

45Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

Орынтаева А.Б

**Түймедақ эфир майы негізінде суппозиторийалу технологиясы және
биофармацевтикалық зерттеу жүргізу**

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 6B07201– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Қарағанды 2021
Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

«Қорғауға жіберілді»
Фармация мектебінің деканы
Лосева И.В

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

**Тақырыбы: Түймедақ эфир майы негізінде суппозиторийалу технологиясы
және биофармацевтикалық зерттеу жүргізу**

мамандық 6В07201– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Орындаған
Ғылыми жетекшісі
қауымдастырғын проф.

Орынтаева А.Б

Медешова А.Т

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ	3
НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
ҚЫСҚАРТУЛАР	5
КІРІСПЕ	6
1. Дәрілік шикізаттардан жасалынатын фитосуппозиторийлердің маңызы және оларды жасау барысындағы заманауи технологиялар.	8
1.1 Суппозиторийлердің дәрілік түр ретінде ерекшеліктері. Заманауи суппозиторийлердің қолданылу саласы және сипаттамалары	9
1.2 Суппозиторийлерді дамытудың заманауи тәсілдері және негіздің олардың фармацевтикалық және терапиялық қасиеттеріне әсері.	12
1.3 Отандық және шетелдік өндірістің суппозиторийлеріне арналған фармацевтикалық нарықтың маркетингтік зерттеуі.	14
1.4 Түймедақ эфир майының негізгі емдік қасиеттері	17
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	
2.1 Зерттеу материалдары	20
2.2 Зерттеу әдістері	23
3 ТҮЙМЕДАҚ ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕГІ СУППОЗИТОРИЙДІҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ СЫНАУЛАР ЖҮРГІЗУ	
3.1 Түймедақ эфир майы негізіндегі суппозиторийлердің оңтайлы құрамын негіздеу және технологиясын жасау	26
3.2 Түймедақ эфир майы негізінде суппозиторийлерге фармако-технологиялық сынаулар	
3.2.1 Біркелкілігін анықтау	
3.2.2 Орташа массасын анықтау	
3.2.3 Ыдырағыштығын анықтау	35
3.2.4 Толық деформациялану уақытын анықтау	
3.2.5 <i>In vitro</i> әдісімен «Агарға тікелей диффузия» босап шығу жылдамдығын анықтау	
ҚОРЫТЫНДЫ	41
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	42

Нормативтік сілтемелер

Дипломдық жұмысты жасау барысында қолданылған нормативті сілтемелер:

- Қазақстан Республикасының білім беру жүйесі жоғарғы оқу орындарындағы дипломдық жұмысты орындаудың ережелері;
 - ГОСТ 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 б;
 - Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009.- Т. 1. - 792 б;
 - ОСТ 91500.05.001-00 Дәрілік заттардың сапа стандарты. Стандарты качества лекарственных средств. Негізгі ережелер;
 - СанПиН 2.3.2.1078-01 Азық-түлік өнімдерінің қауіпсіздігі мен тағамдық құндылықтарына қойылатын гигиеналық талаптар.

Қысқартулар

КЖ – көмекші жұмыс сатысы

ТҮ – технологиялық үрдіс сатысы

ДТ- дәрілік түр

ПЭГ- полиэтиленгликоль

ББЗ – биологиялық белсенді заттар

ДӨ – дәрілік өсімдік

МФ – мемлекеттік фармакопея

ФМ – фармакопеялық мақала

ҚЖ – қосымша жұмыстар

НҚ–нормативті құжат

ОМО - орамдау, маркирлеу операциясы

ВР - British Pharmacopoeia

NF - National Formular

Ph. Eur. - European Pharmacopoeia

ӘЕЗМБ – әсер етуші зат мөлшерінің біркелкілігі

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі

Қазіргі уақытта әр түрлі аурулардың алдын алу және емдеу үшін қолданылатын дәрілік шикізаттардан тұратын дәрі-дәрмектер ерекше маңызға ие, дәрілік шикізаттан жасалынатын дәрілер дүниежүзілік нарықтың 40%-ын құрайды және соңғы жылдары оны жоғарылату тенденциясы байқалуда. Дүниежүзілік Денсаулық

Сақтау ұйымының болжамына сәйкес, алдағы 10 жыл ішінде дәрілік заттардың жалпы көлеміндегі фитопрепараттардың үлесі 60% -дан асады. Синтетикалық препараттармен салыстырғанда дәрілік шикізаттан жасалған препараттар артықшылығы олардың терапевтік әсерінің жұмсақтылығы мен айқын жанама әсерлерінің болмауында.

Біздің республикамызда 6000-нан астам өсімдік түрін қамтитын бірегей және бай флорасы бар, оның 667 түрі тұрақты болып табылады яғни ол мүмкін жаңартылатын шикізат немесе фитохимиялық өнеркәсіптің дамуына әкелетін кең спектрі бар жаңа түпнұсқалық дәрілік заттарды алуға мүмкіндік береді. Отандық фармацевтикалық өндірісті дамыту басым міндеттердің бірі және «Қазақстан 2050» Стратегиясы бағдарлама тұжырымдамасы бойынша Қазақстанның әлемдегі ең дамыған 30 елдің қатарына ену , Қазақстан Республикасының Президентінің жолдауы бойынша «Қазақстандық жол -2050: бір мақсат, бір мүдде, бір болашақ» - бұл іс жүзінде құнды қасиеттері бар өсімдік объектілерін іздеу және тандау, биологиялық белсенді заттарды алу және технологиясын жасау, кейіннен олардың негізінде заттарды құру және дайын дәрілік заттарды шығару.

Импорттық дәрілерді алмастыра алатын және сапалы отандық дәрі-дәрмектерді әзірлеу және өндіріске енгізу өте өзекті мәселе. Отандық фармацевтикалық ғылым мен өнеркәсіптің басты міндеті - халықты қол жетімді және тиімді дәрілермен қамтамасыз ету және мемлекеттік сатып алулар кезінде бюджеттік шығындарды азайту үшін дамып келе жатқан нарықтағы отандық дәрі-дәрмектердің үлесін 50% дейін арттыру болып табылады.

Суппозиторийлер дәрілік препарат ретінде Қазақстанда кең қолданға ие болғандықтан, біздің нарықты және отандық өндірісті дамытудың перспективалық бағыттарының бірі деп санауға болады. Нарықтағы дәрілік препараттарды зерттей отырып біздің елімізде фитопрепараттарға сұраныстың артуын байқауға болады.

Дәрілік шикізат ретінде түймедақ гүлдері биологиялық белсенді заттарға бай және маңызды дәрілік шикізат көзі екендігі белгілі. Сондықтан соңғы жылдары түймедақ сығындыларынан алынған әртүрлі типтегі фармацевтикалық және косметикалық өнімдер медицинада және косметикалық практикада кеңінен қолданылуда. «Түймедақ» атауы гректің «хамай» (жер) және «мелон» (яғни, алма) сөздерінен шыққан, өйткені бұл өсімдіктің иісі алмаға ұқсайды. Испанияда оны manzanilla (алма) деп атайды.

Ежелгі египеттіктер бұл өсімдікті күн құдайының ыстығы деп санады. 6-шы

ғасырдан бастап түймедақ ұйқысыздықты, арқадағы ауырсынуды, невралгияны, ревматизмді, тері ауруларын және бас ауруын емдеу үшін қолданылады. Түймедақ көптеген ауруларды емдеудің әмбебап құралы болып саналды.

Жұмыстың мақсаты:

Түймедақ эфир майы негізінде суппозиторий алу технологиясы және биофармацевтикалық көрсеткіштерін анықтау.

Зерттеудің міндеттері:

- Түймедақ эфир майы негізінде суппозиторий алудың оңтайлы құрамын алу;
- Эфир май негізіндегі суппозиторийлер алудың тиімді технологиясын жасау;
- Эфир майлар негізіндегі суппозиторийлерге технико-экономикалық көрсеткіштерін зерттеу.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

-Заманауи технологияларға сүйене отырып, бірінші рет түймедақ эфир майынан фитосуппозиторий жасап алу жолы ұсынылады және жасалынады;

-Дайын өнімге биофармацевтикалық зерттеулер жүргізе отырып тиімділігі көрсетіледі.

Тәжірибелік маңыздылығы:

-Құрамында түймедақ эфир майын ала отырып фитоорганикалық суппозиторий жасалады;

-Микробқа және қабынуға қарсы әсері бар фитосуппозиторийдің зертханалық регламенті

1. ДӘРІЛІК ШИКІЗАТТАРДАН ЖАСАЛАТЫН ФИОСУППОЗИТОРИЙЛЕРДІҢ МАҢЫЗЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЖАСАУ БАРЫСЫНДАҒЫ ЗАМАНАУИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ

Суппозиторийлер дәрілік формалар ретінде ерте заманнан бері белгілі екені рас. Алғашында, Гален тік ішекке шам түріндегі сабын бөліктерін салып оның іш жүргізетін дәрі ретінде қолдануды ұсынған болатын. Біздің дәуірге дейінгі 1550 ж. бұрын Эберс папирусы

Египетте әртүрлі дәрілік формалардың 800-ден астам түрін, оның ішінде геморрой мен іш қатуды емдеуге арналған суппозиторийлерді қолдану туралы мәлімет анықталған. Анальгетик ретінде және жыныс мүшелерінің аурулары үшін шамдарды жасаудың алғашқы технологиялық сипаттамалары Месопотамиядағы саз плиткаларында келтіріліп кеткен. Шамдарды шайыр, шөп және майлардың қоспасынан жасаған ал дене қуысына енгізбес бұрын олар кипарис майымен майлап қолданған.

Алайда, суппозиторийге қолданылатын негіздер арасында полиэтиленгликолдарға қарағанда әлдеқайда маңызды қасиеті бар майлы негіздерді (немесе какао майының алмастырғыштары) анықтады. 1948 жылы қаныққан май қышқылы триглицерид какао майының бірінші алмастырушысы және эквиваленті ретінде сатылымға шықты. Бұл алғашқы өнімді пайдалана отыры, қазіргі таңда да препараттар өндірілуде. Бұл бағыттағы отандық зерттеулер 1930 жылдан бастап жүргізілуде. Еуропалық фармакопеяда *Adeps solidus*- қатты май ұғымы қолданылады. Заманауи фармацевтикалық өндірісте қатты майлар суппозиторий өнімдеріне негізі ретінде какао майы толығымен қолданылуда.

«Суппозиторийлер» сөзінің өзі медициналық практикада 17 ғасырда ғана латынның *suppositorium* - ауыстыру сөзінен шыққан. Жақында суппозиторийлер бірқатар елдерде өздерінің оң қасиеттеріне және пероральді немесе инъекциялық дәрілерге тән жағымсыз әсерлерінің болмауына байланысты медициналық практикада кең таралуда.

Жаңа дәрілік формалар мен олардың өндіру мүмкіндіктерін әзірлеу және табу процесінде дәріханаларда какао майының қолданылуы анықталды. Какао майы бөлме температурасында қатты ал адам денесінің температурасында еру және кез-келген түрге оңай ену қасиетіне сүйене отырып, алғашқы 12 ректальды дәрілік форманы шығаруға мүмкіндік туды, бұл пациентке қолдануға ыңғайлы және қолайсыздықтан арылуға мүмкіндік берді. Какао майы шамамен 200 жыл бойы қолданыста болған жалғыз суппозиторий массасы болды және сәйкесінше суппозиторийлер өндірісінің негізі ретінде барлық ұлттық және халықаралық фармакопеяларда сипатталды.

Қазақстанда жүргізілген осы саладағы зерттеулер заманауи қондырғыларда, белсенді фармацевтикалық заттарды да, дәрілік заттардың жанама әсерлері тұрғысынан әсер ету тиімділігі мен максималды қауіпсіздікті қамтамасыз ете алатын қосалқы заттарды қолдана отырып жүргізілуі керек. Дәрілерге арналған қосалқы заттардың арасында табиғи шығу тегі бар заттарды қолдану заманауи

тенденция. Синтетикалық дәрілік препараттардың жаңа буынын жасау аумағындағы бірталай жетістіктерге қарамай, соңғы он жылда өсімдік тектес заттарға қызығушылық артқаны байқалады [1-2]. Ал эфир майлары - фармацевтикалық өнеркәсіпте суппозиторий негізі ретінде кеңінен қолданылатын табиғи қоспа.

Суппозиторийлер проктологиялық тәжірибеде қолдануға қолайлы дәрі түрі. Олар жергілікті әсер ете отырып, қабынуды, ауырсынуды басады, жақсы сіңіріліп, биологиялық тиімділігі жоғары болады [3]. Дәрілік өсімдіктер мен олардың биологиялық белсенді қосылыстарын суппозиторийлерді қоса алғанда, әртүрлі дәрілік формаларда қолданудың жетістігі олардың биологиялық белсенділігінің жоғарылығымен, қолданылу қауіпсіздігімен, «жұмсақ әсер етуімен» және терапиялық әсерінің кеңдігімен түсіндірілетіні белгілі [4]. Қабынуға қарсы, репаративті, спазмолитикалық, антиоксидантты және адаптогенді қасиеттері арқасында дәрілік шикізаттардан жасалған дәрілер гинекологиялық, проктологиялық практикада және урологияда кеңінен қолданылады [5].

Дәрілік шикізаттары бар, емдеу және алдын алу шараларында суппозиторийлер тағайындалған аурулар арасында тік ішектің аурулары, жыныс мүшелері мен зәр шығару жолдарының урогенитальды инфекциясы бар.

Қазіргі кезде әлемнің барлық елдерінде несеп-жыныс жүйесі аурулары қарқынды түрде таралуда. Оның себебі көбінесе инфекциялық жыныстық жолмен берілетін аурулар. Гонорея, туберкулез, сифилис және тағыда басқа инфекциялар бар, және оларға тән емес, олар кокк, кандида саңырауқұлақтары, хламидиоз, миоплазма, уреоплазма, коринебактериялар, вирустар, трихомонадалар және т.б. [6-7].

Урогенитальды инфекцияны емдеуде антибиотиктер дәрі-дәрмектердің басым фармакотерапиялық тобы болып табылады. Айта кету керек, әйелдердің несеп-жыныс жүйесінің инфекциясын емдеу кезінде, әсіресе жүкті немесе емізетін әйелдерге бұл дәрілік заттарды қолдану қаупі бар, ал ректалды және қынаптық жолмен қолдануға болатын жергілікті дәрілік формалар яғни суппозиторийлер қолдану барысында ешқандай кері әсерлер байқамаймыз [8-9].

1.1 Дәрілік суппозиторийлердің ерекшеліктері. Заманауи суппозиторийлердің қолданылу саласы және сипаттамалары

Суппозиторийлер - бұл ректалды енгізуге арналған, кең таралған дәрілік түр болып табылады. Еуропаның жетекші елдерінде суппозиторийлердің қолданыста 1000-даған түрлері бар. Суппозиторийлердің басқа ректалды қолданатын препараттардан артықшылықтарына оның қарапайымдылығы, қолдану ыңғайлылығы мен өндіріс технологиясында алу жолында. Соңғы уақытта ректалды суппозиторийлердің құрамына дәрілік шикізат енгізу мәселесіне көп көңіл бөлінуде. Осындай композициялардың жасалуы шикізаттан биологиялық белсенді заттардың шығымын жоғарылатуға және

сәйкесінше олардың тік ішектегі пайыздық концентрациясын арттыруға, сондай-ақ мөлшерлеу дәлдігінің арқасында терапевтік әсерді арттыруға мүмкіндік береді.

Суппозиторийлер құрамындағы препараттардың жергілікті және резорбцияланатын әсеріне жету үшін қолданылады. Дәстүр бойынша, олар медицинаның проктология (геморрой мен анальды жарықтарды емдеу) және гинекология (урогенитальды жолдың инфекциялық-қабыну аурулары) сияқты салаларында қолданылады. Олар педиатриялық және гериатриялық практикада дәрі-дәрмектерді сіңіру және басқа жолдармен беру проблемалары туындаған кезде маңызды рөл атқарады.

Заманауи препараттардың қатарына суппозиторийлердің вагинальді және ректалды түрлерінің қосылуы қазіргі таңда таңғалатын жағдай емес.

Суппозиторийлер - бұл бөлме температурасында қатты болатын және дене температурасында балқитын немесе еритін дәрілік формалар. Суппозиторийлер дене қуысына жіберу үшін қолданылады. [10-12].

Суппозиторийлерде бір немесе бірнеше белсенді ингредиенттер суппозиторий негізінде ерітілген немесе диспергирленген күйде кездеседі. Сондықтан олар біртекті, гетерогенді немесе аралас болуы мүмкін. Қолдану жолына байланысты ректалды, қынаптық суппозиторийлер мен таяқшалылар деп ажыратылады. Суппозиторийлердің салмағы мен мөлшері қабылдау жолына сәйкес келуі керек. Бұл суппозиторий түрлеріне қысқаша тоқталып кететін болсақ ректалды тік ішекке жергілікті немесе жүйелік әсер ету үшін енгізіледі. Олар конустық немесе торпедалық пішінге ие. Олардың жалпы массасы 1-4 г аралығында болуы керек. Ал қынаптық суппозиторийлер қынапқа жергілікті әсер ету үшін енгізіледі және шар немесе жұмыртқа тәрізді болып келеді. Бір суппозиторийдің массасы 1,5-тен 6 г-ға дейін болуы керек. Егер массасы көрсетілмеген болса, онда олар 4 г массамен жасалады.

Суппозиторийлер түрінде барлық фармакологиялық топтардағы дәрілік заттар қолданылады. Эстетикалық емес болып көрінетін және шырышты қабықтың тітіркену мүмкіндігіне қарамастан, суппозиторийлердің бір қатар артықшылықтары бар.

- Ингредиенттердің көп бөлігі қан айналым шеңберіне түседі
- Әсердің тез басылуы мен препараттың жылдам сіңірілуі
- Ас қорыту сөлдерінің әсерінен ыдырайтын препараттарды белгілеу мүмкіндігі.
- Аллергиялық реакциялар деңгейінің төмендеуі
- Төзімсіздік немесе жанама әсерлердің азаю жағдайлары
- Ессіз күйде жатқан пациенттерге енгізу мүмкіндігі
- Енгізгенде ауыртпауы мен жағымсыз әсері мен иісінің бүркелі де суппозиторийлердің артықшылықтарына жатады.[13-14].

Суппозиторийлердің құрылымында, басқа дәрілік формалардағы сияқты, негізгі (дәрілік заттар) және көмекші компоненттер бар. Суппозиторийлердің терапиялық әсері құрылымдық, механикалық және реологиялық қасиеттерді қамтамасыз етеп қана қоймай, байланысқан дисперсті жүйелердің

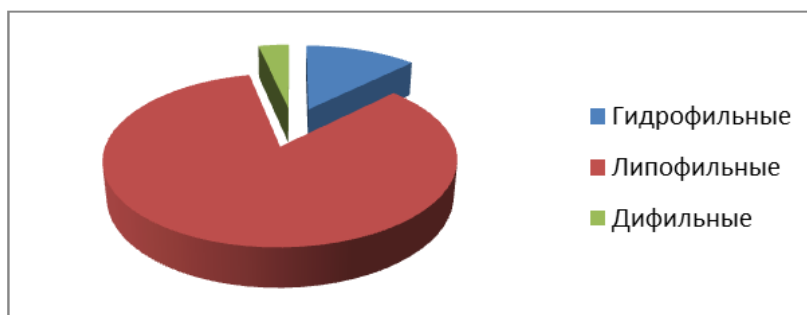
тұрақтылығын анықтайтын маңызды сипаттамалардың бірі дәрілік заттар және негіз болып табылды. Суппозиторийдің көп бөлігін құрайтын негіз, ол дәрілік заттардың биожетімділігіне, терапевтік әсеріне, ингредиенттердің біркелкі таралуына, мөлшерлеу дәлдігіне әсер етеді. [15]

Көптеген зерттеулердің нәтижесінде дәрілік заттың биожетімділігі мен сапасына тек дәрілік формасы ғана емес, сонымен қатар өндіріс процесі де әсер ететіндігі дәлелденді. Сонымен, әр түрлі технологиялық операцияларды қолдану кезінде құрамында бірдей мөлшерде белсенді заттар бар, бірақ оның бөліну жылдамдығымен және сіңіру толықтығымен ерекшеленетін дәрі-дәрмектер алуға болады. Таңдалған өндіріс технологиясына байланысты суппозиторийдің сапасына, мысалы, жабдық әртүрлі дәрежеде әсер етеді, оның температурасы; дайын өнімнің кату процесіне процестің уақыты, орау түрлері, т.б. сапалы дәріні алудың қажетті шарттарының бірі оны өндірудің оңтайлы технологиялық кезеңдерін таңдау болып табылады.

Жаңа дәрілік формалар мен олардың өндіру мүмкіндіктерін әзірлеу және табу процесінде дәріханаларда какао майының қолданылуы анықталды. Какао майы бөлме температурасында қатты ал адам денесінің температурасында еру және кез-келген түрге оңай ену қасиетіне сүйене отырып, алғашқы 12 ректальды дәрілік форманы шығаруға мүмкіндік туды, бұл пациентке қолдануға ыңғайлы және қолайсыздықтан арылуға мүмкіндік берді. Какао майы шамамен 200 жыл бойы қолданыста болған жалғыз суппозиторий массасы болды және сәйкесінше суппозиторийлер өндірісінің негізі ретінде барлық ұлттық және халықаралық фармакопояларда сипатталды.

Біздің фармацевтикалық нарықта 20-дан астам фармацевтикалық компаниялар бар. Көшбасшы елдер Германия, Франция, Италия, Швейцария, Ресей. Суппозиторийлер нарығын талдау барысында отандық өндірушілер суппозиторий негізінен липофильді заттарды қолдану тиімді екенін көрсетті: қатты май, кондитерлік май, ветополь және какао майы. Гидрофильді негіздер аз қолданылды, бұл олардың теріс қасиеттеріне байланысты. Дифилді негіздерді тек отандық фармацевтикалық нарықта ұсынылған шетелдік өндірушілер пайдаланады, өйткені бұл базалар Қазақстанда өндірілмейді, сондықтан біздің өндірушілер дәрі-дәрмек өнімі негізінде әртүрлі эмульгаторларды қолданып, дифилді негіздер түзеді.

Сурет 1. Қазақстанда тіркелген дәрілік заттарда қолданылатын суппозиторий негіздері көрсетілген.



1.2 Суппозиторийлерді дамытудың заманауи тәсілдері және негіздің олардың фармацевтикалық және терапиялық қасиеттеріне әсері

Көптеген эксперименттердің нәтижелері қосымша заттардың типі мен мөлшері, фармакологиялық белсенді заттардың дисперсия дәрежесі суппозиторийлерді анықтайтын маңызды фармацевтикалық факторлар болып табылатынын дәлелдеді. ДЗ толықтығы мен босап шығу жылдамдығын, препараттың терапиялық тиімділігін анықтауда басты рөл атқарады[16-19]. Сол себепті фитоорганикалық суппозиторий жасау барысында қолданылатын негізді таңдау барысында олардың терапевтикалық әсеріне, босап шығу жылдамдығына және биожетімділігіне маңыз аударуымыз керек.

Қазіргі таңда негіз ретінде қолданылады:

А) суда ерімейтін май негіздері (гидрофобты және липофильді), яғни. денетемпературасында балқитын негіздер;

В) суда еритін негіздер (гиродилді);

С) суда диспергирленетін негіздер (дифилді). Қазіргі уақытта көптеген жағдайларда өнеркәсіпте және фармацевтика саласында суда ерімейтін негіздер, атап айтқанда майлар және оларды қайта өңделген өнімдері қолданылады. Суда еритін май негіздері толығымен глицерин мен май қышқылдарының (моно-, ди- және триглицеридтер) эфирлерінен тұрады.

Май негіздері ретінде табиғи немесе жартылай синтетикалық майлармен алынады. Табиғи майларда шамамен 95-97% май қышқылдарының триглицеридтері болады, ал тазартылғаннан кейін олардың мөлшері 98,5-99,5% дейін көтеріледі. Сонымен қатар, олардың құрамында белгілі бір мөлшерде байланыстырғыш заттар яғни фосфатидтер, стеролдар, балауыздар, триглицеридтер гидролизі өнімдері және т.б. бар, олар суда ерімейді, бірақ гидрофобты органикалық еріткіштердің көпшілігінде жақсы ериді. Химиялық құрылымы бойынша майлар - бұл эфир және күрделі эфир, фосфоэстер, гликозидтік байланыстарды қолдану арқылы құрылған май қышқылдарының, спирттердің, альдегидтердің туындылары. [20]

Табиғи биологиялық белсенді заттарды симптоматикалық қолдану синтетикалық препараттардың ағзаға тигізетін жанама әсерін азайтады. Дәстүрлі нысандар қатарына көптеген ғасырлар бойы иіс беруші заттар мен хош иісті заттардың көзі ретінде ғана емес, дәрі-дәрмек ретінде де қолданылып келген эфир майы өсімдіктері жатады.

Соңғы жылдары арша, кара бүлдірген, розмарин және т.б. эфир майларының спецификалық фармакологиялық белсенділігін зерттеу бойынша зерттеулер белсенді түрде жүргізілуде. Тәжікстан Республикасының Тамақтану институты хош иісті герань және лимон шөпттерінен алынған эфир майларының фармакологиялық қасиеттерін зерттеді. Герань эфир майының холеретикалық, қабынуға қарсы, гепатопротекторлық және спазмолитикалық қасиеттері бар

екендігі анықталды. Зерттеулер герань эфир майы розанол, карсил, аллохол, холисал сияқты дәрілерге қарағанда тиімдірек екенін көрсетті. Лимон эфир майының гипогликемиялық қасиеті бар екендігі және жоғары тығыздықтағы липопротеин холестеринін төмендететіні тәжірибе жүзінде көрсетілген. Жоғарыда айтып кеткен мәліметтер эфир майы өсімдіктерін медициналық практикаға енгізудің болашағы зор екендігін көрсетеді.

Эфир майын фармацевтикалық субстанция ретінде қолданған кезде стандарттау мәселесінде қиындықтар туындайды. 1960 жылдарға дейін эфир майлары физикалық қасиеттері (тығыздығы, поляризацияланған жарықтың айналу бұрышы, сыну көрсеткіші, кату, балқу, қайнау температуралары) және химиялық индикаторлары (эфир және қышқыл сандары, ацетилденуден кейінгі эфир саны) сияқты классикалық әдістермен бағаланған. Органикалық қосылыстарды талдауға арналған аспаптық-аналитикалық базаның қарқынды дамуы эфир майларын егжей-тегжейлі және толық талдауға мүмкіндік берді. Органикалық заттарды бөлудің және спектрлік сипаттамаларының, соның ішінде масс-спектрометрияның хроматографиялық әдістерінің дамуы эфир майларының табиғи қосылыстарын алуға және құрылымын, сонымен қоса, биологиялық белсенділігі бар әр түрлі қосылыстардан тұратын эфир майларын дәлірек стандарттауға жол ашты.

Өртүрлі гүлдерден алынатын эфир майларының түрлерінің ішінде емдік қасиеттері кең спекторлы болып келетіні ол түймедақ гүлінде. Бұл хош иісті майдың қабынуға қарсы және тыныштандыратын әсері айқын, ал ішкі және сыртқы қабынуды жою барлық этимологиялық ауруларында көрінеді. Түймедақ гүлдері себеттерінен алынған май Еуропада көптеген ғасырлар бойы емдік және косметикалық мақсатта, безгекті жеңілдету және қабынуды емдеу үшін қолданылған. Түймедақ майы қабынуға қарсы қасиетке ие болғандықтан, ол бет пен дене терісіне күтім жасау үшін қолданылады. Түймедақ гүлдері медициналық практикада қабынуға қарсы және спазмолитикалық агент ретінде қолданылады. Түймедақтың терапиялық әсері ондағы компоненттер кешенінің, ең алдымен эфир майы, флавоноидтар, кумариндер, сондай-ақ қышқылдар, сілтілер, су буы әсерінен хамазуленге айналатын сесквитерпен голактон матрицинінің болуына байланысты[21].

Бұл композицияны сипаттайтын маңызды қасиет - бұл құрамдас бөліктер мен олардың сандық мәндерін таңдау, бұл осы құрамда жаңа нәтиже алуға мүмкіндік береді және олардың мазмұны - қабынуға қарсы әсері бар суппозиторий құру.

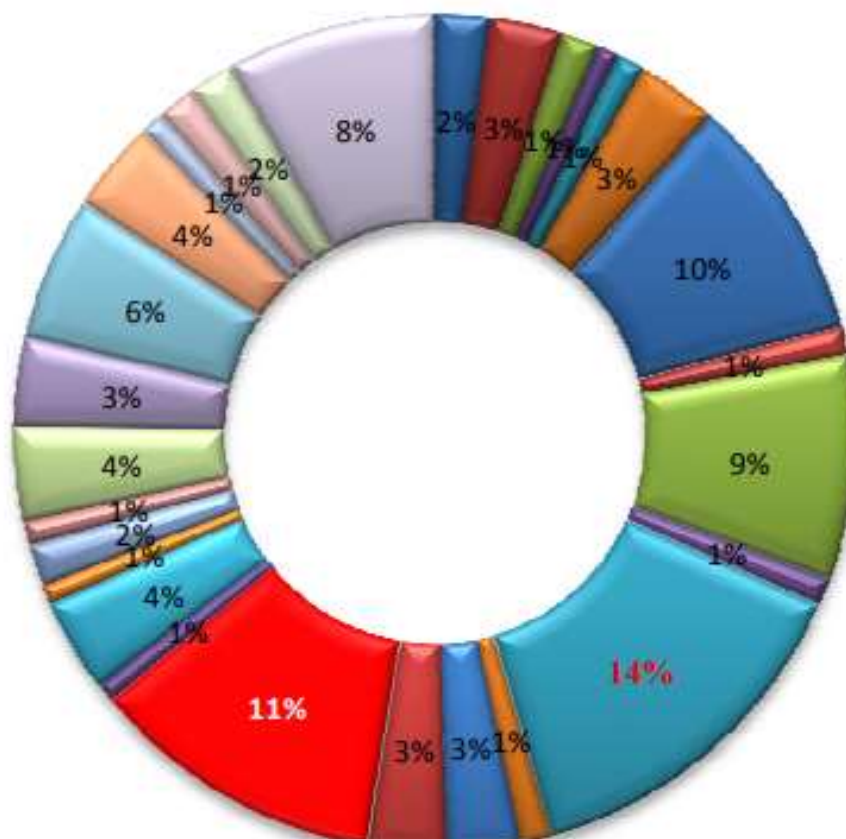
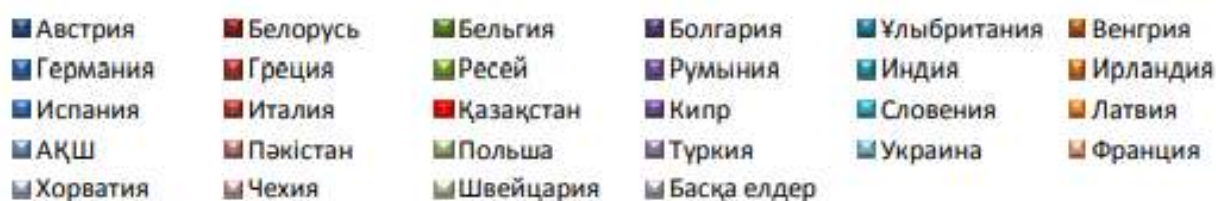
Құрғақ сығындылар аморфты, сұрғылт кілегейлі түсті ұсақ ұнтақтар түрінде немесе түймедақ гүлдерін (*Matricáriachamomílla*), қалақай жапырақтарын (*Urticadioica*), шопанның әмиян шөбін (*Capséla*) экстракциялау арқылы ерекше иісі бар қоңыр-жасыл түсті реңктер түрінде алынған. *búrsa-pastóris*) және қызыл щетка тамырлары (*Rhodiolaquadrifida*). Жоғарыда аталған өсімдіктердің дәрілік өсімдік шикізатындағы қоспалардың шынайылығын, нақтылығы мен құрамын анықтау жалпы талаптарға және нормативтік құжаттаманың нақты баптарына

сәйкес жүзеге асырылды.

1.3 Отандық және шетелдік өндірістің суппозиторийлеріне арналған фармацевтикалық нарықтың маркетингтік зерттеуі.

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында халықтың дәрі-дәрмектерге қажеттілігі толығымен қанағаттандырылады, бірақ отандық өнімдегі дәрі-дәрмектерді ішкі тұтыну үлесі 11% -ды ғана құрайды. Жағдай Қазақстан Республикасының үкімет басшыларын ғана емес, сонымен қатар фармацевтикалық өнім өндірушісін де алаңдатады, өйткені дәрі-дәрмектер кез-келген мемлекеттің ұлттық қауіпсіздігі болып табылады (2-сурет).

Сурет 2 - ҚР тіркелген дәрілік заттар



Медициналық практикада тік ішекке арналған ДФ маңызды орын алады. Олардың басқа дәрілік түрлерге қарағанда бірқатар артықшылықтары бар, әсіресе оларды педиатриялық және геронтологиялық тәжірибеде тағайындағанда[22].

Суппозиторий өндіру саны бойынша Германия елі көш бастап тұр (25,4%), екінші орында Австрия (11,9%), және кейін Польша, Франция, Словения мен Сербия (әрқайсысы 8,5%), одан кейін Болгария мен Италия (6,8%), АҚШ (3,4%) .

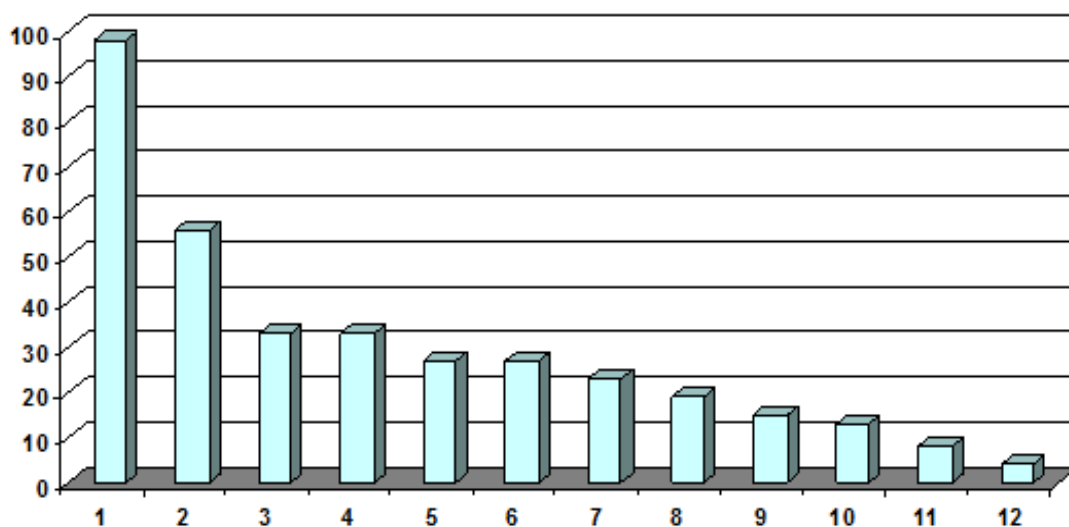
Сурет 3. Шет елдердегі дәрілік түрдің жалпы алғандағы үлесі



Ресей еліндегі жүргізілген сауынамаларға сүйенсек, респонденттердің 98% -ы үшін ең қолайлы дәрілік түр таблеткалар болып табылады; 56% үшін - капсулалар; 12% үшін - суппозиторийлер. Респонденттердің ең аз саны - 4% - инъекциялық ерітінділерді қолданған жөн деп көреді.

Сурет 4. Дәрілік формалардың рейтингі.

1 - таблеткалар; 2 - капсулалар; 3 - спрей; 4 - жақпа; 5 - сироп; 6 - тамшылар; 7 - гель; 8 - ұнтақтар; 9 - суппозиторийлер; 10 - микстура; 11 - гранулалар; 12 - инъекцияға арналған ерітінділер.

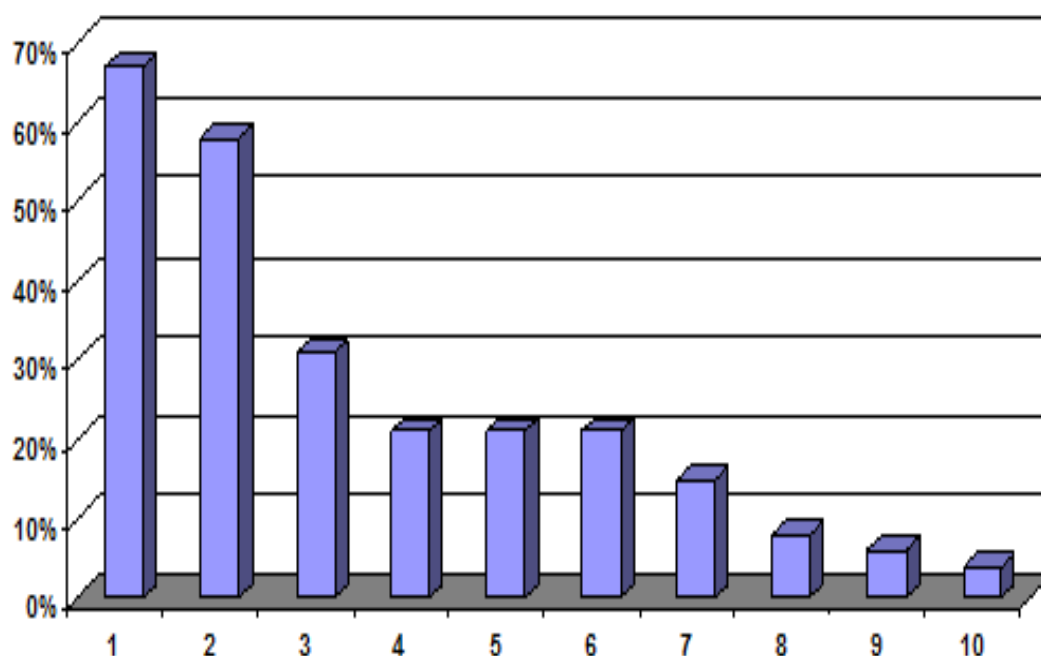


Педиатриялық және гериатриялық практикадағы респонденттердің пікірінше ең қолайлы дәрілік түрлер суппозиторийлер болып табылады - 67%, ал екінші орында сироптар - 58% (4-сурет).

Алынған мәліметтер арқылы заманауи фармацевтикалық нарықтағы суппозиторийлерге қорытынды жасауға болады. Ескеріп кетсек педиатриялық практикада және гериатрияда, сондай-ақ ұзақ мерзімді емдеуді қажет ететін созылмалы аурулары бар науқастарды емдеуде суппозиторийлермен емдеу ерекше маңызды болып табылады.

Сурет 5 . Балалар мен қарт адамдарға арналған дәрілік формалардың рейтингі

1 - суппозиторийлер; 2 - сироп; 3 - жақпа; 4 - таблеткалар; 5 - микстура; 6 - тамшылар; 7 - гель; 8 - ұнтақтар; 9 - капсулалар; 10 - инъекцияға арналған ерітінділер.



Қазіргі таңда отандық суппозиторийлер өндірілуде, бірақ шет елдермен салыстырғанда бізде бізде өнім түрі аз. Қазақстан жері дәрілік шикізатқа бай мемлекет, ал бұл фитоорганикалық суппозиторий жасауға және оны отандық өнім ретінде нарықта қарқынды дамытуға болады.

Бүгінгі таңда, Қазақстан фаунасының шексіздігіне қарамастан, табиғиға қарағанда синтетикалық дәрілік заттар әлдеқайда көп. Себебі, фитохимиялық заттарды зерттеу өндірісінде әлі де болса ақсап тұр.

Осылайша, жүргізілген маркетингтік зерттеулер отандық фармацевтикалық нарықта суппозиторий түрінде дәрі-дәрмектің толыққанды сегментіне ие екендігін және осы секторда жүргізілген зерттеулер фармацевтикалық нарықтың бағаларын көрсетеді.

Бұл сандық жағынан да, сапалық жағынан да қарқынды өсіп келе жатқандығын және отандық өндірушілердің импорттық құралдарды ауыстыру тұрғысынан тартымды екенін көрсетті.

1.4 Түймедақ эфир майының негізгі емдік қасиеттері

Қазіргі кезде әлемдік фармацевтикалық нарықта өсімдік өнімдерінің үлесі шамамен 40% құрайды, ал соңғы жылдары оның өсуінде тұрақты тенденция байқалады[23]. Құрамында әр түрлі биологиялық белсенді заттары бар дәрілік өсімдік шикізаты топтарының ішінде жетекші орынды эфир майы өсімдіктері алады. [24]

Ескеріп кететін жай, эфир майлары жеке терпеноидты қосылыстардың көзі бола алады, олар кейінірек медициналық практикада дәрілік заттар ретінде немесе аналитикалық практикада стандартты үлгілер ретінде қолданылады, дегенмен оларды алу үшін химиялық синтез әдістері көбірек қолданылуда;

Түймедақ бір жылдық өсімдік; Asteraceae (Compositae) тұқымдасының түймедақ (*Matricaria*) түрінің бір түрі. Бұл өсімдік Еуразия мен Солтүстік Америкада кең таралған және белсенді түрде өсіріледі; көп кездесетін түр ретінде ол екі жарты шардың барлық экстратропикалық аймақтарында кездеседі. Көптеген халықтар арасында ең көне және ең танымал дәрілік өсімдік.

Түймедақ гүлдерінде эфир майы бар, оның негізгі құрамдас бөлігі - хамазулен; сонымен қоса құрамында флавоноидтар, кумариндер, полисахаридтер, каротиноидтар, аскорбин қышқылы бар. Хамазулен аллергиялық реакцияларды және қабынуға қарсы әсер етеді, флавоноидтар мен кумариндер орташа спазмолитикалық әсерге ие.

Түймедақ эфир майының күшті антиоксидант қасиеттері бар. Түймедақ гүлдерінің спирттік сығындысы диабетке қарсы қасиеттерге ие. Түймедақ сығындыларын ішекте глюкозаның сіңуін төмендетеді және семіздікке, гипергликемияға, гиперлипидемияға қарсы функционалды сусын ретінде қолдануға болады. Түймедақтың спирттік сығындысы айқын нейропротекторлы, антиконвульсанттық әсерге ие.

Түймедақ - танымал дәрілік өсімдік. Ежелгі медицина түймедақтың қайнатпасын қабылдаған кезде ағзадағы бітелулерді ашады, миды, нервтерді тынышталдырады, барлық улардың антидоты, тер, сүт, зәр, дамуын тоқтатады, емдейді көз аурулары және құлақтың желдері. Түймедақтың қайнатпасы тұншығуды, сарғаюды, шаршағыштықты, бауыр ауырсынуын, іштің, анустың, жатырдың ауырсынуын емдейді, осы органдардағы ісіктерді ерітеді. Түймедақ денені зиянды заттардан тазартады, шырышты және өт безгегін емдейді. Егер сіз түймедақ отварының ваннасында отырсаңыз, ол ұрықты, етеккірді шығарады, бүйректегі тастарды езеді. Таңғыш түрінде түймедақ гүлдері қышуды, лакримацияны емдейді. Түймедақ гүлдерін шайнау ауыз қуысының шырышты қабығының қабынуы үшін пайдалы. Ромашка гүлінің ұнтағы көзге енгізілген кезде олардың ауруларын емдейді.

Түймедақ гүлдері медициналық практикада қабынуға қарсы, антисептикалық және анальгетиктер ретінде бұрыннан қолданылып келеді: тонзиллит және басқа қабыну процестері үшін; жараларды емдеу барысында, стоматологияда, гинекологияда; холеретикалық, антимикробтық, седативті, гипосенсибилизациялық, вирусқа қарсы, асқазан, ішек, бауыр аурулары, газдың

көбеюі; орталық жүйке жүйесін ынталандырғыш ретінде, тыныс алуды күшейтеді және тездетеді, ми тамырларын кеңейтеді. Халықтық медицинада түймедақ лосьон ретінде әр түрлі аллергиялық реакцияларды емдеу үшін қолданылады. Түймедақ майы ароматерапияда қолданылады [25].

Түймедақ эфир майын зерттеу нәтижесінде оның құрамынан 25 компонент анықталды, олардың ішіндегі негізгілері транс- β -фарнесен (44,87%), α -бисаболол А оксиді (15,78%), α -фарнезен (7,70). %), α -бисаболол В оксиді (3,91%), окси α -бисаболол (3,17%), гермакрен D (3,08%), оксибисаболол (2,81%) және хамазулен (0,86%) . Осылайша, түймедақ эфир майында сексвитерпеноидтардың басым болатындығы, негізінен α бисаболол А, α -бисаболол В оксидінің, окси α -бисаболол мен оксибисабололдың көп болуына байланысты екендігі анықталды [26].

Түймедақ гүлдерінің эфир майларының химиялық құрамын салыстырмалы түрде зерттеу эфир майларының негізгі компоненттері сесквитерпен қатарының қосылыстары, атап айтқанда бисаболол туындылары екенін көрсетті. Тек түймедақ гүлдерінің эфир майында азулен туындылары бар. Гүлдер мен гуазуленнің түймедақ эфир майының айқын антимикробтық және саңырауқұлаққа қарсы белсенділігі бар екендігі расталды. Басқа талданатын объектілерден алынған эфир майларының антимикробтық белсенділігі онша байқалмады [27].

Қазіргі уақытта медициналық практикада флавоноидтардың қосындысынан тұратын «Ромазулан», «Ротокан», «Рекутан» препараттары гастрит, асқазан жарасы мен он екі елі ішектің жарасын емдеуге қолданылады [28].

Түймедақ эфир майы дезинфекциялаушы әсерге ие, ауырсынуды басады, қабынуды әлсіретеді, асқазан-ішек жолдарының бұзылған қызметін қалыпқа келтіреді, тыныс алуды тереңдетеді, ми тамырларын кеңейтеді және жүрек соғу жылдамдығын жеделдетеді [29-33]. Түймедақ препараттарының жұмсартқыш, қаптайтын қасиеттері белгілі дәрежеде сіңіргіштік қабілеті жоғары шырыштан пайда болады, нәтижесінде ол әр түрлі уларды адсорбциялайды және оларды организмнен шығарады [29-33]. Түймедақ препараттары жедел және созылмалы гастрит, асқазан жараларын, колитті емдеу үшін қолданылады; невроздармен, сондай-ақ жоғарғы тыныс жолдарының қабынуы, бронх демікпесі, ревматизм, подагра, экзема. Түймедақ көбінесе басқа дәрілік өсімдіктермен бірге қолданылады: календула, мыңжапырақ 1: 1: 1 қатынасында, бұл оның терапиялық әсерін едәуір арттырады [34].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Ғылыми зерттеулерге қолданылатын материалдар мен әдістері Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясының ЖФМ, , European Pharmacopoeia, The United States Pharmacopoeia, ФМ, УФМ және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын өзге де нормативтік құжаттарына сай.

Түймедақ эфир майы

Түймедақ ежелгі дәуірден бастап медицинада қолданылып келеді және әлі күнге дейін ең танымал дәрілік өсімдіктердің бірі болып табылады. Өсімдіктен эфир майы алынады және терапевтикалық әсері жоғары болып келеді. Эфир майының ең басты компоненттері матрицин мен матрикарин, осы қосылыстардан хамазулен (7% жуық) түзіледі, бұлардан басқа эфир майының құрамына сесквитерпендер фарнезен, бисаболен, кадинен және монотерпен мирцин кіреді.

Шырғанақ майы

Шырғанақтың жемістерінен алынған май. Бірнеше жолмен алынады, соның ішінде химиялық еріткіштермен экстракциялау, кептірілген целлюлоза мен шырғанақ жемістерінің терісін басқа өсімдік майларымен (күнбағыс, зәйтүн) мацерациялау, сұйылтылған көмірқышқыл газымен экстракциялау, теңіз шырғаны шырынын центрифугалау және т.б.

Майлы, сарғыш-қызыл түсті, өзіне тән иісі мен дәмі бар сұйықтық. Таза (басқа өсімдік майларын қолданбай алынған және алынғаннан кейін олармен сұйылтылмаған) шырғанақ майында каротиноидтардың мөлшері 300-ден 1000 және одан жоғары мг / 100 г, токоферолдар, стеролдар, фосфолипидтер, К дәрумені, сондай-ақ глицеридтерден тұрады. олеин, линол, палмитолей, пальмитин және стеарин қышқылдарының құрамына кіреді. КСРО-да фармацевтикалық мақсатта құрамында жалпы каротеноид мөлшері кем дегенде 180 мг / 100 г май қолданылған.

Какао майы

Классикалық липофильді негіз ретінде какао майы есептеледі . Қазіргі уақытта какао майы бірқатар елдердің фармакопеяларында ресми түрде фармакопеялық негіз болып табылады. Оның құрамы триглицеридтер қоспасынан тұрады: тристеарин, трипалметин, триолеин, трилаурин, триаракуин.

Какао майы негіз ретінде алған жағдайда көретін оң нәтижелер көп. Атап айтқанда: босап шығуы оңай, балқу температурасы айқын (31-36 ° C), дайындау барысында көрсететін платикалық әсерге ие (суппозиторийлерді үш жолмен

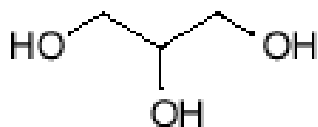
дайындауға болады), әртүрлі дәрілік заттармен жақсы араласады. Бөлме температурасындағы какао майы - бұл қатты, ашық сары сынғыш, әлсіз шоколад иісі бар және дәмі жағымды. Ерігенде оның қою сары түсі болады. Бұл түсті оған каротиндер береді. Ол 31-36 ° С температурада балқып, мөлдір сұйықтыққа айналады. Эфирде шайнағанда және сусыз спиртке қайнатқанда оңай ериді. Қышқыл саны 2,25 артық емес; йод саны 32-38. Ауа мен жарық болмаса, какао майы салыстырмалы түрде тұрақты. Егер ол ашық жерде сақталса, ол тез арада майлы дәмге ие болады, түсін өзгертеді және ащы дәмге ие болады[35-36]

Желатин (*Gelatina medicinalis*) (МФ СССР, 309 бет)

Коллаген гидролизінің өнімі. Түссіз немесе сәл сарғыш түсті, иіссіз, ұсақ пластиналар.

Суық суда ерімейді, бірақ өз салмағынан 6-дан 10 бөлікке дейін суды сіңіре алады және жұмсарады. Ыстық суда, сірке қышқылында және глицерин мен судың ыстық қоспасында ісіндіріп болғаннан кейін ғана ерітеміз. Спиртте, эфирде және хлороформада ерімейді.

Глицерин (*Glycerinum, Glycerolum*), (ҚР МФ II том, 173 бетте). $C_3H_8O_3$, M_r 92,10.



Сироп тәрізді, майлы, түссіз, мөлдір сұйықтық. Ылғалды тез тартады. Сумен немесе 96% спиртпен араласады, ацетонда аз ериді, қатты және эфир майларда ерімейді. Сусыз глицериннің өте ылғал тартқыш және тіртіркендіргіш әсері бар. Еріткіш ретінде қолданылады.

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 тиіс. Фармацевтік тәжірибеде негізгі еріткіш ретінде қолданылады.

Сары балауыз (*Cera flava*)

Apidae – тұқымдасы, *Apis mellifica* L. балды ара балынан қорытып алынған балауыз. Сары немесе қоңыр-сарғыш түсті және бал иісі бар, біртекті қатты масса. Балқу температурасы 60-68°С.

Органикалық еріткіштерде : эфирде, бензинде, хлороформада, майлар мен

эфир майларында жақсы ериді. Тазартылған суда және спиртке ерімейді. Аздап қайнаған майда ериді.

Бентонит, E558, $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

Антиоксидант қасиеттеріне ие, адам организіміне зиян әкелмейтін, қабаттаса орналасқан бөлшектерден және гидратталған алюминий силикатынан тұратын эмульгатор.

Аздап сұр немесе қоңыр түс беретін ақ түсті ұнтақ, иіссіз және дәмсіз болып келеді.

Бентонит барлық негізгі сұйық орталарға – эфирлік, спирттік, қышқылдық және сілтілік жағынан жоғары төзімділік көрсетеді. Сондай-ақ эмульгатор E558 жоғары гидрофильді деңгейімен және жоғары икемділігімен ерекшеленеді.

Эмульгатор Т-2, $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_9\text{R}_2$, $M_r 294.26 + 2R$, где $R_2 = \text{C}_{17}\text{H}_{35}$ [139; 140].

Этерификациялау арқылы алынатын стеарин қышқылы мен полиглицерин эфирінің қоспасы. Таблетка түрінде, қатты балауыз тәрізді немесе ашық-крем түстен қоңыр түске дейінгі монолит, иіссіз немесе стеарин қышқылының әлсіз иісі бар. Тазартылған суда іс-жүзінде ерімейді. 95% этил спирті және бензолда қиын ериді. Хлороформда ериді.

Микробиологиялық агар [МЕМСТ 17206-96]

Агар –суық суда ерімейді ісінеді, ыстық суда еритін бейтарап полисахарид. Агар әлсіз сілтіде жақсы ісінеді. Агар қышқылында ацидолиздің түзілуінен, қышқыл азырақ ісінуді азайтады.

Агардың эмульгирлеу қабілеті төмен, тұтқырлығының жоғарлығынан эмульсияны тұрақтандырады. Эмульсияларда лаксативті әсері кеңінен қолданылады. Агар кеңінен рН интервалында тұрақты.

Агар фармациядан басқа, балмұздақ және басқа да тамақ, косметикалық эмульсия және кремдерде бактерия препараттары өндірісінде қолданылады.

Бромтимол көгі, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$

Бромтимол көгі - 6-7,6 диапазонында рН өзгерістерін бекітуге мүмкіндік беретін орта қышқылдық индикатор. Бұл қосылыстың басқа атаулары бар. Олар бромтимолблау, бром тимолсульфонфталеин, дибромтимолсульфофталеин аммоний тұзы.

Бромтимол көгі - кристалды ұнтақ, түсі сары-қоңырдан қара түске дейін болуы мүмкін (көбінесе қызғылт-күлгін). Ұнтақ иісі сірке қышқылының иісіне ұқсас болып келеді.

2.2 Зерттеу әдістері

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

Фармако-технологиялық сынаулар

Жұмсақ дәрілік түрлердің физико-химиялық көрсеткіштеріне зерттеу жұмыстары барысында сыртқы түрі және органолептикалық қасиеттері анықталған болатын.

Жұмсақ дәрілік түрлерде бөгде заттар, сонымен қоса физикалық тұрақсыздық белгілері яғни бөлшектердің агрегациясы, коалесценциясы, коагуляциясы, қабаттану болмауы қажет.

Мөлшер біркелкілігі фармакопоялық әдіс бойынша ҚР МФ 1т. (2.9.6, В тесті) қолдана отырып анықталды.

Суппозиторийлердің біркелкілігін оны ұзындығы бойынша кесіп көру арқылы көзбен бақылады. Кесіндіде көзге көрінетін дақтар және механикалық қоспалар болмауы керек.

Орташа массасы және одан ауытқуы. Суппозиторийлердің орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау барысындаМС 210S аналитикалық таразысы (Sartorius, Германия) және фармакопоялық әдісі ҚР МФ I, 1 т., (2.9.6) қолданылды.

Ыдырағыштығы. Суппозиторийлердің тәжіребиелік жағдайда және сұйық ортада, 10 мин көлемінде жұмсару және ыдырау уақытын фармакопоялық әдіс (2.9.2) арқылы анықтадық.

Суппозиторийлердің және олардың құрамындағы негіздің балқу температурасын ашық капиллярлық әдісін қолдана отырып ҚР МФ I, 1т. (2.2.15)анықтадық. Суппозиторийлердің балқу температурасы 37°С аспауы керек.

Толық деформациялану уақытын ҚР МФ I, т. 1, (2.9.2) фармакопоялық әдіс бойынша анықталды. Толық деформациялану уақыты 15 мин аспауы керек.

Біркелкілігі. Жұмсақ дәрілік түрлер талаптарға сай біртекті болуы қажет.Біртектілігін анықтау үшін сыртқы түрі және ҚР МФ т. 1, 2.2.1 қосымша 1. келтірілген әдістемелер қолданылады.

Суппозиторийлердің әрқайсынан 20,0-30,0 мг-нан 4 сынама алынып, екі сынамадан заттық шынының бетіне салады, екінші заттық шынымен бетін жауып, диаметрі 2 см дақ пайда болғанша дейін тығыздап қысады.

Алынған сынамаларды көзбен қарағанда (30 см арақашықта) 4 сынамада да

көрінетін бөлшектер болмауы тиіс. Біреуінде дақ пайда болған жағдайда, тағыда 8 сынама жүргізеді және барлық сегіз сынама сынаудан оң нәтижемен өтуі керек.

рН. рН-ты ҚР МФ т. 1, 2.2.3 сәйкес сулы сығындысын потенциометриямен анықталады.

Бөлшектердің өлшемі. Суппозиторийлердің бөлшек өлшемдері микроскопия әдісімен бақыланып зерттеледі.

20 мг препарат заттық шыныға салынып, біртегіс болатындай, өлшемі 24 x 24 мм болатын шынымен жабылады.

Микроскоптың көру аймағында бөлшектердің негізгі массасы 90 мкм өлшемнен аспау қажет, өлшемі 90 мкм-ден 100 мкм-ге дейін 10 бөлшектен көп емес жіберіледі.

Орамдағы құрам массасы. Зерттеуге 5 орам жүргізілді. Әрбір тара жеке 0,01 г дәлдікпен өлшенді. Сосын тара босатылып ыстық су көмегімен жуылады, 96 % этил спиртпен шайылып, кептіріліп қайта өлшенеді. Орамдағы құрам массасы тола және бос күйінде анықталады.

Белсенді заттардың суппозиторийден босап шығу кинетикасы.
Крувчинский тең салмақты диализ әдісі бойынша

Диализге арналған аспап сыртқы шыны ыдыстан, яғни, 500 мл көлемді стаканнан және ішкі диализдік түтіктен, термометрден және пипеткадан тұрады.

Диализдік түтіктің түбі целлофанмен қаптаймыз. Бұл жерде целлофан жартылай өткізгіш мембрана қызметін атқаратын болады.

Әдістемесі: Алдын ала өлшенген 2 г жақпа суппозиторийді целлофанға біркелкі жағып диализдік түтіктің түбіне резеңкемен бекітеміз. Стаканға температурасы $32 \pm 0,5$ °C диализдік ортаны 25 мл көлемінде құяды. Диализдік түтікті 2 мм тереңдікпен диализдік ортаға батырамыз. Крувчинский аспабын температураны бірқалыпта ұстап тұру үшін термостатқа қоямыз. Дәрілік заттың диффузиясы 5-6 сағат бойы жүреді. Әр 30 мин сайын диализаттан 5 мл-ден сынама алынады, алынған сынаманың орнына 5 мл диализдік орта құылып отырады.

Диализаттағы дәрілік заттың мөлшерін анықтау барысында газды хроматография әдісін қолдағамыз.

Жұмсақ дәрілік түрлердің сапа көрсеткіштерін бағалау үшін ҚР МФ және МУ СНГ-0196 баптарын пайдалағамыз.

Дәрілік түрлерді жасау барысында фармацевтік, негіздерге әсерін, температуралық режимдерге микробқа қарсы белсенділігі және т.б. әсерлері зерттелінді.

Дайын дәрілік түрлердің сақтау мерзімін табиғи жағдайда және

«жылдамдатылған тұрақтылықты» сынау жолымен анықталды.

Статистикалық өңдеу алынған нәтижелер Стюдент критерийін пайдалана отырып, European Pharmacopoeia, The United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сай вариационды-статистикалық талдау жүргізілді. Есептеу үшін Microcal Origin и Excel бағдарламасы пайдаланылды.

3 ТҮЙМЕДАҚ ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕГІ СУППОЗИТОРИЙДІҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ СЫНАУЛАР ЖҮРГІЗУ

3.1 Түймедақ эфир майы негізіндегі суппозиторийлердің оңтайлы құрамын негіздеу және технологиясын жасау

Фитоорганикалық суппозиторийдың оңтайлы композициясын алу барысында құрамына кіретін заттардың биологиялық белсенділігі және фармацевтикалық тиімділігі зерттеліп қарастырылды.

Дәрілік түрді дайындау барысында қолданылатын негіздердің аллергиялық және тітіркендіргіш қасиеттерінің болмауына, сонымен қоса, гидрофильді немесе гидрофобты негізді пайдалануына аса маңызды назар аударылды.

Жұмыс барысында қолданылған негіздерді құрылымды-мехникалық қасиеттері мен физико-химиялық көрсеткіштеріне қосымша зерттеу жұмыстары жүргізілген. Яғни біз олардың балку температурасын, перекис және йодты санын анықтау арқылы бақыладық. Таңдалып алынған негіздер зерттеу жұмыстары барысында көрсеткен нәтижелер бойынша жақпа майларды дайындау үшін негіздер талаптарына, ҚР МФ талаптарына толығымен жауап береді.

Әсер етуші зат суппозиторийден босап шығуын, оны агарға тікелей диффузия әдісі арқылы енгізу кезінде зерттелді. Алынған гидрофобты және гидрофильді негіздер толығымен 6 сағат көлемінде зерттеліп, суппозиторий түрден дәрілік заттың босап шығуы оң нәтиже көрсеткеннен кейін зерттеу жұмысы процесінде суппозиторийлердің композициялық моделдері гидрофобты және гидрофильді негіздерде құрастырылды.

Жасалынған суппозиторий композицияларының құрамына қосымша қосылған ингредиенттерге тоқталатын болсақ. Олар: шырғанақ майы, какао майы, сары балауыз, эмульгатор Т-2, Твин-80, прополис, глицерин, желатин, тазартылған су.

Кесте -1. Түймедақ эфир майымен зерттелінген суппозиторий жазылымдары (гидрофобты және гидрофильді негіздер)

№ р/н	Ингредиенттер, г	Негіздер саны			
		1а	1б	2а	2б
1	Түймедақ эфир майы	0,25	0,25	0,25	0,25
2	Шырғанақ майы	0,07	0,07	-	-
3	Желатин	-	-	0,25	0,25
4	Глицерин	-	-	1,26	1,26
5	Тазартылған су	-	-	0,5	0,5
6	Какао майы	1,53	1,17	-	-
7	Прополис		0,5	-	-
8	Сары балауыз	0,1	0,01	-	-
9	Эмульгатор Т-2	-	-	-	0,07
10	Твин-80	-	-	0,07	
11	Бентонит	0,05	-	-	-

Келтірілген үлгілердің сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі, біртектілігі, орташа

массасы, балқу температурасы, толық деформациялану уақыты зерттелді. Нәтижесінде әрі қарай зерттеуге гидрофобты негіздегі 16 және гидрофильді негіздегі 2 б үлгілері таңдалды.

Кесте -2. Түймедақ эфир майымен зерттелінген суппозиторийлерге сапа көрсеткіштері бойынша зерттеу нәтижелері

Суппозит орий үлгілері	Сапа көрсеткіштер				
	сыртқы түрі	біртектіліг і	орта ша масса сы	балқу температу расы	толық деформация лану уақыты
1a үлгісі	Ұзына бойы кескен кезде біртекті, кейде ауа көпіршік	кедір бұдырсыз, тегіс	1,92	37±1° С	15 мин

Кесте -2. Түймедақ эфир майымен зерттелінген суппозиторийлерге сапа

көрсеткіштері бойынша зерттеу нәтижелері (жалғасы)

1б үлгісі	Ұзына бойы кескен кезде біртекті	кедір бұдырсыз, тегіс	1,91	37±1° С	6 мин
2а үлгісі	Ұзына бойы кескен кезде біртекті, кейде ауа көпіршік тері байқалд ы	кедір бұдырлы, т егіс емес	1,87	37±1° С	5 мин
2б үлгісі	Ұзына бойы кескен кезде біртекті	кедір бұдырсыз, тегіс	1,92	37±1° С	5 мин

Сапа көрсеткіштерін талдау келе, №1б және №2б суппозиторийлерін әрі қарай биофармацевтикалық талдау мен өндірістік технологиясын жүргізуге алдық.

Түймедақ эфир майының негізіндегі суппозиторий, граммен

Гидрофобты

Әсер етуші зат

Түймедақ эфир майы - 0,25 г ;

Қосымша заттар

Шырғанақ майы 0,07 г

Какао майы 1,17 (ҚР УФБ 42-1108-04)

Прополис 0,5

Сары балауыз 0,01 г (ҚР ФБ-42-1242-96)

Гидрофильді

Әсер етуші зат

Түймедақ эфир майы - 0,25 г ;

Қосымша заттар

Желатин 0,25г

Тазартылған су 0,5г

глицерин 1,26г

эмульгатор 0,07

Суппозиторий алу

Суппозиторий дайындау үшін бірінші орында, өндірістік ғимаратпен технологиялық құрал-жабдықтарға дайындық жүргізіледі.

Өндірістік ғимаратты 1% дихлор ерітіндісі немесе 0,25% кальций гипохлорит немесе құрамында 0,5% жуғыш заты бар 3% сутек асқын тотығы ерітіндісін қолдана отырып күнсайын жуу жұмысы жүргізіледі.

Ауаны заласыздандыру үшін ОБН – 150 маркалы бактерицидті сәулелендіргіш қолданылады

Технолог АХД – 2000 ерітіндісімен қолын жуу тиіс.

Суппозиторий дайындау үшін қолданылған құрал-жабдықтар, әрбір серия өнімі шығарылғаннан кейін, лигнин көмегімен тазартылып, 0,5 % жуғыш зат ерітіндісімен жуылып, ағынды сумен шайылады. Сосын тазартылған сумен және 70 % этил спиртімен сүртіледі.

Жабық құты бөлшектеу сатысына жеткізіледі.

Қолданылатын шикізат, және орамдау қағазы өндірістің қоймасынан алынады.

Суппозиторий технологияның жалпы ережелері бойынша дайындалды.

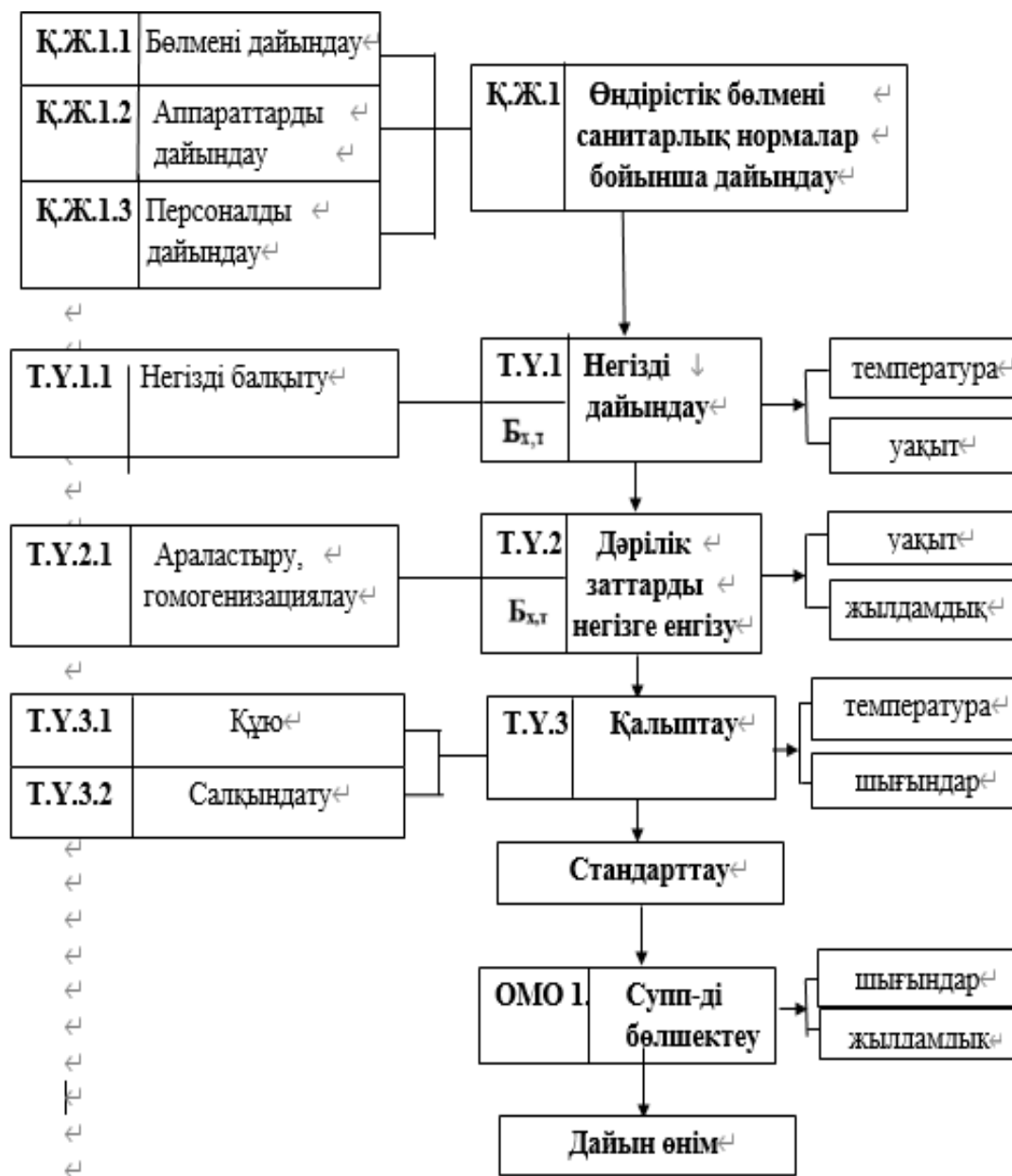
Суппозиторийді алу технологиялық үрдісі бастапқы заттарды дайындау, негізді дайындау, негізге эмульгатор қосу, суппозиторий негізіне дәрілік затты енгізу, қалыптау, стандарттау, біріншілік орауышқа орамдап және маркирлеу операцияларынан тұрады.

Түймедақ эфир майы негізіндегі суппозиторийді алудың технологиялық сызбасы (сызба №1) келтірілген.

Сызбада көрсетілгендей, көмекші жұмыстан (КЖ) , стандарттау

процессінен және үш технологиялық үрдістен (ТҮ), орамдау, маркирлеу және дайын өнімді алу (ОМО) сатыларынан тұрады.

Сызба-1. Суппозиторийдің зауыттық жағдайдағы өндірістік технологиялық сызбасы



№1 сызбада берілген , технологииялық сызбалардың сатыларына тоқталып кетсек:

КЖ 1 сатысы. Өндірістік бөлмені санитарлық нормалар бойынша дайындау.

Жұмыс орнын СанПин №232 приказаына сәйкес санитарлық нормаларды ұстана отырып дайындау.

Қолданылатын құрал жабдықтарды 3% сутегі тотығының ерітіндісімен жууып дезинфекциялайды. Жабдықтардың жарадылық мерзімдері тексеріледі.

Күнделікті түрде өндірістік орындарында ылғалды жинау әдісі орындалады. Кемінде аптасына 1 рет 0,5% жуу құралы қосылған сутегі асқын тотығының 3% ерітіндісіне суланған шүберекпен барлық панельдер, қабырғалар, есіктер, терезелер, желдеткіш ауа шығарғыштар сүртіліп отырылады. Ал еденді залалсыздандыру үшін хлорамин Б ерітіндісі қолданылады.

ҚЖ 2 сатысы. Ингредиенттерді дайындау.

Қолданылатын ингредиенттерді яғни какао майын, прополис, шырғанақ майы, сары балауызды берілген масса арнай таразыда өлшеп және эфир майын біздің жағдайда түймедақ эфир майын керек мөлшерде алып дайындап қою.

Қолданылатын қалыптаушы формаларды таңдалынған негізге байланысты ерітінділермен сүрту. Гидрофобты негіздегі суппозиторийлердің қаңылтырын глицериннің спирттік ерітіндісімен, ал гидрофильді негіздегі суппозиторийлердің қарылтарын күн бағыс майымен сүртіп, тоңазытқышқа салып қою.

ТҮ 1 сатысы. Негізді дайындау.

Термо-төзімді шыны ыдысқа сары балауыздың керек мөлшерін салып, су моншасына 80-85⁰С шамасында зат толық ерітіледі. Бөлме температурасына дейін суытып келесі ингредиент прополисті қосып, толық ерігенде жағдай да суытып какао майын қосамыз. Какао майын 30-35⁰С температурасынан асырмай балқытамыз.

Массанын суығанын күтіп, шырғанақ майын және түймедақ эфир майын қосамыз. Масса толық біртекті болғанша араластырылады және тексеріледі.

ТҮ 2 сатысы. Дәрілік заттады негізге енгізу.

Дайын болған негізгіміз суытылған соң түймедақ эфир майын бөлшектеп қосамыз. Диспегерленіп, біртектілігі тексеріледі.

Стандарттау

Дайын массада сапасын бақылау мақсатында сынама келесі көрсеткіштерді анықтау үшін алынады: өзі екендігі, рН, біртектілік, әсер етуші затты сандық анықтау әдістеріне.

ТҮ 3 сатысы. Қалыптау.

Глицериннің спирттік ерітіндісімен және вазелин майымен сүртілген қалыптаушы формаларды тоңазытқыштан алып, дайын сұйық массаны құып қайтан тоңазытқышқа 15 мин салынады.

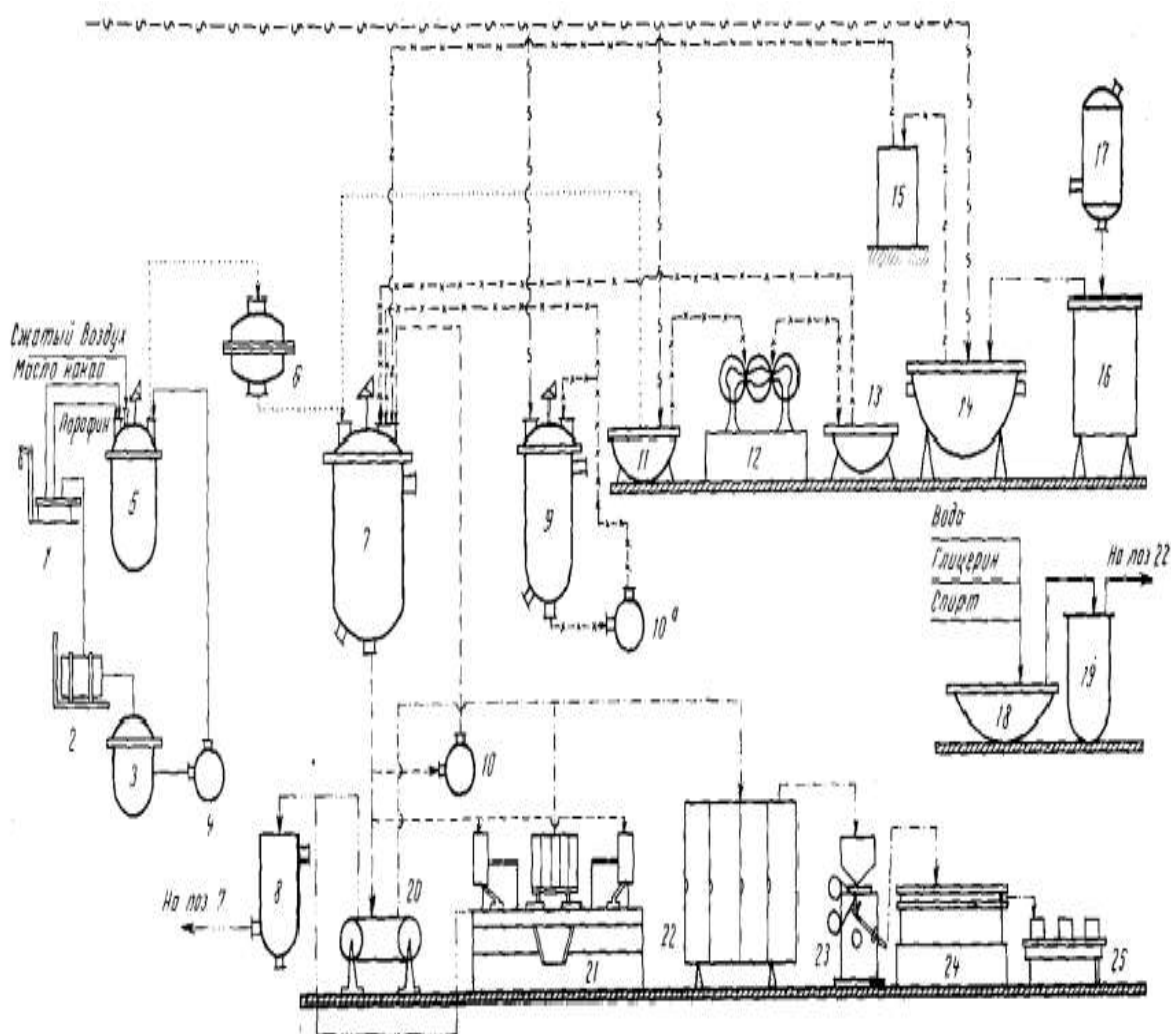
ОМО 1 сатысы. Бөлшектеу және орамдау.

Алынған дәрілік түр оң нәтиже көрсеткен жағдайда арнайы пергамент қағазға орап, арнайы қорапшаға салынады.

Біріншілік орамға этикетка және бақылау этикеткасы жабыстырылады.

Түймедақ эфир майы негізіндегі суппозиторийлердің аппаратуралық
сызбасы :

Сызба 2. Суппозиторий өндірісінің аппаратуралық сызбасы



№1 сызбаға тоқталып кетсек, алдымен таразыда (1) какао майы, прополис, сары балауыз, шырғанақ майы өлшенеді. Сары балауызды болаттан жасалған реакторға салып, бу көмегімен балқытады (3). Екінші кезекте, прополисті қатты қыздыру арқылы ертіп, утылған массаға какао майын қосамыз, осы жерде ескере кететін жағдай егер какао майын 70° С-тан жоғры градуста

балқытса ол модификацияға ұшырайды және балқу температурасы 2 - 3°C-қа көтеріледі. Негіз толығымен еріген жағдайда оны 40 мин аралығында араластырамыз.

Друг-сүзгісінің (6) көмегімен майлы негізді сүзіп аламыз, ал сүзгі материалдары ретінде бельтинг мата немесе жез тор қолданылады. Содан кейін дәрілік заттар реакторға (7) енгізіледі.

Таңдалынған эфир майын және шырғанақ майын реакторға салып, 15 мин араластырылады, талдауға тапсырылғаннан кейін қалыптау процессіне көшеміз.

"Франко-Креспи" атты аппаратында құю процессі жүзеге асырылады (4). Реакторға салынған 48-50°C көлеміндегі масса автоматты түрде бакторға түседі. Жоғарғы жағында орналасқан сорғылар белгілі бір көлемдегі массасы қабылдағыш-дозаторлар арқылы өзіне тартып алып, төменгі жағында орналасқан ұяшықтарға итереді. Бір ұяшық толғаннан кейін дискі көмегімен ұяшықтар орнынан қозғалып жалғасады. Қалыптағы массалар қатуы үшін, айналмалы дискті салқындатамыз. Егер артық масса болған жағдайда оны реакторда қыздырылған пышақ арқылы алынып тасталынады. Айналмалы диск 6 рет айналым жасағаннан кейін, шеткі дисктер көмегімен қалыптар ортаңғы дискке ауыстырылады.

Ортаңғы дискте қалыптары ашылып, ішінде дайын формадағы суппозиторийлар науаға түседі. 10-15°C аралығында 2 сағатқа кептіру шкафтарына (21) салынады. Босаған қалыптар қайтадан глицериннің спирттік ерітіндісімен сүртіліп, қалған массаларды қалыптайды.

Науаға түскен суппозиторийлер целлофанға оралынып, айналмалы дискілердің ұяшықтарына толтырылады. Кесу құрылғысының көмегімен оларды 5 дана кесу құрылғыларымен бөлу жүзеге асырылады. Орау қағаз қораптарына 50 данадан оралатын картон қораптарға 10 данадан жүргізіледі. 5-8 бумадан тұратын партияны фанер жәшіктеріне салып, таңбалайды. Целлюлофан шырақтары жарамсыз болғаннан кейін төсеу автоматтарына түседі.

Автомат шамдарды 10 данадан түрлі-түсті бояумен белгіленген үлгідегі заттаңба салынған картон қораптарға салады.

Демек, түймедақ негізінде жасалған фитосуппозиторийлерді жасау технологиясы өндірістік жағдайда жасалынды.

3.2Түймедақ эфир майынегізінде суппозиторийлерге фармако-технологиялық сынаулар

3.2.1 Біркелкілігі(ҚР МФ, I т. 2.9.6)

Дозаланған дәрілік заттың бірлігіндегі әсер етуші зат көлемінің біркелкілігіне сынау дәрілік заттың жеке бір дозалық бірлігінің мөлшерін сандық анықтауға негізделген.

Басты мақсатымыз - бұл мөлшердің сыналатын үлгідегі мөлшерінің бекітілген орташа мәндері шектерінде екенін дәлелдеу.

ӘЕЗМБ талаптарындағыдай тікелей анықтау әдісі бойынша анықталған 10 бірліктердің әрқайсысындағы әсер етуші зат мөлшері «Құрам» бөліміндегі көрсетілгеннің 85.0 – 115.0 % аралығында болса, ал салыстырмалы стандарттық ауытқу 6.0% - дан артық болмаған жағдайда, орындалды деп есептеледі.

В тестісі. Егер бірден артық емес бірліктегі мөлшері 85-115% шегінен шықса және бірде бір бірлігінде дәрі-дәрмектің орташа мөлшерінің 75-115 % шегінен аспаса, онда дәрі-дәрмек сынаудан өтеді.

Әдіс. Лайықты талдау әдістемесі бойынша, алынған дәрі –дәрмектің 10 дозаланған бірлігінің әрқайсысындағы әсер етуші зат мөлшерін анықталынды.

Нәтиже. Дозаланған гидрофильді және гидрофобты негіздерінен жасалынған суппозиторийлердің бірлігіндегі әсер етуші зат мөлшерінің біркелкілігі тікелей анықтау әдісі бойынша, В тестісі бойынша суппозиторийлердің 20 дозаланған бірлігінің (10 гидрофобты, 10 гидрофильді) әрқайсысындағы әсер етуші зат мөлшері анықталды.

Суппозиторийлердің біркелкілігін анықтау үшін, бойлық кесінді кесіп , көзбен көру арқылы анықталды. Кесіндіде дақтар және механикалық қоспалар болған жоқ. Әрбір бір дозалық бірліктегі мөлшері орташа мөлшердің 90% құрап, жалпы сынаудан оң нәтиже көрсете отырып өтті. Суппозиторийлер біркелкі.

3.2.2 Орташа масса(ҚР МФ, І т. 2.9.7)

Дәрілік заттың орташа массасы «Құрам» бөлімінде көрсетілген орташа масадан ауытқу $\pm 5\%$ -дан артық болмауы тиіс.

Дозаланған дәрі-дәрмектің 20 бірлігін немесе жеке контейнерлерде бір дозалық дәрі-дәрмектер болған жағдайда 20 контейнердің әрқайсысының ішіндегісін статистикалық негіздегі схема бойынша таңдалып алынды, әрқайсысын жеке-жеке өлшеп және орта массасы есептелінді.

Гидрофобты және гидрофильді негіздерінде жасалынған әрбір суппозиторийлердің орташа массасы $2,0 \pm 4,8\%$ ауытқуын көрсетті.

Жасалынған суппозиторийлер $\pm 4,8\%$ массалық ауытқу дәрежесін көрсетілгендіктен, нәтижеге сүйене отырып суппозиторийлеп массалық ауытқусыз деп дәлелденді.

3.2.3 Ыдырағыштығы(ҚР МФ, І т. 2.9.2)

Суппозиторийлердің ыдырағыштығын анықтау үшін, тік ішек немесе қынаптық суппозиторийлерді тәжірибелік жағдайларға сай сұйық ортаға салғанда, стандартқа сай уақыт аралығында олар жұмсарып еруі қажет.

Дәрілік зат ыдырады деп есептеу үшін олар:

- толық еруі қажет;
- құрамындағы компоненттер бөлінген жағдайда: яғни еріген майлы заттар сұйықтықтың бетіне шықса, ерімейтін ұнтақтар ыдыстың түбінде шөгілсе, немесе еритін заттар толығымен еріп көрінбегенше;
- дәрілік заттың жұмсаруы оның пішінінің кішкене өзгеруімен және құрамындағы компоненттердің толығымен бөлінбеуінен байқалады.

Құрал-жабдық.

- Үш ұстағыш арқылы бекітілген металл құрылғысы бар, мөлдір шыны немесе қабырғасы қалың пластмассада жасалған целиндр;
- Құрылғы тат баспайтын металдан жасалуы тиіс. Бір-бірінен 30 мм арақашықтықта орналасқан екі перфорацияланған дискіден тұрады. Дискілермен целиндірінің диаметрі тең болуы керек және әр дискіде көлемі 4 мм болатын 39 тесік болады.

Сынау осы құрылғылар арқылы жүргізіледі. Әрбір құралды термостатталған құрылғысы бар, сыйымдылығы 4л-ден кем емес, температурасы 36⁰С –ден 38⁰С-ге дейін су толтырылған стаканға салады. Стакан баяу қозғалатын араластырғыш және құралды вертикаль күйде, су бетінен 90 мм-ден кем емес төмен ұстап тұратын және оны судан шығармай-ақ 180⁰С –қа бұруға мүмкіндік беретін, құрылғымен жабдықталған.

Әдістеме.

Үш суппозиторий таңдалынып оларды құрылғының төменгі жағына орналастырамыз. Ол құрылғыға алып целиндірге бекітіп суға саламыз.

Нәтиже. Charles Ischi AG фирмасының DISI-M аппараты бойынша гидрофобты негізінен жасалған суппозиторийлер 10 мин ереді, ал гидрофильді негізінен жасалған суппозиторийлер 8 мин ереді. МФ-да берілген нұсқау бойынша суппозиторийлер сынаудан өтті.

3.2.4 Толық деформациялану уақыты (ҚР МФ, 1 т., 520 б.)

Толық деформациялану уақытын анықтау үшін екі жағында капиллярлық өткелі бар шыны түтіктен, шыны тетіктен және массасы 7,5 г және диаметрі 2 мм металдық өзектен тұратын шыны құралдары қолданылады. Түтікті қысқа шетінен тығынмен жабады және температурасы (37±1) °С сумен толтырады.

Анықтау алдында құралды температурасы (37±1) °С суы айналып тұрған ыдысқа салынды. Алдын ала тоңазытқышта 15 мин бойы ұсталған суппозиторийді түтікке енгізіліп, тетік арқылы бекітіледі, содан соң суппозиторийге металдық өзекті қондырылып, секундомер қосылды.

Суппозиторийді түтікке енгізгеннен түтікшенің таралуынан төменгі жағынан өзектің пайда болуына дейінгі уақыт өлшенілді. Осы уақыт суппозиторийдің толық деформациялану уақыты ретінде қабылданды.

Толық деформациялану 15 минуттан артық болмады.

Нәтиже. Кручинский әдісі бойынша жүргізілген сынауда : гидрофобты

суппозиторий – 6 мин еріді, ал гидрофильді суппозиторийлер суда еритіндіктен - 5 мин та еріді. МФ -да берілген нұсқау (толық еру уақыты 5-15 мин) бойынша суппозиторийлер сынаудан оң нәтиже көрсете отырып өтті.

3.2.5 «Агарға тікелей диффузия» босап шығу жылдамдығын анықтау

2 % агар ерітіндісін дайындау

Алдын ала өлшенген (2,00 г)мөлшерде бактериялық агарды, көлемі 250 мл термотұрақты колбаға салып, 100 мл тазартылған сумен араластырмыз, 10-15 минут бойы су моншасында толық ерігенше қыздырамыз. Ыстық ерітіндіге 10 мл бромтимол көгін қоса отырып араластырамыз.

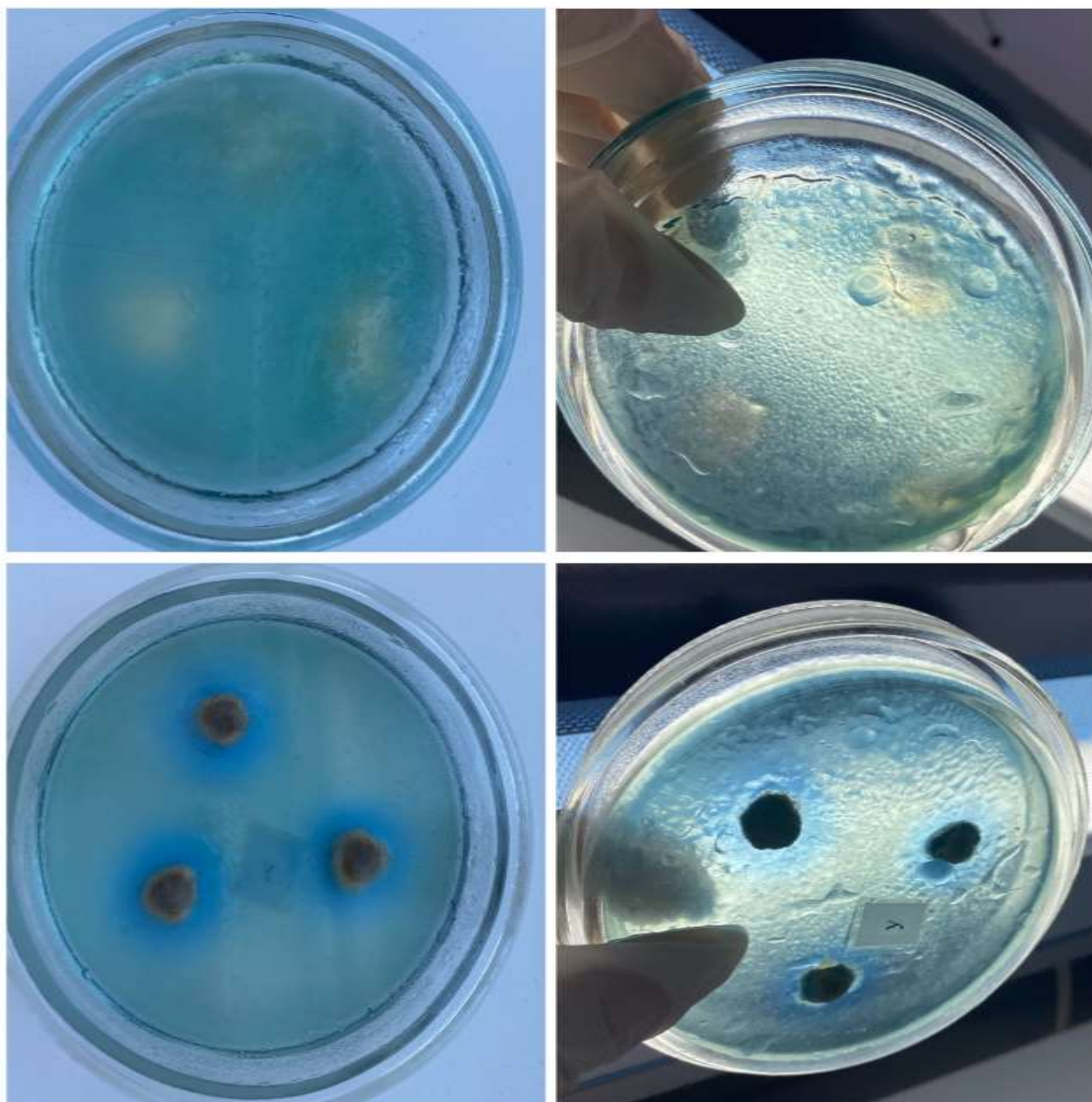
Петри табақшаларына теңдей етіп бөліп құямыз. Петри табақшаларын тоңазытқышқа салып қабат түзілгенге дейін суытуға қалдырады.

Суппозиториден эфир майының «агарға тікелей диффузия» әдісімен босап шығуын зерттеу

Суппозиторийден әсер етуші заттың «агарға тікелей диффузия» әдісімен босап шығуын зерттеу жұмысы термостатта 6 сағат бойы орындалады.

Суппозиторийдің түсы агар сұйықтығына ұқсас болғандықтан, бояғыш реагент ретінде бромтимол көгі қолданылды. 2% агар ерітіндісі дайындалып, Петри табақшаларына құйылды. Сосын агар ерітіндісінде диаметрі 7,0 мм болатындай шұңқырлар жасалып, оған әртүрлі негіздерде дайындалған 0,25 г – нан фитосуппозиторийлер салынды. Зерттеу $36,6 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ температурада жүргізілді. №5 суретте көрсетілген нәтижелер бойынша агарға диффузиялану дәрежесі визуальды түрде анықталады.

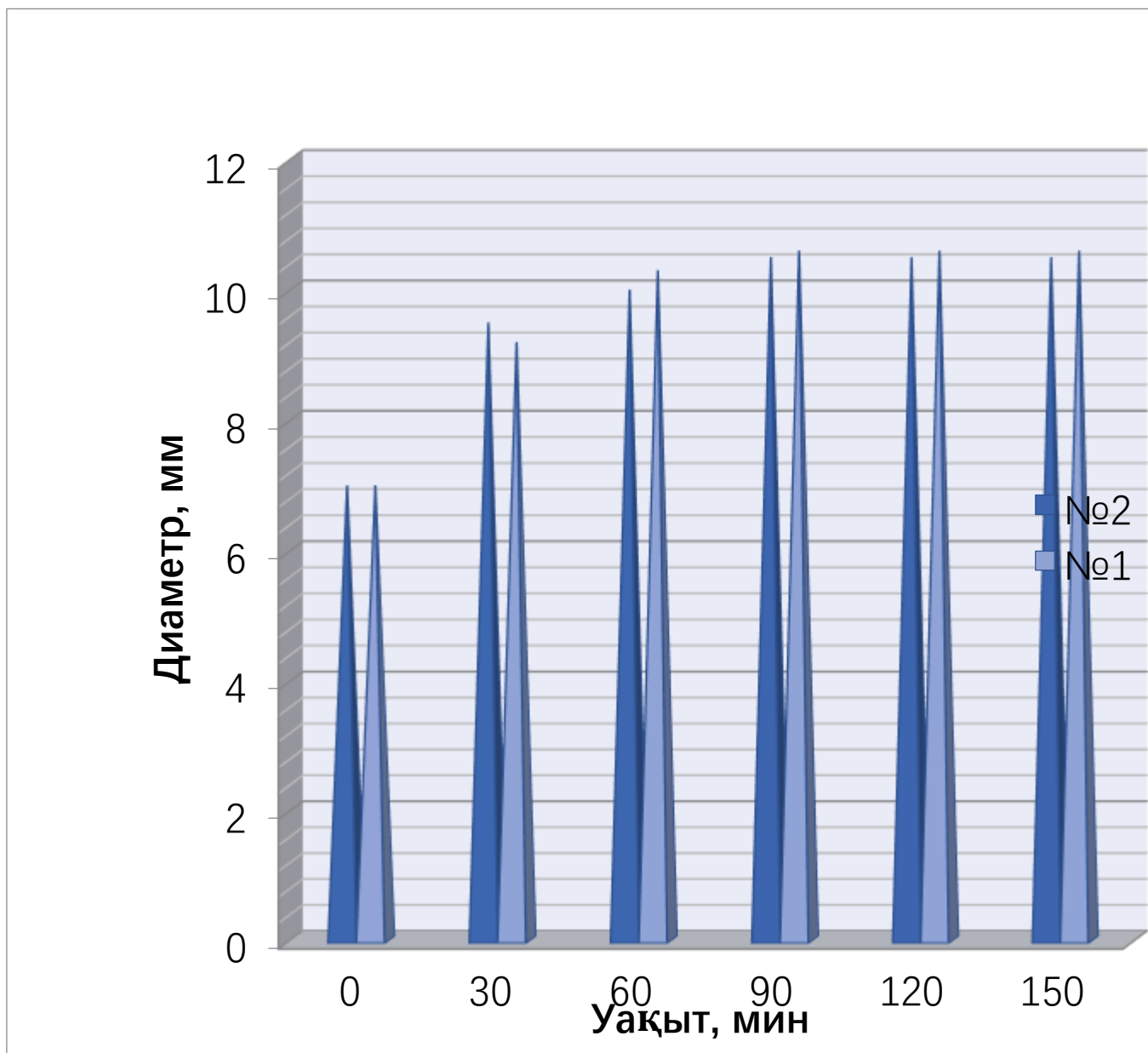
Сурет 6. «Агарға тікелей диффузия» әдісі арқылы гидрофильді және гидрофобты негіздерді енгізу



Тәжірибеде суппозиторийден әсер етуші заттың босап шығу кинетикасы бойынша, липофильді негіздегі №16 композициясы ең жақсы биофармацевтикалық көрсеткіштерді көрсетеді, эфир майлардың суппозиторийден босап шығу жылдамдығы мен кинетикасы суреттерде келтірілген.

Тәжірибе басталғаннан екі сағат ішінде сәйкесінше кинетикалық қисықтары сызықты түрде өзгеріп №6 және №7 суретте көрсетілгендей бірінші максимумға жеткен №16 (негіздер: какао майы, бентонит, сары балауыз). №26 негіз (желатин- глицеринді) қанығу иығына жетіп, сосын бірқалыпты теңселіп өсті.

Сурет 7. «Ағарға тікелей диффузия» әдісімен суппозиторийлерден эфир майының гидрофобты (№1) және гидрофильді (№2) негізден босап шығу кинетикасы



Осыдан нәтижелерге қарай отырып, босап шығу жылдамдығына дәрілік түрдің дайындалу әдісі мен негіз табиғатының белгілі бір фактор ретінде әсер ететіндігін көре аламыз.

Экспериментальды зерттеу нәтижесі, №1 және №2 модель «ағарға тікелей диффузия» әдісімен әсер етуші заттар суппозиторийден босап шығу кинетикасы ең жақсы көрсеткіштерге ие болғандығын көрсетеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Жүргізілген жұмыс нәтижесінде құрамында түймедақ эфир майы негізінде гидрофобты және гидрофильді әртүрлі негіздермен суппозиторийлік дәрілік түрлер жасалып, оңтайлы құрамы: түймедақ эфир майы 0,25г, шырғанақ майы 0,07г, какао майы 1,67г, прополис 0,5г, сары балауыз 0,07г және гидрофильді негізде Түймедақ эфир майы 0,25 г, желатин 0,25г, глицерин 1,26, тазартылған су 0,5г, эмульгатор Т-2 0,07г таңдалды. Тағдалған суппозиторийлік дәрілік түрдің технологиясы жасалынды.

2. Алынған суппозиторийлерге ҚР МФ талаптарына сәйкес фармако-технологиялық көрсеткіштері анықталды және *in vitro* әдісін қолдана отырып дәрілік түрден босап шығуы агарға тікелей диффузия әдісі бойынша зерттелінді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Зеликсон Ю.И. История технологии суппозиториев до второй половины XX века // Ю.И. Зеликсон, Т.С. Кондратьева// Фармация. – 1999. - № 3. – С. 42.
2. А.Т. Медешова , И. В. Лосева , С.Б . Ахметова , Х. И. Итжанова Бұташық тау жусан субстанция негізіндегі суппозиториялардың микробқа қарсы белсенділіктерін зерттеу. // Медицина және экология. – 2010. - № 4. – С. 171.
3. Тулегенова А.У., Пучкина Л.Н., Жусупова Г.Е. Суппозитории: общая характеристика, оценка качества и перспективность// Фармация Казахстана.- 2007.- № 2. – С. 14-17.
4. Бакуридзе, А.Д. Иммуномодуляторы растительного происхождения (обзор) / А.Д. Бакуридзе, М.Ш. Курцикидзе, В.М. Писарев // Хим.-фарм. журн. – 1993. – Т. 27, № 8. – С. 43-47.
5. Волгина, Г.В. Урогенитальная хламидийная инфекция: клиническое значение и оптимальная терапия / Г.В. Волгина // Фарматека. – 2007. - № 12. – С. 86-91.
6. Андреева, И.В. Использование препаратов эхинацеи для лечения и профилактики инфекций дыхательных путей / И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Фарматека. – 2008. - № 4. – С. 40-45.
7. Воронова, О.А. Научные подходы к изучению качества жизни больных урогенитальными инфекциями / О.А. Воронова, Н.М. Герасимова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009. - № 2. – С. 20-24.
8. Буданов, П.В. Современное обоснование выбора метода лечения урогенитального хламидиоза у женщин / П.В. Буданов // Эффективная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии. – 2007. - № 3. – С. 6-10.
9. Разработка состава, технологии и изучение вагинальных суппозиториев для лечения неспецифических кольпитов / М.А.
10. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы, 2011. – Б. 196
11. Сағындықова Б.А, Р.М. Анарбаева Дәрілік түрлердің тәжірибелік технологиясы. –Алматы,2018. –Б. 294
12. Сағындықова Б.А, Р.М. Анарбаева Дәрілік түрлердің тәжірибелік технологиясы. –Алматы,2015. –Б. 295
13. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы, 2011. – Б. 197
14. Сағындықова Б.А, Р.М. Анарбаева Дәрілердің дәріханалық технологиясы. 2015. –Б. 296
15. Орлова, Т.В. Выбор суппозиторных основ в технологии суппозиториев / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева // Фармация. – 2014. - № 1. – С. 34-38.
- 16.М.А. Захарова, Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, О.Д. Печенин, В.А. Михайлюкова, И.В. Ферапонтова, Н.А. Зимина. Разработка состава, технологии и изучение вагинальных суппозиториев для лечения неспецифических кольпитов // Курский научно практический вестник «Человек и его здоровье».

2009. № 2. С.134–142.

17. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова, Н.Д. Огнещикова. Биофармацевтическое исследование суппозиторий нестероидных противовоспалительных средств // Хим.-фармацевт. журн. 2010. Т. 44. № 5. С. 33–35

18. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Вспомогательные вещества в технологии суппозиторий и научно-методические подходы к их выбору. – Курск: КГМУ, 2013. 160 с

19. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Выбор суппозиторной основы в технологии суппозиторий // Фармация. 2014. № 1. С. 34–38

20. Астраханова, М.М. Суппозитории как лекарственная форма высокой биологической доступности / М.М. Астраханов, В.Ф. Охотникова // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. – 2010. - № 6. – С. 9-12.

21. Schilcher H. // Planta med. 1973. V. 23. P. 132–144

22. Куль И.Я., Саенко А.Ю., Попова Е.А. *МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ* // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5.;

23. 52. Ammon, H. P. T. Kamille: Mechanismus der antiphlogistischen Wirkung von Kamillenextrakten und Inhaltsstoffen / H. P. T. Ammon, J. Sabieraj // Deutsche ApothekerZeitung- 2006. -Vol. 136.-N. 22.-P. 17-26.

24. Киселева, Е.Я. Измерение содержания эфирного масла и хамазулена в ромашке аптечной *Matricaria chamomilla* L. В течение вегетационного периода / Е.Я. Киселева, К.С. Рыбалко, П.М. Лошкарев, М.В. Глазова // Фармация. 2008. №4. - С. 34 - 39

25. Эфирное масло ромашки: применение, свойства, польза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http:// www.cosmetic-oil.com/масло-ромашки-свойства-и-применение](http://www.cosmetic-oil.com/масло-ромашки-свойства-и-применение). – Дата доступа: 20.03.2018.

26. Количественный анализ компонентов эфирных масел азуленсодержащих растений / А. Е. Пахомова [и др.] // Медицинские науки. – 2015. – № 2.

27. Уанкпо, С. Б. Б. Современные подходы к оценке качества лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла и терпеноиды эфирных масел, на примере ромашки аптечной цветков : автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / С. Б. Б. Уанкпо. – Санкт-Петербург, 2008.

28. Жураева, А. А. Место фитопрепаратов в ассортименте лекарственных средств, применяемых в стоматологии Республики Узбекистан /А. А. Жураева, Д. Т. Саипова, В. Н. Абдуллабекова // Вестник фармации. – 2012. – №4 (58). – С. 14–19

29. Все о лекарственных растениях. – СПб: ООО «СЗКЭО», 2016. – 192 с.

30. Гончарова Т. А. Энциклопедия лекарственных растений / Т. А. Гончарова. - М.: изд-во Дом МСП, 2001. - Т.1 - 560 с; Т.2 - 528 с.

31. Горчаковский П. Л. Основы охраны и экологического мониторинга луговой

- растительности/ П. Л. Горчаковский и др.// В сб.: Продуктивность сенокосов и пастбищ. Новосибирск, 2001. С. 25-29.
32. Ильина Т. А. Лекарственные растения: Большая иллюстрированная энциклопедия /Т. А. Ильина. – М.: Изд-во «Э», 2017. – 304с.
33. Ильина Т. А. Лечебные растения: иллюстрированный справочник-определитель/ Т. А. Ильина. – М.: Изд-во Эксмо, 2017. – 352с
34. Абрамчук А.В. Культивируемые лекарственные растения. Ассортимент, свойства, технология возделывания / А.В. Абрамчук, С. К. Мингалев. - Екатеринбург, 2004. – 292 с. (Гриф УМО вузов РФ).
35. Lipp, M. Review of cocoa butter and alternative fats for use in chocolate / M. Lipp, E. Adam // Food Chemistry. - 1998. - Vol. 62, № 1. - P. 73-97.
36. Орлова, Т.В. Особенности состава и перспективы использования жировых суппозиторных основ в фармацевтической практике / Т.В. Орлова // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2013. - № 3. – С. 244-248.

