөп шөбінен құрғақ экстракт дайындау технологиясы

Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысын алу кезінде экстракция үдерісіне экстрагенттің концентрациясы, шикізаттың ұнтақталу дәрежесі, кинетика, экстракция үдерісінің температурасы мен гидромодулі сияқты факторлар әсер етеді. Тәжірибелер көрсеткендей, флавоноидтардың ең жоғарғы өнімділігі 180 минут ішінде 70% спиртпен экстракциялау кезінде байқалады, бұл кезде ұсақталған шикізат мөлшері 3-5 мм және гидромодулі 1:18 құрайды.

Жоғарыда анықталған оңтайлы параметрлермен алынған, сығындыдан балласты заттарды кетіру үшін центрифугаға орналастырып, содан кейін сығындыны роторлы-пленкалық буландырғышта 10-12% экстрактивті затты алғанша қоюландырамыз. Қоюланған сығындыны шашыратқыш құрылғыда кептіріледі. Сығынды концентрациясына және дайын өнімнің соңғы ылғалдылығына байланысты кептіру камерасының көлемі 0,8 м³, құрғататын құрылғының өнімділігі 8-14 л/сағатты құрауы қажет.

Кептіру үрдісінің оңтайлы параметрлерін анықтау үшін бірқатар эксперименттер бізге берілді. Тәжірибелерде берілген ішінара қоюланған сығындының мәні және кептіру қондырғысының кіру температурасы өзгереді.

Тәжірибе нәтижелері көрсеткендей, ауа температурасы 170°C жоғары болған кезде кептіру қондырғысының өнімділігі артады. Алайда, бұл дайын өнімнің сапасына кері әсер етеді, мысалы өнімнің қараюы. Ең жақсы нәтижелер ауа температурасы 160-170°C аралығында байқалады. Бұл жағдайда кептіру құрылғысынан шығарда ауа температурасы 60-70°C аспауы керек [39,40].

Құрғақ сығынды алу технологиясы. Сасықшөп шөбінен құрғақ сығынды алу үшін жүргізілген зерттеулер нәтижесінде келесі технология ұсынылады.

Бірінші кезеңде өлшенген өсімдік шикізаты диірменде кескіш барабанмен ұсақталады және електен өткізіледі. Экстрагенттің қажетті мөлшері өлшенеді, жұмысқа қажет құрал-жабдықтар дайындалынады.

Екінші кезеңде шикізат алынады. Сығындыны фильтрацияланғаннан кейін спиртті айдайды және балласты заттардан тазартады. Қоюландырылған сығынды шашыратқыш кептіргіште кептіріледі [41].

1.4 Дәрілік заттарды толтыруға арналған қатты желатинді капсуланың заманауи көрінісі

Қазіргі дамыған заманда қатты дәрілік түр соның ішінде қатты желатинді капсула өндірісі күннен-күнге жетіліп келе жатыр.

Капсулаланған дәрі-дәрмектер шет мемлекеттердің мөлшерленген ДТ ішінде өндіріс орындарында таблетка және инъекциялық ерітінділерден кейін үшінші орынды алады. Әлемде жыл сайын 3 млрд. капсула өндіріледі. Капсула - биофармациялық, технолгиялық және экономикалық жетістіктерімен бірнеше жағымды артықшылықтарына байланысты соңғы он жылда жетілген преспективті ДТ. Капсулалардың ДТ ретінде өндірушілер мен тұтынушылар арасында танымалдылығы бірнеше ерекшеліктерімен оң сипаттамалармен түсіндіріледі:[42]

Сипаттама	Артықшылығы
Дәл мөлшерленуі	Заманауи қондырғылар капсулаларды ДЗ-мен толтырғанда мөлшерленудің жоғары дәлдігін және аз шығынды қамтамасыз етеді.
Жоғары биожетімділік	Желатинді капсулалар таблеткалар мен дражеге қарағанда жылдам ериді (асқазанда 30-45 мин.)
Жоғарғы өнімділік	Толтыру әдістері мен қондырғылардың және инкапсуляцияланатын масса мен заманауи автоматты мөлшерлену сағатына 120 мыңға жуық капсула алуға мүмкіндік береді.
Қолдану аясының кеңдігі	Кей жағдайда капсулалар ДТ ретінде басқа ДТ бірдей мөлшерде көрінбейтін фармакологиялық белсенді жаңа түрлерін ашуға көмектеседі.
Жылдам емдік әсер көрсетеді	Капсула қабықшасы жылдам ісінеді,

	ериді және ДЗ асқазан-ішік жолдарында тез сіңеді. Фармакологиялық әсер 4-5 мин. пайда болады.
Капсулалы дәрі-дәрмектердің алуан түрлілігі	Капсулалар әртүрлі химиялық табиғаты және әсер ету бағыты бойынша: ДӨШ-нан дайындалған дәрілерді, антибиотиктерді, ангиолитиктерді, ұйықтататын, тыныштандыратын, минералдар мен витаминдерден тұратын ДЗ қаптайды.
Тұрақтылық	Капсула қабықшасы жоғары герметизацияны және ДЗ әртүрлі зиян сыртқы орта факторларынан оқшаулануды қамтамасыз етеді, сонымен қатар антиоксиданттар мен тұрақтандырғыштарды қолдану қажеттілігін тудырмайды немесе мөлшерін төмендетеді.
Бүркемелеуші қасиет	Капсула қабықшасы ДЗ жағымсыз иісі мен дәмін бүркемелеуге көмектеседі.

Кесте -1 Капсулалардың өндірістегі артықшылықтары.

Өндіріс орындарында желатинді капсулалардың үш түрін босатады: жұмсақ желатинді капсула, қатты желатинді капсула, ректальді және вагинальді қолданыстағы желатинді капсулалар [43,44].

Швейцарияның «Capsugel» кәсіпорнының ең танымал, әрі кең қолданылатын Coni-Snap капсуласы, ол екі компоненттен тұратын стандартты ҚЖК. Coni-Snap капсуласы негізінен ұнтақтармен және гранулалармен толтырылады. Бұл капсулалар әртүрлі мөлшерде және түстерден болады. Coni-Snap капсуласында жоғары жылдамдықта капсуланы толтыруға арналған машиналарда герметизацияны жеңілдету арналған тығыздаушы жиек бар. Ол капсуланы толтырудың алдында бастапқы ұстауды және толтырылған капсуланы жабуды қамтамасыз ететін қос құлыпты сақинаны бұғаттайтын жүйе бар, сонымен қатар Coni-Snap капсулаларында жоғары жылдамдықта капсуланы толтыру кезінде капсула ішіндегі ауаның сығылмауын қамтамасыз ететін желдеткіш сағылаулар бар [45].

Қазіргі уақытта әлемдік кәсіпорындар капсула өндірісінде дамудың жоғарғы шыңына жетті. Швейцарияның «Capsugel» кәсіпорнының берген ақпаратына сүйенсек әлем бойынша жылына шамамен 60 млрд. капсула, соның ішінде 20 млрд. астамы ЖЖК дайындалынады. Ұлыбританияның «Leiner» кәсіпорнының өзі жылына 300 млн. ЖЖК өндіріледі. АҚШ-да «Silough» кәсіпорын 4 млрд.

ҚЖК дайындап шығарады. Шет мемлекеттерде жұмсақ желатинді капсула өндірісі ТМД мемлекеттеріне қарағанда басым.[46].

Желатинді капсулаларды өндіру келесі кезеңдерден тұратын күрделі технологиялық үрдістер болып табылады:

- 1) Желатинді масса дайындау;
- 2) Желатинді қабықшаларды өндіру (қалыптау);
- 3) Капсулаларды толтыру;
- 4) Өңдеу;
- 5) Сапаны бақылау (стандартизация).

Желатинді капсулаларды өндіруде желатин массасын дайындау сапасы мен технологиясына капсулаларды алудың негізіне үлкен көңіл бөлінеді. Ол белгілі бір физика-химиялық қасиеттерге ие болуы керек, олар желатиннің сапасына, капсула негізінің құрамына және оны дайындау әдісіне байланысты. Капсула өндіру үрдісінде желатинді қолдану оның сулы ерітінділерін салқындатқан кезде қатты гель түзу қасиетіне негізделген. Желатинді әртүрлі коллаген бар шикізаттардан - ірі қара малдың сүйектерінен, шеміршектерінен, мүйізінен және шошқаның терісінен екі әдісті қолдану арқылы алады: қышқыл мен сілтілі. Қышқылды өңдеу арқылы өнім А типті, ал сілтіні өңдеу арқылы Б типті өнім алынады. Біздің мемлекетте Б типтегі желатинді қолданады, дегенмен А типтегі желатин ең тиімді болып саналады, себебі беріктігі мен тұтқырлығы жоғары ерітінді алады [47].

Капсуланың консистенциясы үш түрлі негізгі компоненттердің қатынасына байланысты: желатин, глицерин, су. Глицеринді басқа пластификаторлармен: сорбит, полиэтиленсорбит (3-15%), оксиэтиленмен (А-40%), қант шәрбатымен, гексантириолмен ішінара алмастыруға болады [48].

Оны жасау үшін желатин, глицерин, су қажет. Жұмсақ желатинді капсула үшін 20-25% глицерин жұмсалады, ал қатты желатинді капсула үшін 0,3%. Сонымен қатар, пластификаторлар: сорбит, оксиэтилен, полиэтиленсорбит; бояғыштар: титан диоксиді (ақ), амарант қышқылы, эритрозин (қызыл), тартразин (сары), индиготин (көк). Капсулалардың микроорганизмдерге төзімділігін арттыру үшін желатинді ерітіндіге консерванттар қосылады: нипагин, нипазол, бензой қышқылы мен натрий бензоаты және т.б.

Капсулаларға тартымды тауарлық күй немесе белсенді заттардың фитохимиялық реакциялардан сақтау үшін желатинді массаның құрамына корригирлеуші қосалқы заттарды қосады. Кейбір жағдайларда желатинді негіздің құрамына капсулаларға жағымды иіс беру үшін хош иісті қосалқы заттарды (эфир майлар, эссенция, этил-ванилин 0,1%) енгізеді. Капсуланың дәмін жақсарту және оны жұту барысында жағымсыз әсерлерді жою мақсатында тәтті заттарды (қантты шәрбат, сахароза, глюкоза және т.б.) енгізеді [49,50].

Желатинді массаны якорлы араластырғышпен жабдықталған (25-30 айн/мин.) бу жейдесі бар эмальданған реакторда дайындайды. Қондырғылардың инфекциялардан тазарту үшін айына 2 рет өткір бумен дезинфекцияланады. Капсуланың микроорганизмдерге тұрақтылығын әртүрлі консерванттар қосу арқылы алдын алуға болады. Мысалы: калий дисульфит($K_2S_2O_5$) 0,2% дейін,

бензой қышқылы мен натрий бензоаты(C_6H_5COOH және C_6H_5COONa) 0,05-0,1%, салицил қышқылы(C_6H_4COOH) 0,12% дейін.

Желатинді массаны алу кезінде екі түрлі әдіс қолданылады а) желатинді ісіндіру; б) желатинді ісіндірмеу арқылы.

а. Реактордағы желатинге суды (температурасы $15-18^{\circ}C$) 1,5-2 сағат құяды, содан кейін оны $45-75^{\circ}C$ температурада 1 сағат бойы араластыра отырып ерітеді, консерванттар мен көмекші заттарды қосып тағы 30 минут араластыруды жалғастырамыз. Содан кейін, араластыру мен қыздыруды тоқтатып, массаны реакторда 1,5-2 сағатқа қосылып тұрған вакуумда ауадағы көпіршіктерді жою үшін қалдырамыз. Алынған массаны термостатқа $50-60^{\circ}C$ температурада тұрақтандыру үшін 2,5-3 сағатқа қоямыз. Бұл технологияны жоғары концентрацияланған желатинді алу кезінде пайдаланады.

б. Суда $70-75^{\circ}C$ температурада қыздырылған реакторға консерванттарды және пластификаторларды және желатинді қосып, жұмыс жасап тұрған араластырғышта ерітеді. Дайын болған массаны термостатта тұрақтандыру үшін 2,5-3 сағатқа $45-50^{\circ}C$ температурада ұстап тұрады [51,52,53].

ҚЖК желатин, су және 0,2 глицериннен батыру әдісімен дайындалады. Капсула қабықшалары «Colton», «Parke», Elli Lilli (АҚШ), Zanazi(Италия), «Hofliger and Karg»(Германия) машиналарында шығарылады.

Батыру әдісімен капсула қабықшасын алу

а) Қатты желатинді капсулалар үшін батыру әдісі қолданылады. Цилиндрлі пішіндер - ұстағыш жақтаудағы түйреуіштер автоматты құрылғыны пайдаланып желатинді массаға біртіндеп батырылады және өз осының айналасында көтеріледі және кептірудің бірнеше кезеңдерінен өтеді. Бастапқыда ауа температурасы $26-27^{\circ}C$ температурада және салыстырмалы ылғалдылығы 45-50%, содан кейін температура $18^{\circ}C$ және салыстырмалы ылғалдылығы 70-75% өзгереді. Кептіргіш қондырғысынан рамалар жұптасып (біреуі қақпақпен, екіншісі корпусымен) автоматтандырылған қондырғыға түседі, бұл жерде капсуланың қабықшалары роторлы пышақпен кесіледі де механикалық күрекпен алынады және байланыстырғыш блоктарға жіберіледі. Мұнда капсулалар комплект түзе бастайды. Пішінді штифттер тазартылып, өсімдік немесе минералды майлармен жағылады, тізбек 45-50 минут қайталады. Алынған бос қақпақты капсулалар ДЗ-мен арнай автоматтарда толтырылады [54].

Капсуланы толтыру

Бұл кезең өте маңызды. Қайта өндіру және дәл мөлшерлеу толтырғыштардың сипаттамаларына, толтыру әдістеріне және толтырғыш машиналардың түріне тікелей байланысты. Қатты желатинді капсулаларды толтыруға арналған белсенді заттарға қойылатын негізгі талаптар:

- ❖ Құрамындағы заттар жоғары биожетімділікті қамтамасыз етіп, капсуладан шығарылуы керек;

❖ Автоматты толтырғыш машинаны қолданған жағдайда, белсенді заттар белгілі бір физика-химиялық және технологиялық қасиеттерге сай болы керек, олар

- бөлшектердің мөлшері мен формасын анықтау;
- бөлшектердің бірдей өлшемі;
- біртекті араласуы;
- сусымалылығы;
- ылғалдылықтың болуы;
- қысым астында компоненттің қалыпқа келуі.

Қатты желатинді капсулаларды толтыру үшін өнімділігімен, дәл мөлшерленуімен және дозатордың құрылымымен ерекшеленетін, әртүрлі фирмадағы автоматтар қолданылады. Дәрілік заттардың сусымалылығы мен дисперстігіне байланысты автоматтар шнекті, вакуумды немесе вибрациялық дозатормен жұмыс жасайды.

Қатты желатинді капсулаларды толтырғыш қондырғылар:

- ❖ Қолмен немесе автоматты түрде, олар негізінен зертхананың немесе шағын өндірістердің қажеттіліктеріне арналған, Мұндай құрылғылардың көмегімен толтыру әдісі жүзеге асырылады, ал капсуланы толтыруға арналған масса оның көлеміне пропорционалды болуы керек;
- ❖ Өнеркәсіптік өндіріске арналған толық автоматты. Бұл жағдайда поршеньді толтыру әдісі дозаторды қолдана отырып жұмыс жасайды, ал толтыру құрылғылары үздікті немесе үздіксіз араластыра алады [47].

Фармацевтика өндірісінде қатты желатинді капсулаларды толтыру үшін raG-2 үш түрлі Италия фирмасының машинасын қолданады. Олар бір-бірімен өнімділігі бойынша ерекшеленеді: сағатына 36, 60 және 100 мың капсула. Жабық капсулаларды науаға орналастырады ол автоматты түрде айналдыра орналасқан жиырма қоректену түтігі бар қуат және бағдарланған блокқа түседі. Бағдарланған капсулалар үздіксіз толтыруға арналған блокқа түседі, капсулалар ондағы вакуум көмегімен ашылып толтырылады. Капсулалар мөлшерленген ДЗ-тар мен (ұнтақ, түйіршік, микротүйіршік, микрокапсула, паста, тұтқыр суспензия) толтырылып жабылады да машинадан қабылдағышқа жіберіледі. Содан кейін ДЗ пен толтырылған капсулаларды дәрілік заттардың қалдығынан тазалау үшін басқа машинаға жіберіледі. [55]

Қазіргі күнде фармацевтикалық нарықта ДӨШ, нақтырақ айтқанда сасықшөп шөбінен алынған капсуланған ДТ шектеулі немесе мүлдем жоқ.

1.5 Желатинді капсуладағы дәрілік заттардың биожетімділігіне әсер ететін негізгі факторлар

Қатты дәрілік түрлердің ішінде капсуланың жылдам дамып келе жатқандығына капсуладағы дәрілік заттардың биожетімділігіне байланысты.

Капсуладағы ДЗ биожетімділігіне құрамындағы белсенді және көмекші заттар, желатинді қабықшаның құрамы, сонымен қатар капсуланы алу әдісі әсер етеді.

Капсуланың ДТ ретінде қызығушылықтың артуы олардың жоғары биожетімділігіне және тез ісінуі мен асқазан ішек жолдарында еруімен түсіндіріледі. Биополимерлі желатинді қабықша баяу, бөліктеп, белсенді заттың толығымен сіңуін қамтамасыз етіп босатады. Ал желатинді қабықшаның өзі капсуланың негізгі шикізаты ретінде жеңіл және жылдам сіңеді. Адамның асқазан-ішек жолдары жүйесінің ауыр жағдайында да жеңіл әрі жылдам сіңіріледі.

Капсулалардың сапасын бағалаудың маңызды әдісі *in vitro*, олардың еруі мен ыдырауы анықталады. Қатты және жұмсақ желатинді капсулалардың ыдырау механизмі бір бірінен ерекшеленеді. Қатты желатинді капсулалы ДЗ жылдам ыдырауына әдетте оның құрамына ғана байланысты. ҚЖК дан дәрінің босап шығу кинетикасына көмекші заттар, олардың табиғаты, мөлшері, құрамындағы заттардың қатынасы ерекше әсер етеді. Сонымен, белсенді және көмекші заттар бөлшектерінің мөлшері мен табиғатын ескере отырып, капсула өлшемі мен тығыздалған массаның мөлшерін таңдаудың маңызы зор, себебі ол қатты капсуладағы дәрінің биожетімділігіне әсер етеді [56].

Қатты желатинді капсулаға қарағанда жұмсақ капсуланың еру кинетикасы бірінші оның ішіндегі дәрінің босатылуына байланысты. Қабықша ерігенде немесе тігіс ашыла бастағанда капсула ішіндегі дәрі біртіндеп босап шыға бастайды. ҚЖК жылдам еріп бастағаннан кейін, оның ішіндегі дәрінің құрылымы мен құрамындағы бөлшектердің қасиетіне байланысты ыдырауы баяулайды. Жұмсақ желатинді капсуланың ішіндегі дәрінің босап шығу уақыты желатинді қабықшаның құрамы мен алыну әдісіне байланысты. Жылдам босап шығу қасиеті тамшылау әдісіне тән, ал престеу әдісімен алынған капсула қабықшасының қабығы қалың әрі тегіс.

Осылайша, құнды қасиеттері мен ерекшеліктеріне байланысты капсулалар фармацевтикалық өндірісте таптырмас ДТ болып табылады [57,58].

БӨЛІМ ІІ. ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН ОБЪЕКТЕР

Зерттеу жұмыстары Қарағанды Медициналық Университетінің дәрілік технология, аналитикалық химия, фармацевтикалық химия, фармакогнозия, биохимия және микробиология кафедраларында жүргізілді. Зерттеу жұмысына НҚ сәйкес келетін субстанциялар мен көмекші заттар қолданылды.

2.1 Зерттеу объектісі мен әдістері

Сасықшөп шөбі(Herba Leonurus)- қолданылатын түрлері: бессалалы сасықшөп(Leonurus quinquelobatus Gilib) және қарапайым сасықшөп(Leonurus cardiaca L.)

Сасықшөптің фармакопоялық түрі - биіктігі 150 см-ге дейін жететін төрт қырлы сабағы бар ірі көпжылдық өсімдік.

Жұмыс барысында физика-химиялық, биофармацевтикалық, фармакологиялық зерттеу әдістері қолданылды. Зерттеу жұмыстарын жүргізгенде біз МФ XI және XII басылымын басшылыққа аламыз.

Фармако-технологиялық сынаулар Қатты желатинді капсулалардың физика-химиялық зерттеу әдістері арқылы сыртқы түр және органолептикалық қасиеттерін анықтады.

Микробиологиялық тазалығы ҚР МФ 1т. 2.6.12 аэробты микроорганизмдер мөлшері аспауы керек 10^4 КОЕ 1 г (мл) керек, жалпы ашытқы саңырауқұлақтардың мөлшері аспауы керек 10^2 КОЕ в 1 г (мл).

Мөлшер біркелкілігі ҚР МФ 1т. 2.9.6 қолдану арқылы дәрі-дәрмек тестілеуден өтеді, егер құрамында бір бөліктен аспайтын құрам 85%-115% дей3н, және ешқандай бөлек орташа құрамнан 75%-125% аспауы керек.

Масса біркелкілігі ҚР МФ 1т. 2.9.5 капсулалардың орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуын анықтайды. Орташа салмақ 300мг артық емес, ал ауытқуы 10%7

Ыдырауы ҚР МФ 1т. 2.9.1. Тәжірибе жүзінде сұйық ортада капсуланың ұзындығы 18 мм аспағандықтан А приборын қолданып 10-20 мин ыдырауы бақылайды.

Еруі ҚР МФ 1т. 2.9.3. бойында әдістердің бірін таңдап анықталады.

Шикізаттың өзі екендігін(сасықшөп) анықтау үшін сапалық және хроматографиялық талдау әдістерін жүргізеді.

Сапалық анықтау

Сасықшөп сығындысынан флавоноидтардың сапалық анықтау:

1. 1 мл сығындыға концентрілі хлорсутек қышқылын және мырыш қосады. Реакция барысында қызыл күнгірт түс пайда болуы керек.
2. 1 мл сығындыға 3-5 тамшы 1% қорғасын ацетатының ерітіндісін (Pb(CH₃COO)₂) қосамыз. Реакция барысында сары түсті бояу

флавоноидтардың бар екенін көрсетеді, ал көк түсті аморфты тұнба түссе антоцианидиндер бар екені анықтайды.

Хроматографиялық зерттеулер

Флавоноидтарды бөлу және барын анықтау үшін қолданылатын әдістер: қағазды хроматография (ҚХ), колонкалы хроматография және сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография (ЖҚХ). Флавоноидтар зерттеу объектілерінің ерігіштігін, сорбциялық қабілетін УК сәулесі арқылы әртүрлі хромогенді реагенттермен анықтау алдында және анықтағаннан кейін өзіне тән түске боялуына байланысты хроматографиялық зерттеулер өте ыңғайлы. “Сорбфил-ПТСХ-П-В-УФ” пластинкаларын ЖҚХ әдісі арқылы анықтаймыз.

Хроматографиялық талдауда әртүрлі ерітінділердің қатынасы қолданылады.

- ❖ ҚХ қолданылатын ерітінділер этилацетат-құмырсқа қышқылы-су (10:2:3)
- ❖ ЖҚХ хлороформ-метанол (8:2 немесе 8:3)

Флавоноидтарды хроматограммадағы УК сәулесімен хромогенді реактивтерді анықтағаннан кейін ұқсастырады.

Флавоноидтар мен изофлавоноидтардың гликозидтер көк немесе көгілдір, флавоноидтардың гликозидтері күңгірт қоңыр немесе қара, флавоноидтардың агликондары қоңыр, флавоноидтардың агликондары сары түсті сәуле береді.

Флавоноидтарды хроматограммада анықтау үшін қолданылатын реактивтер:

- a. 25% аммиак ерітіндісінің буымен өңдеу, УК сәулесінде дақтың түсі күшейеді немесе бояу сары немесе ақшыл қоңыр түсті сәуле береді.
- b. 2-5% алюминий хлоридінің спиртті ерітіндісімен өңдеу. УК сәулесінде бояу түсі сары жасыл флюоресценция өзгереді де сутекті байланыстың пайда болу нәтижесінде хелаттар түзіледі, көрінетін жарықта сары түсті сәуле береді.

Сасықшөп сызындысынан иридоидтарды сапалық анықтау:

Сапасын анықтау үшін 10 мл сызындыны 3 г алюминий оксиді бар диаметрі 1 см шыны бағанаға құямыз. Өлшемі 15x15 Силуфол УФ-254 хроматографиялық пластинаның бастау сызығында 0,05 элюат саламыз да 5 мин аралығында бөлме температурасында кептіреміз. Хроматография барысында хлороформ-метанол-су еріткіштер жүйесінде жоғарылау (80:2:0,1) қолданылды. Еріткіштердің фронтты бастау сызығынан 10 см өткенде, пластинаны камерадан алып, 5 минут кептіргіш шкафта кептіреміз. Пластинканы Шталь реактивімен өндеп, 5 минут аралығында 100 ±5°C температурада кептіргіш шкафта ұстап тұрады.

Сынақ үлгісінің хроматографиясында R_f шамамен 0,40 (гарпагид), R_f шамамен 0,60 (аюгозид), R_f шамамен 0,80 (гарпагид ацетат) бар дақ күлгін түсті үш аймақ пайда болуы керек.

Сандық анықтау

ДӨШ құрамындағы флавоноидтардың сандық анықтау үшін физика-химиялық талдау әдістері қолданылады. Сандық анықтау кезінде ең көп

қолданылатын фотоэлектрколориметрия және спектрофотометрия, сонымен қоса хроматоспектрофотометрия әдістерін пайдаланады.

Фотоэлектрколориметрия(ФЭК) әдісі

ФЭК флавоноидтардың металл тұздары мен диазони тұздарының азо байланыстар тұзу кезінде алынған, боялған ерітінділердің оптикалық тығыздығын анықтауға негізделген талдау әдісі.

МФ XI басылымында көрсетілгендей ең алдымен ДӨШ хлорофиллдан хлороформ арқылы тазартып алады, флавоноидтардың спиртті ерітіндісін алып оны диазони тұзымен әрекеттестіріп, ФЭК көмегімен түсі өзгерген ерітіндінің оптикалық тығыздығын анықтаймыз. Флавоноидтардың сандық мөлшерін рутиннің стандартты үлгісі бойынша дайындалған калибрлі график арқылы есептейміз.

Спектрофотометрия (СФ) әдісі

СФ флавоноидтардың өзі екендігін анықтайтын түсі өзгерген ерітіндінің белгілі бір толқын ұзындығында монохромдық сәулені жұту қабілеті бойынша анықтайды. Спектрофотометрия СФ-2000 (ОКБ «СПЕКТР») қолданылады. 30 минут өткеннен кейін толқын ұзындығы 407 нм қабат қалыңдығы 10 мм кюветте спектрофотометрде бақылау ерітіндісімен салыстырып оптикалық тығыздығын анықтадық.

Иридоидтарды сандық анықтау әдісі.

Толқын ұзындығы 512 нм қабат қалыңды 10 мм кюветте СФ-46 спектрофотометрияда оптикалық тығыздығын өлшейміз.

2.2 Зерттеуде қолданылатын құралдар

- ❖ бөлшектердің пішінін зерттеу МБИ-6 поляризациялаушы биологиялық микроскоптың көмегімен жүргізіледі;
- ❖ сасықшөптің фракциялық құрамы МФ 1000, 500, 250 және 125 мкм саңылаулары бар електер жиынтығы арқылы ең үлкенінен кішісіне дейін жүргізу әдісімен зерттеледі;
- ❖ заттың сусымалылығын анықтау Мариуполь машинажасау зауытында жасалған ВП-12А қондырғысында жүргізіледі.
- ❖ сусымалы тығыздықты стандартты 545-АК-3 қондырғылары және тесік диаметрі 25 мм және биіктігі 22,3 мм матрица көмегімен анықталады;
- ❖ субстанция мен капсуланатын массаның қалдық ылғалдылығын анықтауда жапон кәсіпорынының “Ohaus” ылғал өлшеу қондырғысының көмегімен анықталды;
- ❖ капсуланың сыртқы түрі, орташа салмағы және одан ауытқуы зерттеліп МФ 11 негізінде тексерілді;

Капсулаларды орау үшін медицинада қолданылуға рұқсат берілген келесі орама материалдар қолданылады:

- 1) Бұрамалы пластмассалы қақпағы бар қоңыр шыны флакон ОСТ 64-2-71-80;
- 2) Полиэтиленді шұңғыма ОСТ 16338-85Е ОСТ 2313-01-95;
- 3) ЕР-79 ОСТ 25250-88 поливинилхлоридті пленка және лактаған алюминий пленкасы ТУ 48-21-270-78 негізіне жасалған шұңғыма.

БӨЛІМ ІІІ САСЫҚШӨП ШӨБІНІҢ ҚҰРҒАҚ СЫҒЫНДЫСЫНАН КАПСУЛАЛЫ ДӘРІЛІК ТҮРІН ДАЙЫНДАУ

3.1 Дәрілік өсімдік шикізатынан сығынды алу: экстрагент және оңтайлы технология таңдау

Зерттеу жұмысының бірінші міндеті сасықшөп шөбінен құрғақ сығындының барынша тиімді технологиясын анықтау. Бұл жұмыс барысында экстракцияның келесі түрлері қарастырылды: классикалық жеделдетілген қалдықты мацерция, сонымен қатар қазіргі заманға сай вакуум-филтрациялық экстракция. Ириодты-флавоноидты кешенін алу өте маңызды, себебі седативті әсердің белсенділігі флавоноидтардың мөлшеріне байланысты.

Маңызды мәселелердің бірі сасықшөп шөбінің тиімді ұсақталу дәрежесі мен экстракция жүргізу.

Ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанциясының ең тиімді технологиялық көрсеткіштері: бөлшектердің мөлшері 0,25-2 мм ге дейін, көлемдік тығыздығы 275 кг/м³, шикізаттың қатынасы 1:5

Ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанциясы үдерісті механизациялауға мүмкіндік береді: экстракторға жөнелту, қабат біркелкілігі, экстрагентпен өзара әрекеттесуі, өсімдік субстанциясынан қалған экстрагентті регенерациялау, шротты екінші ретті құнды өнімдерге қайта өңдей отырып түсіруді механизациялау.

Құрғақ сығындыны алу үшін субстанцияны дайындау ПД 360-160/160 зертханалық түрде екі орамды ұнтақтағышта жүзеге асады. Зерттеу жұмысы кезінде ұсақталған субстанция бөлшектерінің мөлшері 0,25- ден 2,0 мм-ге дейін болады. Вакуум-филтрациялық экстракцияның дәстүрлі технологиялардан басты айырмашылығы экстракция уақытының қысқаруы, белсенді заттардың көп мөлшерде босап шығуы, жоғары концентрілі сығынды алу.

Экстракцияланатын материалдың жоғары дәрежеде ұнтақталуы және жасуша қабығының бұзылуы ұсақтау және бір уақытта ысқылау үдерістері беттік ауданның өсуіне әкелетін ұсақ ұнтақталған өсімдік шикізатын алынуына әкеледі. Нәтижесінде, кесілген шикізаттан айырмашылығы дәстүрлі технологияларды қолданады, ұсақталған фитоматериалдарды жылдамдатылған қалдықты мацерацияда байқалған баяу молекулалық диффузиялық үдеріске қарағанда өсімдіктердің өңделген материалдарынан еру және шайылу үдерістері басым байқалады.

ДӨШ экстракциялау технологиясында оңтайлы экстрагентті таңдау үшін: белсенді ингредиенттерді ескере отырып, сасықшөп шөптердің флавоноидты құрамы 40%, 70%, 90% этил спиртімен анықталды, себебі бұл спирттің концентрациясы медицина және фармация технологиясында стандартты болып саналады. Зерттеу жұмысы кезінде 70% этил спиртінің экстрагенттің қолданғанда сасықшөп шөбі бойынша флавоноидтардың ең жоғарғы сандық мөлшерін алды. Этил спиртінің 70% концентрациясын пайдалану

флавоноидтардың толық шығуын қамтамасыз етеді. Сандық талдауды СФ әдісімен анықтады.

Көрсеткіштер	Сығынды алу әдістері	
		Вакуум-фльтрациялық экстракция
Флавоноидтардың мөлшері, %	0,76-0,02	0,10-0,003

Кесте-2. Сығынды құрамындағы флавоноидтардың мөлшерін салыстырмалы бағалау

3.2 Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің технологиялық және физика-химиялық қасиеттерін зерттеу

Экстрагентті таңдағаннан кейін зерттеудің келесі кезеңі экстракцияға дейінгі дайындық басталады.

Ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанциясы негізінде дәрілік заттарда алудың ғылыми негізделген технологиялық регламенттері құрастырылмаған. Сусымалы материалдарға тиесілі қасиеттер:

- технологиялық қасиет - көлемдік тығыздық, сығылғыштық, қысылу дәрежесі, тығыздау коэффициенті, сусымалылық, аэрируемость, вибрациялық тығыздау коэффициенті, гранулометриялық құрам, ылғалдылық, біртектілік коэффициент, дисперстік, кеуектілік.

Фракциялық құрамын - елекпен талдау жүргізу арқылы анықтайды

Капсуладағы ДЗ сусымалылығын бағалауда вибрациялық қондырғының ВП-12А моделін де сусымалылық ДЗ-тың металдан жасалған воронкадан төгілу жылдамдығымен (100,0 г) анықтайды.

Шикізат ретінде сасықшөп шөбі алынды, оны ұнтақтау, содан кейін електен өткізу арқылы дисперсияның әр түрлі дәрежедегі ұнтақтары дайындалып (0,01...0,25; 0,25...0,5; 0,5...1,5 мм), ұнтақтау барысында басты маңызды өсімдік субстанциясын ұсақ ұнтақтаудағы технологиялық қасиеттерді зерттеу: көлемдік тығыздық және тығыздалу кезіндегі көлемдік тығыздық, сығылу, қысылу дәрежесі.

Сусымалылықтық сандық анықтау үшін келесідегідей бағалау критерилері қолданылады:

Өте жақсы 8,6-12 г/с;

Жақсы 6,6-8,5 г/с;

Қанағаттандырырлық 3-6,5 г/с;

Орташа 2-3 г/с;

Нашар 1-2 г/с;

Өте нашар 0,3-1 г/с.

Көлемді тығыздық - сусымалы ұнтақ материалдың меншікті тығыздығы. Бұл параметр ұнтақ бөлшектерінің пішініне, мөлшеріне, тығыздығына, ылғалдылығына байланысты ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанциясына арналған ұнтақтардың онтайлы шарттарын негіздеу үшін қажет, көлемдік тығыздық матрицалық арнаның көлемін болжауға мүмкіндік бергендіктен, осы үрдісті технологиялық қолдаудың маңызды құрамдас бөлігі болып табылады.

Көлемдік тығыздықтың мәніне байланысты ұнтақтар төрт топқа бөлінеді:

Өте ауыр - $\rho_n > 2000$ кг/м³

Ауыр - $2000 > \rho_n > 1100$ кг/м³

Орташа - $1100 > \rho_n > 600$ кг/м³

Жеңіл - $\rho_n < 600$ кг/м³.

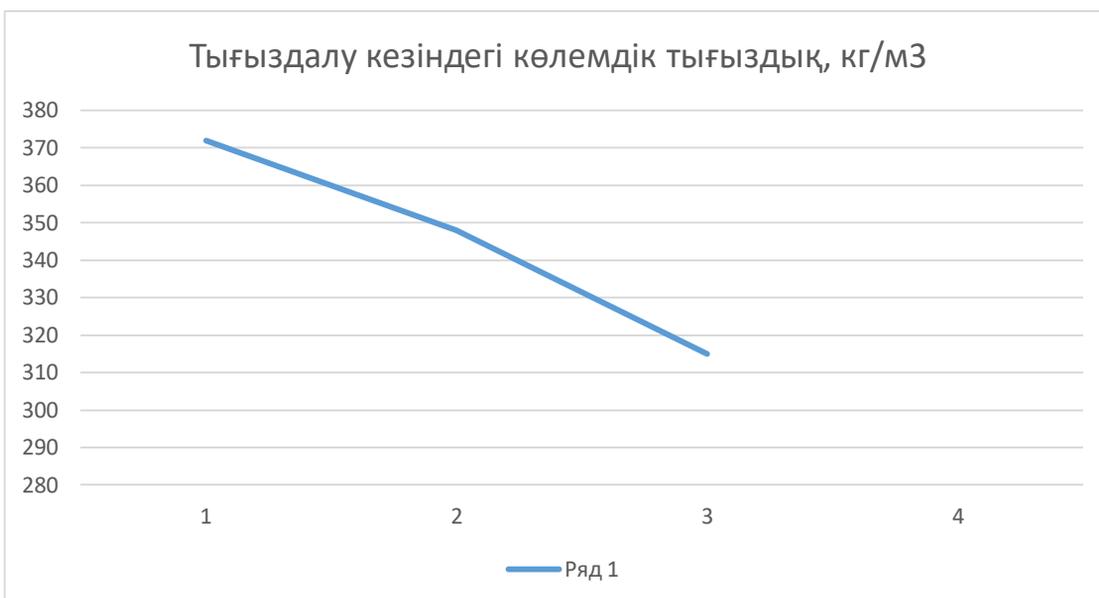
Ұнтақтардың дисперстігі көлемдік тығыздыққа әсері 4-суретте көрсетілген.



Сурет-4. Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің көлемдік тығыздығы

4-суреттен көріп отырғанымыздай, зерттелген объектілердің көпшілігі үшін ұнтақтардың көлемдік тығыздығының дисперстігінің әсері шамалы. Әдетте көлемдік тығыздық дисперсияның технологиялық қолайлы градацияларының шегінде 10-20% шегінде ғана өзгереді.

Тығыздау кезінде көлемдік тығыздық ұнтақты заттарды түйіршіктеу кезінде де маңызды технологиялық көрсеткіш. Зерттелетін объектілердің көпшілігі үшін тығыздау эффектісі 20-40% аралығында өзгертіндігі анықталды және бұл сипаттама ұнтақтардың дисперсиясымен екіұшты байланысты, бұл 5-суретте көрсетілген мәліметтермен айқын көрінеді.



Сурет-5. Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің тығыздалу кезіндегі көлемдік тығыздық

5-суреттен көрініп тұрғандай, дисперсия сасықшөп шөбінің ұнтағын тығыздау қабілетіне қатты әсер етеді, олардың тығыздалу дәрежесі бөлшектердің мөлшері азаюымен айтарлықтай артады.

Сығымдалғыш - ұнтақ бөлшектерінің тұрақты және берік ықшам түзілуімен қысым астында бірігу қабілетін анықтайтын көрсеткіш.

Сығымдалудың сандық өлшемі қысымның босатылғаннан кейінгі таблетка қаттылығы: ұнтақтың сығылу қабілеті неғұрлым жақсы болса, таблетканың қаттылығы соғұрлым жақсы болады. Егер сығылу қабілеті төмен болса, таблетка нәзік болады.

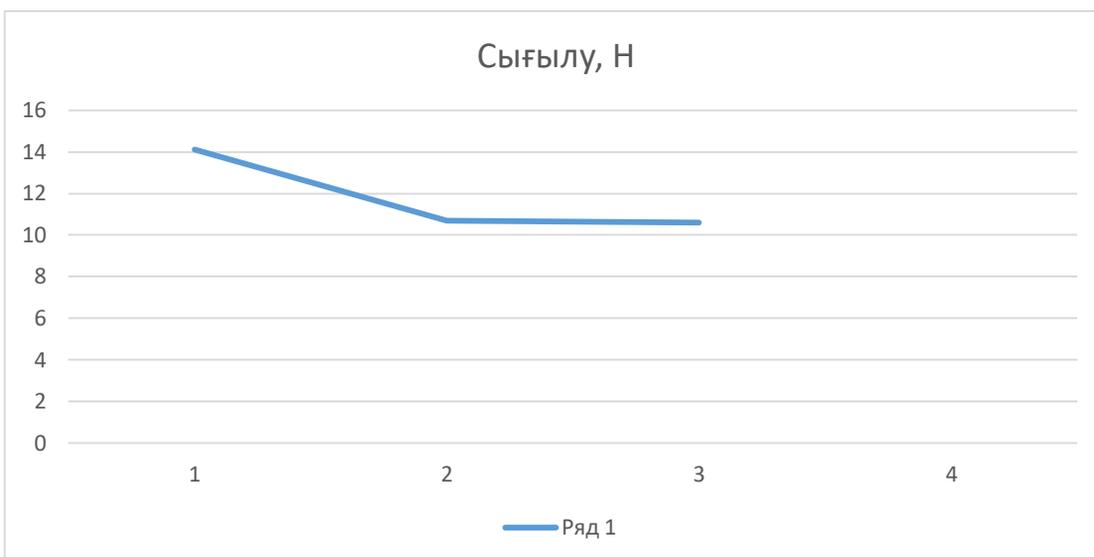
Материалдың сығылғыштығына байланысты (тікелей сығымдау нәтижесінде алынған таблеткаларың беріктігі) таблетка жасау технологиясында әртүрлі тәсілдер қолданады, Фармацияда беріктіктің үш түрін ажыратуға болады:

>7 кг/см³ бұл жағдайда түйіршіктеу үшін таза еріткіштер қолданылады; жақсы ағындылығы бар ірі ұнтақтар таблеткаға тікелей сығымдау әдісімен салынады;

4...7 кг/см³ түйіршіктеу үшін қарапайым байланыстырғыштар қолданылады;

1...4 кг/см³ түйіршіктеу үшін жоғары тиімді байланыстырғыштар қолданылады

Дисперстіктің ұсақ ұнтақталған субстанцияның сығылғыштығына әсері 4-суретте көрсетілген, одан осы көрсеткіштер өсімдік материалының ұнтақталу дәрежесіне байланысты едәуір өзгеруі мүмкін екенін көруге болады. Максималды ауытқу кіші фракциялардан үлкен фракцияларға өту кезінде екі бағытта екі есе. Көп жағдайда, сыналған градациялардың ұсақтылығының ауытқуы өсімдік ұнтақтарының сығылғыштығына аз әсер етеді, бұл ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанция үшін таблеткалау технологиясын таңдау кезінде маңызды.



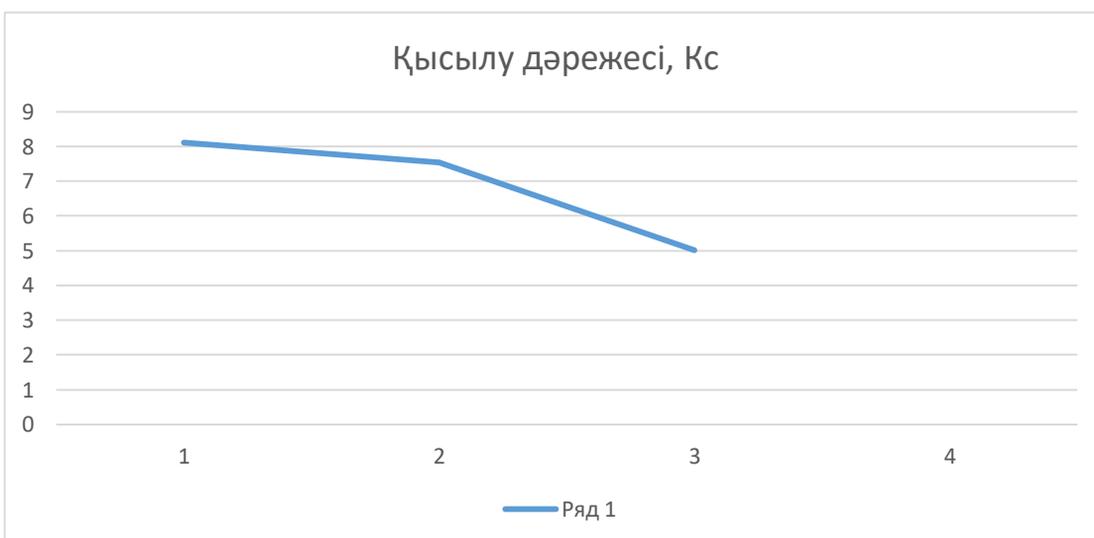
Сурет-6. Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің сығылу дәрежесі

Өткізілген сынақтардың нәтижелері көрсеткендей, ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанцияның сығылу қабілеті кең мәндерде ауытқып, объектілердің үш жиынтығын құрайды: сығымдаушылық диапазонының мәні 10 нан 100 ге дейінгі жоғары, орташа, төмен (6-суретте қараңыз). Сығымдалудың көрсетілген үш категориясынан сасықшөп шөбінің ұнтақтарына арналған таблеткалау әдіс түйіршіктеу үшін жоғары тиімді байланыстырғыштар қолданылатын ылғалды грануляция.

Сығымдау дәрежесі - фармацевтикалық өндірісте қолданылатын сусымалы материалдар үшін $K_c=1,5-8,2$.

Біздің мәліметтеріміз бойынша, зерттелген өсімдік материалдарының ұнтақтарының сығылу дәрежесі 2,47...8,1 аралығында ауытқиды, сондықтан технологиялық диапазонға түседі.

Дисперсияның ҰҰӨС сығылу дәрежесіне әсері 7-суретте көрсетілген.



Сурет-7. Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің қысылу дәрежесі

Көріп отырғаныңыздай, әсер екіұшты: ұнтақ фракцияларының ұсақтан үлкен фракцияларға ауысқан кезде сығылу дәрежесі 20-40% шегінде жоғарылауы да,

төмендеуі де мүмкін (7-сурет). Жалпы ереже болмағандықтан, осы көрсеткіштер үшін ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанцияларына арналған таблеткалардың барабар технологиясын таңдағанда, алынған эмпирикалық деректерді басшылыққа алу.

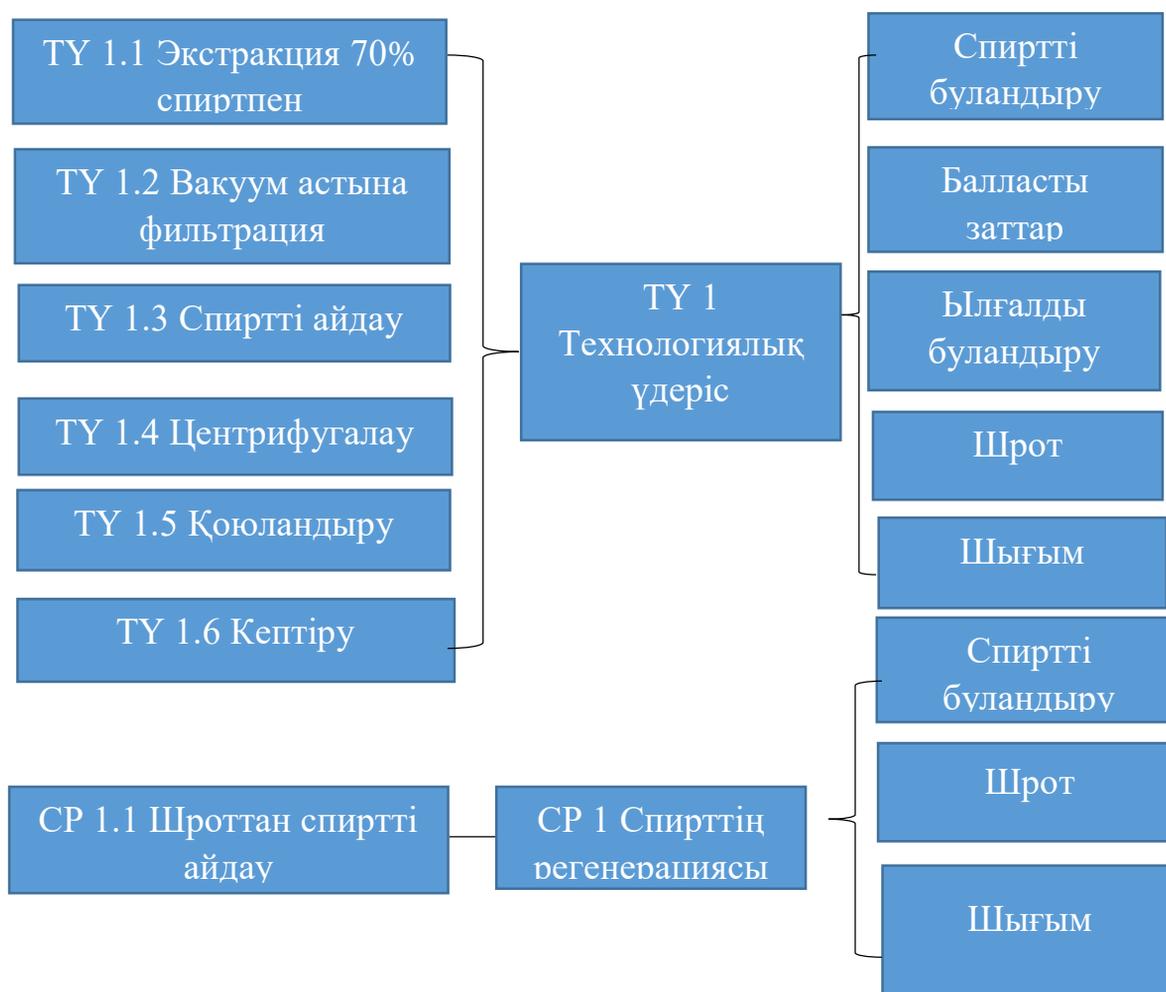
Зерттеу нәтижелері көрсетілген сипаттамаларға байланысты 3- кестеде көрсетілген.

№	Анықталатын көрсеткіштер	Өлшем бірліктер	Алынған нәтижелер
1	Бөліктердің пішіні	мкм	аморфным
2	Сусымалық	г/сек	0,94 0,04
3	Көлемдік тығыздық,	кг/м ³	275 0,01
4	Тығыздалу кезіндегі көлемдік тығыздық,	кг/м ³	348 0,02
5	Табиғи көлбеу бұрыш	град.	30
6	Қысылу дәрежесі	Кс	7,54
7	Сығылу	Н	10,7
8	Ылғалдылық (70% спирт)	%	4,7

Кесте-3. Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің технологиялық және физика-химиялық қасиеттері

Алынған нәтижелер сусымалылығының нашар және сасықшөп құрғақ сығынды субстанциясының гигроскопиялық қасиеті жоғары екенін көрсетеді. Бұл көрсеткіштер капсула құрамына көмекші заттар мен ылғалды түйіршіктеу әдісін қолдануды көрсетеді.





Сызбанұсқа-1. Сасықшөп шөбінен құрғақ сығында алудың технологиялық сызбанұсқасы

3.3 Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы негізінде капсулалардың оңтайлы құрамын негіздеу және технологиясын дайындау.

ДӨШ құрғақ сығындысы бар дәрі-дәрмектер өндірісі барысында капсула сияқты ДТ ерекше орын алады. Бұл ДТ кемшіліктеріне карағанда артықшылықтары басымырақ болғандықтан капсулаланған дәрі-дәрмектер ассортименті алуан түрлі.

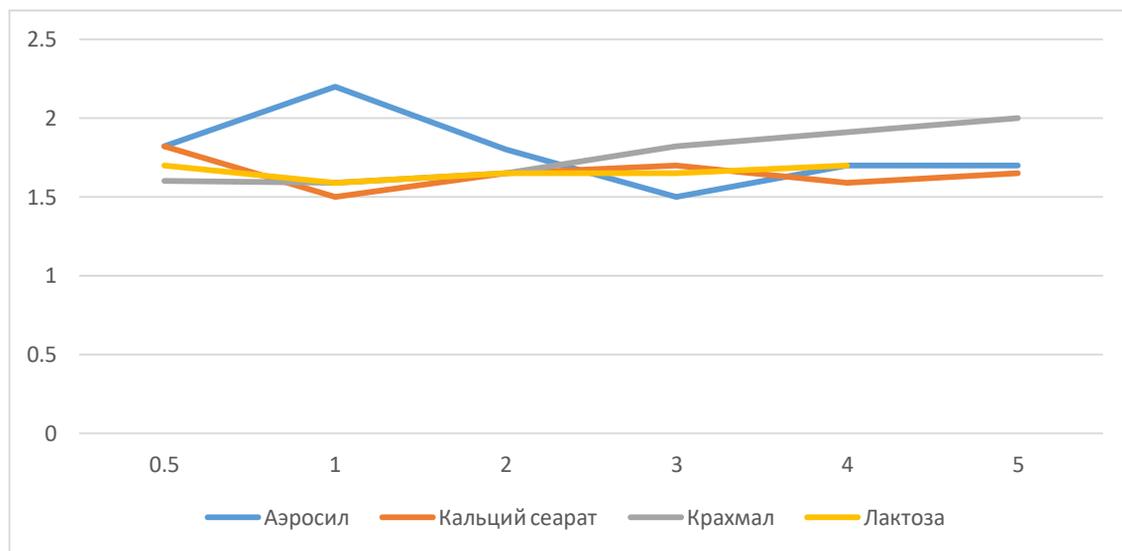
Жүргізілген технологиялық және биофармацевтикалық зерттеулер негізінде седативті экстракциялық капсулалардың құрамы ұсынылды (1 капсулаға арналған құрам).

Құрамы	МГ
Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы	125
Крахмал 6%	15,5
Лактоза	31,5
Аэросил 1%	2
Кальций стеарат	3

Кесте-4. Сасықшөп капсуласының оңтайлы құрамы

Картоп крахмалы 6% толтырғыш ретінде қопсытқыш қасиетке ие, сондықтан сусымалықты жақсарту үшін көмекші зат ретінде қолданылады. Көмекші зат ретінде лактоза (ылғалды сіңіретін адсорбциялық агент), аэросил (сусымалылықты жақсартатын адсорбциялаушы агент), кальций стеарты (сусымалылықты жақсартатын антифракционды агент).

Сасықшөп шөбінің субстанциясынан тұратын капсуланың оңтайлы құрамын анықтау үшін концентрациясы 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% аэросил, кальций стеарт, крахмал, лактоза қосып, олардың сусымалылыққа әсерін зерттедік.



Сурет-8. Көмекші заттар концентрацияларының сусымалылыққа әсері

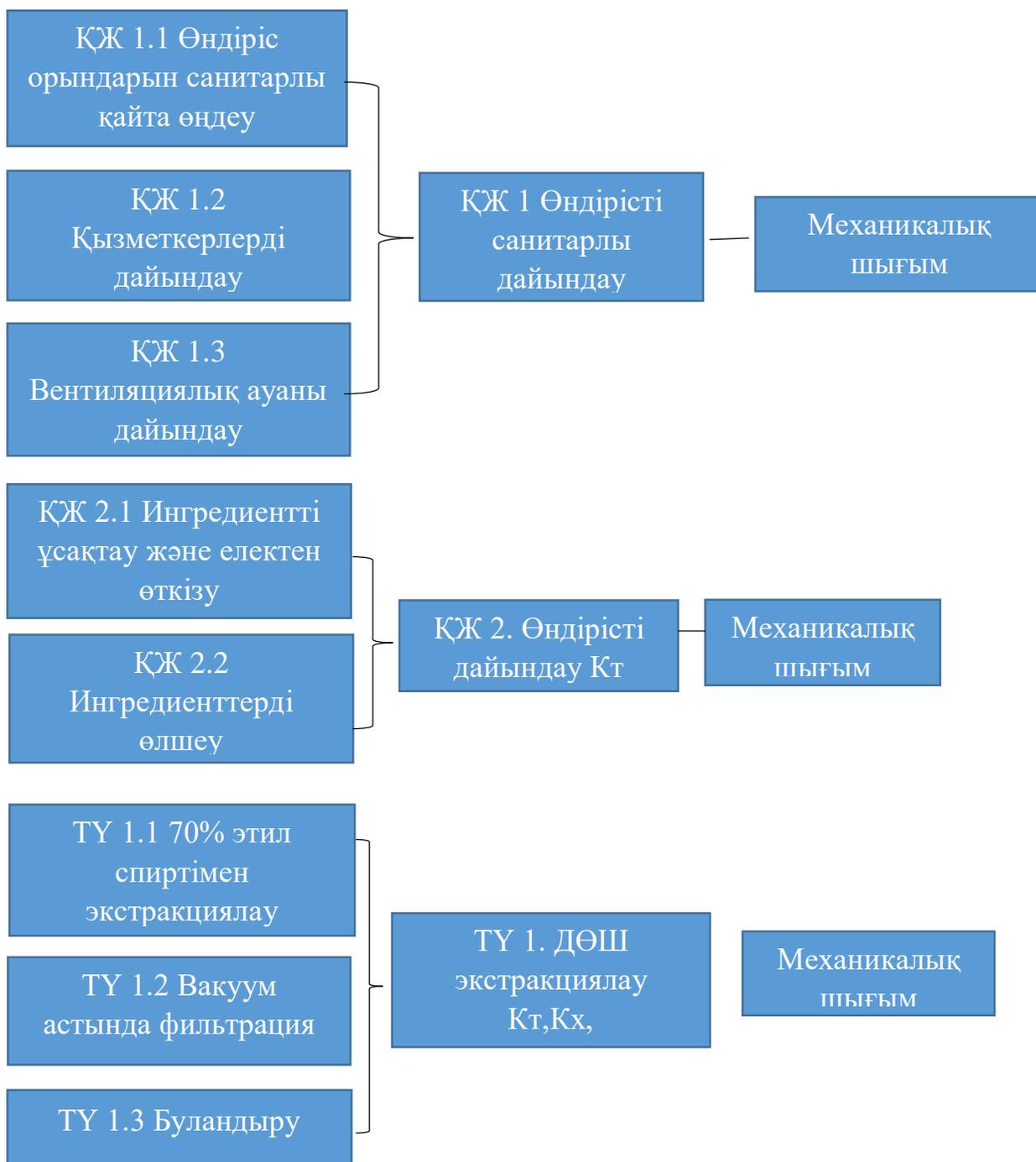
Алынған нәтижеде көрсетілгендей көмекші заттардың болу ДЗ сусымалығын азғана жоғарылатады, бірақ сусымалықты айтарлықтай жақсаруы аэросилдің 1% мөлшерін қосқанда байқалды. Аэросилдің мөлшерін 1% жоғары концентрациясын қолданған жағдайда ДЗ сусымалылығы нашарлайды. Сондықтан сасықшөп шөбінің субстанциясын арттыру үшін аэросилдің 1% мөлшерін қосқан жөн.

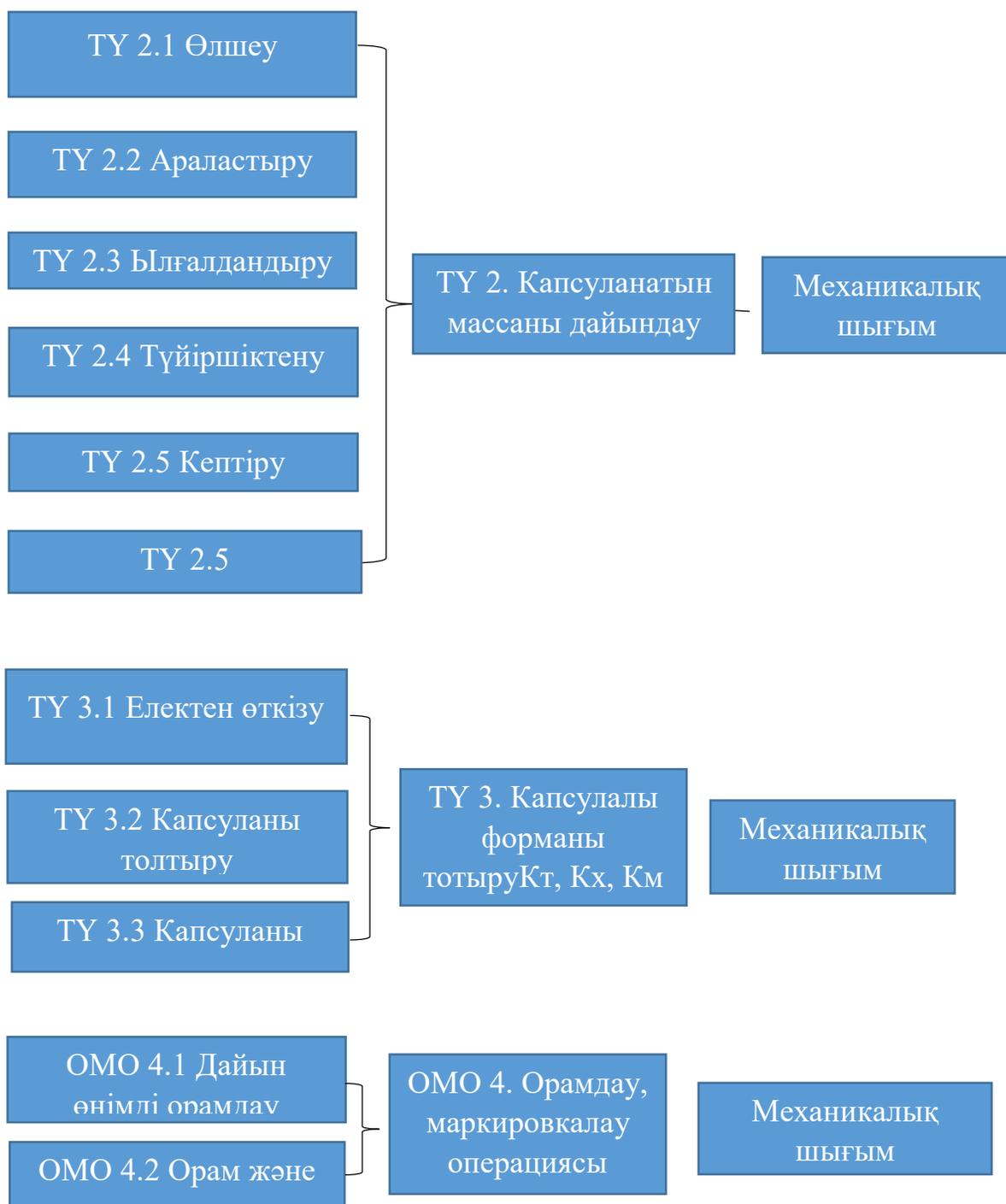
Зерттеудің келесі кезең ылғалдылықтың сусымалылыққа әсерін анықтау. Алынған зерттеу нәтижелері көрсеткендей сасықшөп шөбінің субстанциясының ылғалдылығы сусымалылыққа әсер етпейді.

Берілген концентрацияларда көмекші заттарды қолдану сусымалылықтық айтарлықтай жақсартпайды, сондықтан сусымалылықты жақсарту үшін ылғалды түйіршіктеу әдісі қолданылды. Байланыстырғыш зат ретінде 6% картоп крахмалының ерітіндісін қостық. Ылғалдандырылған массаны саңылаудың диаметрі 1 мм болатын електен өткіздік. Алынған түйіршіктің сусымалық көрсеткіші $5,57 \pm 0,60$ г/сек. Ал көлемдік тығыздығы $262,83 \pm 3,53$ кг/м³. Ылғалды түйіршіктеу әдісін қолданған субстанцияның сусымалығын жақсартуға көмектесті.

Түйіршіктің көлемдік тығыздығына байланысты капсула ішіндегі масса 0,13 г түйіршіктен (оның 0,125 г сасықшөп субстанциясы) капсула өлшемі 1№ немесе

0,18 г түйіршік (оның 0,174 г сасықшөп субстанциясы) капсула өлшемі 0№ қолдануға болады. Капсуланың үлкен өлшемін таңдау көмекші заттардың қосымша енгізілуіне әкеледі, ал өлшемі кішкентай капсулаларды таңдау сасықшөп шөбінің субстанциясының терапевтік мөлшері аз болады.





Сызбанұсқа –2. Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысының капсула дайындау технологиялық сызбанұсқасы

Кт, Кх, Км - технологиялық, химиялық, микробиологиялық бағалау.
 Капсула дайындау 6 кезеңнен құралады:
 ҚЖ 1. Өндірісті санитарлық дайындау
 ҚЖ 2. Шикізатты дайындау
 ТҮ 1. ДӨШ экстракциялау
 ТҮ 2. Капсула массасын дайындау
 ТҮ 3. Капсуланы толтыру және өңдеу

ОМО 4. Орамдау, маркировка операциялары

ҚЖ 1. Стандарт талаптары мен шарттары бойынша жүргізіледі.

ҚЖ 2. Шикізатты дайындау

Бастапқы кезде ұсақталған сасықшөп шөбінің шикізатын MR-24 Виброелектен өткізеді. Електің саңылауы ДӨШ және желатин үшін 1мм. Електен өткізгеннен кейін шикізатты герметизацияланған полиэтиленді қапта қараңғы жерде сақталынады. Жұмыс алдында виброелектің герметизациялығын және шикізатты қабылдайтын жинағыштардың, торлардың бүтіндігін тексеріп, олардың регламент талаптарына сай екендігін анықтаймыз.

Виброелекті қосып, тербелістің амплитудасы мен тазалығы реттеледі және бөге шудың болмауы анықталады.

Жабдықтардың жарамдылығы мен тазалығына көз жеткізген соң, електен өткізуді бастадық. Електен өте мұқият өткіздік шаң түзілуге жол бермеу үшін. Електен өткізілген шикізат тартылыс күшінің әсерімен қабылдағыш шұңғымаға түсті.

Ингредиенттерді өлшеу

Шикізатты өлшеу оның салмағына байланысты РН-150Ш13П типтегі тауарлық таразысымен немес РД-50 типтегі барлық почталы таразымен және зертханадағы барлық технологиялық таразымен өндірістік шығындарды 3% ескеру керек.

ТҮ. 1 ДӨШ экстракциялау

Экстрагирлеуді фильтрациялық экстракция әдісімен жүзеге асырады. Ұсақ ұнтақталған өсімдік субстанциясын экстракторға біркелкі орналастырып, содан кейін шикізатты сулы-спиртті ерітіндіні фильтрлеп, экстрагенттің айнасын үнемі сақтай отырып, сығындысын жинағаннан кейін вакуум-буландырғышта буландырамыз.

ТҮ. 2 Капсула массасын дайындау

Ылғалды түйіршіктеу сусымалылығы нашар және бөлшектер арасында жабысуы жеткіліксіз ұнтақтарға қолданылады. Екі жағдайда да бөлшектер арасындағы жабысуды жақсарту үшін байланыстырушы ерітінділер массаға қосылады. Түйіршіктеу немесе ылғалды массаны сұрту ұнтақты тығыздау және жақсы сусымалылығы бар біркелкі түйіршікті дәндер алу мақсатында жүргізеді. Ылғал түйіршіктеу бірнеше кезеңдерді қамтиды: шикізатты ұсақ ұнтаққа айналдыру және құрғақ ДЗ көмекші заттар мен араластыру; ұнтақтарды түйіршіктейтін сұйықтықпен араластыру; түйіршіктеу; ылғал түйіршіктерді кептіру; құрғақ түйіршіктерді

ТҮ. 3 Капсулалы ДТ толтыру

Құрғақ түйіршіктер орауыш аппараттың көмегімен қатты желатинді капсулаға тиелген. Капсула ішіндегі масса 0,13 г түйіршіктен (оның 0,125 г

сасықшөп субстанциясы) капсула өлшемі 1 № немесе 0,18 г түйіршік (оның 0,174 г сасықшөп субстанциясы) капсула өлшемі 0 № қолдануға болады.

Өндірістік шарт бойынша капсулаларды ДЗ толтыру үшін шнекті және вибрациялық мөлшерлегішті қолданады. Б9л кезеңде капсуланы толтыру 5 кезеңнен тұрады:

- капсуланы дұрыс орналастыру;
- бос капсуланы бөлу;
- капсула корпусын толтыру;
- қосылған капсуланы жабу;
- жабылған капсуланы орамдау.

ОМО. 4 орамдау, маркировка операциясы

Капсула сериясын 10 капсуладан ЭП-73 маркалы поливинилхлоридті пленкадан тұратын контурлы ұяшықты орамға орау ГОСТ 2525088 бойынша немесе ҚР ДСМ рұқсатымен импортталған және лакпен қапталған алюминий фольгада ГОСТ 74579 бойынша босату немесе ҚР ДСМ рұқсатымен импортталған.

5-10 контуры ұяшықты қолдануға арналған нұсқаулығымен бірге картоннан жасалған А немесе хром-эрзац типтегі маркалы қораптан тұратын қаптамаға салып босатады ГОСТ 793389.

50-100 капсуладан тұратын бұралатын қақпағы бар бөтелке РД 6480001 немесе ҚР ДСМ рұқсатымен импортталған. Бөтелке сыртына ГОСТ 762586 бойынша А және Б маркалы қағаздан арналған этикетка жабыстырылады. Бөтелкені қолдануға арналған нұсқаулығымен бірге картоннан жасалған А немесе хром-эрзац типтегі маркалы қораптан тұратын қаптамаға салып босатады ГОСТ 793389.

Қаптамаларды топтық орамға орналастырады.

Топтық қаптама және тасымалдау тарасы ГОСТ 1776890 сай болуы керек. Барлық тасымалдаушы тара таза және жағымсыз иістен аулақ болуы керек. Олар таза, құрғақ және күн сәулесінен қорғалған, температурасы $20 \pm 5^\circ\text{C}$ жоғары емес және ылғалдылығы 70% жоғары емес жерде сақталынады. Жарамдылық мерзімі 2 жыл.

3.4 Алынған капсуланың сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысымен сапа көрсеткішін анықтау

Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы бар капсулалардың және инкапсулят массаның сапалық көрсеткіштері әдебиетте келтірілген әдістермен анықталады.

Құрамы: сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы 0,13 г/капс.

Сипаттамасы: қатты желатинді капсула ақ түсті, өлшемі 1%. Инкапсулят массасы гранула, түсі ақшыл сары.

Шынайылық: Спектрофотометрия. Зерттелетін ерітінді мен ЕСҮ ерітіндісінің хроматограммасындағы негізгі шыңның толқын ұзындығының сәйкес келуі.

Орташа салмақты анықтау: орташа салмақты анықтау үшін ашылмаған 20 капсуланың орташа салмағын анықтайды. Содан кейін әр капсуланы біртіндеп өлшеп, оны орташа салмақпен салыстырады. Әр капсуланың орташа салмақтан ауытқуы $\pm 10\%$ аспауы керек. Содан кейін сол 20 капсуланы ашып, құрамындағы заттарды барынша толығымен шығарады да әр қабықты өлшейді. Инкапсуляттың орташа салмағын анықтаймыз. Әр капсуладағы инкапсуляттың орташа салмағының ауытқуы $\pm 10\%$ аспауы керек, бірақ екі капсуланы қоспағанда, яғни екі капсуланың ауытқуы $\pm 25\%$ дейін болуы мүмкін. Сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысынан дайындалған капсуланың орташа салмағы 273 мг ауытқуы 3,7% ден 4% дейін байқалады.

Ыдырауы. Арнайы зертханалық идентификаторды пайдалану арқылы анықтайды. Аппарат көлемі 1л тұратын шыны ыдыстан, себеттен, сұйықтық температурасын ($37 \pm 2^\circ\text{C}$) ұстап тұратын термиялық қондырғыдан, минутына 28-32 циклға дейінгі жиелікте кері себетке түсетін электромеханикалық қондырғыдан тұрады.

Құрылғының негізгі бөлігі түбі торлы қатты себет, ұзындығы 75,5-79,5 мм, ішкі диаметрі 20,7-23мм және қабырғасының жуандығы 1,0-2,8 мм болатын алты цилиндрлі пішінді шыны түтікті ұстап тұрады. Шыны түтікті тігінен орналасқан және диаметрі 88-92 мм, жуандығы 5-8,5 мм және алты диаметрі 22-26 мм болатын саңылауы бар жоғары және төменгі жақтан ұстап тұратын екі пластмасса пластинкадан тұрады.

Саңылаулар бір-бірінен және пластинаның центрінен бірдей қашықтықта орналасқан. Пластинаның төменгі жазықтығында өлшемі 1,8-2,2 мм болатын ұяшықтары бар тор және диаметрі 0,57-0,66 мм болатын болаттан жасалған сым бекітілген. Пластинкаларды шеңбер бойымен бір-бірінен тігінен таяқша арқылы ұстап тұрады. Тағы бір таяқша пластина жазықтығының жоғарғы жағында орталыққа бекітілген, ол себеттің механикалық қондырғыға жалғануына мүмкіндік береді. Оны қолдану арқылы себетті жоғарыға көтеріп, төменге түсіре аламыз. Себеттің жоғарыға және төменге қозғалысы бірдей уақытты қамтамасыз етеді.

Зерттеу үшін 16-18 капсула алынады. Әрбір түтікке бір-бірден капсуланы орналастырады. Себетті сұйықтықтан тұратын шұңғымаға түсіріп, құрылғыны іске қосамыз. Берілген уақыт біткеннен кейін себетті жоғарыға көтеріп, капсуланың жағдайын зерттейді. Барлық зерттелуге арналған капсулалар толығымен ыдырауы керек. Егер 1-2 капсула толығымен ыдырамаса, онда зерттеуді қалған капсулалармен қайта жүргізеді. Кемінде 16-18 капсула толығымен ыдырауы керек.

Зерттеу сынамаcынан өткен капсуладан ештен қалмауы керек.

Зерттеу нәтижесі бошына капсуланың толығымен ыдырау уақыты 20 минут.

Микробиологиялық тазалық. Дайындалған капсуланың микробиологиялық тазалығын ҚР МФ 1 т. талаптарына сай зерттеледі.

Талаптарға сай ДТ микробиологиялық тазалық көрсеткіштері: аэробты бактериялардың жалпы мөлшері - 10^4 аспауы керек, саңырауқұлақтарың жалпы мөлшері - 10^2 аспауы керек, энтеробактериялар(enterobacteriaceae) мөлшері - 10^2 аспауы керек, ішек таяқшалары(escherichia coli), Сальмонелла(salmonella), алтын тәріздес стафиллококк(staphylococcus aureus) мүлдем болмауы керек.

Талдауға арналған капсула сынамаларын таңдау және дайындау

Талдау барысында 1 капсуланы 100 мл буферлік ерітінді мен 5-6 мм диаметрлі шыны моншақтан тұратын стерильді колбаға орналастырады. Қоспа температурасы 40°C жоғары емес су моншасында қыздырылды және гомогенді эмульсия пайда болғанша шайқалынады, ол микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін керек.

Зерттеу жұмысы кезінде екіқабатты агар табақшалы әдіс қолданылды. Ол үшін арнайы агарлы қоректік орта қолданылады: кең аймақты аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың мөлшерін және мәдениеттеуге арналған орта №1 соя-казеинді агар; саңырауқұлақтарды өсіруге арналған орта №2 Сабуро агары; энтеробактериялар тұқымдарына жататын бактерияларға арналған орта №11 лактозды сорпа және №3 орта эндо агары; ішек таяқшаларына, Сальмонелла, алтын тәріздес стафиллококктайларға арналған орта №8.

Әр сынамаға арнайы қоректік ортасымен екі Петри табақшасын қолданады. Агарлы қоректік ортаны 15-20 мл мөлшерде диаметрі 90 мм болатын стерильді екі Петри табақшасына орналастырып, қатқанша қалдырамыз. Талдауға арналған сынаманы 1 мл мөлшерде, 4 мл балқытылып және салқындатылған қоректік орта бар пробиркаға орналастырады, Пробиркадағы заттарды жылдам араластырамыз да Петри та бақшаларындағы қатқан және кепкен агардың беткейіне біркелкі орналастырамыз. Қатқаннан кейін табақшаларды кері аударып термостатқа инкубациядайды.

1:10 мөлшерде 1мл сұйытылған үлгіні екі стерильді Петра табақшасына орналастырып, балқытылған және 40-50 дейін салқындатылған 15-20 мл көлемінде ет-пептонды агарды құйып, айналмалы қозғалыста тез араласады. Саңырауқұлақтарды анықтау табақшаға Сабуро ортасын құяды. Орта салқындағаннан кейін табақшашы ғ тәулікке термостатқа орналастырады: Ет-пептонды агарды Т350 қа , ал Сабуро ортасын Т20-250. Инкубациялық кезең аяқталғаннан кейін қоректік ортада пайда болған колониялары санап, оның арифметикалық ортасын анықтап оны үлгінің сұйылту дәрежесіне көбейтеді. Алынған нәтиже зерттелетін ДЗ 1 г микроорганизмдердің сандық көрсеткішіне сәйкес келуі кере.

Сандық анықтау. Құрамында шамамен 2,5 г бар 20-25 капсуланы сыйымдылығы 100 мл дөңгелектүбті колбаға орналастырып, 25 мл 70% этил спиртің құямыз. Колбаға кері тоңазытқышты жалғап, 30 минут аралығында су моншасында қыздырамыз. Содан кейін колбаны бөлме температурасында салқындатып, сыйымдылығы 50 мл өлшемді колбаға мақта тампоны арқылы сүзгіден өткіздік. Мақта тампоны шикізатпен бірге тағы да колбаға орналастырып экстракциялау үшін және 25 мл 70% этил спиртің қосып 15

минут аралығында экстракциялауды жалғастырамыз. Салқындатып, дәл сол колбаға мақта тампоны арқылы сүземіз. Шикізатты тағы 5 мл 70% этил спиртімен өңдеп, дәл сол өлшемді колбаға сүземіз. Сығындының көлемін колбада белгіленген жерге дейін 70% этил спиртімен жеткізіп, араластырамыз. Алынған сығындының 20 мл қайнап тұрған су моншасында 10 мл ге дейін буландырып, сумен бастапқы көлеміне дейін араластырдық. Ерітіндіні диаметрі 1 см 1 г полиамидті сорбентпен толтырылған шыны колбаға мақта тампоны арқылы сүздік. Бағанаға 30 мл суды шайдық оның 10 мл мақта тампоны шаюға қолданылды және одан кейін алынып Сурет-4. Ұсақ ұнтақталған сасықшөп шөбінің көлемдік тығыздығы. Сулы элюат жойылды.

Флавоноидтарды элюаттау 25 мл 70% этил спиртпен бағанаға 5 мл нан бөлшектеп құю арқылы орындалады. Флавоноидтардың жылжууы көзбен бақыланады (қоңыр аймақ). Бұл аймақ сорбенттің төменгі бөлігіне жеткенде элюат сыйымдылығы 25 мл өлшемді колбаға жинаймыз. Ерітінді көлемін колбадағы белгіге дейін 70% спиртімен жеткізіп, араластырдық.

Алынған ерітіндінің 3 мл сыйымдылығы 25 мл өлшемді колбаға құйып оған 10 мл 96% этил спирті, 0,05 мл 33 % сірке қышқылының ерітіндісін, 1,5 мл 10% алюминий хлоридінің ерітіндісін, 2 мл гексаметилентетрамин және ерітінді көлемін белгіленген белгіге сумен жеткіздік. 30 минут өткеннен кейін толқын ұзындығы 407 нм қабат қалыңдығы 10 мм кюветте спектрофотометрде бақылау ерітіндісімен салыстырып оптикалық тығыздығын анықтадық. Салыстырмалы ерітінді ретінде құрамында 3 мл сыналатын ерітінді, 10 мл 96% этил спирт, 0,05 мл 33 % сірке қышқылының ерітіндісі және көлемін 25 мл ге дейін тазартылған сумен жеткізілген бақылау ерітіндісі қолданылды.

Дәл осы сәтте 1 мл рутиннің стандартталған жұмысшы ерітіндісінің оптикалық тығыздығын анықтаймыз.

$$x = \frac{D \cdot 0.02 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 25 \cdot b}{D_0 \cdot a \cdot 3 \cdot 20},$$

X - бір капсуладағы флавоноидтың мөлшері, мг;

Мұнда:

D - зерттелген ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ - рутиннің стандартты үлгісінің оптикалық тығыздығы.

0,02 - 1 мл стандартты үлгідегі рутиннің мөлшері, мг;

a - капсула ішіндегі сынаманың массасы, мг;

b - капсула ішіндегі сынаманың орташа массасы, мг.

Көрсеткіштер	Әдістер	Сапа стандарты
Сипаттамасы		қатты желатинді капсула ақ түсті, өлшемі 1%. Инкапсулят массасы гранула, түсі ақшыл сары.
Капсуланың орташа салмағы мен ауытқуы	ҚР МФ 1т.	273 мг, -3,7 тен +4,0 дейін
Капсула	ҚР МФ 1т.	177 мг, -4 тен +2,3 ке дейін

құрамының орташа салмағы		
Шынайылық	СФ	
Ыдырау	ҚР МФ 1т.	20 минуттан артық емес
Ерігіштік	ҚР МФ 1т.	алғашқы 2 сағатта – 10%, 8 сағатта – 75%
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ 1т. 3Б әдісі қолданылады	аэробты бактериялардың жалпы мөлшері - 10^4 аспауы керек, саңырауқұлақтарың жалпы мөлшері - 10^2 аспауы керек, энтеробактериялар(enterobacteriaceae) мөлшері - 10^2 аспауы керек, ішек таяқшалары(escherichia coli), Сальмонелла(salmonella), алтын тәріздес стафилококк(staphylococcus aureus) мүлдем болмауы керек.
Сапалық анықтау	СФ	0,479 0,023
Орам		5-10 тұратын контурлы ұяшықтар немесе 50-100 капсуладан тұратын айналмалы қақпағы бар бөтелке
Сақтау		Температура +25 жоғары емес , күн сәулесінен қорғалған құрғақ жерде сақталу керек
Жарамдылық мерзімі		2 жыл

Кесте-5. Капсулалардың сапа көрсеткіштері

Дәрілік зат сапасының маңызды көрсеткіштерінің бірі сақтау кезіндегі оның қасиеттерін сақтау мүмкіндігі Жарамдылық мерзімін анықтау үшін капсуладағы сасықшөп тұрақтылығын зерттеу жүргізілді. Дәрілік заттың тұрақтылығын зерттеу ҚР МФ сай жүргізіледі.

Тұрақтылықты бақылау үшін капсулалардың бес сериясы дайындалады.. Капсулалар бөлме температурасында , контурлы ұяшық қаптамасында салынған. Сынамалардың тұрақтылықтарын 90 күн сайын тексеріп отырады.

Сапа көрсеткіштері	Өлшем бірліктер	Серия номерлері	Түпнұсқа үлгілері	Бақылау кезеңі		
Сыртқы түрі	-	№1 №2 №3 №4	Қатты желатинді капсула ақ түсті,			

		№5	капсула өлшемі №1	капсула өлшемі №1	капсула өлшемі №1	капсула өлшемі №1
Капсула құрамыны ң орташа салмағы	мг	№1 №2 №3 №4 №5	177 177 176 176 176	177 177 176 176 176	177 177 176 176 176	177 177 176 176 176
Капсула құрамына сипаттама		№1 №2 №3 №4 №5	Түйіршікт ер ақшыл- сары түсті, өзіндік иісі бар	Түйіршікт ер ақшыл- сары түсті, өзіндік иісі бар	Түйіршікт ер ақшыл- сары түсті, өзіндік иісі бар	Түйіршікт ер ақшыл- сары түсті, өзіндік иісі бар
Бдырау уақыты	Мин.	№1 №2 №3 №4 №5	11,50 12,40 12,20 11,80 12,10	11,30 12,85 12,20 11,80 12,30	12,30 11,75 12,40 12,00 12,10	12,35 12,12 12,25 12,10 12,30
Шынайыл ық	-	№1 №2 №3 №4 №5	Сасықшө п дәрі- дәрмектер інің толқын ұзындығы ЕСҮ(РСО) ерітіндісі нің толқын ұзындығы на сай болуы керек	Сасықшө п дәрі- дәрмектер інің толқын ұзындығы ЕСҮ(РСО) ерітіндісі нің толқын ұзындығы на сай болуы керек	Сасықшөп дәрі- дәрмектері нің толқын ұзындығы ЕСҮ(РСО) ерітіндісін ің толқын ұзындығы на сай болуы керек	Сасықшө п дәрі- дәрмектер інің толқын ұзындығы ЕСҮ(РСО) ерітіндісі нің толқын ұзындығы на сай болуы керек
Сасықшө птің сандық көрсеткіш тері	мг	№1 №2 №3 №4 №5	0,479 0,652 0,505 0,580 0,551	0,479 0,652 0,505 0,580 0,551	0,479 0,652 0,505 0,580 0,551	0,479 0,652 0,505 0,580 0,551

Кесте -6. Капсулаларды сақтау кезіндегі сапа көрсеткіштерінің өзгеру нәтижелері

3.5 Алынған дәрілік түрдің биофармацевтикалық зерттеу

Капсулалар асқазанға төзімді түйіршіктермен толтыру немесе асқазан сөліндегі тұрақтылықты және ішек сөлінде белсенді заттардың қалыпты бөлінуін қамтамасыз ететін арнайы технологияны қолдану арқылы алынған кешіктірілген босату.

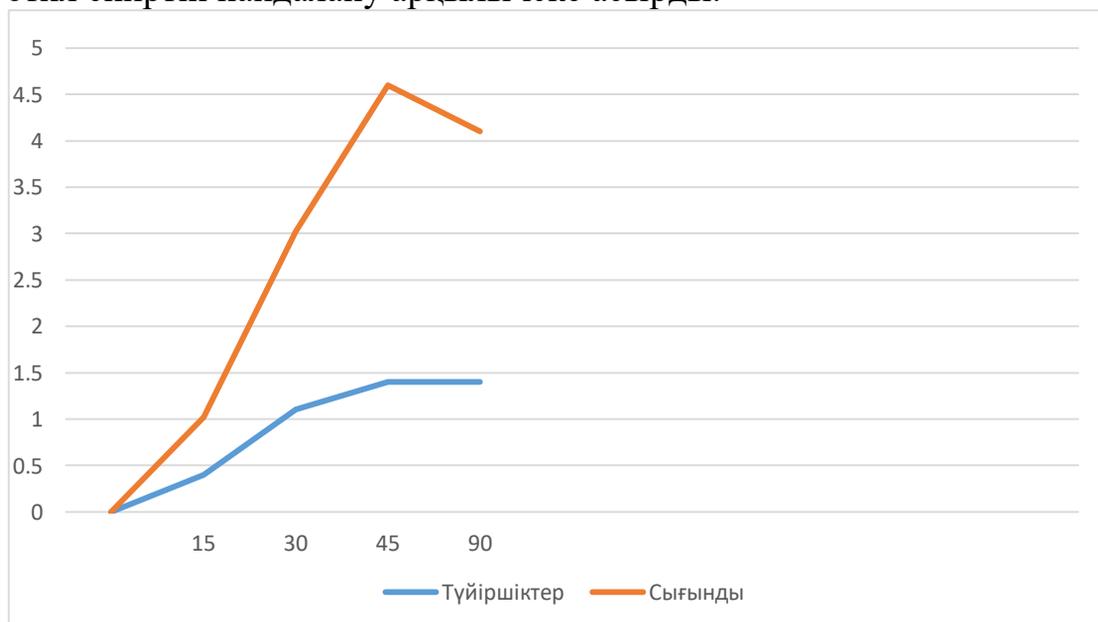
Қатты желатинді капсулалардың ыдырауын анықтау ДЗ-дың ыдыратылған ДТ-ден шығуы туралы ақпарат бермейді және олардың қол жетімділігі мен өндіріс үдерістің тиісті шарттары туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді.

Зерттеу жұмысы ІІ бөлімдегі әдістемелер арқылы жүргізілді.

№	Сынақ	Боялған аймақтың өлшемі, мм
1	ДӨШ сығындысы	35
2	түйіршік	35

Кесте- 7. Биофармацевтикалық зерттеу жұмыстарының нәтижесі

Зерттеу жұмысының соңында боялған аймақтың өлшемі 35 мм болды, бірақ түйіршіктердің жүргізілген сынақ кезінде бұл диаметрге 12 сағатқа жетті, ал ДӨШ сығындысы босап шығуы 3 сағаттан кейін аяқталды. Түйіршіктердің босап шығуын *in vitro* тәжірибелерін объектінің сығындысымен салыстыру кезінде жартылай өткізгіш мембрана арқылы диффузияны зерттеу нәтижесі бойынша анықтаған. Мембрана ретінде қалыңдығы 45 мкм болатын Купрофан маркасындағы целлофан таңдалынды. Диализді бөлме температурасында 70 % этил спиртін пайдалану арқылы іске асырды.



Сурет- 9. Фенолды қосылыстардың босап шығу динамикасы

9-суретте сығынды мен түйіршікті түрден белсенді ДЗ босатылу көрсетілген. 9-суреттен ДЗ-дың терапевтикалық әсердің ұзақтылығы сығындыдан қарағанда түйіршікті түрден байқалады.

ДӨШ сығындысы		Түйіршік	
Уақыт, мин	Сандық мөлшері, %	Уақыт, мин	Сандық мөлшері, %
15	1,02	15	0,4
30	3,02	30	1,1
45	4,6	45	1,4
90	4,1	90	1,4

Кесте-8. Сасықшөп бойынша жартылай өткізгіш мембрана арқылы жүргізілген диализден кейінгі фенолды қосылыстардың сандық көрсеткіші

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген талдау жұмыстары барысында заманауи фармацевтикалық нарықта седативті дәрі-дәрмектердің номенклатурасын, сонымен қатар зерттеу жұмыстары кезінде ДӨШ оригиналды ДТ дайындап шығару кезінде монопрепараттардың ассортименті айтарлықтай аз екені анықталды. Сонымен бірге сасықшөп шөбінің құрғақ сығындысы ОЖЖ күйзеліс пен ұйқысыздыққа қатысты айқын әсер етеді, бұл оның седативті дәрі-дәрмек ретінде преспективті ДӨЩ екенін дәлелдейді.

Сонымен дипломдық жұмыс аясында зерттеу кезінде: дәрілік заттың құрамы мен негізгі белсенді заты анықталды, яғни сасықшөп шөбі және белсенді заты флавоноидтар; сасықшөп шөбінен вакуум-фльтрациялық экстракция әдісін пайдаланып құрғақ сығынды алдық;; ылғалды грануляция әдісімен түйіршіктер алынды; түйіршіктер негізінде капсуланың дайындау үшін зерттеу жұмыстары мен технологиялық схема ұсынылды, оларға жатады: шикізатты дайындау, экстракциялау, капсула массасын дайындау және капсуланы ДЗ-мен толтыру; алынған ДТ седативті белсенділігі бар екендігін дәлелдеу үшін фармакологиялық зерттеулер жүргізілді; дайындалған ДТ-дің жарамдылық мерзіміне, сандық анықтауда, ыдырау уақытына және капсула құрамының орташа салмағына негізделген стандартизация анықталды. дайындалған ДТ нормативті құжаттама жасалынды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Мосолов, С.Н. Досановы психофармакотерапии / С.Н. Мосолов. - М.: Медицина. - 1996. - 288 с.
2. Гилева, О.В. Оценка использования седативных препаратов/ О.В. Гилева, О.А. Мельникова.
3. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates WHO/MSD/MER/2017.2. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=12045483CF1D37EC8201EF429B2BAC5E?sequence=1>
4. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В Б 79 2-х т. - Т. 1 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. - 2-е изд., перераб и доп. - М.: Медицина, 2001. - с. 744.
5. <https://cmzmedical.ru> Заболевания центральной нервной системы.
6. Гусев, Е.И. Лекарственные средства в неврологической клиники / Е.И. Гусев, А.С. Никифоров, А.Б. Гехт. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 416 с.
7. Побочные эффекты лекарственных веществ / Д.Р. Лоуренс [и др.] // Клиническая фармакология: в 2т., пер. с англ. - М.: Медицина. - 1993. - Т.1, с. 254-294.
8. Полиенко Э.М. Фитотерапия в практике лечения нервно-психических заболеваний / Э.М. Полиенко // Фитотерапия и лазеротерапия в XXI века. - Черноголовка, 1999. - с. 69-72
9. <https://aif.ru> Пармон, А.С. Седативные препараты: чем сердце успокоится...
10. Михайлов, И.В. Современные препараты из лекарственных растений. Безрецептурный отпуск / И.В. Михайлов, А.И. Шретер // М.: «МСП»6 19997 - 334 с.
11. Калуев, А.В. О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии / А.В. Калуев, Д.Дж. Натт // Эксперим. И клинич. Фармакология. - 2004. - с. 71-76.
12. <https://planetazdorovo.ru> Успокоительные препараты
13. Смулевич, А.Б. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрия и общей медицине / А.Б. Смулевич, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. - М.: Медиа Сфера, 2005. - 322 с.
14. Фармакология/В.Н. Чубарев Под ред. Р.Н. Аляутдина. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. - 233 с.

15. Шток, В.Н. Фармакотерапия в неврологии/В.Н. Шток.-М.:МИА, 2003.-301 с.
16. Гаврилина, Н.И. Маркетинговые исследования ассортимента лекарственных средств седативного действия и характеристика их потребителей / Н.И. Гаврилина, АЛО. Айрапетова, Е.В. Компанцева // Фармация. - 2001. - с. 16-18.
17. Котовский, Б.К. Технология фитохимических препаратов / Б.К. Котовский, Н.А. Громова. - СПб.: СПХФА, 2001. - 86 с.
18. Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению. М.: 2008 г.
19. Андреева, И.Н. Маркетинговый анализ рынка лекарственных препаратов седативного действия / Т.Н. Андреева, О.Г. Ивченко // Фундамент исследования - 2011. - с. 604-607.
20. О.В. Сермухамедов, З.Б. Сакипова, Ю.Г. Басаргина, С.С. Елемесов, Т.Н. Парманкулова. Обзор седативных препаратов на основе валерианы и пустырника на Казахстанском рынке
21. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15–е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
22. Афанасьева, Т.Г. Анализ основных аспектов сегмента фармацевтического рынка седативных лекарственных средств растительного происхождения.
23. <https://science-konsept.org/?content=5821>
24. <https://valemidin.ru>
25. Shikov, A.N.; Pozharitskaya, O.N.; Makarov, V.G.; Demchenko, D.V.; Shikh, E.V. Effect of Leonurus cardiaca Oil Extract in Patients with Arterial Hypertension Accompanied by Anxiety and Sleep Disorders. *Phytother. Res.* 2011, 25, 540–543. [CrossRef] [PubMed]
26. Shekari, A.; Nazeri, V.; Shokrpour, M. Pollen viability and storage life in Leonurus cardiaca L. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants* 2016, 3, 101–104. [CrossRef]
27. Ritter, M.; Melichar, K.; Strahler, S.; Kuchta, K.; Schulte, J.; Sartiani, L.; Cerbai, E.; Mugelli, A.; Mohr, F.-W.; Rauwald, H.W.; et al. Cardiac and electrophysiological effects of primary and refined extracts from Leonurus cardiaca L. (Ph.Eur.). *Planta Med.* 2010, 76,572–582. [CrossRef] [PubMed]
28. Крестовская, Т. В. Leonurus L. Пустырник // Флора Сибири: Рогоlaceae – Lamiaceae / Т.В. Крестовская. - Новосибирск: Наука, 1997. – Т. 11. – С. 192–195.

29. Рендюк Т.Д., Вандышев В.В. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие флавоноиды.-М.: Русский врач, 2001.-152 с.
30. Kuchta, K.; Ortwein, J.; Rauwald, H.W. Leonurus japonicus, Leonurus cardiaca, Leonotis leonurus: A novel HPLC study on the occurrence and content of the pharmacologically active guanidino derivative leonurine. Pharmazie 2012, 67, 973–979. [CrossRef] [PubMed]
31. Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х., Комилов Х. М. Выделение суммы флавоноидов из надземной части Leonurus Turkestanicus // Вестник Авиценны. – Душанбе, 2006. - № 1-2. – С. 234–236.
32. Попов, Д.М. Контроль качества сырья препаратов пустырника спектрофотометрическим методом / Д.М. Попов, Е.В. Пацинская, Л.И. Коваленко // Фармация. – 1992. - № 4 – С. 27-31.
33. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hippuridaceae – Lobeliaceae / АН СССР, ботан. ин-т им. В.Л. Комарова; редкол Е.А.Мазная [и др.]. - СПб: Наука, 1991. – 197 с.
34. Федосеева, Л.В. Количественное определение иридоидов в сырье пустырника/ Л.В. Федосеева, Д.М. Попов // Фармация. – 1997. - № 4. – С. 18-21.
35. Buzogany, T. Comparative study between the species Leonurus cardiaca L. and Leonurus quinquelobatus Gilib Part II. Iridoids. / T. Buzogany, V. Cucu // Clujul Medical. – 1983. – Vol. 56. - № 4. – P. 385-388
36. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2т./М.Д. Машковский.-14 изд., перераб., испр. и доп.-М.: Новая волна, 2002.-Т.1-540 с.
37. Растительные лекарственные средства/Н.П. Максютин [и др.]: под ред. Н.П. Максютин.-К: Здоровья, 1985.-280 с.
38. Соколов, С.Я. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия)/С.Я. Соколов, И.П. Замотаев.-3.е изд.-М.: Медицина.-1990.-464 с.
39. Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х., Комилов Х. М. Кинетика экстракции надземной части растения пустырник // Изучение и получение на основе природного сырья лекарственных средств и достижения в их применении: материалы научно-практической конференции (9-10 октября). – Ташкент, 2006. – С. 137–138.
40. Мадатова Н. А. Получение сухого экстракта из надземной части Пустырника – Leonurus Turkestanicus // Тез. докл. науч. конф. по химической технологии. – Москва, 2007. – С. 227.

41. Комилов Х. М., Мадатова Н. А. Технология получения сухого экстракта из растения пустырника // Матер. науч.-практ. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвящ. 70-летию Ташкентского фарм. ин-та.– Ташкент, 2007. – С. 49.
42. Алексеев, К.В. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при капсулировании / К.В. Алексеев и др. // Человек и лекарство: сб. материалов 15 Рос. науч. конгр. (тез. докл.) 14-18 апр. 2008 г. – М., 2008. – С. 130–132
43. Воробьева, Н.В. Номенклатура лекарственных средств в капсулах / Н.В. Воробьева, С.Н. Егорова, Т.Н. Галиулина // Новая аптека. – 2004. – № 2. – С. 64–72.
44. <http://pharmspravka.ru/farmatsevticheskie-vorosyi-i-otvetyi/kakie/kakie-videlyayut-vidyi-zhelatinovyyih-ka.html>
45. All about hard gelatine capsules / Firm «Capsugel». - Basel, Switzerland, 1994. - 47 p.
46. Учебно-методическая разработка Капсула Москва 1989 г.
47. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В.. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. - Т.1. - М.:Издательство БИНОМ, 2012. - 328 с.
48. Гумеров, Р.Х. Твердые желатиновые капсулы как вместилища для лекарственных веществ/Р.Х. Гумеров//Новая аптека.Аптеч.Ассортимент.-2002.-№10.-С.74-76.
49. Твердые капсулы: история постоянных изменений и усовершенствований // Фармац. отрасль. – 2013. – апрель (Т. 37, № 2). – С. 26–31.
50. Тюляев, А.И. Разработка капсулированных лекарственных форм на основе микрокристаллической целлюлозы и методов их стандартизации: автореф. дис. ...канд. фармац. наук / А.И. Тюляев. – М., 2004. – 28 с.
51. Manufacturing of Gelatin Capsules. Capsule Technology International Ltd. – Montreal, 1992. – 17 p.
52. Patel, H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2, N 8. – P. 1006–1019.

53. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and precompression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni et al. // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471, N 1-2. – P. 182–188
54. Glube, N. Capsule shell material impacts the in vitro disintegration and dissolution behaviour of a green tea extract / N. Glube, L. von Moos, G. Duchateau // Results in Pharma Sciences. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 1–6.
55. <https://pandia.ru/text/80/229/56080-3.php>
56. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учеб.: в 2 ч. / В. Г. Беликов. – 3-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск: ПГФА, 2003. – Ч. 2 : Специальная фармацевтическая химия. – 545 с.
57. Промышленная технология лекарств: учебник: в 2 т.Т.2/В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлов [и др.]; под ред. В.И. Чуешова.- Х.: Основа; УкрФа, 1999.- 704 с.
58. ICH Topic Q8 (R2). Part 2. – Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development)