***Дәрілік түрлерді өндіру технологиясы***

**Қысқаша лекциялық курсы**

1

**2024**

**КІРІСПЕ**

Фармацевтикалық препараттар - бұл өндірістің нақты өнімі, оның сапасын тұтынушы өз бетінше бағалай алмайды, сондықтан препараттардың сапасына, тиімділігіне және қауіпсіздігіне кепілдік мемлекеттің халықтың денсаулығын қорғаудағы негізгі міндеттерінің бірі болып табылады.

Әлемдік тәжірибеде GMP тұжырымдамасының дамуы нәтижесінде тезис қалыптасты: сапаны фармацевтикалық препаратқа сынақтар арқылы қосу мүмкін емес, оны өндіріс үрдісіне енгізу керек.

GMP стандарттары фармацевтикалық препараттардың сапасын қамтамасыз ету бойынша барлық жұмыстарды жүйелейді, бұл ретте шикізат сапасынан бастап дайын өнімге дейінгі барлық үрдістерді бақылауды құжаттамалық ресімдеуге тиісті көңіл бөлінеді.

"Дәрілік заттардың технологиясы" курсының мақсаты студенттердің білімі мен практикалық дағдыларын қалыптастыру, өңдеу, бастапқы материалдарды, жартылай өнімдерді, дайын өнімдерді алу және олардың сапасын бақылау болып табылады.

Сондықтан, осы оқу құралында авторлар фармацевтикалық препараттарды өндіру саласындағы кейбір негіздерге, ұғымдарға және негізгі терминологияға арнаған.

Экстракция негіздері, экстракция үрдісін күшейту. Экстракция кезеңдері және олардың сипаттамалары. Экстракцияның толықтығы мен жылдамдығына әсер ететін факторлар. Еріткіштерге қойылатын талаптар. Экстракт алудағы қажетті параметрлер және оларды қалай қарастыру керек. Жіктеу және сапаны бақылау. Сұйық сығындылар өндірісі. Өсімдік шикізатынан сығындыларды алуды күшейту әдістері. Қою және құрғақ сығындылар өндірісі. Булану және кептіру үрдісінің негіздері, жабдықтар және оның жұмыс принципі Жұмсақ дәрілік формаларды, шырындарды өндіру, оларға қосылатын қосымшалар. МФ сәйкес сапаны бақылау.

Суппозиторийлер, жіктеу және оларға қойылатын талаптар. Негіздер мен қосалқы заттардың сипаттамасы. Өндіріс әдістері. МФ сәйкес сапаны бақылау. Фармацевтикалық препараттар өндірісі.

Дәрілік түрі ретінде жақпа. Жақпаға қойылатын талаптар, жақпа негіздерінің жіктелуі және оларға қойылатын жалпы талаптар. Таблетка өндірісіндегі көмекші заттар.

Капсула түрлері және олардың мақсаты. Капсула өндірісіндегі көмекші заттар. Жұмсақ және қатты желатинді капсулаларды өндіру әдістері, оларды дәрілік заттармен толтыру.

Валидация жайлы жалпы түсінік. Материалдық балансты сәтті игеру үшін есептер мен шешімдері берілген, олар студенттердің алған ақпараттарына және бағдарлау қабілетін дамытуға ықпал етеді.

*ДӘРІЛІК ЗАТТАР ТЕХНОЛОГИЯСЫ, ОНЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ*

Қазіргі уақытта қоғам өмірін дәрі - дәрмексіз елестету мүмкін емес. Академик И. П. Павлов дәрі-дәрмектің дәрігердің әмбебап қаруы екенін және хирургиялық, акушерлік немесе басқа да медицинадағы араласулар дәрі-дәрмектерді қолданбай жасалмайтынын атап өтті. Көне заманда науқасты емдеу халық медицинасына сүйенген.100 жылдан астам уақыт бұрын Н.И. Пирогов: «Болашақ, медициналық дәрі-дәрмектерге жататынын» атап өтті. Шынында да, қазіргі уақытта дәрігердің барлық тағайындауларының 90% - ы дәрі-дәрмектерді қолдануға әкеледі. Дәрі-дәрмектер операциядан кейінгі асқынуларды емдеу үшін, ағзалар мен тіндерді трансплантациялау, жүрек-тамыр, онкологиялық, эндокриндік, вирустық ауруларды, сондай-ақ жүйке жүйесінің ауруларын емдеу үшін кеңінен қолданылады. Осылайша, дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету қазіргі қоғамның тіршілік әрекетінің негізі болып табылады. Адамның ыңғайлы және ұзақ өмір сүруіне мүмкіндік беретін дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етуді ұйымдастыру ***өзекті*** мәселе.

*Дәрілік түрлерге қойылатын талаптар.* Тиімді дәрілік препаратты алу мақсатында бірде-бір дәрілік затты (фармацевтикалық субстанцияны) қайта өңдеусіз пайдалануға болмайды. Шынында да, науқасқа 0,0005 г нитроглицеринді қалай қолдануға болады? Ол үшін қолдануға ыңғайлы дәрілік түр дайындалуы тиіс немесе құрамында 1 қабылдауға арналған дәрілік заттың осы дозасы бар қатты (таблетка) немесе сұйық (ерітінді) болады. Бұл ретте дәрілік нысан дәрілік препараттың барынша ықтимал тиімділігін, сақтау кезіндегі оның тұрақтылығын қамтамасыз ету тұрғысынан ұтымды болуға тиіс. Сонымен, нитроглицерин асқазан қышқылында ыдырайды, бірақ ауыз қуысының шырышты қабығымен жақсы сіңеді. Сондықтан сублингвальды сіңіруге арналған таблетка немесе спрей түріндегі дәрілік форма оңтайлы болып табылады.

Нитроглицерин - ұшпа сұйықтық, сондықтан нитроглицериннің таблеткадан аз булануын қамтамасыз ету керек, яғни, таблетканың кеуектілігін төмендететін қосымша заттарды енгізу керек (біздің жағдайда бұл полиэтиленгликоль және поливинилпирролидон полимерлері), ал олардың мөлшері нитроглицериннің таблеткадан шығарылу жылдамдығын және шырышты қабық арқылы сіңуін нашарлатпауы керек. Препарат сақталу кезінде тұрақты болуы тиіс, яғни жарамдылық мерзімі ішінде қаптамада көрсетілген дәрілік заттың дозасы болуы тиіс.

Жоғарыда айтылғандар мынаны көрсетеді: тиімді және қауіпсіз дәрілік затты (препаратты) жасау үшін ғылым мен технологияның барлық соңғы жетістіктерін пайдалану қажет. Дәрілік заттардың айналысы туралы заңда "дәрілік зат" терминінің кеңейтілген түсіндірмесі белгіленген.

Бұл фармацевтикалық заттар (тікелей байланысқа түсетін және адам ағзасының мүшелері мен тіндеріне енетін заттар) және дәрі-дәрмектер. Сондықтан дәрілік нысандар технологиясының мақсаты: тиімді және қауіпсіз дәрілік препараттарды жасау болып табылатын ғылым мен техника жетістіктеріне негізделген ғылыми білімнің жеке саласы.

**1-тарау. ДӘРІЛІК ЗАТТАР ТЕХНОЛОГИЯСЫНДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН НЕГІЗГІ ТЕРМИНДЕР**

Фармацевтикалық ғылым (фармация) - дәрілік заттар мен препараттарды іздестіру, қасиеттері, жасау, өндіру, талдау туралы, сондай-ақ фармацевтикалық қызмет пен маркетингті ұйымдастыру туралы ғылыми білім жүйесі. Дәрілік заттардың алуан түрінің технологиясы фармацевтика ғылымының құрамдас бөлігі болып табылады.

Дәрілік заттар технологиясы - белгілі бір дәрілік форманы беру арқылы дәрілік заттар мен қосымша заттарды дәрілік препараттарға өңдеудің теориялық негіздері мен өндірістік үрдістері туралы ғылым.

Дәрілік заттар технологиясының міндеті - дәрілік нысандарды дайындаудың теориялық және технологиялық үрдістерін зерттеу және белгіленген физикалық, химиялық, механикалық және басқа заңдылықтар негізінде ең тиімді және үнемді өндірістік үрдістерді практикаға енгізу.

*Дәрілік заттар технологиясының негізгі бағыттары.*

- дәрілік нысандарды дайындаудың қолданыстағы әдістерінің теориялық негіздемелерін әзірлеу;

- жаңа дәрілік заттарды - формаларды жасау, онда емдік әсері, ең аз жанама әсері барынша аз және науқастар пайдаланған кезде ыңғайлы болуы керек;

- дәрілік заттарды - формаларды дайындаудың белгілі тәсілдерін жетілдіру және сабақтас ғылымдардың қазіргі заманғы жетістіктерін пайдалану негізінде жаңаларын жасау.

- тиімді және қауіпсіз дәрілік препараттарды дайындау үшін медицина, химия және биохимия білімін қолдану қажет;

- дәрілік түрлерді дайындау үшін заманауи жабдықтарды пайдалану керек;

- дәріханалар жағдайында дәрілік түрлерді дайындауға арналған қосымша заттардың, концентраттар мен жартылай фабрикаттардың ассортиментін кеңейту қажет;

- дәрілік нысандардың сапасын бағалаудың физика - химиялық әдістерін қолдану керек;

- заманауи қаптама материалдарын пайдалану керек.

*Кейбір терминологиялар және талаптар*

* ***Аборальды*** *–* ауыз қусына қарама қайшылық. Дәріні енгізу тәсілі - ректальді сөзінің синонимі.
* ***Аддитивтік синергизм*** – (лат. аddition – қосу; син.: дәрілік заттардың аддитивтік әсері) дәрілік заттарды қосып қолданғанда ақырғы әсері әрбір заттың бөлек қолданған кезде әсерлерінің қосындысына тең болатын синергизмнің түрі.
* ***Агрегация*** -қанның арнаулы элементтерінің жабысуы (эритроцит, тромбоцит және т.б.) сондай-ақ дәрілік заттардың дұрыс сақталмауы (таблетка, драже, түйіршік т.б.). Бұған кері үрдіс дезагрегация (жоғалу немесе еріп ету) деп аталады.
* ***Адьюванттар –***(лат. Adiuvans - көмекші) шығу тегі және химиялық табиғаты түрлі, ағзаға антигенмен бірге енгізілген иммуногенезді спецификалық емес (беймарал) ынталандыратын заттар тобы. Алюминий гидратының тотығы, хлорлы кальций, желатин, минералды, өсімдік және жануарлар майы, эфир майларының және алты атомды спирттің эфирлері секілді адьюванттардың әсер ету механизмі ағзада антигендер «депосын» құрумен сипатталады.
* ***Антиангиналды дәрілер – (анти+ angina pectoris )-*** жүрекке оттегі жеткізілуін жақсартатын немесе жүректің оттегіне қажеттілігін төмендететін стенокардия ұстамасының алдын алу немесе оны басу үшін қолданатын дәрілер (нитроглицерин, пропранолол т.б.).
* ***Антибластомды дәрілер –*** қатерлі ісікке қарсы дәрілер.
* ***Термин*** (лат. terminus-шек, шекара) - ғылымның, техниканың және т.б. қандай да бір арнайы саласының белгілі бір ұғымдарын көрсететін сөз немесе сөзжасам.
* Дәрілік нысандар технологиясының терминологиясы мынадай терминдерді қамтиды: дәрілік заттар - формалар технологиясының терминдері;
* Халықаралық химиялық терминдер; арнайы фармацевтикалық ғылымдар терминдері (фармацевтикалық химия, фармакогнозия, фармацияны ұйымдастыру және экономикасын қадағалау және т. б.);
* техникалық терминдер (аппараттар, үрдістер, материалдар).
* Дәрілік формалар технологиясында қолданылатын барлық терминдер бір-бірімен байланысты, яғни, дәрі-дәрмектің өмірлік циклінің жеке кезеңдерін анықтайды, бірақ ұғымдар мен анықтамалардың байланысқан тізбегіне біріктірілген.
* Дәріхана ұйымы (дәріхана, медициналық ұйымның дәріханасы, дәріхана пункті, дәріхана дүкені, дәріхана дүңгіршегі) - осы республикалық заңның талаптарына сәйкес дәрілік заттарды сақтауды, дәрі-дәрмектерді бөлшектеп сатуды, дәрі-дәрмектерді өндіруді және сатуды жүзеге асыратын заңды тұлға немесе жеке кәсіпкер.
* ***Дәрілік заттардың қауіпсіздігі*** - дәрілік заттардың тиімділігін салыстырмалы талдауға және денсаулыққа зиян келтіру қаупін бағалауға негізделген сипаттама.
* ***Қайта өндірілген дәрілік препарат*** - құрамында дәл сондай әсер етуші зат немесе әсер етуші заттардың комбинациясы бар, бірегей дәрілік препаратқа ұқсас және бірегей дәрілік препаратқа биоэквивалентті дәрілік препарат болуы тиіс.
* ***Қосымша заттар*** - бұл қажетті физика-химиялық қасиеттерді беру үшін дәрілік заттардың дәрілік түрлерін өндіру және өндіру үрдісінде қолданылатын органикалық немесе бейорганикалық заттар.
* ***Мемлекеттік фармакопея* -** фармакопеялық мақалалар жинағы.
* ***Дәрілік заттың сапасы* -** дәрілікзаттың фармакопеялық баптардың талаптарына немесе олар болмаған жағдайда нормативтік құжаттамаға сәйкестігімен түсіндіріледі.
* ***Дәрі-дәрмектің химиялық эквиваленті*** – дәрі құрлымының химиялық және физикалық құрамы мемлекеттік стандартқа сәйкес келетінін білдіреді.
* ***Контрафактілік дәрілік заттар*** - айналымы азаматтық заңнаманы бұза отырып жүзеге асырылатын дәрілік заттар.
* ***Дәрілік түр* -** дәрілікпрепаратқа берілетін, оны енгізу жолдары мен қолдану тәсіліне сәйкес келетін және қажетті емдік әсерге қол жеткізуді қамтамасыз ететін күйі.
* ***Дәрілік препараттар*** - аурудыңалдын алу, диагностикалау, емдеу, жүктілікті сақтау, болдырмау немесе үзу үшін қолданылатын дәрілік нысандар түріндегі дозаланған дәрілік заттар.
* ***Дәрілерді тіркеу*** – оны қолдану, сапасын, әсерлігін, қауіпсіздігін анықтайтын тиянақты қатты бағалау Фармакологиялық, фармакопеялық және Ұлттық ведомствалармен келісімі бойынша жүргізіледі.
* ***Дәрілік заттар* -** тікелей байланысқа түсетін және адам ағзасының ағзалары мен тіндеріне әсер енетін, профилактика, диагностика (адам немесе жануар ағзасымен жанаспайтындарды қоспағанда), ауруды емдеу, жүктілікті сақтау, алдын алу немесе үзу үшін қолданылатын, қаннан, қан плазмасынан, сондай-ақ адамның немесе жануардың ағзаларынан, тіндерінен, өсімдіктерден, минералдардан, синтез әдістерімен немесе биологиялық технологияларды қолдана отырып, алынған заттар немесе олардың комбинациялары:
* Дәрілік заттарға оның ішінде фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттар жатады.
* Дәрілік заттың халықаралық патенттелмеген атауы - Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы ұсынған дәрілік заттың атауы.
* Есірткі құралдары -1961 жылғы бірыңғай конвенцияға сәйкес жасалған және жаңартылатын, бақылауға жататын есірткі, психотроптық заттар мен олардың прекурсорларының тізбесіне енгізілген дәрілік заттар.

***Дәрілердің әсер ету механизмі*** – көптеген дәрілер ферменттер, жасушалық мембрана немесе басқа арнайы функционалды компоненттермен әсер етеді.

***Сапасыз дәрілік зат* -** фармакопеялық баптың немесе нормативтік құжаттаманың талаптарына сәйкес келмейтін дәрілік зат.

***Нормативтік құжаттама*** - нақты өндіруші ұйымның дәрілік затына белгіленетін дәрілік заттың сапа көрсеткіштерінің және сапасын бақылау әдістерінің тізбесі.

***Дәрілік заттардың айналымы*** - Дәрілік заттар айналымы саласындағы жұмыстар: дәрі-дәрмектерді әзірлеу, зерттеу, мемлекеттік сараптама, мемлекеттік тіркеу, стандарттау және сапаны бақылау, өндіру, дайындау, сақтау, буып-түю, дәрілік затты кедендік аумаққа әкелу, республиканың кедендік аумағынан әкету, тасымалдау, сату, жарнама, дәрі-дәрмектерді қолдану, дәрілік заттарды кәдеге жарату, жою және басқа да әрекеттерді қамтитын қызметтің жалпыланған тұжырымдамасы.

***Дәрілердің Мемлекеттік Реестрі*** – қолдануға және өндіруге рұқсат етілген дәрілер туралы мәліметтерден тұратын мемлекеттік құжат.

***Дәрілердің сапалық стандарттары*** – дәрілердің өнімнен, субстанциядан бастап дайын дәрілік түрге дейінгі тиімділігіне, қауіпсіздігіне және сапалығына қойылатын халықаралық талаптар. Клиникаға дейінгі, лабораториялық эксперименттердің әдістеріне, шарттарына, тазалығына және сапалығына (GLP), дәрілердің клиникалық зерттеулері (GCF) мен өнеркәсіпиік өндірілуіне (GMP) қойылатын талаптар. Олардың негізгін ұлттық және халықаралық стандарттау мен сертификаттау құрайды.

***Дәрілердің фармакодинамикалық әрекеттестігі*** – жасушалардың, гормоналді, медиаторлы рецепторлары арқылы, сонымен қатар, тіндердің, мүшелердің, функционалды жүйенің қызметінің өзгеруі арқылы жүруін көрсетеді.

***Дәрілердің мутагендік әсері*** – дәрілердің ұрық жасушаларының генетикалық аппаратын тұрақты зақымдап, ауытқыған гендердің тұқым қуалауына әкелетін қасиеті.

***Бірегей дәрілік препарат - қауіпсіздігі*** клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің нәтижелерімен расталған, бұрын тіркелген барлық дәрілік препараттардан әсер етуші затпен немесе әсер етуші заттардың құрамасымен ерекшеленетін дәрілік препарат.

***Дәрі-дәрмектердің көтерме саудасын ұйымдастыру*** - осы мемлекеттік Заңның талаптарына сәйкес дәрі-дәрмектерді сақтауды және дәрі-дәрмектердің көтерме саудасын жүзеге асыратын заңды тұлға немесе жеке кәсіпкер.

***Психотроптық дәрілік заттар*** - мемлекетте бақылауға жататын, 1961 жылғы Психотроптық заттар туралы конвенцияға және заңнамаға сәйкес жасалған және жаңартылатын есірткі, психотроптық заттар мен олардың прекурсорларының тізбесіне енгізілген дәрілік заттар.

***Тіркеу нөмірі* -** мемлекеттіктіркеу кезінде дәрілік затқа (препаратқа) берілетін кодтық белгі.

***Сапа сертификаты* -** дәрілікзат (препарат) сапасының мемлекеттік сапа стандартына сәйкестігін растайтын құжат.

***Дәрілік препараттың саудалық атауы*** - әзірлеуші ұйым дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеу үшін мәлімдейтін атауы.

***Фармакопеялық бап*** - Дәрілік заттың (препараттың) сапасын бақылау көрсеткіштері мен әдістерінің тізбесін қамтитын дәрілік заттың (препараттың) Мемлекеттік стандарты.

***Фармацевтикалық қызмет*** - дәрілік заттарды сақтауды, дәрілік заттардың көтерме саудасын және дәрілік препараттардың бөлшек саудасын, дәрілік заттардың көтерме сауда ұйымдары мен дәріхана ұйымдары жүзеге асыратын дәрілік препараттарды дайындауды және босатуды қамтитын дәрілік заттар айналымы саласындағы қызмет.

***Фармацевтикалық субстанциялар*** (әсер етуші заттар) - фармакологиялық белсенділігі бар, дәрілік препараттарды өндіруге және дайындауға арналған және олардың тиімділігін айқындайтын өсімдіктерден, жануарлардан алынатын, биотехнологиялық немесе синтетикалық заттар.

***Дәрілік препараттың тиімділігі*** - дәрілік препараттың аурудың ағымына, ұзақтығына немесе алдын алуға, жүктілікті сақтауға, алдын алуға немесе тоқтатуға оң әсер ету дәрежесінің сипаттамасы.

***Синергизм*** (грек тілінен. συνεργία Synergos - (syn)бірге (ergos) әрекет ету, ) - бұл екі немесе одан да көп факторлардың өзара әрекеттесуі, олардың әрекеті қарапайым қосынды түрінде әрбір жеке компоненттің әсерінен едәуір асып түсетіндігімен сипатталады.

***Дәрінің фармакокинетикалық үрдісі –*** дәрілік заттарды жұту – асқазан-ішек жолдарында дәрілік заттардың молекуласын сіңіру және енгізген жерде (тері астына, бұлшық етке, субарахноидальды, эндолюмбальды және т.б.) диффузия үрдісі және молекулалардың белсенді тасымалдануы;

***Дәрілік заттардың таралуы*** – қан плазмасынан дәрілік заттарды басқа биологиялық сұйықтыққа тасымалдау (тіндер арасындағы сұйықтық, сілекей т.б.);

***Дәрілік заттардың метаболизмі*** – дәрілік заттардың биотрансформация молекуласының синтетикалық және синтетикалық емес реакциясы;

***Дәрілік заттардың элиминациясы*** – фильтрация, диффузия және секреция жолымен бүйректің проксимальді тубулярлы жүйесімен ақырғы зәрмен сілтенуі.

***Проксимальді***- орталыққа жақын немесе дененің ортаңғы сызығына жақын орналасқан.

***Хронофармакодинамика*** – тәуліктің әртүрлі уақытында ағзаның сезімталдығына тәуелді дәрілердің әсерін зерттеуші фармакологияның бір бөлімі, мысалы, морфин (күннің екінші жартысында белсендірек), нитроглицерин.

***Хронофармакокинетика*** – фармакокинетикалық сипаттамалардың тәуліктік биоырғаққа тәуелділігін қарастыратын фармакологияның бөлімі, мысалы, литий препараттары ішке енгізілген кезде, күндізгіге қарағанда түнде аз мөлшерде бөлінеді.



*Биологиялық белсенді заттардың құрлысы мен белсенділігі арасындағы байланыс.*

Биологиялық белсенді заттар неге керек, әрине олар тірі ағзадағы кейбір өзгерістерді жою немесе дұрыстау үшін қажет.

Фармацияны дамытуға үлес қосқан адамдардың бірі Бутлеров А.М. хинин молекуласындағы хинолинді ашқан, уротропин алған, оның оқушысы Вышнеградский хинолин туындысын синтездеген, физико-химиялық қасиетінің биологиялық белсенділікпен байланысын зерттеген.

Бұл зерттеу оған безгек ауруына қарсы және қызуды басатын зат алуға көмектескен. Фармхимияда көбіне арматты қатардың заттар туындыларын пайдаланады – бензол, толуол, нафталин, фенантрен, фенол, гетероциклды туындалар т.б.

Құрлыс дегеніміз зерттелетін заттың физикалық және химиялық қасиеті.

Қанықпаған органикалық қосылыстар қаныққанға қарағанда активтілігі жоғары болады, ал бензолдың улылығы циклогексаннан жоғары.

Бензолдың буы орталық нерв жүйесіне тиіп адамды өлтіреді, ал егер алкил радикалын тізбекке енгізсек, онда заттың улылығы жоғарлайды, егер алкил радикалдың ұзындығы үлкен болса улылықта өседі.

Егер алкил радикал орто- немесе пара- жағдайда жатса оның улылығы төмендейді.

Карбоксил топ бензолдың физиологиялық активтілігін өсіреді.

Бензальдегидтің улылығы бензолдан жоғары.

Бензой қышқылының натрий тұзы дәрі.

Бензол сақинасында амин тобы болса, ол заттың улылығы жоғарлайды да, орталық нерв жүйесіне зақым келтіреді, температураны түсіреді. Күшті анальгетик.

Егер анилинге гидроксил топты енгізсек анилиннің улылығы төмендейді. П-аминофенолдың улылығы анилиннен төмен.

Егер анилинге қышқыл қалдығы енсе улылық төмендейді. О-, п-амино бензой қышқылының улылығы жоқ деуге болады.

Қышқыл қалдығы көлемді орынбасар болғандықтан амин тобын бүркейді. Ацетанилид көп уақыт ыстық түсіруде пайдаланылған.

Галоген атомын ароматты сақинаға енгізсек улылық өседі. Хлор және бром туындылары наркотикалық әсерді көтеріп, қан қысымын түсіреді. Иодтың активтілігі төмен, ол антисептикалық әсер көрсетеді.

Оттек атомының әсері оның кіретін функционалды тобына байлынысты. Үшіншілік спирттің активтілігі жоғары. Егер ОН-топты ароматты сақинаға енгізсек, онда ароматты сақинаның улылығы жоғарлайды. ОН-тобы бар қосылыс биологиялық субстратқа оттек атомының бөлінбеген жұп электрондарымен әрекеттеседі. Егер ОН-топ саны көбейсе антисептикалық қасиет өседі.

Молекулаға альдегид немесе кетон топты енгізу, сол молекуланың фармакологиялық активтілігін өсіреді.

Молекуланы ацилдеу үрдісі аминдердің, спирттердің, фенолдардың фармакологиялық активтігіне қатты әсер етеді. Азоты бар функционалды топтар тірі ағзаның нерв жүйесіне әсер ететін дәрілік заттардың әсерін өсіреді. Нитротобы бар молекула миға әсер етеді. Азот қышқылының алифатты күрделі эфирлері және нитротуындылар сосудтарды кеңейтеді.

Фенил топтарды молекулаға енгізу активтілікті өсіреді.

Тиол топтар ауыр металдармен кешен түзуі, қос байланысы бар заттармен реакцияласуы, жеңіл тотығуы - бұл қосылысты антидот есебінде пайдалануға ұсынады.

Алкалоидтар - биологиялық белсенділігі бар, көбіне өсімдік шикізатында кездесетін, құрамына азот атомы кіретін органикалық қосылыстар (морфин, атропин, пилокарпин, никотин т.б.) Өсімдікте олар әдетте тұздар түрінде кездеседі. Глицерофосфат – глицерин және фосфор қишқылының эфирі, май және көмірсу алмасуының аралық өнімі болып келеді. Кальций глицерофосфаты – дәрілік зат.

Оптикалық активтілік. Солға айналатын заттардың активтілігі оңға айналатынан жоғары. Адреналин (-) 17 есе, никотин (-) 2 есе.

Тізбектің тармақталуы активтілікті өзгертеді.

Никотин және изоникотин қышқылын салыстырсақ, изоникотин қышқылының гидразиді туберкулезға қарсы әсер етеді.

ОН-топ май қатарындағы қосылыстарда наркотикалық әсерді көтереді.

Амил спиртінің наркотикалық әсері этил спиртінен жоғары.

Суда жақсы еритін заттар ағзада жақсы таралады, суда ерімейтіндер қиын енеді, қиын шығады.

**2-тарау. БИОФАРМАЦИЯ - ДӘРІЛІК ФОРМАЛАР ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ НЕГІЗІ**

Биофармация - қазіргі фармацевтика ғылымының маңызды және заманауи бағыттарының бірі. Ол 1950 жылдардың аяғында тәуелсіз ғылыми ағымға айналды. Алайда, биофармацияның пайда болуы фармацияның, фармакологияның, практикалық медицинаның, химияның және басқа ғылымдардың үдемелі дамуымен дайындалды.

*Биофармацияны олардың физика-химиялық қасиеттеріне, дәрілік формасына, дәрілік формаларды дайындау технологиясына және оны енгізу жолдарына байланысты препараттардың биологиялық әсерін зерттейтін ғылым ретінде анықтауға болады.*

Биофармацияның негізгі ережелері алғаш рет 50-ші жылдардың аяғында J. Wagner және G. Levy еңбектерінде тұжырымдалды, олар Еуропаның көптеген елдерінде ағылшын тіліндегі "biopharmaeceutics" - "Гален фармациясына" балама ретінде қолданылатын "биофармация« терминін ұсынды.

"Биофармация" терминінің өзі алғаш рет ХХ ғасырдың 60-жылдарында АҚШ-тың ғылыми фармациясында пайда болды және көп ұзамай жалпыға бірдей халықаралық танылып, бірыңғай стандартты халықаралық биофармацевтикалық терминологияға енгізілді.

Биотрансформация (метаболизм) — дәрілік заттың ағзадан шығарылуын қамтамасыз ететін, нәтижесінде суда еритін полярлы заттар (метаболиттер) түзілетін, физико — химиялық, биохимиялық үрдіс.

Дәрілік заттың биотрансформациясы (метаболизімі) екі жолмен жүреді:  
- *микросомалды* — эндоплазматикалық ретикулум ферменттері арқылы катализацияланатын реакциялар; - микросомалды емес — реакциялар. Синтетикалық емес реакцияларға тотығу, қалпына келу реакциялары және гидролиз жатады, синтетикалық реакциялардың негізінде дәрілік зат эндогенді субстраттар-мен немесе кейбір химиялық топтармен (глюкурон қышқылы, сульфаттар, глицин, глутатион, метилды топтар т.б.) конъюгациясы болады.

Конъюгацияға көптеген ферменттер (мысалы: глукоуронил трансфераза, метилтрансфераза, сульфотрансферазалар) қатысады. Реакция біткен соң дәрілік зат молекуласы полярлыға айналып, ағзадан оңай шығарылады.

*Микросомалды биотрансформация.*

Микросомалды биотрансформация бауырда өтеді. Гепатоциттерде толық ферменттік жүйелер шоғырланған, олар әр түрлі ксенобиотиктерді (грек *xenos* — басқа, *bios* — өмір), яғни адам ағзасына түскен бөгде заттарды тотықтырады.

Микросомалды өзгеріске, көбінесе, липофильді заттар ұшырайды, өйткені, олар эндоплазмалық ретикулумның мембранасы арқылы жеңіл өтіп, цитохромдар жүйесінің Р446 — Р455 бірімен байланысады (көбінесе цитохром Р450 ферменті). Бұл цитохромдар тотықтырушы ферменттер жүйесінің алғашқы компоненттері болып табылады. Аралас типті оксидаза жүйесімен препараттардың биотрансформациялану жылдамдығы, Р450 концентрациясымен, басқа цитохромдардың санымен және олардың субстратқа ұқсастығымен анықталады.

*Биофармациядағы факторлар.*

Фармакологиядан айырмашылығы, биофармация дәрілік немесе қосымша заттың әсер ету механизмдері мен қолдану нүктелерін зерттемейді.

Ол айнымалы факторлардың фармакодинамика мен фармакокинетикасына әсерін ғана зерттейді. Факторлар-зерттелетін үрдістердің, деректердің немесе параметрлердің түпкілікті нәтижесіне әсер ететін бір мезгілде әрекет ететін күштер, күйлер немесе басқа жағдайлар.

*Тиімді зат* - емдік әсерге жауап беретін дәрілік препараттыңбиологиялық белсенді бөлігі. Тиімділік - дәрілік заттың немесе дәрілік препараттың қажетті әсерге жету қабілеті.

*Клиникалық факторлар* - клиникалық жағдайда фармакотерапия процесінде пайда болатын факторлар (дозалау жүйесін таңдау, препаратты қабылдау уақыты, жанама әсерлер, бір мезгілде немесе дәйекті түрде енгізілген дәрілік заттардың өзара әрекеттесуі, науқастың төсекке жабысуы, физикалық белсенділік, аурудың ауырлығы, асқазан-ішек жолдарының, бауырдың, бүйректің, жүрек қызметінің бұзылуы және т. б. д).

*Эквиваленттілік* - дәрілік заттың (құралдың) немесе дәрілік препараттың аналитикалық нормативтік құжаттамада белгіленген мөлшеріне сәйкестігі немесе зерттелетін құралдың салыстыру препаратына әсерінің сәйкестігі.

*Фармацевтикалық эквиваленттік* - бұл белгілі бір дәрілік түрдегі терапевтік ұқсас заттың бірдей мөлшерін қамтитын және технологиялық нормалармен анықталатын талаптарға жауап беретін дәрілік препарат.

*Клиникалық эквиваленттік* - бірдей дозаларды қолданғаннан кейін қандай да бір симптомда немесе ауруды емдеуде дәлелденген бірдей емдік әсер беретін дәрілік препараттың баламасы.

*Биоэквиваленттілік -* әртүрлі өндірушілер немесе сол зауыт дайындаған, бірақ әртүрлі сериялы дәрілік препараттардың баламасы, оларды бірдей дәрілік нысанда бірдей дозада бір пациенттерге енгізгеннен кейін бірдей биологиялық (емдік) әсер көрсетіледі.

*Жүйелік қол жетімділік* - ауызша қабылдағаннан кейін қан айналымы жүйесіне енетін дәрілік заттың жалпы сіңірілген дозасының бөлігі. "Биологиялық қол жетімділік" және "биожетімділік"синонимі.

Сіңіру (сіңіру) — дәрілік заттың қабылдау орнынан қан айналымына өту процесі. Резорбция - "сіңірудің" синонимі.

*Шығару жылдамдығының константасы* - биологиялық мембрана арқылы ағзаға қабылдау орнынан дәрілік заттың ену жылдамдығын анықтайтын жалпы константасы.

*Биотрансформация* - биохимиялық реакциялар процесінде дәрілік заттың липоидпен еритін молекулалары каталитикалық ферменттермен (тотығу, редукция, гидролиз, синтез) метаболиттерге ауысатын күрделі процесс. *Тарату* - бұл дәрілік зат қаннан бір немесе одан да көп бөліктерге, дене тіндері мен мүшелеріне таралатын немесе таралатын процесс.

*Дистрибуция* *жылдамдығының константасы -* дәрілікзаттың қанайналым жүйесінен дененің қандай да бір бөлігіне немесе қандай да бір бөлігіне өту жылдамдығының константасы.

*Шығару* - бұл дәрілік зат (препарат) қан айналымы жүйесінен бүйрек арқылы зәрге, өт пен сілекей арқылы ішек пен нәжіске, тері, сүт және тері бездері арқылы шығарылатын процесс.

*Сору константасы* - дәрілік заттың қабылдау орнынан биологиялық мембрана арқылы ағзаға ену жылдамдығын анықтайтын жалпы константасы.

*Дәрілік препаратқа әсер ететін фактор*

Дәрілік заттарды ұнтақтау дәрежесінің оларды дәрілік формалардан босату жылдамдығына әсер етеді. Биофармацевтикалық түсініктерге сәйкес, процесс және (дәрілік заттарды ұнтақтау дәрі-дәрмектің фармацевтикалық тиімділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Дәрілік заттарды ұнтақтау - бұл дәрі-дәрмектерді дайындауда фармацевт жүргізетін ең қарапайым және сонымен бірге маңызды технологиялық операциялардың бірі.

Дәрілік зат бөлшектерінің дисперсиясы тек технологиялық мәнге ие емес (ұнтақтың ағындылығына, араластырудың біркелкілігіне, дозалау дәлдігіне әсер етеді), сонымен қатар терапевтік, өйткені дәрілік заттың сіңу жылдамдығы мен толықтығы тамырішілік, сондай-ақ оның биологиялық сұйықтықтардағы концентрациясын, негізінен қанда қоспағанда, тағайындаудың кез-келген әдісімен бөлшектердің мөлшеріне көбірек байланысты. Сондықтан қарастырылып отырған мәселе - дәрілік заттың физикалық күйінің оның емдік белсенділігіне әсері провизор — технологтың болашақ практикалық қызметі үшін маңызды.

Мысалы, ацетилсалицил қышқылы сенімді мысал бола алады: дәріхана тәжірибесінде жиі қолданылатындармен салыстырғанда препарат бөлшектерінің мөлшерін 30 есе азайту оның емдік әсерін 2 есе арттырады.

Бұл сульфаниламидті препараттарға, левомицетинге, тетрациклинге, кумарин туындыларына және т.б. препаратты ұнтақтау факторы оның дене сұйықтықтарындағы құрамына қаншалықты әсер ететінін, сондықтан оның тиімділігін анықтай алатындығын альдактонға байланысты бағалауға болады.

Альдактон, ұнтақтаудың 2 дәрежесіне ұшыраған белгілі диуретик-бөлшектердің мөлшері 30-50 мкм және 3-5 мкм, әрқайсысы 100 мг еріктілердің екі тобына тағайындалды, олардың қанында 24 сағат ішінде альдактон мөлшері анықталды.

Альдактон ұнтағын тағайындағаннан кейін 3 сағаттан кейін қандағы 30-50 мкм ұнтақтау дәрежесі микронизацияланған ұнтақты қабылдағаннан кейін 2 есе аз анықталғаны белгілі болған.

Мысалы, асқазанда ыдырайтын таблеткаларда бөлшектердің мөлшері ұнтақ бөлшектерінің мөлшерінен едәуір асып түседі, нәтижесінде таблетканы қабылдағаннан кейін белсенді заттың концентрациясы ұнтақты қабылдағаннан кейін төмен болады.

Микстурлардағы дәрілік заттар бөлшектерінің мөлшері-суспензиялар, эмульсиялар және линименттер осы дәрілік формалардың негізгі сипаттамаларының бірі болып табылады.

Бөлшектер мөлшерінің терапевтік белсенділікке әсері алғаш рет сульфаниламидті, содан кейін стероидты препараттар үшін, сондай - ақ фуран, салицил қышқылы туындылары, антибиотиктер үшін және қазіргі уақытта антиконвульсанттар, анальгетиктер, диуретиктер, туберкулезге қарсы, диабетке қарсы және кардиотоникалық препараттар үшін дәлелденді.

Ұнтақтау дәрежесінің сіңіру процесіне әсері әсіресе бір негізде дайындалған жақпа мен суппозиторийлерде айқын көрінеді, бірақ бөлшектердің мөлшері айтарлықтай ерекшеленетін дәрілік заттардың фракцияларын қолдану арқылы.

Мысалы, А.Тенцова майлардан сульфаниламидтердің, преднизолонның, гидрокортизонның, салицил қышқылының бөлінуі және олардың тері арқылы сіңуі бөлшектердің мөлшеріне тікелей байланысты екенін анықтады.

В. М. Грецкий 5-18 мкм-ге дейін ұсақталған стрептоцид, норсульфазол, анестезин жақпа майдан 32 қоянның терісі арқылы 150-180 мкм-ге дейін ұнтақталған заттармен салыстырғанда едәуір көп мөлшерде сіңетінін дәлелдеді.

Алайда, дәрілік затты ұнтақтау дәрежесін таңдау ғылыми негізделуі керек. Әр жағдайда микронизацияланған ұнтақты алуға деген ұмтылысты ақтауға болмайды, өйткені бірқатар жағдайларда дәрілік зат бөлшектерінің мөлшерінің күрт төмендеуі заттың инактивациясын тудыруы, оны денеден тез шығаруы немесе ағзаға жағымсыз (уытты) әсер етуі, сондай-ақ препараттың тұрақтылығының төмендеуі мүмкін.

Атап айтқанда, пенициллин мен эритромициннің дисперсия дәрежесінің күрт жоғарылауымен олардың микробқа қарсы белсенділігі ауызша қабылдағанда төмендейді.

Бұл гидролитикалық деструкция үрдістерінің жоғарылауымен немесе ас қорыту шырындарының қатысуымен олардың тұрақтылығының төмендеуімен, сондай-ақ дәрілік заттың дене сұйықтықтарымен жанасу бетінің ұлғаюымен түсіндіріледі.

Сондықтан дәрілік препараттарға аналитикалық нормативтік құжаттаманы (АНД) әзірлеу кезінде зат бөлшектерінің мөлшерін қатаң реттеу қажет. Осылайша, дәрілік препараттағы дәрілік зат оның биожетімділігі тәуелді болатын оңтайлы ұсақтау дәрежесіне ие болуы керек.

Сонымен қатар, жақпаның құрылымдық-механикалық параметрлері дәрілік заттың бөліну процесіне және жақпаның тұтынушылық қасиеттеріне (жағу, қаптау, түтіктерден сығу қабілеті және т.б.) айтарлықтай әсер етеді. Бұл жағдай жұмыста дәлелденген.

Әрине, кристалдардың тиісті дисперсиясын алу үшін тиісті жабдықтар қолданылуы керек. Мысалы, салицил жақпа дисперсиясының салыстырмалы сипаттамасын зерттеу кезінде салицил қышқылының жақпа дисперсиясына тиісті немесе жақын (кристалдардың шамамен 88,12% - ы 20 мкм-ден аз) роторлы импульстік аппаратты қолдану арқылы және СО-223 диірменін қолдану арқылы алынды.

*Дәрілік заттарға қойлар талаптар.*

Дәрілік заттың ағзаға әсері көп факторларға байланысты – заттың липидтерден өтуі, тасымалдануы, адсорбция, иондануы, кешен түзу, метаболизм т.б.

- Фитопрепарат, субстанция және дәрілік түрдің басты қасиеті ерігіштігі.

- Жаңа дәрілік заттар енгізу үшін БАЗ-ға қойылатын талаптар.

- Дәрілік өсімдікті сапалық, сандық сараптау үшін мемлекеттік стандарт фармакопеяға сүйенген дұрыс.

- Егер затымыз оның талаптарына сай болмаса, ешқандай нормативті-техникалық құжатты толтыру қолымыздан келмейді.

- Сіздер мемлекеттік фармакопеямен, регламенттермен, ВАНД, АНД - құжаттарды білуге тиіссіздер.

*Дәрілік заттар сапасы төмендігінің себебі және көздері.*

Технологиялық және спецификалық қоспаның негізгі көздері – қондырғылар, бастапқы шикізат, ертінділер және дәрілік заттарды даярлауда пайдаланатын басқа заттар. Қондырғы даярланатын материал металл, әйнек, ал олардың құрамында ауыр металдар қоспасы және мышьяк бола алады. Егер препаратты дұрыс тазаламаса ертіндінің қалдығы, фильтр қағаз немесе фильтрлеуші мата жіптері, құм, асбест, қышқыл қалдығы немесе сілті қалдығы т.б. бола алады.

Синтетикалық дәрілік заттарға сапасына әртүрлі факторлар әсер етеді.  
*Технологиялық факторлар* ***-*** бірінші топ факторы, дәрілік заттарды синтездеу үрдісіне әсер етеді. Бастапқы заттардың тазалық дәрежесі, синтездеуде пайдаланатын температуралық режим, қысым, рН орта, ертінділер, тазалау жағдайлары, кептіру температурасының интервалында ауытқу болса, солар әсер етеді.

Егер технологиялық үрдісте кішкене ауытқу болса, керекті температура интервалын немесе қысымды ұстамаса, онда қосымша өнімдер түзіліп немесе өнімнің ыдырауы, бастапқы өнімнің орталық өнімдермен әрекеттесуі, қажетсіз заттардың түзілуі, негізгі өнімді тазалауда дұрыс тазаланбау, ескі мата фильтрді пайдаланып, матаның жібінің кетуі немесе кептіру уақытын тиянақты ұстамау т.б. ауытқулар дәрілік заттың сапасын түсіреді.

Синтез кезінде ертіндіде және кристалды жағдайда да әртүрлі таутомерлі түрлер түзілуі мүмкін. Мысалы, көптеген органикалық қосылыстар амидті, имидті және басқа таутомерлі түрде бола алады.

Көп дәрілік заттар алу жағдайына қарай, тазалау талаптарында қателік жіберіп, сақтау жағдайын дұрыс жүргізбегенде таутомерлер қоспасы немесе изомерлер қоспасы болады, ал ол қоспалар әртүрлі фармакологиялық белсенділік көрсетеді. Әртүрлі кристалды модификаторлардың немесе полиморфтардың түзілуі болады

Дәрілік заттардың 65% жуығы (барбитураттар, стероидтар, антибиотиктер, алкалоидтар және басқалар) 1-5 және одан да көп әртүрлі модификациялар түзеді. Ал кейбіреулері кристалдау кезінде тұрақты полиморфтар және псевдополиморфты модификациялар береді.

Олар физико-химиялық қасиеттері (балқу температурасы, тығыздық, ерігіштігі) және фармакологиялық әсері жағынан әртүрлі болады, оларда беттік бос энергия шамасы әртүрлі болып, ауаға, ылғалға, жарыққа әсерлері әртүрлі келеді.

Бұл молекуланың энергетикалық деңгейінің өзгеруімен түсіндіріледі де, спектральды және термиялық қасиетке, ерігіштікке және дәрілік заттың абсорбциясына әсер етеді.

Өсімдік шикізатынан және жануарлар шикізатынан алынатын дәрілік заттарда негізгі қоспалар, олар қосымша табиғи қосылыстар болады - алкалоидтар, ферменттер, ақуыздар, гормондар және т.б.

Препараттың шынайылығына қатты әсер ететін артық ылғалдылық, ол өнімді гидролизге түсіруі мүмкін. Гидролиз нәтижесінде негізгі тұздар түзіледі немес фармакологиялық басқа әсер көрсететін заттар түзіледі.

Препараттарды сақтау кезінде және тасымалдауда оларға ауа мен жарықтан сақтау амалдарын ойлау керек. Егер бұл талаптар ескерілмесе, онда ыдырау жүреді.

*Сапаны анықтауға қойылатын талап.*

Әсіресе дәрілік затты сандық анықтауда жоғары дәлдікте және таңдамалы анықтауға болатын сезімтал әдісті пайдаланады. Әдістің сезімталдығы дегеніміз, препараттың аз мөлшерінен де анықтай білу, сезімталдық дәрежесі дегеніміз ол белгілі аралықта белгілі болуын айтады. Алынған әдіспен негізгі затты анықтағанда қандай дәлдікпен анықталады. Анықталу шегі деген - сезімталдықпен сай келеді. Сонда мына *х-у аралықта, мына затты, мына әдіспен анықтауға болады.*

Сапалық реакциялардың сезімталдығына мына факторлар әсер етеді: реакцияға түсетін компоненттердің ертінді көлемі, реактивтер концентрациясы, рН орталығы, температура, тәжірибе ұзақтығы. Осы факторларды фармацевтикалық сараптау жүргізер алдында ескеру қажет.

***Қоспалар.*** Сонымен, дәрілік заттардағы қоспаны екі топқа бөлуге болады:

* технологиялық қоспалар, атап айтқанда бастапқы шикізатпен кіретін немесе өндіріс үрдісінде түзілетін,
* екінші қоспа - сақтау, тасымалдау кезіндегі факторлар (жылу, жарық, ауа т.б.).

Бұл аталған қоспалар қатаң бақылауда болуы тиіс, сонымен қатар, улы заттар, ауыр металдар, индифферентті заттар, олар дәрілік заттың белсенділігін бұзып, ағзаға кері әсер береді.

Басқа сөзбен айтқанда, дәрілік заттар жоғары тазалықта болып, белгілі спецификацияға жауап беруі керек. Дәрілік зат таза, фармакологиялық белсенді, химиялық тұрақты, физикалық қасиеті белгілі және биологиялық қол жетімді болуы керек.

***Дәрілік заттың тазалығы.*** Соңғы жылдары экологиялық жағдай өзгергелі, дәрілік өсімдіктер құрамында ауыр металдар мөлшері өсе бастады. Өсімдік шикізатын зерттегенде олардың ішінде маңызды минералды қоспалармен бірге қалайы, никель, сурьма, кадмий, талиий, олово мөлшері ПДК көп екені анықталған. Ауыр металдарды қоспадан анықтауға арналған фармакопеялық тест барлық ұлттық фармакопеяларда берілген. Ол тестпен индивидуал заттардағы, майлардағы, экстрактілердегі, екпе жасауға арналған дәрілік түрлерде анықтауға мүмкіндігі бар.

Дәрілік препараттар тазалығына қойылатын жалпы талаптар — сезімталдық, спецификалық және пайдаланған реакцияның қайталануы, сонымен қатар, ол реакцияның қажетті қоспаны анықтауға пайдалану.

*Дәрілік түрлердегі белсенді заттардың енуі, дәрілік препараттардың ағзада таралуы, биологиялық кедергілер.*

Іргелі фармакология тұрғысынан дәрілік заттар технологиясының негізгі міндеті максималды тиімділікпен, қауіпсіздікпен және тұрақтылықпен сипатталатын препаратты жасау болып табылады.

Биологиялық белсенділікті қамтамасыз ету үшін дәрілік зат биологиялық мақсатқа жол табуы керек.

Көбінесе биологиялық мақсат - бұл жасуша бетіндегі фермент немесе рецептор. Сонымен қатар, дәрілік зат мақсатты жасушада қажетті әсер ету үшін жеткілікті жоғары концентрацияда болуы керек, бірақ концентрация жанама әсерлері байқалатыннан жоғары болмауы керек.

Көбінесе дәрілік заттардың мақсатты макромолекулалармен байланысы препараттың плазмадағы концентрациясымен анықталады.

Егер дәрілік нысандар технологиясының мақсаты емдеу жүргізілетін ағзаның плазмасында берілген уақыт ішінде заттың оңтайлы шоғырлануын қамтамасыз ететін препараттарды жасау болып табылатынын ескеретін болсақ, биофармация биология, биохимия және фармакология шектеулері мен талаптарына сәйкес дәрілік түрлерді зерттеумен және жобалаумен айналысатын дәрілік нысандар технологиясының құрамдас бөлігі болып табылады.

Сондықтан *биологиялық факторлар, дәрілік заттар және олардың құрамындағы препараттардың физика-химиялық қасиеттері арасындағы өзара әрекеттесуді зерттеу биофармацияның негізі болып табылады.*

Осылайша, қазіргі заманғы дәрілік формалардың технологиясындағы биофармация жоғары тиімді дәрілік препараттарды іздеудің, жасаудың және зерттеудің ғылыми негізі болып есептеледі. Биофармация дәрілік препараттар әсерінің емдік тиімділікке әсер ететін фармацевтикалық факторларға тәуелділігін зерделейді және, сайып келгенде, өндіру және сақтау кезінде тұрақты тиімді және қауіпсіз дәрілік препаратты қалай алуға болады деген мәселені шешеді.

Жоғарыда айтылғандай, оларды қолдану немесе қолдану орнында дәрі-дәрмектердің **2 класы** бар:

1. ***Энтеральді*** (ерітінділер, суспензиялар, сироптар, эмульсиялар, гельдер, ұнтақтар, түйіршіктер, капсулалар, таблеткалар).

2. ***Парэнтеральді:***

2.1. Инъекциялар (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар): - тері асты; - бұлшық етішілік; - көктамыр ішіне.

2.2. Ректальды: суппозиторийлер, жақпа, кремдер, ұнтақтар, ерітінділер.

2.3. Сыртқы: жақпа, кремдер, пасталар, лосьондар, гельдер, ерітінділер, аэрозольдер.

2.4. Тыныс алу: аэрозольдер (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар, ұнтақтар), ингаляциялар, газдар.

2.5. Мұрынға арналған препараттар: ерітінділер, ингаляциялар.

2.6. Көзге арналған дәрілік формалар: ерітінділер, жақпа, эмульсиялар.

2.7. Құлаққа арналған препараттар: ерітінділер, суспензиялар, жақпа, эмульсиялар.

2.8. Вагинальды: суппозиторийлер, жақпа, кремдер, ерітінділер, аэрозольдер, көбік, таблеткалар, капсулалар.

*Қолдану тәсілдерінің әрқайсысы дәрілік заттың (ДЗ) ағзаның қорғаныш тосқауылдары арқылы өтуі жолымен ерекшеленеді және дәрілік заттың (ДЗ) дәрілік түрден өту сатыларының реттілігімен айқындалады.*

3.1 *Негізгі заттың шығуы* - бұл белсенді заттың (БЗ) қанға енуі, орнына түсу үрдісі. Дәрілік заттың шығуы, оны ағзаға енгізу жолына, дәрілік түрдің түріне, дәрілік заттың физика-химиялық қасиеттеріне (липидтердегі ерігіштігі немесе заттың гидрофильділігіне), сондай-ақ енгізу орнындағы қан ағымының қарқындылығына байланысты болады. Ауыз арқылы қабылданған дәрі-дәрмектер бірқатар физиологиялық кедергілерден өтіп, сіңеді. Екі дәріні сіңіру (қабылдау) механизмдерін егжей-тегжейлі қарастырайық.

3.2. Терапиялық әсерге қалай қол жеткізілетінін қарастырыңыз.

Дәрілік зат әрекеті келесі кезеңдерден өткеннен кейін пайда болады:

1. Дәрілік формадан дәрілік заттардың босап шығуы (таблеткалар, суппозиторийлер, жақпа майлар және т.б.).

2. Дәрілік заттардың биологиялық сұйықтыққа ауысуы және оның сіңуі.

3. Қан, жасуша аралық сұйықтық және тіндік жасушалар арасында дәрілік заттың таралуы.

4. Дәрілік зат молекулаларының мақсатты ағзаға (жасушаға) енуі және нысана-ақуызбен байланыстырылуы. Адам ағзасы-бөтен заттардың зақымдануынан өзін қорғауға мүмкіндік беретін тамаша құрылғы.

Табиғат химиялық заттардың ағынын шектейтін 3 кедергіні қамтамасыз етеді:

1. Асқазан-ішек жолдары қабырғаларының селективті өткізгіштігі.

2. Бауыр гепатоциттерімен бөгде молекулалардың жойылуы.

3. Гистогематикалық жүйенің селективті өткізгіштігі.

Ауызбен қабылдаған кезде дәрі-дәрмектер алдымен асқазанға түседі, онда асқазан сөлі ортасында шамамен 1 сағат, рН шамамен 2-3. Бұл қышқылға төзімді дәрілердің жойылуына әкеледі. Содан кейін заттар ішекке енеді.

Ішектің шырышты қабатында барқыт беті бар, ол ең кішкентай өсінділерден тұрады-ұзындығы ~0,2-1,2 мм болатын ішек виллалары. Олардың бетінде қатпарлар мен көптеген (~4-5 миллион) виллалардың болуы аш ішектің шырышты қабатының үлкен ауданын анықтайды. Бұл дәрілік заттың тиімді париентальды (мембраналық) сіңуіне ықпал етеді.

Вилланың беті аш ішектің эпителий жасушаларының бір қабаты арқылы түзіледі. Вилла қан мен лимфа тамырларының жақсы дамыған желісіне ие. Вилланың қан және лимфа тамырларына дәрілік зат сіңеді, содан кейін портал венасына енеді. Ішектегі дәрі - дәрмектерге кедергі - бұл ас қорыту ферменттерімен заттардың бір бөлігін селективті сіңіру және жою.

Содан кейін портал венасы арқылы дәрілік зат бауырға түседі бауыр -денеде өмірлік маңызды функцияларды орындайтын ең үлкен ішкі орган.

Бауыр барлық қоректік заттардың метаболизміне, ас қорытуға, ағзаға қажетті бірқатар заттарды синтездеуге және сақтауға, ағзаға қажет емес немесе зиянды заттардың бөлінуіне, детоксикациясына және шығарылуына, қан түзілуіне және басқа да бірқатар функцияларды жүзеге асыруға қатысады. Бауыр қақпасына бауыр артериясы мен портал венасы кіреді.

Портал венасы асқазаннан, аш ішектен және тоқ ішектен, ұйқы безінен және көкбауырдан веноздық қан өткізеді.

Бауырдың өзіндік артериясы артериялық қан өткізеді.

Бауырда артерия мен портал венасы ішілік артериялар мен ішілік тамырларға дейін созылады. Олар бауыр гепатоциттері арасында өт жолдары арасында орналасады. Гепатоциттер пішіні бойынша диаметрі ~10 - 30 мкм көпбұрышқа ұқсайды. Гепатоцит мембранасының бетінде көптеген микровиллалар бар. Мұнда қанды жағымсыз факторлардан және өт құрамына шығарылатын дәрілік заттардан сүзу және тазарту жүреді.

Бұл гепатоциттердің ферменттік жүйелері, көптеген дәрілік заттарды жояды және қаннан шығарады. Тәулігіне бауыр гепатоциттерімен үздіксіз 1000 - 1800 мл өт (1 кг дене салмағына 15 мл) түзіледі. Бұл он екі елі ішектің қуысына шығарылатын бауыр өті.

Шығару өнімі ретінде өт - бұл метаболизмнің соңғы өнімдері, атап айтқанда өт қышқылдары, холестерин және өт пигменттері ағзадан шығарылатын субстрат.

Эндогендік заттардан басқа, өт құрамында экзогендік заттар болуы мүмкін. Өтпен көптеген дәрілік заттар, токсиндер және кейбір заттардың (мыс, мырыш, сынап және т.б.) ағзадан шығарылады.

Заттардың бауыр арқылы өтуі көптеген биохимиялық реакциялармен бірге жүреді. Қалған заттар төменгі қан айналымы жүйелік қан ағымына енеді. Егер дәрілік зат бауырға қайтадан енсе, онда оның қосымша жойылуы орын алады.

*Пысықтауға арналған сұрақтар:*

1. *Биофармация ұғымын қалай түсінесіз?*
2. *Биофармациядағы факторлар.*
3. *Микросомалды биотрансформация.*
4. *Дәрілік заттарға қойлар талаптар.*
5. *Дәрілік препаратқа әсер ететін фактор*
6. *Дәрілік заттар сапасы төмендігінің себебі және көздері.*
7. *Сапаны анықтауға қойылатын талап.*
8. *Дәрілік түрлердегі белсенді заттардың сіңуі.*
9. *Дәрілік препараттардың ағзада таралуы, биологиялық кедергілер.*

**3-тарау. ФАРМАКОДИНАМИКА ЖАЙЛЫ НЕГІЗГІ ТҮСІНІКТЕМЕЛЕР.**

*Фармакодинамика - бұл дәрілік заттың ағзаға әсерін зерттеу. Бұған оның әсер ету механизмін және дозаның арақатынасын және оның биохимиялық және физиологиялық әсерлерін талдау кіреді.*

Фармакодинамиканың зерттеу нысанын түсіну үшін, мына ұғымды білу өте қажет-*мақсат*: бұл дәрілік зат ағзадағы өз қызметін атқара алатындай етіп селективті әсер ететін жасушалық құрылымға баруы.

Басқаша айтқанда, рецепторлар - бұл белгілі бір функциялары бар макромолекулалар, олар дәрі-дәрмектермен бірге ағзада осы реакциялардың кейбірін тудырады:

*Ферменттер белсенділігінің өзгеруі.* Мысалы: инсулин деңгейін бақылауға арналған дәрілер.

*Иондық каналдардағы модификация.*

Мысалы: жергілікті әсерлі анестетиктер. Рецепторлардың ашылуы - британдық фармаколог Джон Ньюпорт Лэнглидің қосқан үлесі, ол 19 ғасырдың соңында жасуша ішіндегі есірткімен байланысатын белгілі бір құрылымдардың болуын айтты.

*Ақуыздардың құрылымы немесе өндірісіндегі өзгерістер*. Мысалы: эстрогендермен есірткіге әсер теу.

*Дәрілердің әсер ету механизмдері. Негізгі түсініктемелер.*

Әсер ету механизмі (ӘЕМ) - бұл дәрілік заттың ағзада түзілетін барлық көріністері немесе реакциялары. Бұл тұрғыда әсер ету механизмдері дәрі-дәрмектерді қабылдаумен түсіндіріледі әр түрлі факторларға байланысты, мысалы:

***Таңдау****.*Селективтілік дегеніміз – дәрілік заттың тек нақты рецепторлармен байланысуы. Ол байланыстыра алатын рецепторлардың спектрі неғұрлым тар болса, соғұрлым селективтілік жоғарылайды, сондықтан фармакологиялық эффект нақтырақ болады.

***Жақындық.*** Бұл рецептор мен препарат арасында болатын тарту деңгейі, яғни олардың тұрақты одақ құру қабілеті. Жақындық неғұрлым жоғары болса, соғұрлым препарат қажетті әсерді береді.

***Қайтымдылық.*** Қайтымдылық - дәрі-дәрмектің рецептордан бөліну қабілетін түсіндіреді. Бұл сипат жақындықпен байланысты. Жақындық неғұрлым жоғары болса, қайтымдылық соғұрлым төмен болады, демек, препараттың әсері ұзаққа созылады.

***Ішкі белсенділік.*** Бұл дәрі-дәрмек рецепторының қажетті эффект беру қабілеттілігі.

***Қуат.*** Бұл қажетті әсерге жету үшін керек болатын дәрі-дәрмектің мөлшері. Бұл мөлшер миллиграмммен (мг) көрсетілген және доза ретінде белгілі.

***Тиімділік.*** Бұл препарат ұсына алатын терапиялық реакцияның максималды деңгейі. Яғни, бұл дәрі-дәрмектің қандай үлкен нәтиже беретінін білуге ​​болатын шара.

***Фармакологиялық әсері***. Фармакодинамика жанама әсерлердің төмендеу жиілігімен тиімді дәрілерді немесе қауіпсіз дозаларды құру мақсатында дәрілік заттардың әрекетін де, әсерін де зерттейді.

***Фармакологиялық әрекет.*** Фармакологиялық әрекет - бұл дәрілік зат ағзада субмолекулалық, молекулалық, жасушалық немесе биохимиялық деңгейлерде түзілетін өзгерістер немесе модификация.

***Фармакологиялық әрекеттің мысалы***  терморегуляциялау функцияларының температураны төмендетуге қарсы дәрілік заттар шығаратын, антипиретиктер деп аталатын өзгерістер болып табылады.

***Фармакологиялық әсердің мысалы*** дене температурасының төмендеуі температураға қарсы дәрі болады. Өз кезегінде фармакологиялық әсер бірнеше түрге ие болуы мүмкін:

*Бастапқы әсер*: бұл препарат үшін күтілетін әсерлер.

*Плацебо әсері:* Бұл препаратпен байланысты емес әсерлер.

*Жанама әсері:* олар препараттың қажетті көріністерінен пайда болатын әсерлер (алғашқы әсер)

*Уытты әсер:* бұл препараттың ұсынылған дозасынан асып кететін әсерлер.

*Өлім әсері:* олар науқастың өліміне әкелуі мүмкін препарат шығаратын биологиялық көріністер.

***Дәрілік заттар дегеніміз*** - химиялық және физикалық құрылымнан құралған, емдік мақсатта қолдануға болатын, адам ағзасына енгізуге болатын дәрілік сипаты бар заттарды атайды.  
***Фармакокинетика*** — дәрілік заттың ағзаға енгізілуі, сіңірілуі, таралуы, байланысуы, биотрансформациясы және ағзадан шығарылуын зерттейтін клиникалық фармакологияның бір саласы.

*Дәрілік заттарды ағзаға енгізу жолдары.*

Дәрілік зат әсер ету орнына түсуі (мысалы: қабыну ошағына), жалпы емнің тиімділігі оның енгізу жолына байланысты. Барлық енгізу жолдарының өзіндік артықшылықтары мен кемшіліктері бар.

Көбінесе дәрілік зат ағзаға энтеральды жолмен енгізеді:  
\* ішке (per.os);  
\* сублингвальды – тілдің астына салынатын дәрі;  
\* буккальды - дәрілік заттың ауыздағы сілекеймен еруі;  
\* ректальды - тік шекке жіберілетін дәрі (per rectum). Бұл енгізу жолдарының парентеральды енгізу жолымен салыстырғанда өзіндік артықшылықтары бар.

Атап айтқанда, қолдануға ыңғайлы (медициналық персоналдың көмегін қажет етпейді), салыстырмалы қауіпсіз, дәрілік затты парентеральды қолданғанда дамитын асқынулардың болмауы. Энтеральды жолмен енгізілетін дәрілік зат жергілікті (кейбір микробқа қарсы, саңырауқұлақтарға қарсы ДЗ) және жүйелі әсер көрсетеді.

Ағзаға парентеральды жолмен енгізілетін дәрілік зат ас қорыту трактысын айналып өтеді, атап айтсақ:  
\* көктамыр ішілік; \* артерия ішілік; \* бұлшық етке; \* тері астына;  
\* интрарекальды (эндолюмбальды- омыртқаға жасалатын дәрілер, іш құрлы-сына, плевра ішіне т.б);  
\* перидуральды - ауыз арқылы қабылдайтын дәрі;  
\* трансдермальды – пластырь, пленка, оларды теріге жапсыратын дәрік түрлер;  
\* интраназальды мұрынға пайдаланатын дәрілік түр;  
\* ингаляционды түрлері.

*Дәрілік заттардың сіңірілуі.*

Сіңірілу дегеніміз — бұл дәрілік заттың енгізілген жерінен қанға түсуі. Сіңірілу үрдісі ДЗ енгізу жолына, липидтерде ерігіштігіне, енгізген жердің қан айналымына байланысты. ДЗ артерия немесе вена ішіне енгізген кезде, әрине, сіңірілу туралы сөз болмайды, өйткені, препарат тікелей қанға түседі.  
Сіңірілудің механизмдері:  
\* пассивті диффузия — липофильдік (липидтерде еритін) дәрілік затқа тән;  
\* фильтрация — гидрофильдік қасиетті суда еритін дәрілік затқа тән;  
\* кейбір дәрілік зат белсенді тасымалдану жолымен сорылады.  
Сіңірілудің көрсеткіштері.

Сіңірілу толықтығы — сіңірілген ДЗ пайызбен (%) алғандағы мөлшері.  
Максимальды концентрацияға қол жеткізу үшін қажетті уақыт (Тmax) ол — ДЗ-тың сіңірілу жылдамдығы мен терапевтік әсердің даму жылдамдығы.Абсорбция жылдамдығының константасы (Ка) — дәрілік заттың енгізген жерден қанға түсуі. Жартылай абсорбциялану кезеңі (ЖАК) — дәрілік зат енгізген жерден препарат мөлшерінің жартысының қанға тусуі.

*Дәрілік заттың сіңірілуіне әсер ететін факторлар*

Әлсіз электролит болып табылатын дәрілік заттың сіңірілуі олардың иондану дәрежесіне байланысты: диффузия жолымен диссоцацияланбаған молекулалар сіңіріледі; препараттың иондарға диссоцациялануы диффузия үрдісін тоқтатады, бірақ мұндай жағдайда препарат фильтрация жолымен сіңірілуі мүмкін. Дәрілік заттың сіңірілуіне - тағамның көлемі мен құрамы, препарат пен тағам қабылдау арасындағы интервал әсер етеді.

*Дәрілік заттардың таралуы*

Дәрілік заттардың таралуы — бұл ДЗ әр түрлі тіндерге, мүшелерге, ағзаның сұйық орталарына өтуі, жинақталуы.

Фармакодинамикалық әсердің қарқындылығын дәрілік заттың тіндерде жинақталу дәрежесі анықтайды.

*Таралу көрсеткіштері*

- Алғашқы концентрация (Со) — көктамыр ішіне енгізген соң, сол мезетте мүшелер мен тіндерге таралған, қан плазмасындағы препараттың концентра-циясы.  
- Дәрілік заттың қандағы максимумды концентрациясы (Сmax) — парентеральды немесе пероральды енгізген соң дамыған қан айналым жүйесіндегі препараттың максимальды концентрациясыболып есептеледі

- Стационарлы (тұрақты) концентрациясы (Css) — ағзаға үздіксіз, тұрақты жылдамдықпен түсіп отырғандағы препараттың қан плазмасындағы концентрациясы.  
 - Дәрілік заттың таралу көлемі (Vd) — бұл қан плазмасынан препараттың тіндермен ұсталыну дәрежесі.

Таралу көлемін Vd=DCo формуласымен есептейді, мұнда Vd — қан сарысуындағы препараттың бастапқы концентрациясына тең (Co) концентрацияны алу үшін, ағзаға түскен дәрілік зат мөлшерін (D) ерітуге қажетті, сұйықтықтың салыстырмалы көлемі.

*Дәрілік заттардың таралуына әсер ететін факторлар:*

\* регионарлы қан айналымның қарқындылығы;  
\* Дәрілік заттың қан плазмасындағы ақуыздармен және тіндік құрылымдармен байланысу дәрежесі;  
\* Дәрілік заттың липидтерде ерігіштігі.

\* Дәрілік заттың таралу көлемін (Vd) білу — препаратты ағзаға енгізу жолы мен мөлшерін таңдауға көмектеседі.  
\* Дәрілік заттың көп бөлігі сіңірілген соң, қанмен жақсы қамтамасыз етілетін мүшелер мен тіндерге түседі, олар:

- бүйрек, өкпе, ми, бүйрек, үсті безі, қалқанша безі (перфузия жылдамдығы -1мл/мин);

- бауыр, жүрек, көк бауыр (перфузия жылдамдығы — 0,1-1мл/мин);  
Содан кейін, қанмен нашар қамтамасыз етілетін мүшелер мен тіндерге түседі:  
- бұлшық ет, кілегей қабаттары, тері және майлы тін, сүйектер (перфузия жылдамдығы — 0,1мл/мин төмен). Дәрілік заттардың қан және тін ақуыздарымен байланысуы. Дәрілік заттың қан плазмасындағы әр түрлі ақуыздармен, әсіресе, альбуминдермен байланысқа түсуі. Ақуыздармен байланысқа түскен дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігі болмайды.

Дәрілік заттың бос және байланысқан фракциялар динамикалық тепе-теңдік жағдайында болады:

* қан плазмасындағы бос фракциялар концентрациясы төмендеген сайын, дәрілік заттың байланысқан фракциялары ақуыздан босап отырады.

Плазма ақуыздарымен препараттың байланысу дәрежесі дәрілік заттың таралу көлемі мен терапевтік эффектінің пайда болу жылдамдығына әсер етеді:  
\* плазма ақуыздармен жоғары дәрежеде байланыспайтын дәрілік заттың (50%), ағзада тез таралып, терапевтік әсерін көрсетеді, бірақ, тез элиминацияға ұшырап, әсері ұзақ уақытқа созылмайды;  
\* плазма ақуыздарымен жоғары дәрежеде байланысатын дәрілік заттың (90%) керісінше, тіндерде баяу жинақталып, әсері бірте-бірте дамиды. Мұндай дәрілік зат ағзадан баяу шығарылып, терапевтік әсері ұзаққа созылады.

*Дәрілік заттардың ағзадан шығарылуы.*

Шығарылу (элиминация) — дәрілік заттар биотрансформация немесе метаболизм салдарынан бейтараптанып, ағзадан шығарылу үрдісі.

Шығарылу (элиминация) көрсеткіштері:  
- Элиминация жылдамдығының константасы (ЭлK) — биотрансформация және экскреция жолдарымен препараттың ағзадан шығарылу жылдамдығы.  
- Жартылай шығарылу периоды — қан плазмасында дәрілік зат концентрациясының екі есе азаюына қажетті уақыт мөлшері, ол элимимнация жылдамдығының константасына тәуелді (Т1/2= 0,639ЭлК).  
- Дәрілік заттың жалпы клиренсі (Сlt) — бүйрек, бауыр арқылы, уақыт бірлігінде қан плазмасының препараттан тазару көлемі (мл/мин).

*Жалпы клиренс бүйрек және бауыр клиренсінің жалпы қосындысынан тұрады.*

Бүйректік клиренс (Clr) — дәрілік заттың зәрмен шығарылуы.  
 Бүйрек сырттылық клиренс (Cler) —дәрілік заттың басқа жолдармен (өтпен) шығарылуы.

Экскреция жылдамдығының константасы (ЭксК) — дәрілік зат зәрмен, нәжіспен, сілекей т.б. жолдарымен шығарылу жылдамдығы.

*Биожетімділік*

Биожетімділік - адам немесе жануар ағзасындағы негізгі әсер ету орнына жеткен дәрі - дәрмектің көлемі. Бұл термин денеге пайдалы әсер ететін жоғалған және сақталған қоректік заттардың мөлшерін білдіреді. Осылайша, биожетімділіктің жоғары деңгейімен кез-келген препараттың жоғалған емдік қасиеттерінің аз мөлшерін бағалауға болады.

Зерттеудің стандартты формаларында дәрілік заттардың биожетімділігі қандағы дәрі - дәрмектің көлемін, яғни қан айналым жүйесіне жеткен мөлшерін анықтау арқылы анықталады.

Әр түрлі енгізу әдістерімен ол әртүрлі көрсеткіштерге ие. Сонымен, тамыр ішілік әдіспен биожетімділік 100% жетеді. Егер ауызша биожетімділік болса, онда дәрі - дәрмектің жеке компоненттерге толық сіңуіне және ыдырауына байланысты көлем айтарлықтай төмендейді.

Бұл термин фармакокинетикада препаратты ағзаға енгізудің әртүрлі әдістерінде пациент ұстануы керек дұрыс дозаны есептеу үшін де қолданылады.

Биожетімділіктің екі кезеңі бар: ***абсолютті.* *салыстырмалы.***

*Абсолютті биожетімділік* - бұл көктамыр ішіне енгізілген жол.

Препараттың биологиялық қол жетімділігін және көктамыр ішіне енгізілген препараттың қол жетімділігін салыстырмалы талдау нәтижесінде пайда болатын көрсеткіш. Ол "көлем – уақыт" қисығының астындағы аудан түрінде, қысқартылған "ППК" түрінде көрінеді. Мұндай процедураны ағзаға енгізудің әртүрлі әдістерімен әртүрлі дозаларды қолдану сияқты шарт орындалған кезде ғана жүзеге асыруға болады.

Абсолютті биологиялық қол жетімділіктің мөлшерін анықтау үшін фармакокинетикалық зерттеу жүргізіледі, оның мақсаты көктамыр ішіне және басқа енгізу әдісі үшін "уақыттың дәрі-дәрмек көлеміне қатысына" салыстырмалы талдау жасау болып табылады.

Осылайша, дәрі -дәрмектердің абсолютті биожетімділігі - бұл басқа енгізу әдісі мен көктамыр ішіне ППК бөлу кезінде алынған өзгертілген дозаға арналған ДК.

Салыстырмалы биологиялық қол жетімділік ұғымы салыстырмалы биожетімділік дегеніміз - негіз ретінде қабылданған немесе басқа жолмен енгізілген сол препараттың басқа түрімен салыстыру.

Негіз - абсолютті биожетімділікпен сипатталатын көктамыр ішіне енгізу әдісі. Денедегі салыстырмалы биологиялық қол жетімділіктің мөлшері туралы мәліметтер алу үшін қан айналымы жүйесіндегі дәрі - дәрмектің көлемін сипаттайтын немесе оны бір немесе бірнеше рет қолданғаннан кейін несеппен бірге ағзадан шығарған кезде көрсеткіштер қолданылады.

*Биожетімділікті анықтауда қандай әдістер қолданылады?*

Препараттағы биожетімділіктің төмен немесе жоғары екенін анықтау үшін ғалымдар әдістердің келесі түрлерін қолданады: зерттелетін және плазмадағы немесе зәрдегі препараттың негізгі формасы арасындағы препараттың өзгертілген көлемін салыстырмалы талдау.

Мұндай зерттеу абсолютті биожетімділіктің көлемін барынша толық анықтауға мүмкіндік береді. Денеге бірдей жолмен енгізілген әртүрлі препараттардың мөлшерін өлшеу. Бұл әдіс салыстырмалы биологиялық қол жетімділікті анықтауға мүмкіндік береді.

Дәрі - дәрмектерді әртүрлі тәсілдермен енгізу арқылы салыстырмалы биожетімділіктің көлемін анықтау. Қандағы немесе зәрдегі дәрі көлемінің нәтижелерін зерттеу. Салыстырмалы биожетімділік көрсеткішін анықтау үшін орындалады.

HPLC қолданудың артықшылығы неде? HPLC – бұл биожетімділікті анықтаудың тағы бір әдісі - күрделі заттарды қарапайым заттарға бөлу қажет болған жағдайда қолданылатын хромотография.

Ол биожетімділікті зерттеуде жиі қолданылады, өйткені оның келесі оң қасиеттері бар: осылайша зерттелген үлгілерде температураға төзімділік шектерінің болмауы. Бұл су ерітінділерімен жұмыс істеуге мүмкіндік береді, талдау ұзақтығын едәуір азайтады және биологиялық сынамаларды дайындау кезеңін жақсартады.

Зерттелетін препараттың туындыларын алудың қажеті жоқ.

Зерттеудің осы әдісінде қолданылатын жабдық өте жақсы өнімділікке және тиімділікке ие.

*Биожетімділіктің жалпы көлеміне не әсер етуі мүмкін?*

Стандартты түрде, ішілік емес ағзаға түсетін препараттың көлемі 1-ден аз. Алайда, кейбір қосымша жағдайларға байланысты ол одан да аз болуы мүмкін.

*Сонымен, биожетімділікке әсер ететін факторлар:*

1. Препараттың физикалық қасиеттері.

2. Препараттың нысаны және оның ағзаға әсер ету ұзақтығы.

3. Қабылдау уақыты - тамақтану алдында немесе тамақтан кейін.

4. Асқазан - ішек жолын тазарту жылдамдығы.

5. Басқа препараттардың осы препаратқа әсері.

6. Өнімнің кейбір тағамдарға реакциясы.

***Биожетімділік - адам немесе жануар ағзасындағы негізгі әсер ету орнына жеткен дәрі - дәрмектің көлемі.***

Бұл термин денеге пайдалы әсер ететін жоғалған және сақталған негізгі дәрілік заттардың мөлшерін білдіреді. Осылайша, биожетімділіктің жоғары деңгейімен кез-келген препараттың жоғалған емдік қасиеттерінің аз мөлшерін бағалауға болады.

Зерттеудің стандартты формаларында дәрілік заттардың биожетімділігі қандағы дәрі - дәрмектің көлемін, яғни қан айналым жүйесіне жеткен мөлшерін белгілеу арқылы анықталады.

Әр түрлі енгізу әдістерімен ол әртүрлі көрсеткіштерге ие. Сонымен, тамыр ішілік әдіспен биожетімділік 100% жетеді. Егер ауызша биожетімділік болса, онда дәрі - дәрмектің жеке компоненттерге толық сіңуіне және ыдырауына байланысты көлем айтарлықтай төмендейді

*Дәрілердің биологиялық қолжетімділігіне әсер ететін фактолар*

Тамырсыз жолмен енгізілген препараттың биожетімділігіне химиялық-фармацевтикалық және медициналық - биологиялық факторлар әсер етеді: дәрілік зат дәрілік түрден босатылуы тиіс (таблеткалар, капсулалар, суппозиторийлер және т.б.); мысалы, бұл ретте таблеткалардың немесе капсулалардың қабықтарының бұзылуы орын алады және дәрілік зат ерітіндіге өтеді.

1. дәрілік заттың еритін түрі капиллярлық деңгейге еніп, жүйелік қан ағымына енбес бұрын бірқатар жасуша мембраналарын еңсеруі керек.

Ауызша немесе тік ішекке енгізілген препарат асқазан-ішек капиллярларымен сіңеді, содан кейін мезентериялық тамырлар арқылы портал венасы мен бауырға енеді.

Бірқатар препараттар жүйеге дейінгі метаболизмнің немесе бірінші өту әсерінің (-БӨӘ), эффекта первого прохождения -ЭПП әсерімен сипатталады – заттың белгілі бір бөлігі жүйелік қанға түскенге дейін метаболиттерге айналады.

1. дәрілік заттың миға, көзге, емшек сүтіне және басқа да бірқатар мүшелер мен тіндерге енуі үшін оған гематоэнцефалдық, гематофтальмиялық, плацентарлық және т. б. сияқты арнайы биологиялық кедергілерді еңсеру қажет.

*Дәріні енгізу жолы және биожетімділік.*

Ауыз арқылы енгізу кезінде дәрі - дәрмектердің әсері олардың қашан қабылданатынына байланысты: тамақтанар алдында, тамақтану кезінде немесе одан кейін, бұл асқазан мен ішектегі ортаның рН өзгеруімен, ас қорыту үрдісін қамтамасыз ететін әр түрлі ферменттердің болуымен түсіндіріледі. Тамақтану кезінде және одан кейін асқазанның қышқыл ортасы РН = 2,9 жетеді...3,0, ал аш ішекте 8,0...8,4, бұл иондануға, дәрі-дәрмектердің тұрақтылығына, олардың ас қорыту жолдары арқылы өту жылдамдығына және қанға енуіне әсер етеді.

Мысалы, асқазанның РН 1-ден 3-ке дейін болғанда ацетилсалицил қышқылы иондалмаған күйде болады және нәтижесінде (липидтерде жақсы ерігіштікке байланысты) қанға толығымен енеді.

Тамақ қабылдаудың кейбір дәрілік заттардың асқазан-ішек жолына сіңу деңгейінде сіңуіне әсері тағамның әсері мыналарға байланысты болуы мүмкін: - дәрілік препараттармен кешендердің пайда болуы, асқазанның және/немесе он екі елі ішектің рН өзгеруі;

- дәрілік препараттардың химия мен асқазан-ішек жолдарының химусы мен просвет арасында қайта бөлінуі;

- ішектің просветінен қанға бірдей тасымалдану жүйелеріне байланысты бәсекелестік.

*Жалпы биожетіділік.*

Жалпы биожетімділігі - препараттың ішке қабылданған дозасының бөлігі, ол жүйелік қан ағымына өзгермеген түрде және жүйеге дейінгі метаболизм нәтижесінде сіңу үрдісінде пайда болған метаболиттер түрінде қол жеткізеді ("бірінші өту әсері").

Ауыз арқылы қабылдаған кезде бауырда метаболизмге ұшырайтын препараттар үшін жалпы биожетімділік ұғымы қолданылады.

Дәрілік препараттардың биожетімділік параметрлері

\* қандағы дәрілік заттың ең жоғары концентрациясы (Смах);

• ең жоғары концентрацияға жету уақыты (t max);

• уақыт бойынша плазмадағы немесе қан сарысуындағы дәрілік зат концентрациясының өзгеру қисығының астындағы аудан (AUC).

Қандағы дәрілік зат концентрациясының максимумы (Смах) дәрілік заттың қанға түсуінің толықтығын көрсетеді.

Қандағы максималды концентрацияға жету уақыты (Tmax) заттың сіңу жылдамдығын және сәйкесінше терапевтік әсердің басталу жылдамдығын көрсетеді.

Дәрілік затты әртүрлі дәрілік формаларда қолданған кезде минималды тиімді концентрацияға және терапевтік әсерге әр түрлі уақыт аралығында қол жеткізуге болады.

***Мысал.*** Мысалы дәрілік зат ұйықтататын дәрі деп елестетіп көрейік. Бұл жағдайда зат ең аз терапевтік концентрацияға жетеді және А дәрілік түрін 30 минуттан кейін, ал В дәрілік түрін қолданғанда ұйықтататын таблетка әсерін тудырады — тек 2 сағаттан кейін. А формасын қолданғанда заттың әсері 5-6 сағатқа созылады, ал В формасы 8-10 сағатқа созылады. сондықтан оларды қолдану көрсеткіштері әр түрлі болады: А дәрілік формасы бұзылған жағдайда ұйқының ұзақтығы бұзылған кезде ұйықтап кету, ал В — ның дәрілік түрі.

1-дәрілік түрі А, 2-дәрілік түрі Б;

Дәрілік заттардың биожетімділігіне әсер ететін факторлар - пациент денесінің жеке параметрлеріне байланысты факторлар (жас, жыныс, қатар жүретін аурулар, органдар мен жүйелердің жұмыс істеу ерекшеліктері, физиологиялық процестердің ритм ырғағы және т. б.).

*Биожетімділікке әсер ететін тағам компоненттері.*

Дәрілердің биожетімділігіне әсер ететін тағам компоненттері: ақуыздар, майлар, көмірсулар, амин қышқылдары, май қышқылдары, глицерин, таниндер (шай, құрма), кофеин (шай, кофе), серотонин (қалақай, жержаңғақ, банан, ананас), тирамин (ірімшік, банан, бұршақ, майшабақ, кофе, сыра, шарап, тауық бауыры), оксалаттар (ревень, балдыркөк, қымыздық, шпинат), стеролдар, фитостеролдар, ауыр металл иондары және басқа да химиялық заттар.

Сонымен қатар, тағамға әртүрлі тағамдық қоспалар енгізіледі: консерванттар (сорбин, сірке қышқылы, лимон қышқылы), антиоксиданттар, эмульгаторлар, бояғыштар, тәттілендіргіштер.

Дәрілік заттар мен тағамдардың өзара әрекеттесу нәтижесіне тағамның химиялық құрамы ғана емес, сонымен қатар дәрілік заттардың дозасы мен ұзақтығы да әсер етеді. Мысалы, кетоконазол мен коксты бір мезгілде қолдану препараттың қандағы концентрациясының жоғарылауына әкеледі. Препарат концентрациясының бір реттік жоғарылауы айтарлықтай клиникалық мәнге ие емес, алайда концентрацияның ұзақ мерзімді жоғарылауы жағымсыз реакциялардың даму қаупін болдырмау үшін кетоконазолдың дозаларын бақылауды қажет етеді.

*Куркумин*

Куркумин-табиғи гидрофобты полифенолды қосылыс. Куркумин фармакологиялық әсердің кең спектріне ие.

Табиғаты бойынша полифенол ауыз арқылы қабылдаған кезде нашар сіңеді және биожетімділігі төмен, ішінара ішекте сіңу жылдамдығы төмен және ішінара жылдам метаболизм (глюкурондау) арқылы, бұл оның клиникалық қолданылуын шектейді. Маңызды міндеттердің бірі-бұл қосылыстың биожетімділігін арттыру мақсатында куркуминнің тиімді түрлерін жасау.

Бұған куркуминді липосомалар, нанобөлшектер, мицеллалар және т.б. сияқты жүйелерге қосу, циклодекстриндермен кешендер құру, сондай-ақ биоэнхансерлерді қолдану арқылы қол жеткізіледі.

Атап айтқанда, бауыр мен ішектегі глюкуронизация процесінің белгілі тежегіші пиперинмен куркумин кешенін қолдану куркуминнің биожетімділігін бірнеше есе арттырды. Куркуминнің фосфолипидтермен үйлесуі оны липофильді мембраналарға енгізу арқылы оның жеке куркуминмен салыстырғанда максималды концентрациясын арттырады. Нанобөлшектер түріндегі Куркумин кәдімгі куркуминге қарағанда төмен - 15 есе концентрацияда фармакологиялық әсер етті.

*Дәрумендердің әсері. Дене температурасы мен қоршанған ортаның әсері.*

Көптеген дәрумендер, атап айтқанда В6 дәрумені, дәрілік заттарды метаболиздейтін ферменттердің кофакторлары болып табылады.

Осыған байланысты соңғысы тиісті дәрі-дәрмектердің метаболизмінің қарқындылығын арттырады. Сонымен, В6 дәруменіне бай тағамдар леводопаның ыдырау жылдамдығын арттырады, қандағы допамин концентрациясын төмендетеді және препараттың паркинсонға қарсы әсерінің ауырлығын төмендетеді.

"Байкал", "Пепси-кола" тоник сусындарының құрамына линкомицин гидрохлориді, олеандомицин фосфаты, тетрациклин гидрохлориді, натрий тиосульфаты, унитиолмен ерімейтін кешендер түзетін темір иондары кіреді, соңғысының сіңуін баяулатады.

Температураның жоғарылауы жағдайында жылу берудің қиындауы байқалады, бұл дененің қызып кетуіне әкеледі. Дене температурасының жоғарылауы: ОНЖ қозуымен, тыныс алу мен қан айналымының белсендірілуімен, метаболизмнің жоғарылауымен бірге жүреді.

Шамадан тыс терлеу дегидратацияға, тромбоциттердің гиперагрегациясына, айналымдағы сұйықтық көлемінің төмендеуіне, электролит тепе - теңдігінің бұзылуына әкеледі, бұл өз кезегінде дәрілік заттардың сіңу, таралу және метаболизм үрдістеріне, бауырдағы ақуыздардың синтезіне, гепатоциттердегі биохимиялық процестердің жылдамдығына, жалпы дәрілердің биожетімділігіне әсер етеді.

*Биоритм әсері.*

Адамға күндізгі уақытта физиологиялық функциялар жоғарлап, ал түнгі уақытта төмендеуі тән. Көптеген дәрілік заттардың метаболизміне қатысатын бауырдың ферменттік жүйелерінің күнделікті ритмі анықталған. Дәрілік заттардың ағзаға әсер ету мәселелерін тәулік уақытына, жыл мезгілдеріне байланысты хронофармакология зерттейді, ол дәрі-дәрмектерді ұтымды қабылдау принциптері мен ережелерін белгілейді.

Хронофармакология хронотерапиямен тығыз байланысты, ол жеке биоритмологиялық мәртебені есепке алуға және оны қазіргі заманғы медицинада бар барлық әдістердің көмегімен түзетуге негізделген емдеу процесін ұйымдастыруды анықтайды. Күнделікті биоритмдер дәрі-дәрмектерді қабылдаудың оңтайлы уақытын анықтайды.

Тәуліктің белгілі бір уақытында дәрі-дәрмектерді тағайындауды анықтайтын принциптер:

1. Препараттардың әсер етуінің ағзадағы ұқсас заттарды өндірудің табиғи ритміне сәйкестігі (мысалы, глюкокортикоидтар тобындағы бүйрек үсті безінің гормоналды препараты – преднизолон – таңертеңгі уақытта тағайындалады, эндогендік гормонның синтезі).

2. Дәрі-дәрмекті күтілетін әл-ауқаттың нашарлауына дейін белгілі бір уақыт бұрын қабылдау (мысалы, коронарлық және цереброваскулярлық қан айналымының бұзылуы жиі дамитын таңертеңгі уақытта максималды белсенділігі бар жүрек-қан тамырлары препараттарын қолдану) тәулік бойы ағзаның оңтайлы және улы дозаларына бірдей сезімталдығы жоқ.

Мысалы, транквилизаторлар тәуліктің белсенді кезеңінде максималды уыттылықты көрсетеді; олардың ең аз уыттылығы қалыпты ұйқы кезінде байқалады.

Ал стоматологиядағы анестетиктерге үлкен сезімталдық - тәулігіне 14-15 (осы уақытта тістерді алып тастау ұсынылады)

*Биоэквиваленттілік.*

Биоэквиваленттілік дегеніміз не?

*Биоэквиваленттілік* ***-*** тұжырымдама фармакокинетикалық және биофармациялық зерттеулерге байланысты пайда болды, оның барысында бірдей заттар бар дәрілердің терапевтік теңсіздігі биожетімділіктің айырмашылығымен тікелей байланысты екендігі анықталады.

Препараттардағы биоэквиваленттілікті анықтау үшін мынадай көрсеткіштер қолданылады:

- қан айналым жүйесіндегі таблеткалардың жоғары немесе неғұрлым толық биожетімділігі.

Препараттың жоғары құрамының әсер ету ұзақтығы, бұл көрсеткіш ағзаға сіңу жылдамдығы мен емдік әсерін көрсетеді.

Көрсеткіштің мәнін гипнозды препараттың мысалында түсінуге болады. Ол препараттың формасына байланысты жарты сағаттан немесе 2 сағаттан кейін аз терапиялық әсер етеді.

Ұйықтайтын таблетканың емдік функциясы сол пішінге байланысты 5-тен 8 сағатқа дейін орындалады. Осылайша, оның әсеріндегі ұқсастыққа қарамастан, бір форма ұйқының бұзылуын болдырмауға қызмет етеді, ал екіншісі – қысқа демалу кезінде. Белгілі бір уақыттан кейін қандағы дәрі мөлшері өзгереді.

Дәрі-дәрмекті іске қосу. Препаратты сатылымға шығармас бұрын, дәрі-дәрмектердің биоэквиваленттілігі мен биожетімділігін зерттеу керек, бұл өте маңызды. Осы мақсатта мынадай іс-қимыл тәртібі жүзеге асырылады:

Өндіруші фармакологиялық мемлекеттік комитетке өзінің дәрі-дәрмегін сатуға шығару ниеті туралы өтініш береді.

Ведомство өз кезегінде екі үлгіні қолдана отырып, биоэквиваленттілік бойынша зерттеулер жүргізуге рұқсат береді: бұрыннан бар және жаңа дәріге.

Зерттеу қарапайым немесе ауруы бар еріктілерде бірдей мөлшерде жүзеге асырылады. Сонымен қатар, әр зерттеуді өндірушінің өзі төлейді. Мұндай рәсім арнайы медициналық мекемелерде немесе зертханаларда үшінші тарап мамандарының қатысуымен жүзеге асырылады. Тәжірибе жүргізуге үміткерлерді іріктеу кезінде мынадай талаптар ескерілуі тиіс: олардың жалпы саны 12-ден кем болмауы тиіс.

Еріктілер саны 25-ке дейін өсетін жағдайлар жиі кездеседі. Бұл негізінен фармакокинетикалық параметрлерде жоғары жеке таралу жағдайында болады. Еріктілердің жасы 18 жасқа жетуі керек және 60 жастан аспауы керек. Әр адамның салмағы берілген жыныс, жас және биіктік үшін идеалды салмақтың 20% - ынан аз немесе көп болмауы керек. Жүрек - қан тамырлары немесе созылмалы аурулармен ауыратын адамдарға зерттеулер жүргізуге жол берілмейді.

*Биологиялық белсенді заттар*– ағзада каталитикалық, биотикалық, абиотикалық және басқа да функцияларды орындайтын және белсенділігі мен ерекшелігі жоғары органикалық қосылыстар.

Биологиялық белсенді заттар (қысқаша – биологиялық белсенді заттар) - бұл ағзаның белгілі бір топтарына (адамдар, өсімдіктер, жануарлар, саңырауқұлақтар) немесе жасушалардың белгілі бір топтарына жоғары белсенділігі бар арнайы химиялық заттар.

Биологиялық белсенді заттар медицинада және аурудың алдын - алу үшін, сондай-ақ толыққанды өмір сүру үшін қолданылады.

*Алкалоидтар* – органикалық сипаттағы азотты қосылыстар. Әдетте, өсімдік тектес, олардың негізгі қасиеттері бар, суда ерімейді, қышқылдармен түрлі тұздар түзеді. Олардың жақсы физиологиялық белсенділігі бар. Үлкен дозаларда - бұл ең күшті улар, аз мөлшерде - дәрі - дәрмектер (Атропин, Папаверин, Морфин, Кодеин, Эфедрин дәрі - дәрмектері).

*Дәрумендер* - жануарлар мен адамдар үшін жақсы метаболизм мен толық өмір сүру үшін өте маңызды органикалық қосылыстардың арнайы тобы. Көптеген дәрумендер қажетті ферменттердің пайда болуына қатысады, белгілі бір ферменттік жүйелердің белсенділігін тежейді немесе жеделдетеді. Дәрумендер сонымен қатар диеталық қоспалар ретінде қолданылады (олардың құрамына кіреді).

Кейбір дәрумендер ағзаға тамақпен бірге енеді, басқалары ішекте микробтар түзеді, ал басқалары ультракүлгін сәулеленудің әсерінен май тәрізді заттардың синтезі нәтижесінде пайда болады. Дәрумендердің болмауы метаболизмнің әртүрлі бұзылуына әкелуі мүмкін. Денедегі дәрумендердің аз мөлшері нәтижесінде пайда болған ауру дәрумен тапшылығы деп аталады. Кемшілігі - гиповитаминоз, ал артық мөлшері - гипервитаминоз.

*Гликозидтер -* органикалық табиғаттың қосылыстары. Олар әртүрлі әсерге ие. Гликозид молекулалары екі маңызды бөліктен тұрады: қантсыз (агликон немесе Генин) және қант (гликон).

Медицинада жүрек және қан тамырлары ауруларын емдеу үшін микробқа қарсы және экспекторант ретінде қолданылады.

Сондай-ақ, гликозидтер психикалық және физикалық шаршауды жеңілдетеді, зәр шығару жолдарын зарарсыздандырады, орталық жүйке жүйесін тыныштандырады, ас қорытуды жақсартады және тәбетті арттырады.

*Гликоалкалоидтар* – гликозидтерге ұқсас биологиялық белсенді заттар. Олардан сіз келесі дәрі-дәрмектерді ала аласыз: Кортизон, Гидрокортизон және басқалар.

*Тері илегіш заттар* **-** таниндер (басқа атау - танидтер) ақуыздарды, шырышты, жабысқақ заттарды, алкалоидтарды тұндыруға қабілетті. Осы себепті олар дәрі-дәрмектердегі осы заттармен үйлеспейді. Ақуыздармен олар альбуминаттар түзеді (қабынуға қарсы).

*Жоғарғы май қышқылдар* - бұл май қышқылдарының немесе үшатомды алкогольдің эфирлері. Кейбір май қышқылдары метаболизмге қатысады, ағзағадан холестеринді жоюды тездетеді.

*Кумариндер* - изокумарин немесе кумаринге негізделген биологиялық белсенді заттар. Сол топқа пиранокумариндер мен фурокумариндер кіреді. Кейбір кумариндер антиспазматикалық әсерге ие, ал басқалары капиллярларды күшейтетін белсенділікті көрсетеді. Сондай-ақ, антигельминтикалық, диуретикалық, кураре тәрізді, антимикробтық, анальгетикалық және басқа да әрекеттердің кумариндері бар.

*Микроэлементтер,* дәрумендер сияқты, биологиялық белсенді тағамдық қоспаларға қосылады. Олар дәрумендер, гормондар, пигменттер, ферменттер құрамына кіреді, ақуыздармен химиялық қосылыстар түзеді, ұлпалар мен ағзаларда, эндокриндік бездерде жиналады.

Адамдар үшін келесі микроэлементтер маңызды: бор, никель, мырыш, кобальт, молибден, фтор, селен, мыс, марганец.

Басқа биологиялық белсенді заттар бар: органикалық қышқылдар (Ұшпа және ұшпайтын), пектинді заттар, пигменттер (басқа атау - бояғыш заттар), стероидтар, каротиноидтар, флавоноидтар, ұшпа экдизондар, эфир майлары.

*Фармацевтикалық заттардан дәрілік формаларды жасау талаптары.*

Фармацевтикалық заттардан дәрілік формаларды өндіру, әдетте, оларға белгілі бір геометриялық пішіндер берумен бірге жүреді. Мысалы, таблеткалар дискілер, таблеткалар конустар және т.б. түрінде болады, сонымен қатар геометриялық пішін дәрілік заттың максималды терапиялық әсерін және қолданудың ыңғайлылығын қамтамасыз ететіндей етіп таңдалады. Кейде "дәрілік түр", "дәрілік зат" және "фармацевтикалық субстанция" ұғымдарының арасында, әсіресе дәрілік түрлерді дайындау кезінде әсер етуші заттар ұшыраған технологиялық операциялар қарапайым болған жағдайларда, күрт шекара салу қиын болады.

Мысалы, бір үлкен пакеттегі стрептоцид (ауыр атлас, пакет) дәрілік зат, атап айтқанда фармацевтикалық зат болып табылады. Бірақ 0,3 г жеке дозаларға бөлінген және қағаз капсулаларына оралған сол стрептоцид белгілі бір қолдану әдісі бар дәрілік түрі болып табылады. Сонымен қатар, стрептоцидті басқа формалар (жақпа май, свеча және т.б.) жасау үшін қолдануға болады.

Тағы бір мысал: Валериан тұнбалары, сыйымдылығы 10 литр болатын цилиндрде, фармацевтикалық зат, атап айтқанда галендік дәрі. 30 мл бөтелкеге құйылған валерианның сол тұнбалары, науқасқа ішкі қолдануға арналған тамшылар ретінде тағайындалады, дәрілік түрі болып табылады.

"Дәрілік зат" және "дәрілік түр" ұғымдары бір-бірімен тығыз байланысты. Дәрілік зат пен дәрілік түрдің арасында ортақ нәрсе-олардың құрамында бірдей дәрілік зат (субстанция) бар.

Айырмашылығы-олардың көмекші заттарды енгізу арқылы алынған әртүрлі геометриялық пішіні бар. Дәрілік түрі науқасқа қолдану үшін таңдалады. Дәрілік зат фармакологиялық әсеріне сәйкес қабылдау тәсілін анықтайды.

Мысалы, анальгин келесі дәрілік формаларда болады: ұнтақтар, таблеткалар, ерітінділер және т.б. алайда, анальгин дәрілік зат ретінде құрамында оның дәрілік түріне қарамастан ауырсынуды басатын құрал ретінде қолданылады. Айта кету керек, бір дәрілік формада әртүрлі фармацевтикалық заттар болуы мүмкін. Мысалы, "Цитрамон" таблеткаларында ацетилсалицил қышқылы, парацетамол және кофеин бар.

*Хирургиялық және басқа әдістермен салыстырғанда, дәрі-дәрмекпен емдеудің экономикалық орындылығының мысалдары*

Дәрі - дәрмекпен қамтамасыз ету-қазіргі қоғам өмірінің негізі. Қазіргі уақытта дәрі - дәрмектерді жасау, өндіру және өндіру - әлемдік экономиканың саласы, оның көлемі барлық химиялық заттарды өндіру көлеміне тең.

Дәрі-дәрмектер мен дәрі-дәрмектерді өндірудің экономикалық орындылығының кейбір мысалдарын қарастырайық.

1. **Туберкулез**. Антибиотиктер пайда болғанға дейін туберкулезбен ауыратын әр науқас мамандандырылған санаторийде 3-4 жыл өткізеді (жыл сайынғы құны 70 мың доллардан асады. 1993 жылғы бағамен). 1947 жылдан бері 10 млрд. туберкулезді изониазид және рифампицин дәрілік препараттарымен емдеу нәтижесінде құтқарылды.

2. **Шизофрения.** Дәрі-дәрмекпен емдеудің жылдық құны-4500 доллар.; стационарда емделу кезінде бір науқасты емдеу құны 73 мың доллардан асады. Тиімді препараттар 400 мың пациентке психиатриялық клиникаларсыз емделуге мүмкіндік берді, осылайша ел бюджеті үшін шамамен 25 млрд. Болды.

3. **Асқазан жарасы.** Асқазанды резекциялау операциясы шамамен 30 мың долларды құрайды.

Заманауи H2 блокаторларын әзірлеу және енгізу нәтижесінде асқазан жарасын емдеу құны төмендеді 900 доллар. жылына. 1977-1987 жылдар аралығында асқазан жарасын хирургиялық емдеу жағдайларының 80% - ға төмендеуі байқалды, бұл 224 миллион долларды үнемдеді. (Бостон консалтингтік тобы, Inc.мәліметтері бойынша), 1993 ж. Қыркүйек.

*Дәрі-дәрмектерді экстемпоральді өндірудің мәселелері мен болашағы*

Жыл сайын әлемде өнеркәсіп шығаратын препараттар көмектеспейтін адамдардың саны өсуде. Олар үшін жеке дәрі - дәрмектерге негізделген емдеу әдісі - қалпына келтірудің жалғыз үміті.

Сонымен, егер сіз терапияға табиғи шыққан химиялық заттарды, сондай-ақ ескі немесе халықтық рецепттерді қоссаңыз, онда дәрі - дәрмектерді жеке өндірудің артықшылықтары айқын болады.

Сонымен қатар, фармацевтер дәрігерлерге қарағанда кешенде дәрілік препараттардың химиялық және физиологиялық үйлесімсіздігін анықтай алады; дәрілік нысандардың тұрақтылығын, тиімділігі мен қауіпсіздігін, қабылдау режимінің дәрілік түрдің түрімен, науқастың денесінің жай-күйімен, тамақтану, ұйқы, демалу жағдайларымен және т. б. байланысын бағалай алады. Барлық ұнтақтар мен қоспалар өнеркәсіптік ауыстыруды таба алмайды, әсіресе егер олар жаңа туған нәрестелерге тағайындалса.

Біріншіден, оларды жасау үшін ингредиенттердің шамалы дозалары алынады, екіншіден, пациенттің жеке ерекшеліктері ескеріледі, бұл зауыттық нұсқада мүмкін емес. Сонымен қатар, кейбір аурулар үшін жақпа, балалар қоспалары, суспензиялар мен препараттарда арнайы заттар болуы керек, ал өнеркәсіп мұндай дәрі -дәрмектерді шығармайды.

Дәріхана өндірісі жағдайында сақтау кезінде тұрақсыз дәрілік препараттар дайындалады, бұл оларды өнеркәсіптік кәсіпорындарда жаппай өндіруге мүмкіндік бермейді. Зауытта дайындалған препараттар ұзақ сақтауға арналған (кемінде 2 жыл). Ең бастысы, дәрі-дәрмектерді дәрігердің рецептеріне сәйкес жасау керек, өйткені дәрі-дәрмек терапиясының жетістігі аурудың ерекшелігі мен ауырлығына сәйкес пациентке жеке көзқарас болып табылады. Әлемдік медицинаның бүкіл тәжірибесі көрсеткендей, емдеуді дараландыруды дәріханалардың рецептуралық - өндірістік бөлімдері жағдайында дозалардың бірнеше нұсқалары бар препараттарды дайындау арқылы ғана сәтті жүзеге асыруға болады.

*Ережелер*

*Дәріханада дайындалған препараттар өнеркәсіпте шығарылғаннан ерекшеленеді, өйткені олар:*

- науқастың жеке ерекшеліктерін ескере отырып жазылған және дайындалған, ал өнеркәсіптік препараттар дене салмағы 70 кг болатын орташа науқасқа арналған;

- тиімдірек, өйткені емдеуші дәрігер емдеу барысында препараттың құрамына және дозасына өзгерістер енгізе алады;

- қауіпсіз, өйткені әр капсула мен әр ерітіндіні кім және қашан жасағанын анықтауға болады. Өнеркәсіптік өндірісте бақылау сериялы түрде жүзеге асырылады және әр таблетка немесе капсула немесе ерітінді ешқашан бақыланбайды.

*Бүгінгі таңдағы медицинаның ұраны:* әрбір емдеуші - сауатты дәрігер және жауапты фармацевт. Медицина мен Фармацияның күш-жігерін біріктіру арқылы ғана қалпына келтіруге қол жеткізуге болады.

Осылайша, дәрілік формалардың технологиясы: медицина, химия, физика, биохимия жетістіктеріне негізделген ғылым;

- фармакологиялық белсенді дәрілік заттарды қолдануға дайын практикалық медицина өніміне айналдырудың соңғы сатысы;

- әлемдік экономиканың әлеуметтік маңызы бар және жоғары табысты саласы.

**4-тарау. ФАРМАЦИЯДАҒЫ СТАНДАРТТАУ ЖӘНЕ НОРМАЛАУ**

Оқулықта фармацевтикалық қызметті ұйымдастыру мәселелеріне көңіл бөлінеді. Бұл бүгінгі күні дәріхана мекемесіндегі фармацевт рөлі, айтарлықтай өзгеретіндігімен негізделген.

Маман жұмыс уақытының негізгі бөлігін фармацевтикалық қызметті ұйымдастыру мәселелеріне, санитарлық және фармацевтикалық режимнің сәйкестігін талдауға, нормативтік құжаттаманың талаптарына арнауға мәжбүр.

Студенттерге дәрі-дәрмектерді дайындау ережелерін сапалы үйрету үшін алдымен фармацевтикалық тәртіпті ұйымдастыру ережелері туралы түсінікті қалыптастыру керек, қабылдау, есепке алу, содан кейін дәрі-дәрмектерді дайындау мәселелеріне көшу керек.

Дәрі – дәрмектер - бұл тұтынудың бір түрі, оның ерекшелігі ауру адамдарға қажет. Сондықтан дәрі-дәрмектерге қойылатын талаптар әсіресе жоғары, өйткені емдік әсердің күші ғана емес, сонымен қатар жанама, көбінесе уытты әсердің болуы олардың сапасына байланысты.

Сапаны нормалау мәселелері өндірістің кез келген саласында маңызды. Жеке операцияларды жүргізу ережелерін, шикізат сапасы мен тұтыну нормаларын, дайын өнімге қойылатын талаптарды белгілеу жоғары сапалы препараттарды алуға ықпал етіп қана қоймайды, сонымен қатар технологиялық режим бұзылған кезде өсетін материалдық шығындарды азайтады.

*Стандарттау негіздері*

Стандарт (ағылш. - норма, үлгі) сөздің кең мағынасында - басқа ұқсас объектілерді олармен салыстыру үшін бастапқы ретінде қабылданатын үлгі, стандарт, модель.

**Стандарт** - стандарттау жөніндегі нормативтік құжат, әдетте, келісім негізінде әзірленген, танылған орган (кәсіпорын) қабылдаған (бекіткен) мүдделі тараптардың көпшілігінде маңызды мәселелер бойынша қарсылықтардың болмауы

**Стандарттау** - бұл: қоршаған орта, өмір, денсаулық және мүлік үшін өнімнің, жұмыстар мен көрсетілетін қызметтердің қауіпсіздігін; өнімнің техникалық және ақпараттық үйлесімділігін, сондай - ақ өнімнің өзара алмастырылуын; ғылымның, техника мен технологияның даму деңгейіне сәйкес өнімнің, жұмыстар мен көрсетілетін қызметтердің сапасын; өлшем бірлігін; ресурстардың барлық түрлерін үнемдеуді; табиғи және техногендік апаттардың туындау қатері мен басқа да төтенше жағдайларды ескере отырып, шаруашылық объектілерінің қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында нормаларды; елдің қорғаныс қабілеті мен жұмылдыру дайындығы ескеру.

Қолданылу аясына байланысты әртүрлі мәртебенің немесе санаттың стандарттары ажыратылады: халықаралық стандарт, мемлекетаралық стандарт (МЕМСТ), сала стандарты (ОСТ), техникалық шарттар (ТШ), техникалық қоғам стандарты (ТҚС).

Соңғысы нормативтік құжаттаманы дамытудағы жаңа сапалы қадам болып табылады. Егер бұрын техникалық шарттарда бұйым сапасының параметрлері және оларды бақылау әдістері белгіленсе, онда ТҚС-да сериялық өндіріс үрдісінде өнімнің сапалық сипаттамаларының тұрақтылығына кепілдік беруге мүмкіндік беретін өндірісішілік бақылаудың бақылау нүктелерінің тізбесі қосымша белгіленген.

*Дәрілік заттарды жасау, өндіру мен дайындауды мемлекеттік нормалау.*

**Нормалау** (өнеркәсіптің кез келген саласында) - жекелеген операцияларды жүргізу ережелерін, шикізат материалдарының сапасы мен шығыс нормаларын, дайын өнімге қойылатын талаптарды белгілеу.

Нормалау жоғары сапалы тауарларды алуға ықпал етеді және технологиялық режим бұзылған кезде өсетін материалдық шығындарды азайтады. Сондықтан олардың сапа нормаларын белгілеу қауіпсіздік пен тиімділіктің қажетті шарты болып табылады.

Ресейдегі дәрі-дәрмектердің сапасын реттеу XVIII ғасырда басталды.

Уақыт өте келе дәрілік заттардың сапасын бағалау және оларды өндіруге арналған нұсқаулықтар өзгерді.

Қазіргі уақытта ҚР-да дәрі-дәрмектерді жасау, өндіру мен өндіруге үздіксіз және жан-жақты мемлекеттік бақылау жүзеге асырылуда.

*Фармациядағы стандарттау жүйесінің көздері*

Экономиканың кез-келген саласында кез-келген кәсіпорынның қызметін тиімді бақылау үшін сізге:

- кәсіпорын және ол шығаратын өнім жауап беруі тиіс нормалар мен параметрлерді жасау қажет;

- көрсеткіштердің белгіленген нормаларға сәйкестігін тексеру әдістерін белгілеу керек.

Дәрілік препараттар өндірісін мемлекеттік нормалау дәрілік заттардың, препараттардың, қосалқы технологиялық заттар мен материалдардың сапасына, сондай-ақ дәрілік препараттарды өндіру және дайындау үрдісінде қойылатын талаптар кешенін (тиісті құжаттармен заңдастырылған) білдіреді. Дәрілік препараттар өндірісі, мемлекеттік нормалау қажеттілігі мыналармен байланысты: олар ауру адамдарға қажет; науқастардың өз тарапынан олардың сапасын бақылау мүмкін емес.

Дәрілік заттар туралы заңда дәрілік препараттарды дайындауды нормалаудың мынадай бағыттары белгіленген:

- дәрілік препараттар жазуларының құрамын нормалау;

- дәрілік препараттарды дайындауға рұқсат етілген адамдар тобын шектеу (фармацевтикалық қызметке құқық);

- дәрілік препараттарды дайындау үшін қолданылатын дәрілік және қосымша заттар үшін сапа нормаларын белгілеу;

- дәрілік препараттарды дайындау шарттары мен өндірудің технологиялық үрдістерін нормалау.

- дәрілік препараттарды дайындау үшін қолданылатын дәрілік және қосымша заттар үшін сапа нормаларын белгілеу;

- дәрілік препараттарды дайындау шарттары мен өндірудің технологиялық үрдістерін нормалау.



Біз дәрі-дәрмектерді өндіруді нормалаудың дәйекті көрсетілген бағыттарын талдаймыз.

Дәрілік препараттар жазуларының құрамын нормалау. Дәрілік препараттардың құрамы тиісті қолдармен айқындалады.

Жазбалар стандартты және стандартты емес болып бөлінеді.

*Нормалардың мысалдары:*

1. Санитарлық - тағамдық нормалар және "шикізат пен тамақ өнімдерінің сапасы мен қауіпсіздігіне қойылатын гигиеналық талаптар"ережесі

- **регламент** - міндетті құқықтық нормаларды қамтитын және билік органы қабылдаған құжат. Өнімдерді (қызметтерді) стандарттау және аталған объектілерді міндетті сертификаттау кезінде техникалық регламенттер кеңінен қолданылады.

**Техникалық регламент** - өнімнің (қызметтің) сипаттамаларын және онымен байланысты үрдістер мен өндіріс әдістерін белгілейтін нормативтік -техникалық құжат (МЕМСТ 1.0). "Техникалық регламент" термині "нормативтік құжат" термині сияқты жалпы ұғым болып табылады.

**Техникалық регламенттерге мыналар жатады:**

- Қазақстан Үкіметінің талаптары, нормалары, техникалық сипаттамалары бар заңнамалық актілері, қаулылары;

-ҚР мемлекеттік стандарттары және оларда белгіленген міндетті талаптар бөлігіндегі мемлекетаралық стандарттар;

- негізгі атқарушы органдардың нормалары мен ережелері, олардың құзыретіне (ҚР заңнамасына сәйкес) міндетті талаптарды белгілеу кіреді (мысалы, ҚР құрылыс нормалары мен ережелері;

-санитарлық ережелер мен нормалары, стандарттау, метрология және сертификаттау ережелері және т.б.).

Әкелу баптарын реттеу, дұрыс салық салу (ҚҚС) және сертификаттау үшін барлық тауарлар төменде көрсетілген жіктеуіштерде санаттарға бөлінеді.

**5-тарау. ӨСІМДІКТІ ӨҢДЕУ АЛДЫНДАҒЫ ТАЛАПТАР**

*Фармакогнозияның негізгі шешетін мəселесі:*

* Фармакологиялық белсенді заттарды алудың бірде-бір негізгі шикізат көзі есебінде дəрілік өсімдіктерді зерттеу. Осы мақсатта өсімдіктің химиялық құрамы зерттеледі, негізгі заттар биогенезі, өсімдік онтогенезіндегі олардың түзілу динамикасы, сыртқы факторлардың əсері жəне сол заттар өсімдік бөлігінде дұрыс жəне жақсы шоғырлану үшін жүргізілетін шаралар.

\* Дəрілік өсімдіктерді ресурсты-товароведті зерттеу. Осы мақсатпен өсімдіктердің табиғатта өсетін жерлерін, қаншалықты өсетінін, қай жерде көп, ал қай жерде аз өсетінін анықтау, мөлшерін табу.

\* Дəрілік заттарды стандарттау жəне нормалау. Өсімдік шикізатының сапасын, тазалығын жəне сол өсімдікке тəн сапалық жəне сандық сараптау əдістерін ұсыну шараларын жүргізу.

\* Эффективті дəрілік препараттар каталогін толықтыру үшін жаңа дəрілік шикізат көзін іздестіру, анықтау. Халық медицинасының перспективті көздерін қарастырып, официалды өсімдіктерге филогенетикалық ұқсастықтарын қарап, іздестіру.

\* Фармакологиялық белсенді заттар өсімдік ағзасында əртүрлі сыртқы факторлар, ішкі түрлендірулер əсерінен болатын биологиялық синтез нəтижесінде түзілетін болғандықтан, зерттейтін тағы бір мəселе өсімдіктегі жүретін биохимиялық үрдістер.

\* Потенциалды жəне өндірістік қорын білу.

Фармакологиялық белсенді заттың шоғырлану-жинақталу мерзімі белгілі болған соң өсімдікті жинау уақытын белгілейді, кептіру жағдайын көрсетеді, сорттау, сақтау, транспорттауды ұйымдастырады.

Егер өсімдік мөлшері аз болса, онда оны культивациялауды ойластырады.

*Өсімдік шикізатын жинау, бірінші ретте өңдеу, кептіру***.**

* Өсімдік шикізатын жинау уақыты, ол негізгі әсер етуші затттар мөлшерінің ең көп болу мерзіміне негізделеді. Ол үшін алдымен сол қажетті заттың мөлшерін өсімдік шикізатынан анықтау жұмыстарын жүргізу керек. Егер өсімдік онтогенезінде үш уақыт болса, сонда негізгі заттың қай мерзімде ең көп болатынын анықтайды, тек содан кейін жинауға рұқсат беріледі. Оны жинау уақыты ТУ-да көрсетіледі.

*Дәрілік өсімдік шикізатын жинаудың жалпы ережелері:*

* Өсімдіктің жоғарғы бөлігі жапырағын, шөбін тек кұрғақ күні, күндіз шөпте ылғал жоқ кезінде жинайды, көп жағдайда жинауды шөп гүлдеген уақытта жүргізеді. Сол кезде негізгі заттың шоғырлану мөлшері көп болады.
* Көпжылдық өсімдіктердің жоғарғы бөлігін жинағанда түбіріне және тамырына зақым келтірмейтіндей етіп жинайды.
* Жоғарғы бөліктің бұтақтары қатайып кеткен жері болса, онда ол бұтақ қартайған, оны жинамайды.

*Жиналған жапырақтар жасыл түсті болуға тиіс.*

* Тамырын, түбірін және өсімдіктің төменгі бөлігін жинау үшін ылғал ауа қажет, себебі бұл жиналған бөліктерін жинап алған соң жуып кептіреді. Әрине өсімдіктің бұл бөлігін жинауды күзде жүргізеді. Өсімдіктің жоғарғы бөлігі кеуіп, қажетті заттардың тамырда, түбірде және жер асты бөлігінде жиналуы максималды мөлшерде болады. Болотада өсетін өсімдік түбірін судың мөлшері азайғанда, су тартылғанда жинайды.
* Гүлдер, мысалы, ромашка, липа, арника гүлдерін түсіп қалмай тұрғанда жинайды. Және де гүлдердің түстері өзгермеген кез болуы шарт, сол кезде олардағы негізгі әсер етуші заттар мөлшері көп болады.
* Өсімдіктің жемісі, тұқымы – бұларды жинау үшін құрғақ ауарайы және таңғы уақыт қажет, сонымен қатар олар толық пісуге тиіс.
* Өсімдіктің қабығын тек көктемде жинайды, көктемде ағаштың қабығы оңай бөлінеді.Қабыққа қойылатын талап, ол жас ағаштардан жиналуы керек.
* Бүршіктерді ерте көктемде гүлге айналмаған уақытта жинайды.

Шикізаттың бірінші ретте өңделуі:

Жаңа жиналған өсімдіктің дефективті жерлерін алып тастау, басқа қосылып кеткен өсімдік болса оны алу, минералды қоспадан арылту (жер, құм, майда тастар) нормативті құжатта көрсетілмеген бөліктерін алып тастау.

*Өсімдік шикізатын кептіру*

Өндірісте фитопрепараттар алу үшін жақсы кептірілген шикізатты пайдаланады. Шикізат дұрыс кептірілсе, онда негізгі қажетті биологиялық белсенді заттар мөлшері дұрыс сақталады. Әр өсімдікті кептіру жағдайлары, температурасы өсімдікті жинауға арналған инструкцияда көрсетіледі.

*Кептірудің жалпы ережелері.*

Температуралық талапты қатаң сақтау.

-эфир майлары бар шикізат -25-300С кептіреді.

-гликозидтер бар шикізатты 50-600С, бұл температурада ферменттер тез инактивацияға ұшырайды.

-алкалоидтар бар шикізат 600С-қа дейін.

-аскорбин қышқылы бар шикізат 80-900С кептіруге болады.

-барбарис және женьшень түбірін, сары мачок, пустырник, майский ландыш және боярышник жемістерін кептіру үшін 60-900С дейін қажет.

-жантақ шөбін 45-500С-қа дейін асты-үстін аударып отырып кептіру керек.

-девясил тамыры мен түбірінде эфир майлары және сесквитерпенді лактондар болғандықтан 500С кептіру керек.

Барлық кептіру жағдайларында өсімдік шикізатын жайып салады, эфир майлары бар өсімдіктерді 10-15 см. қалыңдықта салып, астын аударып тұру керек, аударған кезде өсімдіктерді майдалап жібермеу керек.

Кепті деп есептеуге болады, егер тамыр, түбір, қабық және сабақтар майыстырған кезде иілмей морт сынатын болса, гүл мен жапырақты алақанға салып езгенде тез майдаланып кетсе, жемістерді- бір-біріне қысқанда бір-біріне жабыспаса.

Бірақта өсімдіктер шикізаттарында ұлпа арасындағы жасушаларда кептірген соң 10-15% коллоидты су қалады, оны шикізаттың ылғалдылығы деп атайды. Өсімдік шикізатының ішіндегі биологиялық белсенді заттарының сандық мөлшерін анықтағанда бұл мән өте қажет.

*Өсімдік шикізатын кептіру жағдайлары.*

Екі топқа бөлінеді: қалыпты жағдайда кептіру және жылу көмегімен күнде кептіру.Кептірудің екі жағдайында да өсімдік тінінде дымқылданбас үшін үстін жауып қою қажет.

1. Қалыпты жағдайда кептіру – ауада-көлеңкеде жүргізіледі. Шикізатты арнайы кептіргіш орындарға, үстінде навесі –көлеңкесі бар жерге жайып салады. Кептірудің бұл жағдайы шөптер, жапырақтар және гүлдер үшін пайдаланады.

Бұл шикізаттар астына қағаз салған жөн. Шикізат таза кебеді.

1. Күнде кептіру. Ол ашық ауада күннің астында жүргізіледі. Бқл жағдай тамыр, түбір, жер асты бөліктеріне керек. Егер шикізатта тері илегіш заттар болса, онда осы кептіру тиімді. Ал кейбір скополия, крестовник деген шикізаттарды күнде кептірсек алкалоид мөлшері кемиді.
2. Жылу көмегімен кептіру. Өсімдік шикізатын белгілі интервалда кезкелген ауа райында кептіруге болады. Кептіретін материалға конвективті немесе контактілі кептіру жүргізіледі. Конвективті кептіру кезінде материалды алдын ала жылу ауасы бар кептіргіш арқылы өтеді. Жылы ауа материалдың арасымен өтеді. Ал контактілі кептіргіште жылу материалға-шикізатқа алдын ала жылы қабырға арқылы беріледі.

Терморадиациялы кептіру үшін инфрақызыл сәулелерін пайдаланады, бұл кептірудің маңызы көп мөлшерде жылу беріп, ылғалдың кету жылдамдығын арттыруға болады.

Сонымен қатар, жоғарғы жиілікті жылыту әсерімен де өсімдік шикізатын кептіруге болады.Бұл жағдайда энергияның материалға енуі терең және біркелкі жүреді. Кептіру жағдайын 4-5 есе тездетеді. Бұл әдіс эфир майлары бар шикізаттарды кептіруде өте тиімді.

*Өсімдіктің залалдануы.*

Өсімдіктер дұрыс кептірілмесе немесе дұрыс желдетілмесе, онда оларға құрт-құмырсқа, шыбын-шіркей неше түрлі жәндіктер құмар болады. Сөйтін өсімдіктің үш түрлі заладану дәрежесіне ие болады.

1- дәрежеде 1 кг. шикізатта 20 клещке дейін немесе 5 насекомый болады.

2-дәрежеде 1 кг. шикізатта 20 клещтен артық, олар шикізат бетінде оңай жылжып жүреді немесе 6-10 дана моль, точильщик және олардың личинкалары болады.

3-дәрежеде шикізаттың бетінде клещтер киіз тәрізді тор тоқыған немесе 10 данадан көп насекомый болады.

1-дәреже кезінде 0,5 немесе 3 мм. Елгезермен елеп тастайды, медицинада пайдаланады.

2-дәрежеде тек өте қажет болған жағдайларда ол шикізатты пайдаланады.

3-дәрежелі залалданғанда ол шикізатты күйдіріп тастайды.

*Экстракциялау үрдісіне әсер ететін факторлар.*

Шикізаттың анатомиялық құрлысы

-Жасуша қабырғалары сұйықты ішке жіберуде кедергі келтіреді. Жасушаның сыртқы беті клетчаткадан тұрады да, ал ол церинмен немесе воскпен араласып жабылған. Кейбір үлкен жасушалардан ғана сұйық жәймен өтеді.

-Сондықтан қажетті шикізатты әртүрлі майдалау керек. Егер шикізат ағаш қабығы немесе тамыр, түбір болса, онда материалды майдалап ұнтақтау керек.

-Бірақ қайнатқанда плазмадағы ақуыз денатурацияға түседі.

-Спиртпен өңдеу ұзақ болуға тиіс емес, себебі спирттің жоғарғы гигроскопиялық қасиеті өсімдік жаушасындағы ылғалды сорып алып, плазмолизге ұшыратады.

*Өсімдік шикізатын* *ұнтақтау дәрежесі және сипаты.*

1. Әр өсімдікті ұнтақтау үшін анатомиялық құрлысын ескеру қажет.
2. Қатты ұнтақталған шикізатта бүлінген жасушалар көп болады, қатты майдаланған материалдан балласт заттардың ертіндіге өту ықтималдығы жоғары болады. Өте майдаланған материал ертіндімен коллоид тәрізді, ішінде шырыны бар қоймалжың масса береді.
3. Сондықтан ұнтақтау мөлшері : жапырақ, гүл, шөп үшін -3-5 мм; тамыр, қабық және бұтақ үшін -1-3 мм; жеміс және тұқым -0,3-0,5мм.

Ұнтақтаудың 9 –түрі бар.

1. Жалқы, коллоидты ісінгіш заттары бар материалдарды- тамыр шөп кескшпен ұнтақтау керек.
2. Тері илегіш заттары бар материалдарды көлденең кесетін веретен тәрізді кескіші бар аппаратураны пайдалану керек.
3. Көп шикізатты ұнтақтағанда олардың кесілген жерлерң тура емес, жыртылған тәрізді болса, онда ашық жасушалар саны көбейіп6 экстракция тез жүреді. Көп жылдық зерттеулер нәтижесінде өсімдік шикізатын ұнтақтау үшін вал тәрізді ұнтақтағыштар тиімді деп ұсынған Харьков ФҒЗИ.Құрғақ шикізаттың жасышалары ауаға толы болады, ал вальцевание кезінде жаншылып, жасушадан ауа шығып, шыққан жерге сызат түседі де, ал оған ертінді оңай енеді.

*Концентрация айырымы.*

-Шикізат анатомиясына тәуелді. Көп фарм.өндірісте экстракциялау уақыты 24-28 сағат. Тұйық жүйеде вибрация, пульсация, циркуляция концентрация айырымын өсіріп, динамикалық тепе-теңдік тез орнатуға мүмкіндік береді. Мысалы, 50 гц. Тербелісі бар (амплитудасы 0,5-1 мм) вибраторды пайдаланса, алкалоиды бар шикізатта 6-сағат экстракциялану орнына, 2-сағатта жетуге болады. Егер пульсацияны пайдаланса жиілігі секундына 1,5-6,6 және амплитудасы 1-4 мм, онда экстракцияны 3-сағатта аяқтауға болады.

*Температура және экстракция мерзімі.*

Температура көмегімен диффузия және диализ үрдістері күшейеді. Шикізат тез ісінеді, ферменттер активациясы, микрофлораның өлуі, жасушалардың жыртылуы жүреді. Жаңадан жиналған өсімдік шикізатын экстракциялағанда плазма бүлініп, ақуыздар жиырылып, экстракция үрдісі байаулайды. Мысалы, температураны 500С-қа көтерсе диффузия коэффициенті 3 есе өседі. Температураны –сіру термотұрақсыз заттардың тотығуына әкеледі. Кейбір эфир майларының ерігіштігін төмендетеді, балласты заттар мөлшері экстрактіде көбейеді.

Экстракция кезінде ертіндіге биологиялық белсенді заттардан басқа балласты заттарда өтеді. Сондықтан экстракция уақытын биологиялық белсенді заттың мөлшеріне қарап жүргізу керек. Экстрактивті заттар мөлшеріне емес. Мысалы, гликозидтер мен алкалоидтардың молекулярлы массасы 300-500 болғандықтан олардың диффузияға ұшырауы тезірек болады, ал жоғарғы молекулалы – тері илегңш заттарға келсек олардың диффузияға түсуіне біраз уақыт керек. Экстракция бастапқы сағатта жақсы жүреді.

*Экстрагент табиғаты.*

Негізгі затты максималды экстракциялап, балласты заттарды аз экстракциялау керек.Өсімдік шикізатын жақсылап ылғалдандырып, ертінді жасушаға жақсы енуі қажет. Ертінді биологиялық белсенді затпен реакцияға түсуге тиіс емес.

Фармакологиялық индеферентті болуы тиіс.

Арзан, экономикалық тұрғыдан тиімді болуы керек.

*Ұнтақтау. Ұнтақталудың теориялық негіздері.*

Қатты материалдардың көлемін кішірейтіп, кішкентай көлемге жеткізу процесін ұнтақтау дейді.

Бастапқы материалдардың көлеміне қарай *{D)* және соңғы өнімді *(d)* алу үшін ұнтақтаудың екі жолы болады: ұнтақтау және майдалап ұнтақтау (порошок).

Ұнтақталудың теориялық негіздері

Фармацевтикалық өндірісте технологиялық процесті жүргізу үшін керекті материалдарды ұнтақтау қажеттілігі туындайды.Ұнтақтауға әртүлі шикізат түседі. Ұнтақтауға бейорганикалық, органикалық материалдар, өсімдік шикізаттары түсе алады. Ұнтақтау қолмен және машинамен жүре алады.

Қолмен ұнтақтау үшін дәріханаларда пестиктерді, резак, терканы пайдаланады, ал завод жағдайында әртүрлі ұнтақтаушы машиналарды қолданады.

*Ұнтақтаудың негізгі прициптері.*

Ұнтақтау түрлерінің көптігіне қарамастан негізгі мына ұнтақтау түрлерінің негізгі прициптері пайдаланылады: бастырып ұнтақтау, жарып ұнтақтау, сындырып ұнтақтау, кесіп ұнтақтау, аралап ұнтақтау, үгітіп ұнтақтау және ұру.

*Бастырып ұнтақтау*. Жоғарыдан механикалық күш салып ұнтақтау; ұнтақтаушы жұмыс істеуші элементтің беті жайпақ болуы керек. Ұнтақталатын дене барлық көлемде деформацияға ұшырайды, егер дененің ішкі кернеулік тұрақтылық деңгейінен артық болса, онда дене ұнтақталады да әртүрлі формадағы кесектерге айналады.

*Жарып ұнтақтау*. Материалды ұнтақтау үшін күш төменнен және жоғарыдан кенеттен беріледі, ұнтақтаушы үшкір жұмыста пайдаланатын элементпен. Қажетті материал ауырлық түскен жерден бірнеше бөлікке бөлінеді, бөліктер форма жағынан әртүрлі көлемі жағынан бірдейрек болуы мүмкін.

*Сындырып ұнтақтау.*Ұнтақталатын материал бір-біріне қарсы әсер етуші күш көмегімен сындырыладыСынған заттардың көлемі және мөлшері жарып ұнтақтауға ұқсас болады.

*Кесіп ұнтақтау*. Механикалық күш жоғарыдан серпінмен жіберіледі; жұмыс істеу элементі өткір балта, пышақ. Бұл процесс, материалды қажетті көлемге немесе мөлшерге дейін бөлуге мүмкіндік береді.

*Аралап ұнтақтау*. Материалды ұнтақтау үшін сырттан үдемелі күш жұмсау арқылы жүреді, жұмыс жүргізу элементі ара немесе тістері бар қондырғы Бұл процесс, материалды қажетті көлемге немесе мөлшерге дейін бөлуге мүмкіндік береді.

*Үгітіп ұнтақтау.* Қажетті материалды ұнтақтау үшін берілетін күш жоғарыдан және жанынан үдемелі түрде беріледі, жұмыс жүргізу элементі сферикалық немесе жайпақ қондырғы. Қажетті материал бір мезгілде жұмсалған кескіш, созғыш және қысқыш күш көмегімен ұнтақ тәрізді өнім алынады.

*Қатты ұру.*Қажетті материал кенеттен берілген күштің салдарынан ұнтақталады. Кенеттен берілетін күш екі түрлі болады: а)жұмыс элементтері балға немесе ауыр шар ; б) ұнтақталатын заттар жұмыс элементтерімен өздері ұшқан кезде немесе лақтырған кезде соғысады. Бірінші жағдайда ұнтақталу эффектісі кинетикалық энергияға байланысты, ал екінші жағдайда – ұшқан немесе лақтырылған дененің ұнтақтағыш жұмыс элементімен соғысу жылдамдығына байланысты.

Ұнтақтау үшін қандай машина қажет екенін шешу үшін қажетті материалдың физикалық шамасын ескеру керек, сосын сұраныс қандай екенін білу қажет. Әрине егер қажетті материал өте қатты болса, онда бастыпы немесе жарып ұнтақтауды пайдалану керек. Егер материал тұтқыр, талшық тәрізді болса, онда аралау, кесіп ұнтақтауды пайдалануға болады.

*Пысықтауға арналған сұрақтар:*

1. *Фармакогнозия қандай мәселені шешуге арналған ілім?*
2. *Өсімдікті ұнтақтаудың қандай түрлері бар?*
3. *Өсімдікті кептірудегі жалпы талаптар.*
4. *Өсімдікті экстракциялауға әсер ететін факторлар?*
5. *Неліктен инфузия мен қайнатпа зауытта дайындалмайды?*
6. *Қайнатпаның инфузиядан айырмашылығы неде?*
7. *Неліктен алкалоидтарды алу кезінде суға хлорсутек қышқылы қосылады?*
8. *Өсімдік дұрыс кептірілмесе немесе дұрыс желдетілмесе, онда қандай жағдай туындайды?*
9. *Залалданған өсімдікті пайдалануға бола ма?*

**5.1-тарау. ӨСІМДІКТІ ӨҢДЕУДЕГІ НЕГІЗГІ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ҮРДІСТЕР.**

*Өндірістік терминалогия.*

Әр технологиялық үрдістің соңғы сатысы – соңғы өнім – пайдаланатын өнім болып аталады. Соңғы өнім ол галенді препарат немесе дәрі, белгілі технологиялық процеспен алынады. Бастапқы немесе негізгі өнімді алу үшін шикізат қажет (мысалы, тұндырынды немесе экстракт алу үшін-шикізат және спирт; шырын алу үшін қант, квасцы-ашутас). Кей кездерде гален препараттары бастапқы өнім деп есептеледі (мысалы, алма қышқылдан - темір тұндырындысын алуда кориандар ароматты суы пайдаланылады т.б.)

*Өнімдер аттары.*

Егер технологиялық процес бірнеше сатыда жүрсе, онда орталық сатыларда алынатын өнімдерді жартылай өнімдер немесе жартылай фабрикаттар деп атайды (мысалы, адонизид өндірісіндегі кесілген горицвет өсімдігі).

Кейбір жағдайларда жартылай фабрикаттар (кесілген өсімдіктер немесе ұнтақталған өсімдіктерді) дайын өнім деп дәріханаларға сатуға жібереді.

Дайын өнімді алу үшін қосымша материалдар қажет, ол материалдар соңғы өнімді алудағы қажетті заттар. Қосымша заттарға тара және орайтын материалдарда жатады, сонымен қатар, дайын өніммен қоса шығын да, отходата болады.

*Қосымша өнім*

Мысалы, валериана тұндырындысын аларда, валериан түбірін престеген соң қалатын шығын. Қажетсіз зат пен шығынды ажырата білу керек.

Мысалы, престен кейін қалған валериан түбірі қажетсіз затқа жатпайды, оның құрамында экстрагенттің - 70% спирт, мөлшері аз да болса бар, ол престеуден қалған түбірді сумен жуып немесе су буымен айдап алуға болады.

Су буымен алынған немесе сумен жуып алынған өнім кейін пайдаға асады. Бұл жуылған су немесе сумен жуып алынған өнімді *қосымша өнім* дейміз.

Ал одан соң қалған өсімдік массасын қажетсіз деп санауға болады.

Өндіріс өнімінің құнын арзанддату үшін шығынды-(қалдықты) максималды пайдаланып, қалдықты азайтып, шығынсыз өндіріске талпыну қажет.

Дұрыс жүргізілмеген технологиялық процесс немесе стандартты емес материалдарды пайдалану брак алуға, стандартты емес өнім алуға әкеледі.

*Сұйықты араластыру.*

Фармацевтикалық өндірісте әртүрлі экстрактілер алу үшін көп процестерде араластыру жұмыстары жүргізіледі. Мысалы, табиғи материалдардан негізгі заттарды экстракциялау үшін араластыру жұмысы шикізаттағы заттың ерігіштігін жақсартуға, диффузия процесінің жылдамдығын ұстап тұруға, қыздыру кезінде жылы алмасу процестін біркелкі етуге және сұйықты біркелкі суытуға қажет. Араластыруға қажетті аппаратураны және араластыру әдісін таңдауда бастапқы материалдың агрегатты жағдайын ескеру керек. Сондықтан араластыру ортасын ескеру өте мағызды (сұйық және қатты орта). Фармацевтикалық өндіріс жағдайында қатты ортада араластыру жалпы технологиялық процеске жатпайды, оны дәрінің ұнтақ түрін даярлауда, дәрілік қоспа даярлауда қарастырылады.

Сұйық ортада араластыруды: трубопроводта; циркуляцияланатын араластырғыш аппараттарда; ауа немесе сығылған газ көмегімен аппаратта араластырады (пневматикалық араластыру); механикалық мешалкасы бар аппарат (механикалық араластыру); ультрадыбыс көмегімен (акустикалық араластыру).

*Трубопроводта араластыру.*

Трубопроводта сұйықты араластыру турбулентті ағын көмегімен турбулентті диффузияны пайдаланады. Турбуленттілік дегеніміз гидродинамикалық режим кезде құйын түзіліп, ағынды ертінді көлемінде хаотикалық араластыру жүреді. Турбулентті ағанда кейбір бөліктерден молекулалар және ертіндінің элементар бөлшектері болады. Ең қарапайым қондырғы (У-тәрізді) екі труба қосылып, екі трубадан ертінді келіп бір жолға (бір трубаға) бірігеді де трубаның белгілі ұзындығы маңызды, сол ұзындықта, белгілі жылдамдықпен екі ертінді қосылып араласады. Трубопроводта өзара жақсы араласатын ертінділер транспортталады.

*Циркуляциялы араластыру.*

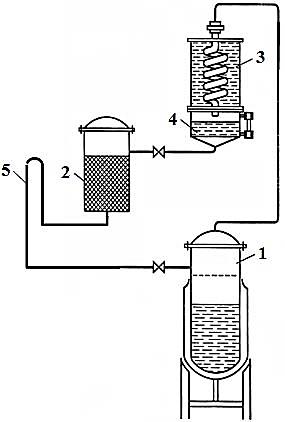
Бұл араластыру түрі сұйықты циркуляциялы араластыру арқылы жүреді, ол кезде турбуленттілік түзіліп, масса алмасу болады. Циркуляциялы араластырудың ең қарапайым әдісі қарапайым сосудта шайқалуы.

1-суретте көрсетілген труба арқылы сұйық аппаратқа беріліп, берілген ертінді шарырайды. Бұл әдіс бойынша тығыздығы әртүрлі сұйықтар араласады. Тығыздығы ауыр ертінді резервуардың астында орналасқан, оны насоспен сорып, жоғары көтеріп, тығыздығы жеңіл ертіндіге жоғарыдан шашып араластыру жүргізіледі.

Циркуляциялы араластыру сопл көмегіменде жүргізіледі. Циркуляциялы араластыру сопл көмегімен жүреді, ол трубаның сыртқы ағын келетін аузымен бекітіледі. Егер сопл ертіндіге енген болса, онда одан шыққан ертінді конус тәрізді болады. Соплдан шығатын сұйықтың ағыны өзінің алдындағы сұйықты итереді. Белгілі бір уақытта кеңістікте сұйық болған жерде

қысым өзгереді. Қысымның төмендегені сопл айналасындағы сұйықты соруға мүмкіндік тудырады. Бұл цикл үздіксіз қайталанады да, ағынды айыналып тұрған сұйық қозғалысқа түсіп, циркуляция жүреді.

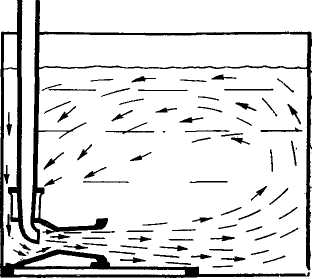
*Пневматикалық араластыру*

Пневматикалық араластыру (барботирлеу) процесі дегеніміз, егер реакцияға түсетін заттың біреуі газ, ауа немесе химиялық, биологиялық процесті интенсификациялауға қажетті заттар болса (мысалы, пенициллинді даярлауда аэрация үшін). Бұл араластыру өте эффективті, бірақ пайдалану жағдайы тек сұйықтар немесе керекті заттар жақсы ертілген булуы тиіс, сонда қосымша жәйсіз жағдайлар болмайды (тотығу, смолаға айнылу, бағалы заттардың ұшуы және т.б.).

Ауадағы араластырғыш – перфорирделген сақина тәрізді трубка немесе тор, оны горизонтальды жағдайда орналастырады. Трубканы немесе торды қондырғы астын толып жабатын етіп немесе оның жарты бөлігіне араластыруға ыңғайлы етіп салады.

Терең сосудтар үшін барботер вертикалді труба есебінде жүреді де, ауа трубаның тесігі арқылы немесе перфорирленген конусты насадка арқылы немесе төменгі жағында конусты трубасы бар қондырғы арқылы жұмыс жүреді. Барботирлеу үшін ауа немесе газ белгілі қысым арқылы беріледі, ол қажетті жылдамдықпен сұйықтың араласуына көмектеседі.

Пармен араластыру



*Насос көмегімен циркуляциялы араластыру жүйесі.*

*Механикалық араластыру.*

Кезкелген араластырғыштың негізгі бөлігі ол айналдырғыш валға бекітілген араластырғыш қасығының түрі. Айналдырғыш вал тісі бар бөлігі арқылы араластырғыш қасығын іске қосады, ал валдың айналуына электроқозғағыш көмектеседі.

Араластырғыш қасық түрі үшке бөлінеді: алақан тәрізді, пропеллер тәрізді, турбинді. Араластырғыштың айналу жылдамдығына қарай баяу айналғыш және тез айналғыш. Баяу айналатын араластырғыштың жылдамдығы 1 об/секудтан аспайды.

Сосудтың ішінде қандай ағын пайда болуына қарай араластыру радиалды, аксиалды, тангенциалды және аралас ағынды болып бөлінеді.

Практикада көп жағдайда аралас ағын болады.



* Кезкелген араластырғыштың негізгі бөлігі ол айналдырғыш

валға бекітілген араластырғыш қасығының түрі.

* Айналдырғыш вал тісі бар бөлігі арқылы араластырғыш қасығын

іске қосады, ал валдың айналуына электроқозғағыш көмектеседі.

*Мацерация. Экстрактілер.*

Мацерация – дегеніміз жасуша аралық немесе жасуша ішіндегі заттардың өсімдік шикізатынан ертінді көмегімен еріп шығуы. Қарапайым, классикалық әдіс. Кей жерлерде мацерация әдісі 21-күнге дейін созылуы мүмкін. Ертіндіде этил спиртінің мөлшері 25%-дан төмен болмауы тиіс.

Эктрактілер дегеніміз өсімдік шикізатынан алынатын концентрленген сығынды, ол сығындыдан толық немесе жартылай ертіндіні қойылту нәтижесінде кетіреді. Бұл экстрактілерді таблетка, капсула, суппозитории, жақпа май, гель, пленка түрлі түрлерде пайдаланады.

Бұл дәрілік түрлер ТУ, ВФС, ВАНД, АНД негіздерінде жасалады. Қазіргі кезде 48 экстрактілер пайдаға асып отыр.

*Мацерация кондырғысы*

****

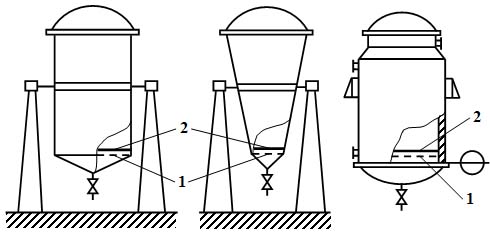
****

*Перколяция кондырғысы*

Перколяцияға арналған қондырғылар цилиндрлі (а, в) немесе конус тәрізді (б) болады. Сонымен қатар сырттан қыздыруға пар беретін көйлегі болады.

Өздігінен ашылады да, шикізат өзі төгіледі. Олар тотықпайтын болаттан, аллюминийден, арнайы өңделген мыстан жасалады.

Перколятордың төменгі жағында тор (перфорированная сетка) болады (1), оның үстіне фильтрлеуші материал салады (2) (мешковина, полотно т.б.) және шикізат салады. Цилиндрлі перколяторлар шикізатты төгуде ыңғайлы, конусты перколяторда экстракция біркелкі жүреді.

****

*Кемшілігі:*

Сұйық экстрактіде негізгі және қосымша заттардың концентрленген сығындысы алынады, сондықтан спирттің концентрациясы немесе қатынасы өзгерсе тұнба түседі. Сондықтан сұйық экстрактің жақсы, тығыздап жапқан дұрыс.

Сұйық экстракт алудағы әдістер: перколяция, реперколяция әдісі және қарсы ағынды экстракция.

Сұйық экстракция өндірісіндегі *перколяция,* тұндырынды алуға ұқсайды. Шикізатты ісіндіресің, сосын тұндырасың. Ерекшелігі мынада: сұйық экстракт алғанда экстрактыны алуды екіге бөледі.

1 көлем шикізат массасына 7-8 көлем экстрагент жұмсалады.

*Перколяция үрдісі.*

Концентрленген сұйық экстракт алу үшін белгілі уақыт шикізат сұйықпен экстракцияланған соң, бастапқы массалық көлем (100 көлем болса), онда оның 85 көлемін жоғарыдан бастырып отырып құйып алады.

Жаңа ертіндімен бірінші перколяторды толтырады, кейіннен ол концентрациясы төмен ертіндіні екінші перколятордағы шикізатқа жібіреді, шикізатты екі-үш-төрт рет өңдеп, шикізаттағы негізгі зат толық ертіндіге өткенше жұмыс жүреді (одан шығатын ертінді 600-700 көлем болады) шикізатпен салыстырғанда.

Бірінші рет шикізатқа шаққанда ертіндінің 80-85% бөлек ыдысқа құйып қояды. Сосын перколяцияны басқа ыдыста жүргізеді шикізат толық сызылып немесе экстракцияланып болғанша.

Алынатын ертінді шикізатқа қарағанда 7-8 есе көп болуы мүмкін және негізгі зат концентрациясы азаяды.

Ол (отпусктерді) 50-600С температурада қойылтады шикізат массасымен салыстырғанда 15-20% болғанша, сосын бірінші перколятордан алған ертіндімен араластырады.

Нәтижесінде шикізат- экстракт 1:1 қатынаста болады.

Сұйытылған экстрактіні 7-8 көлемге дейін концентрлеп, концентратты 100 көлемге сулы-спиртпен жеткізеді.

Алынған концентратты 80С-та (1-3 күн) қойып қояды, сосын друк-фильтр арқылы фильтрлеп, дайын экстрактіні фасовкаға жібереді.

*Кемшілігі:* сұйытылған экстрактіні қоюландыру үшін біраз жылытуға электр тоғы кетеді;

Концентрлеу кезінде кейбір заттар тотығуы немесе ыдырауы мүмкін.

*Тұндырынды алу өндірісі*

Мысалы, тұндырынды алу өндірісі: а) шикізатты ұнтақтау; б) перколяция; в) фазаларды бөлу; г) фасовка (тараға толтыру).

Үрдістің негізгі сатысы –перколяция- бұл бірнеше

технологиялық операциялардан тұрады:

шикізатты экстрагенттің оптауы;

перколяторға салу;

перколяторды экстрагентпен толтыру;

перколяция жүргізу – шикізатты экстракциялау.

Өндірістік процестер периодты, үздіксіз және жартылай үздіксіз болады.

*Периодты (үздікті) Үздіксіз үрдістер*

*Периодты (үздікті) үрдістер* үздікті аппараттарда жүргізіледі. Бұл кезде соіғы өнім аппараттан белгілі бір уақыттан соң алынады да, аппарат жаңа өніммен толтырылады, өндірістік цикл қайталанады.

Көптеген технологиялық процестер галенофармацевтикалық өндірісте үздікті процеске жатады.

*Үздіксіз үрдістер үздіксіз* аппараттарда жүргізіледі, бұл аппараттарға шикізат үздіксіз беріледі де, өнім үздіксіз алынады.

Бұл максималды механизация процесі үлкен фармацевтикалық өндірістерде жүргізіледі. Мысалы, вальцовты немесе шашыратқыш кептіргіштерді пайдаланып, экстрактілерді алу.

*Жартылай үздіксіз (комбинирленген) үрдіс.*

*Жартылай үздіксіз (комбинирленген) үрдіс* кезінде жұмыс үздіксіз жүргізіледі, тек кейбір сатылары периодты болады. Мысалы, таблетка алу, бұл процес кезінде таблетка құрамдарын жинап, таблетка жасау және престеу үздіксіз процесс, ал машина воронкасына гранулянт салу үздікті периодты процеске жатады.

Үздіксіз процестің артықшылығы өндіріске механизация немесе толық автоматтандыруды пайдалануға мүмкіндік береді де, қолмен істейтін жұмыс санын қысқартады.

*Құйынды немесе турбоэкстракция*

*Құйынды экстракция немесе турбо-экстракция*  құйын үрдісіне негізделген, шикізатты өте қарқынды араластырады және бір уақытта экстракция және шикізаттың ұнтақталуы жүреді. Турбинді араластырғыш 8000-13000 об/мин жылдамдықпен араластырғышты айналдырады.

[Экстракция](https://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html) уақыты көпке кеміп, сапалы тұндырынды алынады.

****

*Бөлшектеп мацерациялау- бисмацерация.*

Бұл әдіс көмегімен өндірісте сулы экстрактілерді алады. Экстрагентті екіге бөліп пайдаланады, сондықтан бөлшектеп экстракциялау немесе *бисмацерация* дейді. Диффузия заңын пайдалансақ, экстракциялау эффектісі көтеріледі, егер ертінді мөлшерін аздап алсақ.

Сонымен бисмацерация экстракциясы былай жүреді: ұнтақталған шикізаттың 1 көлемін мацерация жүргізетін бакқа салып, оған 4-6 есе экстрагент құйып 6-12 сағатқа қалдырамыз, әлсін-әлсін араластырып тұрамыз, алынған экстрактіні бастырып құйып алып, қалған шикізатты 3-4 көлем ертіндімен құйып, 4-6 сағатқа тағы қалдырамыз.

Уақыт өткен соң екінші экстрактіні құйып алып шикізатты сығып алып, бірінші экстрактіге қосамыз. Бұл жерде қолданып отырған ертінді су болғандықтан оған консервант есебінде 0,5% хлороформ қосамыз.

*Перколяция* - тұндырынды алумен бірдей, шикізаттан негізгі биологиялық белсенді кешенді алуға тырысу қажет және де бұл әдісте сулы-спирт қолданады.

Реперколяция кезінде (мацерация және перколяциямен салыстырғанда) қою сығындылар алынады.

*Реперколяция* түрлеріндегі тезаққыш реперколяция кеңінен қолданылған, онда пайдаланатын батареяларда (5-6 батарея) қарсы ағын принциптерін пайдаланады. Бұл жерде кезкелген перколяторға жіберілген экстрагент барлық батареялардан өте алады және де кезкелген батареядан құйып алуға болады.

**1-мысал.** Ұнтақталған шикізатты 4-перколяторға саламыз да, экстрагент 1-2 -ші 5-ші перколятордың кранынан төменгі жағынан беріледі. Ертінді төменнен берілгенде шикізат арасындағы ауаны ығыстырып отырады.

1-4 перколятордағы бүйір крандар жабық болып, ал1 және 5 перколятордағы бүйір кран ашық болады одан ауа шығады. Экстрагент жылдамдығы ең маңызды нәрсе, себебі соған байланысты қажетті кешеннің экстракциялануы жүреді.

**2-мысал.** Жұмыс кезінде 1-ші перколятордағы шикізатты толық өңдеп болған соң, оны батареядан өшіреді, таза экстрагент 2-ші перколяторға беріледі де, ал даяр сығындыны 3-4-ші крандар арқылы 5-ші перколятордағы шикізат қабылдайды. 1-ші батареядағы шикізатты тастаған соң, оны таза ұнтақталған шикізатпен толтырады.

**3-мысал.** 2-ші перколятордағы шикізат толық өңделген соң, жаңа экстрагент 3-ші перколяторға беріледі де, дайын сығындыны 3-ші перколятор кранынан құйып алынады. Ал 2-ші перколятордағы шикізатты төгеді.

**4-мысал.** Жаңа таза экстрагент 4-ші перколяторға беріліп, ал сығындыны 2-ші перколятордан алады.

**5-мысал.** Жаңа таза экстрагентті 5-ші перколяторға береді, ал сығындыны 3-ші перколятордан қабылдайды. Ал 4-ші перколятордағы шикізатты шығарып, оны қайта толтырады. Сосын 5-ші перколяторды өшірген соң, 4-ші перколятор іске қосылып, ары қарай 1-мысал бойынша жүреді. Сонымен жұмысқа 4-перколятор қосылып отырады.

Жаңа экстрагент негізгі заттар аз мөлшерде қалған перколяторға беріледі. Ал сығындыны жаңа толтырылған жаңа шикізаттан құйып алады. Сөйтіп батареялар арасында концентрация айырымы туады. Батарея саны шикізаттың сипатына байланысты болады.

Егер экстракцияланатын заттың шикізаттан кетуі қиын болса, онда көп батарея немесе перколяторды пайдаланады.

Мысалы, мия тамырын экстракциялау. Экстракция жылдамдығы жоғары болады, егер экстрагентті жоғарыдан берсек, ал төменнен берілсе, онда экстракция жылдамдығы төмен болады. Егер экстрагентті жоғарыдан берсек, онда экстрагент көлемі 2 есе аз болады, төменнен бергенге қарағанда. Экстрагентті жоғарыдан бергенде сығынды концентрлі, және аз уақыт, аз экстрагент кетеді (төменнен берілген экстрагентпен салыстырмалы айтқанда).

*Циркуляция* - Құйындану. Циркуляциялы экстракциялау әдісі экстрагенттің құйындап айналып, шикізаттың экстракциялануына негізделген. Экстракциялаушы қондырғы үздіксіз, автоматты принциппен жұмыс істейді. Циркуляциялық әдіспен қою экстрактілерден тек мужской папортник өсімдігінен этил эфирін пайдаланып алады. Ірі ұнтақталған мужской папортник өсімдігінің тамырларын экстракторға салып, сифонның жоғарғы жағына жеткізбей этил эфирін құйып, 24 сағатқа қалдырады.

Сонымен қатар эфирдің аз мөлшерін кубтың ішіне және конденсатор астындағы жинағышқа құяды.

Уақыт өткен соң тұндырындыны жинағыштан экстракторға береді, эфирдің көлемі сифонның жоғарғы жағына жетуге тиіс және кубқа құйылуға болады.

Содан кейін кубты жәймен қыздырады. Эфирдің пары конденсаторға, сосын жинағышқа, белгілі жылдамдықпен экстракторға кетеді.

Шикізат толық экстракцияланған соң, кубтағы эфир айдалады, экстрактордағы шикізат тасталады да, қайта шикізатты қабылдауға даяр болады.

*Экстрагент пен шикізатты араластыра отырып, үздіксіз қарсы ағынды экстракция.*

Қазіргі кезде қант қызылшасын, майлы шикізатты және эфир майлары бар шикізатты өңдеуге қарсы ағынды экстрагент және шикізат, сонымен қатар шикізат араластырылып отыратын қондырғылар ұсынылған.

А.Г.Натрадзе және М.Д. Рязанцева диффузиноды диск апаратын ұсынған. Бұл аппаратпен жусаннан сантонин және шәй жапрағынан кофеин алған. Аппарат екі трубадан тұрады, ұзындығы 3,7 метр, трубалардың сыртында пар беретін майкасы болады, олар 300 бұрыш жасай орналасады.

Трубалардың астында және жоғарғы ашық жағында айналатын жұлдызшалар болады, жұлдызшалар арқылы екі трубаның ішінде ара қашықтықтары 120 мм тесік дисктер бекітілген, дисктердің диаметрі 100 мм троспен жалғанған, дискі бар тростыда және жұлдызшаларды да электромотор арқылы жұмысқа қосады. сосын тросты жұмысқа қосқанда сол арқылы шикізатқа қарсы белгілі жылдамдықпен аппаратқа бактан экстрагент беріледі.

Дайын экстрагент құйылатын жағында фильтрлеуші тор болады сол арқылы даяр экстракт алынады. Осындай дискті диффузорды пайдаланып, 1 сағатта. Шикізатты толық өңдеп, 97% кофеин алуға болады.

Сонымен қатар, Г.А. Моциевский және П.Т.Родионов серпімді-қалақшалы экстрактор ұсынған, ол 15 секциядан тұрады.

Өсімдік шикізаты экстрактордый 1-ші секциясына беріледі, оның ішінде экстрагент болады, түскен шикізатты ішіндегі қалақшалар араластырып, экстрактор қабырғасына қысып шикізаттың ішіне экстрагент енгізеді, 1-ші секциядан шыққан қалақша жаңағы ылғал шикізатты 2-ші секцияға береді, сөйтіп қалақшалар көмегімен шикізат 15 секцияға дейін ертіндімен жуылып, толық өңделеді. Экстрагент сопл арқылы жинағышқа келіп, осылай үздіксіз экстракция жүреді.

Бұл әдіспен мия тамырын, валериана тамыры мен түбірін, горицвет, жусанды өңдейді. Осы әдіспен экстрация 75-120 минутта бітеді.

*Сұйық экстракт*

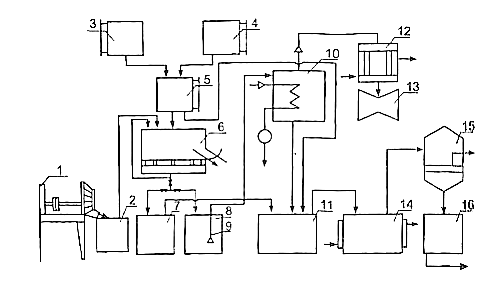
Сұйық экстракт алу үшін экстрагент есебінде сулы-спирт алынады, оларды көп уақыт сақтауға болады., көп жағдайда 70 % спирт пайдаланады.

Сұйық экстракт ерекшелігі:

* белгілі бір көлемдегі негізгі әсер етуші заттар мөлшері, өсімдік шикізатындағы мөлшермен бірдей болуы керек. Ол дәріханаларда өте тиімді.
* Репреколяция немесе қарсы ағынды периодты экстракция әдісімен алынған сұйық эфир майлары бар, фитонцидтер бар экстрактілерді, сақтау тиімді.

Кемшілігі:

* Сұйық экстрактіде негізгі және қосымша заттардың концентрленген сығындысы алынады, сондықтан спирттің концентрациясы немесе қатынасы өзгерсе тұнба түседі. Сондықтан сұйық экстракттің жақсы, тығыздап жапқан дұрыс.
* Сұйық экстракттар мацерация бисмацерация, перколяция, реперколяция және қарсы ағынды экстракция әдісімен алынады.
* Сұйық экстракттардың артықшылығы - олардағы белсенді заттардың құрамы өсімдік шикізатындағы белсенді заттардың құрамына сәйкес келеді және оларда эфир майларының, фитонцидтердің және басқа ұшпа заттардың құрамы сақталады.
* Сұйық экстракция өндірісіндегі *перколяция,* тұндырынды алуға ұқсайды. Шикізатты ісіндіресің, сосын тұндырасың. Ерекшелігі мынада: сұйық экстракт алғанда экстрактыны алуды екіге бөледі.
* Бірінші рет шикізатқа шаққанда ертіндінің 80-85% бөлек ыдысқа құйып қояды. Сосын перколяцияны басқа ыдыста жүргізеді шикізат толық сызылып немесе экстракцияланып болғанша.



*2- сурет. 1-ұнтақтағыш; 2-ұнтақталған шикізат қабылдағыш; 3-96% спирт өлшегіш; 4-тазартылған су өлшегіш; 5-өлшегіш-араластырғыш; 6-перколятор;7-концентрацияланған сорғыш қабылдағыш; 8-сұйылтылған сорғыш қабылдағыш; 9-сүзгі-саңырауқұлақ; 10 – вакуумды буландырғышқа арналған аппарат; 11-қабылдағыш қоюландырылған сұйықтық үшін; 12-конденсатор; 13-айдауға арналған жинақ; 14- сұйық сығындыға арналған тұндырғыш жинақ; 15-друк-сүзгі; 16-дайын өнім жинағы.*

Алынатын ертінді шикізатқа қарағанда 5-8 есе көп болуы мүмкін және негізгі зат концентрациясы азаяды. Ол (отпусктерді) 50-600С температурада қойылтады шикізат массасымен салыстырғанда 15-20% болғанша, сосын бірінші перколятордан алған ертіндімен араластырады. Нәтижесінде шикізат- экстракт 1:1 қатынаста болады.

*Реперколяция –* қайта перколяциялау, экстрагенттің ерігіштік қасиетін молынан пайдаланып, шикізатты толық экстракциялау.

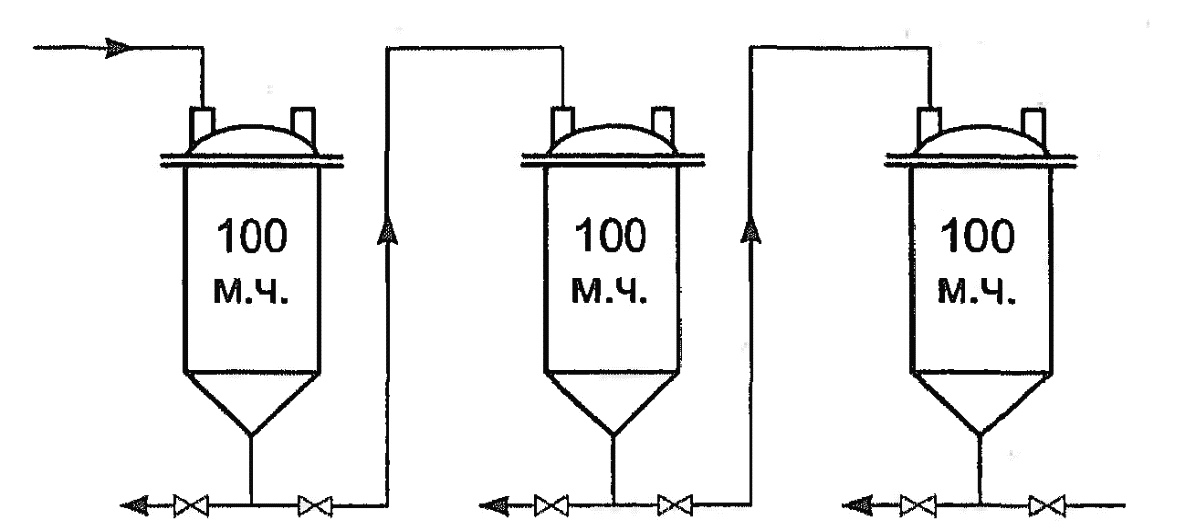
Перколяцияны өзара байланысқан 5-10 перколяторлар батареясында жүргізеді.

Бұл жағдайда дайын ертіндіні ең басты перколятордан құйып алады, ол басты перколяторда ылғи жаңа шикізат болады. Ал жаңа таза ертінді, соңғы перколяторға беріледі.

Соңғы перколятордағы ертінді алдындағы перколяторға беріледі. Егер жұмысқа 5- перколятор қатысса, онда ертінді 5-перколятордан, 4-шіге, сосын 3-шіге, сосын 2-шіге, сосын 1-шіден құйылып алынады. Шикізатта негізгі заттар азайғанда перколяторлар өзгеріу мүмкін.

Реперколяцияның әртүрлі варианттары бар. Шикізатты тең бөлу немесе тең емес бөліп салу перколяторларға. Біткен цикл немесе бітпеген цикл дегендей. Кей жағдайларда сызындыны қойылпай-ақ өте концентрлі болуы мүмкін.

*Бітпеген циклы бар реперколяция.*



3-сурет. Циклі бітпеген реперколяция жұйесі.

Экстракторларға бірдей мөлшерде (300 кг. шикізат) 100 массалық үлеспен шикізат салады. Үстіне ертінді құйып, ісіндіреді, 4-6 сағатқа тұндыруға қояды, 1 перколятордан концентрлі сығындының 80 бөлігін құйып алады да, 1-перколяторға ертінді беріліп, ол сосын 2-перколяторға (отпуск есебінде)100%- 2-ші перколяторға беріледі, одан 100 массалық үлесте сығынды алынып, 1-ші 80%-ке қосылады да 80С-қа қойылады, сосын фильтрленеді.

Әрі қарай экстракция жүргізеді де сұйытылған ертінділер алып? Оны 3-ші перколяторға береді, одан 100 массалық үлесте сығынды алады. Ал жетпей тұрған 20%-массалық үлесті. Сұйық ертінділерден алып, концентрлеп толтырады. Сөйтіп 300кг шикізаттан 300 литр сұйық экстракт алады.

Әдістің тиімділігі нативті сұйық экстракт алу. Кемшілігі негізгі зат мөлшері аз болуы мүмкін. Және цикл бітпеген.

Реперколяция біткен циклмен. Әлсіз ертіндіні концентрлеу.

100 массалық үлес шикізатты 5-ке бөліп бес перколяторға саламыз. Шикізатқа ертінді құйып ісіндіресің де 18 көлем концентрленген сығындыны құйып аласың.

2-экстактордағы шикізатқа 1-ші экстрактордан сұйытылған ертінді құямыз да, шикізатты ісіндіреміз, сосын тұндырамыз. 2- ші экстрактордан 20 көлемде концентрлі сығынды аламыз, 2-ші экстракторға ертінді құйып, ол сұйытылған ертіндіні 3-ші экстракторға жібереміз, солай экстрацияны жалғастырамыз.

Нәтижесінде 98 көлем сығынды жиналады да, қалған екі көлемді сұйық ертінділерді концентрлеп шығарамыз. Толық жиналған 100 көлем сығындыны 80С-қа қойылады, сосын фильтрленеді.

Артықшылығы – негізгі зат мөлшері жоғары сығынды алынады.

Кемшілігі – концентрлеуге энергия жұмсалады.

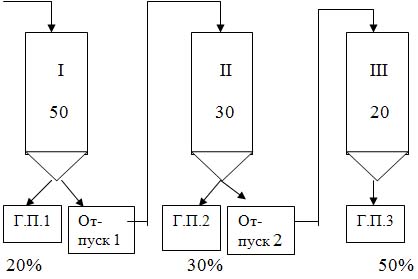
***АҚШ және Германия фармакопеясы бойынша шикізатты тең емес бөлікке бөліп реперколяциялау.***

Бұл мәлімет осы аталған мемлекеттерде толық пайдаланылады.

АҚШ фармакопеясына сәйкес бастапқы шикізатты 100% деп бағалайды да үш перколяторға, 5:3:2 қатынаста салады (А суреті).

Жұмысты шикізат мөлшері көп перколятордан бастайды, сол перколяторға таза экстрагентті беріп, өңдеу жұмысын жүргізеді.

Перколятты екіге бөліп құйып алады, оның біріншісі дайын өнім 20 %-ын бөлек құйып алып қояды, ал қалған бөлігін екінші перколяторға шикізатты ісіндіруге пайдаланады.



4 -сурет. АҚШ фармакопеясы бойынша шикізатты тең бөлікке бөлмейтін реперколяция жүйесі.

Г.П.1 – 1-дайын өнім, шикізаттың жалпы массасынан 20% - мөлшерде;

Г.П.2 – 2-дайын өнім, шикізаттың жалпы массасынан 30% - мөлшерде;

Г.П.3 – 3-дайын өнім, шикізаттың жалпы массасынан 50% - мөлшерде;

Белгілі уақыттан кейін екінші перколятордан дайын өнімді құйып алады, ал оның мөлшері 30%. Екінші перколятордан қалған ертіндіні үшінші перколятордағы шикізатты ісіндіруге жұмсайды.

Үшінші перколятордан белгілі уақыт өткен соң дайын өнімді, перколяттың 50% құйып алып, бастапқы дайын өнімдерге қосады. Жалпы алынған перколят- дайын өнім 20+30+50=100% және бастапқы алынған шикізат 100% басқаша айтқанда 1:1.

**АҚШ және Германия фармакопеясы бойынша шикізатты тең емес бөлікке бөліп реперколяциялау тек аз мөлшерлі перколят алуда пайдаланады. Бұл әдістің кемшілігі 2 және 3 перколятордағы шикізат толық экстракцияға түспейді, әсіресе 3 перколятордағы шикізат толық нашар өңдеуге түседі**

Германия фармакопеясының талаптары бойынша барлық 100% шикізат үш перколяторға салғанда мына қатынасты пайдаланады 5:3,25:1,75; сосын жүретін үрдіс тура АҚШ фармакопеясында көрсетілгендей жүреді.

*Қою және құрғақ экстрактілер.*

Қою экстрактілер – арнайы топ экстрактілері, олар өсімдік шикізатынан алынады, мысалы ащщы –трифоль, ащщыароматты (жусаннан алынады) және миядан алынған тәтті заттар.

Олардың түтқырлығы жоғары болғандықтан пилюля даярлауға арналған байланыстырғыш зат болып есептеледі. (1965 жылғы, АҚШ фармакопеясы бойынша –оларды пилюлді экстрактілер дейді). Реттеуші, көмектесуші, дұрыстаушы. Қою экстрактілерді кейбір микстура құрамына енгізеді.

Кейбір қою экстрактілер арасында, адам ағзасына қатты әсеретуші заттары бар (красавка алкалоиды). Ал кейбір қою экстрактілерді (крапива-қалақай, су бұрышы) жартылай өнім есебінде санап, күрделі дәрілік композиция алуда пайдаланады.

Қою экстрактінің ерекше қасиеті; ашық ауада кебеді де, қатты массаға айналып, ал дымқыл жерде дымқылданып көгереді, сондықтан оларды аузы қатты жабылған ыдыстарда сақтайды.

Құрғақ экстрактілер - экстрактілердің ішіндегі рационалды түрі. Бірақ олардың да ауызы ашылған соң, дымқыл тартады немесе қатайып бір жұмыр тасқа айналады. Бұл қасиеттерін болдырмау үшін ең басты екі міндетті ескеру қажет: біріншіден, биологиялық белсенді кешеннің ішіндегі қай заттар өздеріне суды жақсы тартады, екіншіден қай толтырғыш кешенге дұрыс келетінін анықтау қажет.

Қою және құрғақ экстракт алу 3-сатыдан тұрады: өсімдік шикізатынан сығынды алу, алынған сығындыны балласт заттардан тазалау, сығындыны қойылту.

Қою экстракт үшін, тек қойылтып қойса, ал құрғақ экстракт алу үшін қойылтқан экстрактіні вакуум-кептіргішке жіберіп аяғына дейін кептіреді кәдімгідей ұнтақ алады.

Негізгі кептіргіш түрлері мыналар: вакуум-кептіргіш, вакуум-вальцовкалы кептіргіш, бүркіп кептіргіш, лиофилді кептіргіш.

Сығындыны алу түрлері:

1. бөлшектеп мацерациялау;

2) перколяция;

3) реперколяция;

4) циркуляция;

5) шикізатты үздіксіз қарсы ағынды араластырып экстракциялау, сонымен қатар басқа да әдістерді пайдаланып: шикізатты экстрагент орталығында ұнтақтап; құйынды экстракция; электромагнитті толқындарды және ультрадыбысты пайдаланып экстракциялау.

*Алу жолдары.*

ұнтақтау, елеуішпен, өлшеу

Өсімдік материалдарын дайындау

Экстрагентті препарат

су-спирт қоспалары, хлороформды су

Бастапқы экстракт алу

тұндыру, сүзу, ертіндімен тазарту

Экстрактты балласттық заттардан тазарту

концентрлеу

құрғақ сығындылар үшін

Кептіру

Стандарттау

талдау, кондициялау

Буып-түю және орау

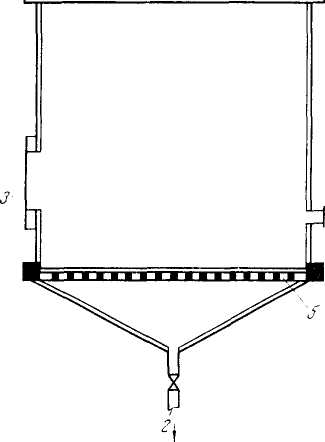
3-кесте. Қою және құрғақ сығындыларды алудың блок-жүесі

*Фильтрлер*

Нутч-фильтрлер керамикалық, металды немесе пластмассалы қалың қабатты цилиндр, тесік бөлгішпен екіге бөлінген.

Жоғарғы бөлігі фильтрленетін сұйықпен толтырылады да, ал төменгі бөлігінде фильтрат жинақталады.

Белгілі қысым беру үшін патрубокпен вакуумға қосады, цилиндрдің төменгі жағындағы кран арқылы фильтратты құйып алады.



Нутч-фильтрлерде фильтрлеуші материал есебінде тығыз матаны пайдаланады, ол матаны тесігі бар бөлгіш беттің үстіне салады.

Нутч-фильтр егер тұндырған затты алу қажет болса өте тиімді, себебі ол зат сол фильтрдің үстінде жуып алуға болады.

Бұл фильтрде жалқы заттардың өтуі қиын. Эфирі бар немесе спирті көп экстрактілерді нутч-фильтрде өткізу тиімсіз, себебі эфир немесе спирттің көп мөлшері вакуум көмегімен ұшып кетуі мүмкін

Друк-фильтрлер Нутч-фильтлер сияқты, бірақ жоғарғы жағы жабылған, сол себептен қысым беруге қолайлы жағдай жасалған.

Друк-фильтрдің төменгі жағының герметикасы жоқ. Қажетті қысым сығылған ауа көмегімен беріледі.

*Тұндырынды технологиясы.*

* *Шикізаттың ісінгіштігі.*
* Тұндырынды алу үшін қанша шикізатқа қанша ертінді қажет екенін білу үшін Мемлекеттік Фармакопея талаптары бойынша қажетті шикізаттың ертіндінің көмегімен қаншалықты ісінетінін анықтау керек.
* 10 грамм шикізатты 100 мл ертінді құйып 3 сағатқа қалдырады да, сосын бос ертіндіні құйып алып, ал ылғал шикізатты өлшейді де айырымын табады. Ісінгіштік дәрежесі мына формуламен анықталады:
* α═m­m0 /m0
* m – ісінгеннен кейінгі шикізат массасы; m0- шикізаттың бастапқы массасы.
* Тұндырынды алыну үшін 1:5 (улылығы жоғары) немесе 1:10 (улылығы төмен) қатынастар қарастырылған.

*Шикізатты ісіндіру перколятордан тыс жүреді.*

* Ісіндіру үшін мацерациялы бактарды пайдаланады, ісінген шикізатты шығаруға болатын үлкен ыдыс болуы қажет.
* Ісіндіру үшін шикізат массасымен салыстырғанда 50-100% экстрагент пайдаланады. Шикізатқа ертінді құйған соң бетін жауып, 4-5 сағатқа қалдырады.
* Осы уақыт ішінде ертінді шикізаттың жасушаларының ішіне еніп, шикізат ісініп, көлемі ұлғаяды. Бұл кезде жасуша ішіндегі негізгі заттар ери бастайды.
* Өндірістік жағдайда ісіндіру және тұндыру жұмыстары біріктіріледі. Ал егер шикізат өте жақсы ісіне алатын болса, онда ісіндіруді бөлек жүргізеді.

*Тұндыру*

* *Тұндыру* – перколяция үрдісінің екінші бөлімі. Ісінген немесе құрғақ шикізатты перколяторға салады.
* Белгілі тығыздықта, шикізат арасында ауа өте аз қалуы керек.
* Жоғары жағынан фильтрлеуші материалмен жауып, перфорирленген дискпен қысады да, экстрагент құяды, ауаны максималды ертінді ығыстыруы қажет.
* Шикізаттың үстіндегі ертінді биіктігі 30-40 мм, 24-48 сағат.

*Шикізат және экстрагент, спирт концентрациясының оптималдығы.*

* Осы шешім нәтижесінде салмақ-көлеммен тұндырынды концентрациясы тұрақтанды. Спиртті құяды, ал шикізатты таразыда өлшейді.
* Осылай дәріханаларда тұндырындыны бюретка арқылы өлшеп құйып берілетін. Көптеген тұндырындылар спиртте дайындалады.
* Спиртті қажетті концентрациясын білу үшін қажетті биологиялық белсенді заттың спиртте ерігіштігін білу керек. Мысалы, қажетті зат 40%-ды этил спиртінде жақсы ериді, бірақ бұл жағдайда қосымша заттар көп өтеді.
* Ал бұл өткен қосымша заттар тұндырынды тұрақтығын төмендетуі мүмкін. Сақтауға қойғанда тұнба түсіп, негізгі затты ала кеуі мүмкін.
* Сондықтан этил спиртінің концентрациясын жоғарлату керек болады. Соңғы кездері стандартты концентрация ретінде 70% және 90% этил спирті ұсынылған.
* Әрине әр өсімдіктің өз ерекшелігі бар, сондықтан этил спиртінің 40%, 70%, 90% концентрациясы стандартты болғанымен өсімдіктегі заттарды максималды экстракциялауды ойлау керек.
* Мысалы, 30%-ті эвкоммия тұндырындысы белгілі.

*Тұндырынды*

* Тұндырынды - мөлдір, сұйытылған, белгілі бір түсі бар өсімдік шикізатының спирттік немесе сулы-спирттік сығындысы. Тұндырынды алуда температура немесе концентрлеу үрдістері пайдаланбайды.
* Технологиялық үрдіс келесі бөлімдерден тұрады:
* ВР-1 Шикізатты даярлау.
* ВР1.1. Қосымша жұмыстар, олар өндіріс орынын талап бойынша тазалау және жұмысқа даярлау;
* ВР 1.2. Экстрагентті даярлау;
* ТП-1. Шикізатты ұнтақтау ---------Шығын шығады.
* ТП-2. Шикізатты экстракцияға беру, тұндыру---------шикізат (қалдық) және ертіндіден кететін шығын.
* ТП-3. Тұндырындыны құйып алу, фильтрлеу және біраз сағатқа қойып қою.----шығын (фильтрлегенде, құйып алғанда)
* ТП-3.1 Стандарттау
* ТП-3.2-Фильтрлеу.
* УМО-4. Тұндырындыны ыдыстарға құю, сыртына атын жапсыру.----Шығын құю кезінде немесе жарылған ыдыс болса т.б.

*Шикізат және экстрагент, спирт концентрациясының оптималдығы*

Мемлекеттік Фармакопеядан бастап тұндырынды алуда шикізат және ертінді арасындағы қатынас нақтылануы керек деді. Бұл талап шикізатты кәдімгідей таразда өлшеп, ал экстрагент көлеммен өлшенеді. Тұндырынды алыну үшін 1:5 (улылығы жоғары) немесе 1:10 (улылығы төмен) қатынастар қарастырылған.

Осы шешім нәтижесінде салмақ-көлеммен тұндырынды концентрациясы тұрақтанды. Спиртті құяды, ал шикізатты таразыда өлшейді. Осылай дәріханаларда тұндырындыны бюретка арқылы өлшеп құйып беретін.

Көптеген тұндырындылар спиртте дайындалады. Спиртті қажетті концентрациясын білу үшін қажетті биологиялық белсенді заттың спиртте ерігіштігін білу керек.

Мысалы, қажетті зат 40%-ды этил спиртінде жақсы ериді, бірақ бұл жағдайда қосымша заттар көп өтеді. Ал бқл өткен қосымша заттар тұндырынды тұрақтығын төмендетуі мүмкін. Сақтауға қойғанда тұнба түсіп, негізгі затты ала кеуі мүмкін. Сондықтан этил спиртінің концентрациясын жоғарлату керек болады.

Соңғы кездері стандартты концентрация ретінде 70 және 90 процентті этил спирті ұсынылған.

Әрине ір өсімдіктің өз ерекшелігі бар, сондықтан этил спиртінің 40, 70, 90 процентті концентрациясы стандартты болғанымен өсімдіктегі заттарды максималды экстракциялауды ойлау керек.

Мысалы, 30%-ті эвкоммия тұндырындысы белгілі.

Қазіргі кездегі каталогта тұндырынды бір текті топтардан тұрмайды. Әрине 5 және 10%- иод тұндырындысы бар. Кейде тұндырындыны дайын құрғақ экстрактіні ерітін жасайтын кездері болады. Сонымен қатар, бірнеше шикізат қоспасынан күрделі тұндырынды алуда бар. Жалпы тұндырынды жәй және күрделі болып екіге бөлінеді.

*Күрделі тұндырынды.*

Күрделі тұндырынды алу үшін перколяциялық әлісті пайдаланады, сонымен қатар циркуляцияны қолданады.

Алдымен қажетті өсімдіктерді алып ұнтақтайды, сосын қажетті мөлшерде өлшеп алып жақсылап араластырады да мацерациялық бакқа салып, қажетті ертінді құйып ісіндіреді де 3-4 сағаттан соң ісінген қоспаны перколяторға ауыстырады

Осы жолмен ащы тұндырынды *Tinctura amara* алынады. Оның құрамына кіретін шикізаттар (масса бойынша)-золототысячник шөбі -6, трифоль жапырағы -6, аир түбірі-3 жусан шөбі – 3, мандарин қабығы -1,5. Этил спирті -40%. Қатынасы 19,5:100.

Тамақты қорту үшін, аппетит шақыру үшін пайдаланады.

Күрделі тұндырындыға эликсирде жатады. Эликсир дегеніміз- спирттік экстракт немесе тұндырынды және басқа дәрілік заттардан біріктірілген қоспа.Олар қоңыр сұйықтар.

Галенді препарат есебінде кеңінен таралған опиий-бензойлы тұндырынды және өкпе эликсирі болған.

Опиий-бензойлы тұндырынды революцияға дейін жасалған тыныштандырғаш тұндырынды – оның құрамында анис эфирлі майы (5массалық бөлік), кам­фора (10 массалық бөлік) бензой қышқылы (20 массалық бөлік), опий тұндырындысы (50 көлемді бөлік) 70% этил спирті, барлығы 1000 көлемді бөлік.

Алдымен кристалды заттарды этил спиртінде ерітеді, еріген ертіндіге тұндырындыны құяды да 3 күнге қояды, сосын тұндырындыны фильтрлейді. Ауруды, жөтелді және іш өткенді басушы.

*Еріткішпен экстракциялау әдісі*

Бұл экстракция әдісі сумен біріктірілген әртүрлі полярлықтағы органикалық еріткішті таңдаудан басталады [27,28,29]. Бұл әдіс бөлме температурасында араластыру, Сокслетті перколяциялау, турбоагрегат және ультрадыбыстық экстракция кезінде таңдалған еріткішке материалдарды сіңіру арқылы жүзеге асырылады.

Еріткішті экстракция қалыпты экстракцияның басқа рәсімдерінен артықшылығы бар, бірақ оның негізгі кемшіліктері-еріткіштің үлкен көлемін тұтыну, еңбек сыйымдылығы және төмен экстракция құндылығы.

Еріткішті алу процедурасындағы еріткіштің жоғары шығыны ыстық перколяцияның дамуына байланысты азаяды, яғни ұсақталған алдын-ала суланған өсімдік материалдары "шұңқыр" (контейнер) деп аталатын сүзгі қағазынан тұратын кеуекті қапшыққа салынған, бұл еріткіштің жоғарғы бөлігі арқылы бақыланатын ағынын қамтамасыз етеді. Сығынды Сокслет аппаратының төменгі жағындағы клапан арқылы үнемі алынып тасталады. Колбадағы еріткіш булануға дейін қызады, содан кейін конденсаторда конденсацияланады.

Сокслетті экстракциялау еріткіштің аз тұтынылуына байланысты экстракцияның ең танымал әдістерінің бірі болып табылады, бірақ бұл әдіс экстракция процесінде әртүрлі температурада ыдырайтын термобильді қосылыстарға жарамайды. Таза органикалық еріткіштер немесе гетерогенді еріткіш қоспалар сұйық үлгілерді қарапайым бөлгіш ваннамен немесе Сокслет аппаратымен бөліп алу үшін қолданылады. Бұл процедура орташа және үлкен көлемдегі өндірісте уақытты, энергияны және қаржыны үнемдеу тұрғысынан экологиялық таза және үнемді технология болып саналады.

*Сокслетпен экстракциялау әдісі*

Сокслет әдісі қатты және сұйық экстракцияны қамтиды және оның басты артықшылығы-үлгі еріткішпен үнемі байланыста болады, бұл тасымалдау балансын еріткішке қарай жылжытуға көмектеседі. Бұл сонымен қатар көптеген заманауи әдістерге қарағанда көбірек үлгілерді алуға мүмкіндік беретін қарапайым әдіс. Басқа әдістермен салыстырғанда Сокслетті алудың кейбір кемшіліктері экстракцияға кететін уақытты және көп мөлшерде еріткішті қолдануды қамтиды. Сонымен қатар, сынамалар еріткіштің қайнау температурасына дейін ұзақ уақыт аралығында алынады, бұл майдың кейбір компоненттерінің термиялық ыдырау мүмкіндігін арттырады.

*Полиэкстрактілер*

Полиэкстрактілер дегеніміз кешенді препараттар, ол үшін өсімдік шикізатын ретпен әртүрлі ертінділермен экстракция жүргізіп, максималды заттарын бөліп алады.

Көп жағдайда өсімдік шикізатында физико-химиялық қасиеті әртүрлі биологиялық белсенді заттар кездеседі. Қасиеттері әртүрлі кластарды бөліп алу үшін әртүрлі ертінділерді пайдаланады.

Шикізатты әртүрлі ертінділермен қңдейді, алынған экстрактілерді қойылтады, құрғақ экстракт алады да, алынған құрғақ ұнтақтарды бір-біріне қосып, полиэкстракт алады.

Мысалы, наперстянка жапырақтарын этил спиртімен экстракция жүргізгенде дигитоксинді фракция алынады (жүрекке қажетті гликозидтер-карденолидтер), ал егер 20%-этил спиртімен экстракция жүргізсек гиталині көп фракция аламыз.

Сонымен құрғақ кепкен екі экстрактіні араластырғанда жүрекке қажет гликозидтер кешенін- полиэкстракт жасалады.

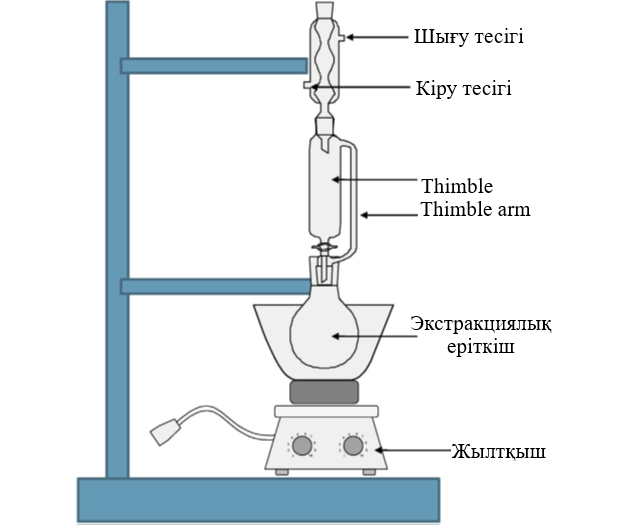
Мысалы, крапива-қалақай өсімдігі- ол суда еритін және майда еритін дәрумендерге бай. Осылай әртүрлі ертінділер көмегімен дәрумендер кешенін алуға болады.

*Шикізатты екі фазалы экстрагент жүйесімен экстракциялау.*

Көп жағдайда шикізатты сулы-спиртпен немесе маймен экстракциялау бөлек жүреді. Бұл кездерде биологиялық белсенді заттар экстракциясы толық жүрмейді. Егер бір технологиялық циклде екі фазалы ертінділер жүйесін пайдалансақ, мысалы спирт-су-май, онда бір уақытта сулы-спиртті және майлы сығынды алуға болады. Бұл кезде шикізаттан гидрофильді және гидрофобты заттар экстракцияланады.

Екі фазалы экстракция кезінде шикізатты 96%-этил спиртімен ылғалдандырып, 1,5-2 сағат қалдыру қажет. Сосын май және тазартылған су қосады да, араластыра отырып, қыздырады 800С-да.

Зверобой шөбі мен гүлдерін осы әдіспен өңдегенде экстракция өте тез жүріп, нәтижесі өте жақсы болған. Сулы-спиртті ертіндісі тұндырынды сияқты, ал майлы бөлігінде каротиноидтар мөлшері көбірек болған.



5-Сурет. Сокслет аппаратының жүйелік схемасы.

*Медициналық майлар*

Медициналық майлар – өсімдік шикізатындағы 60-700С-да олива майымен экстракциялауға болатын биологиялық белсенді заттар. Бұл әдісті бұрын көп қолданған. Қазіргі кезде тек белена жапырағынан майлы экстракт алу жүргізіледі.

Белена жапырағы – (*Folia Hyoscyami),* паслен тұқымдас *(Solanaceae)-қа жатады.* Екі жылдық өсімдік,өсімдікті жинау түбір жанындағы және гүлдеу кезінде сабақтағы жапырақтарды жинайды. Кепкен жапырақтың құрамында 0,05% -тропан алкалоидтары бар, көбіне гиосциамин.



Гиосциамин – тропин спирті мен троп қышқылының күрделі эфирі.

Өндірістің технологиялық үрдісі.

Алкалоидтар шикізатта тұздар түрінде кездеседі, ал алкалоид майда ері үшін ол негіздік сипатта болуы керек. Негіздік сипатта болу үшін шикізатты амиакпен өңдеу қажет.

*Бірінші әдіс.*

Егер ұнтақталған шикізатты 100 бөлік десек, онда шикізатты 75 көлем 95%- этил спирті және 3 бөлік 10%-сулы аммиак қосып араластыру керек. Қоспаны 12 сағатқа қалдырамыз. Бұл уақытта алкалоидтар тұздардан негіздерге ауысады.

Сосын реакторға араластырғышты қосып, араластыра отырып, ертіндіге 1000 көлем кұнбағыс майын қосамыз, жақсылап араластырамыз. Қоспадағы суды кетіру үшін 500 массалық бөлік натрий сульфатын қосады. Реактордың сыртындағы көйлекшесіне пар беріп қыздырады, 50-600С, 12 сағат, жақсылап араластырады. Спирт және аммиак кетуі қажет, ертінділер пары конденсаторға беріліп, жинақталғашқа барады.

Сусызданған ертінді мөлдіоленеді, майды фильтрлейді, шикізатты пресспен сығып алады. Алкалоидтар шығымы 60-65%.

*Екінші әдіс.*

Ұнтақталған белена жапырақтарын құрамында 1%- аммиак ертіндісі бар 70% - этил спиртімен периодты, қарсы ағынды әдіспен перколятор батареяларында экстракция жүргізеді.

Концентрленген сығындыларды фильтрлейді де, вакуум кептіргіш аппаратқа жібереді, жарты ертіндіні кетіру үшін. Сосын аппаратқа күнбағыс майын жібереді де, қалған спиртті айдайды.

Майды құйып алады да қойып қояды. Ал төменгі мөлдір емес бөлігін бір қабат натрий сульфаты салынған нутч-фильтрден фильтрлеп алады.

Алдындағы майға бұл майды қосады. Екінші әдіспен алған майдың шығымы жақсы 85-90% және аз уақыт жұмсалады.

Белена майын ревматизмде және невралгиялық ауруларда сыртқа жағуға пайдаланады. Дәл осы әдіспен дурманнан май алуға болады, онда да тропан алкалоидтары кездеседі.

*Крушина жемісінен сұйық экстракт алу технологиясы.*

1 массалық бөліктен - 1 көлем экстракт алынады. Экстрагент есебінде 30%-ті этил спиртін пайдаланған, бірақ қазір 70%-тті этил спиртін пайдаланады. Бұл шикізатта антрахинонгликозиді бар.

Жаңа жиналған, кептірілген крушина қабығында агликондар мен гликозидтер тотықсызданған түрде болады (ол антранол туындылары) бұл заттар жүрек айнытар қасиеті бар.

Егер шикізат ұзақ уақыт сақталса, онда антранол тотыққан түрі- антрахинонға ауысады. Сондықтан шикізатты тек бір жыл сақталуы тиіс немесе экстракт алғанда 1000-қа дейін қыздырылса, онда антранол антрахинонға дейін тотығады. Негізгі гликозидтің агликоны –франгулаэмодин.

Экстрактивті заттарды 70%-ті спиртпен анықтайды, ол 20%-тен кем болмауы тиіс, ылғалдылық -15 пайыздан жоғары емес, жалпы күлділік 5 пайыз, антрахинон гликозиді-4,5 пайыз.

Бұл сұйық экстракт ішті босатады. Ішкеннен кейін 8-10 сағаттан соң әсер етеді.

*Технологиялық үрдіс.*

1. Ұнтақтау (0,5-1 мм).
2. 70 пайызды этил спиртін пайдаланып 1000 кг экстракт алу үшін 676 кг спирт-ректификат және 324 кг су керек.
3. Шикізатты экстракциялау. Ұнтақталған шикізатты аздап бөліп-бөліп цилиндрлі перколяторға салып экстракт құйып отырады. 12 сағат қояды, сосын экстрактіні құйып алып кеткен ертіндінің 85 пайызын, одан соң таза экстракт құяды да тағы қалдырады. Сөйтіп экстракт алады.
4. Екінші және үшінші ретте құйылған сұйық экстрактілерді 50-600-та концентрлейді. Алынған концентратты ең бірінші сығындымен араластырып, көлемін 100 көлемге жеткізеді. Спирттің көлемі 54 пайыздан кем болмауға тиіс, ал антрахинондар 1,2 пайыздан кем емес.
5. Алынған сұйық экстрактіні 80С-қа үш тәулікке қалдырады.
6. Фильтрлейді друк-фильтр арқылы, одан кейін фасовкаға жібереді.

*Мацерация немесе перколяция әдісімен кумариндер кешенін алу.*

Өсімдік материалдарынан кумариндерді оқшаулау үшін әдетте әртүрлі еріткіштер қолданылады.

Этил және метил спирттері кумариндердің агликондарын да, гликозидтерін де алуға мүмкіндік береді. Гликозилденген кумариндерді алу үшін 40-70% этил спиртін қолданған жөн. Агликондардың толық экстракциясы хлороформ, диэтил эфирі, ацетон, кейбір жағдайларда-петролейн эфирі, гексан қолдану арқылы мүмкін болады.

Кумариндерді ілеспе заттардан бөлу үшін өсімдік шикізатынан концентрацияланған сығынды фенол компоненттері мен қышқыл қасиеттері бар басқа заттарды кетіру үшін 0,5% су ерітіндісімен өңделеді.

Содан кейін сығынды 1/2-1 сағат ішінде 5% су-спирт ерітіндісімен өңдейді, ал кумариндер сол кезде кумарин қышқылдарының тұздарын құрайды.

Сонымен қатар, басқа реакциялар жүреді, атап айтқанда: майлар мен басқа эфирлердің сабындалуы.

Сығындының индифферентті құрамдас бөліктері (стеролдар, спирттер, көмірсутектер және т.б.) судың 6-8 еселік мөлшерімен алдын ала сұйылтылған сілтілі ерітіндіні хлороформмен өңдеу арқылы жойылады.

Су-сілтілі ерітінді сұйылтылған тұз қышқылымен қышқылдану, нәтижесінде кумарин қышқылдары судың бөлінуімен кумариндерге ауысады да, содан кейін олар хлороформ немесе басқа органикалық еріткіш арқылы экстракцияға ұшырайды.

Содан кейін кумариндер кешенін колонналы хроматографияны қолдана отырып, одан әрі тазартылып, бөлінеді.

Кумариндерді хроматографиялау кезінде алюминий оксиді мен силикагель сорбент ретінде жиі қолданылады, ал еріткіш қоспалары элюент ретінде қолданылады: гексан-хлорформы, хлорформ-метанол, хлороформ-этанол әр түрлі арақатынаста (кумариндердің химиялық сипатына байланысты).

Сілтілік және қышқылдық агенттерді қолдану арқылы кумариндерді тазарту мақсатты заттардың жойылуына әкелуі мүмкін екенін атап өткен жөн, сондықтан бұл әдіс кумарин қосылыстарының физика-химиялық қасиеттерін суреттеу тұрғысынан қызығушылық тудырады.

Біздің ойымызша, кумариндерді тазарту мен бөлуді хроматографиялық әдістерді қолданудан бірден бастаған жөн.

Бұл жағдайда кез-келген артефактілерді алу қаупі азаяды.

Бұрын кумариндерді сандық анықтау үшін диазореактиві бар кумариндерге төзімді қызыл-күлгін ерітінділер (псоралея драппа жемістері) қабілетіне байланысты колориметриялық әдіс кеңінен қолданылған, бірақ қазіргі уақытта J1PC-де НД-да қолданылатын заманауи әдістер бар.

Олардың ішінде кумариндерді сандық анықтаудың спектрофотометриялық немесе хроматоспектрофотометриялық әдістері (інжір жапырақтары және т.б.) кеңінен қолданылады.

Бұл әдістер кумарин ерітінділерінің оптикалық тығыздығының өзгеруіне негізделген, оның ішінде белгілі бір кумариннің УК аймағында максималды сіңіру толқынының ұзындығымен TLC, Bhili KH көмегімен ілеспе заттардан бөлінген, бұл жағдайда талдау әдістерінде кейбір стандартты үлгілер қолданылады (ксантотоксин, псорален, бергаптен),

*Құрамында кумариндер мен хромонның туындылары бар препараттар.*

# Өсімдік шикізатынан кумариндер мен хромондарды бөліп алу үшін негізінен органикалық еріткіштерді пайдаланылады: этил спирті, хлорлы метилен, хлороформ, диэтилді және петролей эфирлері, сондай-ақ сұйытылған газдар: көміртектің сұйық қостотығы және хладон-12 (фреон).

# Концентрацияланған сығындылардан ацилкумариндер кристалдану арқылы жеке бөлінеді, ал концентратта немесе қалдық ертінде қалған зат адсорбциялық -хроматографиялық әдістерді қолдану арқылы бөлінеді.

# Бұл әдіс жоғары сапалы хроматографиялық талдаумен бірге қасиеттері ұқсас заттардың күрделі қоспаларын бөлуге және оларды жеке күйде бөлуге мүмкіндік береді.

# Кумариндер мен хромондарды бөлуге және тазартуға арналған сорбенттер белсенділігі I, II, III топтағы алюминий оксиді және силикагель болып табылады.

*Ависан* (Ависанум). Құрамында фурано - хромондардың тазартылған қоспасы және келлин 8% - ға дейін, сондай-ақ пирокумариндер мен флавондардың (акацетин) аздаған мөлшері бар.

Ұсақталған жемістерінен 50% - этанол ертіндісімен алынады. Концентратты экстрактіден вакуум көмегімен алынады. Айдалған концентратты кептіріп, ұнтақтайды.

Ал сироп тәрізді қалдықты вакуум - кептіру шкафында 60-70°С температурада ылғалдығы 8% - дан аспайтын етіп кептіреді. Құрғақ қалдық шар диірменінде ұсақталып, електен өткізіледі.

12 кг аммидің тісті түрінен 1 кг ависан алады.

*Ависан* - аморфты ұнтақ, сары-қоңыр түсті, ащы дәмі бар, әлсіз ерекше иісі бар. Гигроскопиялы. Қабықпен қапталған таблеткаларда қол жетімді. Несепағардың бұлшық еттеріне босаңсытатын әсері бар антиспазматикалық агент ретінде қолданылады.

Ависанның әсерінен бүйрек бүріп ауырғанда, науқастардың көпшілігінде тастар, құм немесе басқа себептерден туындаған ауырсыну азаяды немесе толығымен жоғалады.

Ависан сонымен қатар өткір және созылмалы циститтердегі диуретикалық құбылыстарды азайтады. Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде сақтаңыз.

*Анетин* (Anethinum). Аскөктің иісті түрінің тұқымдарынан (укроп пахучий) биологиялық белсенді кешенді, 50% - этил спиртімен ұсақталған аскөк тұқымын, алты экстрактордан тұратын, қарсы ағынды экстракциялау принципі көмегімен алынады. Экстракт қойылтып, кептіріліп, ұсақталады. Антиспазматикалық агент ретінде қолданылады.

*Келлин* (Хеллинум). Синонимдері: *Amicardine, Khellinorm, Vissamin, Ammikhelline* - құрамында фуранохромондар мен пиранокумариндер бар аммидің тісті түрінен алынған препараттар. Ол созылмалы коронарлық жеткіліксіздікті, бронх демікпесін, сондай-ақ ішек пен асқазанның спазмаларын емдеуде қолданылады.

Стенокардиямен ауыратын науқастарға ұстамалардың алдын алу үшін тағайындалады. Келлин 0,02 г таблетка және 0,02 г свеча түрінде қол жетімді, Келлатрин мен Викалин препараттарының құрамына кіреді.

*Аммифурин* (Ammifurinum). Аммидің үлкенді түрінен алынған биологиялық белсенді кешен, құрамында үш фурокумарин: изопимпинеллин, бергаптен және ксантоксин қоспасы бар.

Ол фотосенсибилизация белсенділігіне ие және витилиго мен шашты емдеу үшін қолданылады. Аммифурин этил спирті мен ацетон қоспасында 0,02 г және 2% ерітінді таблеткалары түрінде шығарылады.

*Аммифурин* (Ammif urinum). Амиидің үлкенді түрінің жемістерінде псорален қатарындағы екі фурокумариннің қоспасы бар: бергаптен, изопилепинеллин,олар витилиго мен шашты емдеу үшін қолданылады. Аммифурин 0,02 г таблеткаларда және 50 мл қызғылт шыны бөтелкелерде шығарылады. жарықтан қорғалған жерде сақталады. Б Тізім

*Бероксан* (Бероксанум). Тұқымды пастернак жемістерінен құрамында екі фурокумарин қоспасы бар: ксантоксин,  бергаптена биологиялық белсенді кешен алынған.

Тері пигментінің пайда болуын ынталандырушы әсер етеді және шаш өсуін ынталандырады. Олар 0,02 г және 0,25% таблеткаларда, 50 мл қызғылт шыны бөтелкелердегі 0,5% ерітінділерде шығарылады, құрғақ, салқын, жарықтан қорғалған жерде сақталады. Б Тізімі.

**6-тарау.** **ДӘРІЛІК ЗАТТАР АЛУДАҒЫ ҚОСЫМША ЗАТТАР**

Қазіргі уақытта белгілі дәрілік формалардың барлығы дерлік көмекші заттардың көмегімен жасалады. Қосымша заттар-бұл дәрілік затқа тиісті дәрілік түр беру үшін қажетті қосымша заттар.

Қосымша зат (*excipient*) - дәрілік препаратқа қажетті қасиеттер беру үшін оның құрамына кіретін кез келген зат (дәрілік заттарды қоспағанда).

Тиімді дәрі-дәрмектерді жасау көптеген қосымша заттарды қолдануды қажет етеді. Соңғы уақытқа дейін қосымша заттарға фармакологиялық және химиялық индифференттілік талаптары қойылды.

Алайда, бұл заттар дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін екендігі белгілі болды: дәрілік заттардың әсерін күшейтеді немесе олардың белсенділігін төмендетеді, әртүрлі себептердің әсерінен әсер ету сипатын өзгертеді, атап айтқанда, күрделі түзілімдер, молекулалық реакциялар, кедергілер және т. б.

Осылайша, қосымша заттар дәрілік терапияның тиімділігін арттыра отырып, фармакокинетика (уақыт өте келе зат концентрациясының өзгеруі) және фармакодинамика (дәрі-дәрмектен туындаған әсерлердің жиынтығы) тұрақтыларын реттеуге мүмкіндік береді.

Мысалы, антибиотиктері бар және вазелинге дайындалған жақпа, нашар резорбцияға байланысты тиімсіз. Бұл жағдайда негіз қажет, оның ішінде 6 бөлік вазелин және 4 бөлік ланолин бар, ол қазіргі уақытта көптеген антибиотикалық жақпа жасау үшін қолданылады.

Алкалоид тұздары бар таблеткалар, мысалы, атропин сульфаты, егер өсімдік талшықтары алкалоидтарының күшті адсорбциясына байланысты дәрілік өсімдік шикізатынан алынған ұнтақтарды қосымша заттар ретінде қолданса, тиімсіз.

Мысалы, майлы желе жақпа терінің эпидермисіне әсер ету үшін қолданылады, өйткені ол терінің терең қабаттарына ену қабілетіне ие емес. Керісінше, ағзаға жалпы әсер етуі керек гормондар, калий йодиді сияқты дәрілік заттар үшін олардың тері арқылы, тері астындағы май арқылы қанға енуі қажет. Осы мақсатта тиісті заттар жақпа негізі ретінде қолданылады, көбінесе олардың комбинациясы жасуша мембраналарының өткізгіштігін арттырады.

Қосымша заттар дәрілік түрлерден дәрілік заттардың сіңуін жеделдетуі немесе баяулатуы, фармакокинетикаға әсер етуі мүмкін.

Мысалы, көз тамшыларына қосылған диметилсульфоксид (DMSO) антибиотиктердің көз тініне енуін тездетеді. Метилцеллюлозаны (MЦ) қолдану тіндерде дәрілік заттарды ұзақ уақыт сақтауға мүмкіндік береді, бұл көптеген созылмалы ауруларға қажет ұзақ әсер етеді.

Мысалы, глаукома үшін офтальмологияда тек суда дайындалған пилокарпин гидрохлоридінің көз тамшылары қолданылады.

Емдік концентрацияны сақтау үшін бірдей көз тамшылары қолданылады, бірақ ұзаққа созылатын компоненттерді қосқанда: MЦ, поливинол және т. б. Қосымша заттар дәрілік заттың емдік тиімділігіне ғана емес, оларды дайындау және сақтау процесінде дәрілік нысандардың физика-химиялық сипаттамаларына да әсер етеді.

Әр түрлі тұрақтандырғыш заттардың қосылуы дәрі-дәрмектердің ұзақ уақыт бойы жоғары тиімділігін қамтамасыз етеді, бұл үлкен медициналық ғана емес, сонымен қатар, экономикалық маңызы бар, өйткені бұл дәрі-дәрмектердің жарамдылық мерзімін ұзартуға мүмкіндік береді.

Мысалы, 1% поливинилпирролидонға дейін нитроглицерин таблеткаларының құрамына енгізу таблетканың кеуектілігін және соның салдарынан нитроглицериннің булану қабілетін айтарлықтай төмендетеді. Нәтижесінде таблеткаларды ашық қаптамада сақтау мерзімі 2 аптадан бірнеше айға дейін артады.

Көз тамшыларының құрамында консерванттарды (парабендерді) қолдану жиі ашылатын қаптама жағдайында стерильділікті 10 күнге дейін сақтау кепілдігін арттырады.

Осылайша, көмекші заттар барлық дерлік дәрі-дәрмектердің міндетті ингредиенттері болып табылады.

Алайда, қолданған кезде көмекші заттар дененің мүшелерімен және тіндерімен байланысады, сондықтан оларға белгілі бір талаптар қойылады. Бұл ретте көптеген қосымша заттар түрлі министрліктер мен ведомстволардың кәсіпорындарынан (химия, тамақ өнеркәсібі және т.б.) келіп түсетінін ескеру қажет, сондықтан қосымша заттарға қойылатын талаптар бірыңғай болуы тиіс.

*Қосымша заттарға қойылған талаптар:*

1. Дәрілік препараттың медициналық мақсатына сәйкес келу, яғни оның фармакокинетикасын ескере отырып, дәрілік заттың тиісті фармакологиялық әсерінің байқалуын қамтамасыз ету.

2. Биологиялық зиянсыз және дене тіндеріне биологиялық үйлесімді болу, аллергияға қарсы және уытты әсер етпейді.

3. Дәрілік формаға қажетті қасиеттерді беру: құрылымдық-механикалық, физика-химиялық, сондықтан биожетімділікті қамтамасыз ету. Қосымша заттар дәрілік заттардың органолептикалық қасиеттеріне теріс әсер етпеуі керек: дәмі, иісі, түсі және т. б.

4. Дәрілік заттармен, буып-түю және тығындау құралдарымен, сондай-ақ дәрілік препараттарды дайындау процесінде және оларды сақтау кезінде технологиялық жабдық материалдарымен химиялық немесе физикалық-химиялық үйлесімді болуы тиіс.

5. Шекті рұқсат етілген микробтық контаминация талаптары бойынша дайындалатын препараттың микробиологиялық тазалық дәрежесіне сәйкес келуі тиіс.

6. Стерилизациядан өту мүмкіндігі бар, өйткені көмекші заттар кейде дәрі-дәрмектердің микробтық ластануының негізгі көзі болып табылады.

7. Қол жетімді және салыстырмалы түрде арзан болуы керек.

*Қосымша заттардың жіктелуі.*

Барлық қосымша заттар жіктеледі: шығу тегі бойынша; химиялық құрылымы және дәрілік формалардың физикалық - химиялық сипаттамалары мен фармакокинетикасына әсеріне байланысты (5-суретте көрсетілген).

 Табиғи қосымша заттардың жоғары биологиялық зиянсыздығына байланысты синтетикамен салыстырғанда артықшылығы бар. Сондықтан барлық қосымша заттардың шамамен 2/3 табиғи заттарға келеді.

Қазіргі уақытта табиғи қосымша заттар қалыптар (толтырғыштар), байланыстырғыштар, ұзартқыштар, дәм корригендері және т. б. ретінде қолданылады.

*Фармацевтикалық технологияда қосымша заттарды қолдану.*

Табиғи қоспалардың айтарлықтай кемшілігі бар - олар микробтық ластануға ұшырайды, сондықтан дәрілік формалар, әсіресе ерітінділер, сапаны жоғалтуға өте бейім.

Сонымен қатар, микрофлораның құрамында шартты патогенді ғана емес, сонымен қатар патогендік микроорганизмдер де кездеседі. Бұл жағдайда стерильдеудің қолайлы әдістерін пайдалану, микробқа қарсы заттарды (консерванттарды) қосу табиғи қосымша заттардың микробтық контаминациясын едәуір шамада шекті рұқсат етілген нормаларға дейін төмендетуі мүмкін.

Жіктеулерге сәйкес дәрілік формалардың физика - химиялық сипаттамаларына, әсеріне байланысты көмекші заттар 5 түрге бөлінеді:

1. Қалыптастыру (толтырғыштар немесе еріткіштер).

2. Тұрақтандырғыштар (тұрақтандырғыштар, оның ішінде микробқа қарсы).

3. Ұзартқыштар (ұзартқыштар).

4. Түзетуші (дәмі мен иісін түзетуші).

5. Солюбилизаторлар (солюбилизаторлар т.б.).

Дәрілік түрлерді алу үшін мыналар қолданылады толтырғыштар:

* - ұнтақтар: лактоза, қант, крахмал;
* - суппозиторийлер: какао майы, парафин, Балауыз;
* - инъекциялық ерітінділер: тазартылған су, спирт, полиэтиленгликоль;
* - капсулалар: желатин, целлюлоза эфирлері.

*Тұрақтандырушы қосымша заттар:*

Тұрақтандырушы заттар - физикалық, химиялық немесе микробиологиялық әсер ету нәтиже-сінде дәрілік препа-раттардың сапасын жоғалтудан сақтай-тын қасиеті бар заттар. Тұрақтандырғыштар 3 түрге бөлінеді.

*Антиоксидант (антиоксиданттар)*

Тотығуға қарсы заттар (ТҚЗ) - дәрілік заттар ерітінділерінің және бірқатар қосымша компоненттердің (жақпа және суппозиторий негіздері және т.б.) тотығу үрдістерінң жылдамдығын төмендететін заттар.

Қанықпаған майлар мен майлар, конъюгацияланған қос байланыс, альдегид және фенол топтары бар қосылыстар әсіресе тотығуға сезімтал.

Тотығу реакцияларын аз мөлшерде ТҚЗ қосу арқылы тежеуге болады.

Табиғи және синтетикалық шыққан көптеген заттар белгілі.

Қазіргі уақытта ТҚЗ көмегімен тотығу және тежеу процестерінің механизмдері жақсы зерттелген. ТҚЗ, әдетте, химиялық тұрғыдан өте реактивті заттар болып табылады және дәрі-дәрмектердің тұрақтылығы мен тиімділігіне әсер ететін еркін радикалдармен, атомдық және ерітілген оттегімен өзара әрекеттеседі.

Әрекет ету механизмі бойынша ТҚЗ 2 негізгі сыныпқа және 1 қосымша сыныпқа бөлінеді:

1. Тізбекті реакцияның дамуын тоқтататын алғашқы тотығу өнімдерінің бос радикалдарымен реакция жасау арқылы тотығу процесін тежейтін ТҚЗ (бутилоксианизол, бутилокситолуол, токоферолдар, каротиноидтар).

2. Тотықсыздандырғыш (ТҚЗ) - дәрілік затқа қарағанда тотығу-тотықсыздану әлеуеті төмен заттар.

Соңғысының тотығуынан бұрын (ТҚЗ) тотығуы болады. Осы кластағы зат ретінде мыналар қолданылады: төмен валенттілік күкірт туындылары (натрий сульфиті және метабисульфит, ронголит, метионин), аскорбин қышқылы және т. б.

3. Қосымша- ТҚЗ синергистері - өздерінің тотығуға қарсы әсері шамалы, бірақ олар басқа ТҚЗ-ның әсерін күшейтуге ықпал етеді, мысалы, тотығуды катализдейтін металл иондары бар кешендер құру немесе бастапқы молекулаларға қалпына келтіру.

Бұл қышқылдар: лимон және шарап, ЭДТА, трилон Б.

*Микробқа қарсы тұрақтандырғыштар. Антисептикалық заттар*

1. Осы кластағы заттар дәрі-дәрмектерді микробтық әсерден қорғау үшін қолданылады.

Микробқа қарсы тұрақтандырғыштар 2 сыныпқа бөлінеді: антисептиктер мен консерванттар.

Антисептиктер - микробтардың өсуін басатын, олардың санын азайтатын заттар.

Антисептиктердің әсері консерванттарға қарағанда тиімді. Консерванттар - микроағзалардың өсуін баяулататын заттар.

Консерванттар дәрілік препараттардың стерильділігін немесе стерильденбеген дәрілік препараттардағы патогенді емес микроағзалардың шекті рұқсат етілген санын оларды бірнеше рет пайдалану үрдісінде сақтауға мүмкіндік береді.

**2.** Микробқа қарсы тұрақтандырғыштардың дәрілік түрлерінің құрамына енгізу дәрілік препараттардың микробтық контаминациясын барынша төмендетуге ықпал етуі тиіс өндірістік үрдістің санитариялық қағидаларының сақталуын жоққа шығармайды.

**3.** МФ-ға инъекциялық ерітінділер, басқа дәрілік нысандар, сарысулар мен вакциналар үшін антисептикалық заттар ретінде мынадай заттар енгізілген:

- хлорбутанолгидрат (0,05-0,5%),

- фенол (0,25-0,3%),

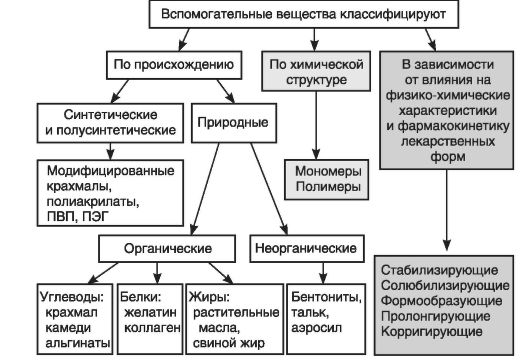
- хлороформ (0,5%),

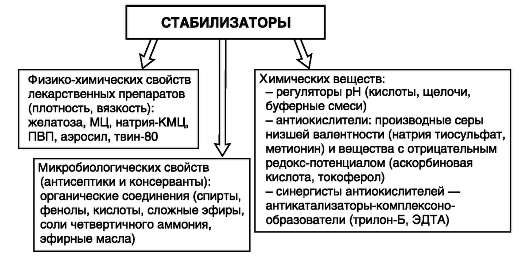
- мертиолат (0,01%),

- нипагин (0,1%),

- нипазол,

- сорбин қышқылы (0,1-0,2%). Ең жиі қолданылатын этил спирттері, бензил, хлорбутанолгидрат.





*Эмульгаторлар*

Эмульгаторлар - эмульсияларға төзімділік бере алатын заттар. Фазаның интерфейсіне бөлінген эмульгаторлар адгезияға жол бермейді.

Эмульгатор молекулаларының 2 бөлімі бар - гидрофильді және липофильді. Гидрофильді аймақ кейде полярлы бас деп аталады, ал липофильді аймақ гидрофобты құйрық деп аталады.

Эмульгаторлардың негізгі қасиеті - араласпайтын фазалардың шекарасында жиналу.

Бұл жағдайда эмульгатор молекулалары гидрофильді учаскелерімен су фазасына, ал липофильді ұштарымен май фазасына бағытталған. Осы бағыттың нәтижесінде интерфейстегі беттік керілу азаяды және механикалық араластырудан кейін жеке тамшылардың тұрақты эмульсиясын қалыптастыру мүмкін болады, нәтижесінде эмульсиялардың тұрақтылығы артады.

Сипаттамасы эмульгаторлар санау шамасын гидрофильді-липофильді баланс (ГЛБ), көрсетеді, молекуласындағы арақатынасы гидрофильді және липофильной бөліктерінің. Бұл шартты мән, оның мәні 0-ден 20-ға дейін өзгереді.

Нөлдік мәні полярлы емес майларға, атап айтқанда беттік белсенділікті көрсетпейтін минералды майлар мен балауыздарға жатады. 20 мәні натрий лаурил сульфатына сәйкес келеді, ең күшті детергенттердің бірі - жуғыш заттың беттік-белсенді заты.

Эмульсиялар тікелей (Судағы май) және кері (майдағы су) болып бөлінеді. Тікелей эмульсиялардың мысалы-сүт, керісінше-майонез. Тікелей эмульсияларды алу үшін GLB мөлшері 9-дан 12-ге дейінгі гидрофильді эмульгаторлар қолданылады.

Кері эмульсиялар HLB мөлшері 3,5-тен 5,5-ке дейінгі липофильді майда еритін эмульгаторлардың көмегімен алынады.

Электростатикалық белгілерге сәйкес беттік-белсенді заттар 4 сыныпқа бөлінеді: анионды, катионды, иондық емес, амфотерлі.

Ерігіштігі бойынша эмульгаторлар 3 сыныпқа бөлінеді: гидрофильді, гидрофобты, ерімейтін.

Судағы май түріндегі эмульсияны алу үшін гидрофильді эмульгаторлар қолданылады:

- майлы немесе синтетикалық алкилсульфоқышқылдардың (натрий лаурилсульфаты) моновалентті металдар сабыны;

- спирттердің полиоксиэтилен эфирлері (твиндер т.б.);

- үлкен молекулалық салмақты коллоидтар;

- ақуыздар (казеин, альбумин, желатин);

- көмірсулар (декстрин);

- сапониндер, таниндер, өт қышқылдарының тұздары.

Майдағы су сияқты эмульсияларды алу үшін гидрофобты эмульгаторлар қолданылады:

- майда еритін эмульгаторлар (поливалентті металдар сабыны);

- липидтер (фосфолипидтер, лицетин, ланолин, шайырлар және балауыз).

Эмульгаторлардың жеке тобы-қатты, жоғары дисперсті минералды ұнтақтар, олардың бөлшектері селективті түрде суланған, дисперсті ортаның тамшыларын брондап, фазалардың бетіне таратылады.

Бұл саздар, бентониттер, оксидтер, карбонаттар, кальций сульфаты, алюминий, кремний (аэросил).

*Солюбилизаторлар.*

Солюбилизаторлар - белсенді заттардың ерігіштігін арттыратын заттар. Солюбилизация (коллоидты еру) - ББЗ әсерінен ерімейтін немесе аз еритін заттардың ерітіндісіне өздігінен ауысу. Тұзсыздандырғыштарды қолдану науқасқа ыңғайлы енгізу әдісімен жоғары тиімді дәрі-дәрмектерді алудың кең технологиялық мүмкіндіктерін ашады.

Фармацияда солюбилизацияның 2 түрі қолданылады:

- химиялық модификация (гидрофильді топтардың молекуласына енгізу немесе еритін полимермен химиялық байланыстыру);

- физика-химиялық-тұзсыздандырғыштарды енгізу немесе полимер молекуласына қосу, мысалы циклодекстрин, ББЗ балқымаларын алу, мысалы, бета-каротиндегі Twin-80.

*Солюбилизация мүмкіндігі:*

- жаңа, неғұрлым тиімді дәрілік нысандарды дайындау;

- биоэквиваленттілік жағдайында әсер етуші заттардың концентрациясын төмендету;

- дәрілік заттардың уыттылығын төмендету. Солюбилизаторлар дәрілік заттарды өндіру үшін қолданылады;

- сыртқы, ішкі және инъекциялық енгізуге арналған формалар (көбінесе ерітінділер).

Тұзсыздандырғыштарды қолдану жаңа іс жүзінде ерімейтін жоғары коэффициентті дәрілік заттармен келесі дәрілік нысандарды дайындауға мүмкіндік береді:

- ихтиол ерітіндісі-сульфаихтиол қышқылының аммоний тұзымен тұзданған ихтиол майы;

- сабынмен тұзданған крезол ерітінділері; фенестерин ерітіндісі (цитостатик);

- инъекцияға арналған гормон ерітінділері (синестрол, октэстрол);

- эфир майларының ерітінділері (жалбыз, жалбыз суын өндіруге арналған аскөк).

Солюбилизаторларды пайдаланған кезде инъекциялық ерітінділерге арналған еріткішті ауыстыру мүмкіндігі пайда болады. Бұл камфора инъекциялық ерітінділерін өндіруде өте маңызды.

Жүрек-қан тамырлар аурулары бар науқастарға жиі тағайындалған камфора май ерітінділері ерітіліп пайдаланады.

Камфора немесе модификацияланған камфора (сульфакамфокаин) тұзды сулы ерітінділерін енгізу кезінде байқалмайды.

**7-тарау. ДӘРІЛІК ТҮРЛЕР**

**7.1** ***ЖАҚПА МАЙЛАР, ЖАЛПЫ МӘЛІМЕТТЕР ЖӘНЕ ЖАҚПА МАЙДЫҢ ЖІКТЕЛУІ***

Жақпа - дерматологиялық, көз, хирургиялық, косметикалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын ең көне дәрілік түрлердің бірі. ҚР МФ анықтамасы бойынша "жақпа май", жақпа теріге, жараларға немесе шырышты қабықтарға қолдануға арналған, негізі мен дәрілік заттарынан тұратын, оған біркелкі бөлінген жұмсақ дәрілік зат деп аталады.

Сонымен қатар, жақпа май басқа да қосымша заттарды қамтуы мүмкін: тұрақтандырғыштар, антиоксиданттар, консерванттар, беттік - белсенді заттар, сіңіру активаторлары және т. б.

Жақпа май түрінде қазіргі уақытта барлық дерлік фармакологиялық топтарға жататын дәрілік заттар қолданылады.

Жақпа майлар әртүрлі сипаттамаларға сәйкес жіктеледі.

- Мақсатына байланысты жақпа май былай бөлінеді: ■ дерматологиялық; ■ көз; ■ мұрын; ■ құлақ; ■ ректальды; ■ вагинальды; ■ уретральды және т. б.

- Әсерінің сипаты бойынша жақпа майларды былай ажыратады: ■ жергілікті әсер; ■ резорбтивті әсер, яғни тері астына немесе шырышты қабықтарға терең еніп, қан арнасына жетеді және денеге жалпы әсер етеді.

— Дисперсті жүйенің түріне сәйкес жақпа май былай бөлінеді: ■ *гомогенді,* яғни біртекті, дәрілік заттар мен негіз арасындағы интерфейс - бөліну жоқ; \* *гетерогенді* - екі немесе көп фазалы жүйелер.

- Жақпа майдың консистенциясы бойынша бөліну: ■ пасталар; ■ жақпа май; ■ кремдер; ■ линименттер. Гомогенді және гетерогенді жақпа май, өз кезегінде, дәрілік заттар негізінің таралу сипатын және негізгі заттың және қоспа табиғатын ескере отырып, бірнеше топқа бөлінеді.

- Гомогенді жақпа майлар жақпа - ерітінділер, жақпа - қорытпалар, экстракцияланған жақпа май болып бөлінеді.

Жақпа - ерітінділер липофильді негіздер: вазелин, балауыз, ланолин немесе суда еритін заттар: новокаин, димедрол, эфедрин гидрохлориді гидрофильді негіздерде: (метилцеллюлоза гельдері, натрий карбоксиметилцеллюлоза және т.б.) майда еритін заттарды (камфора, ментол, фенилсалицилат және т. б.) еріту кезінде пайда болады.

Дәрілік заттың концентрациясы осы негіздегі оның ерігіштік шегінен аспауы тиіс. Мысал ретінде (54%) вазелиннен, (8%) парафиннен, (28%) сусыз ланолиннен тұратын гидрофобты негіздегі 10% камфора жақпа майы жатады.

■ Жақпа - қорытпалар көмірсутектердің, шайырлардың, балауыздардың және т.б. қорытпалардан тұрады, оларға спермацетті жақпа май жатады, оның құрамында: (70%) нафталан майы, (18%) парафин, (12%) петролатумнан тұратын Нафталан жақпа майын айтамыз.

■ Экстракциялық жақпа майлар дәрілік өсімдік шикізатын өсімдік майымен экстракциялау арқылы алынады, содан кейін қоюлату үшін оған - аэросил, балауыз, парафин, сусыз ланолинді қажетті консистенцияға дейін қосады.

- Гетерогенді жақпа майға суспензиялы, эмульсиялы, комбинирленген болып бөлінеді.

Суспензиялық жақпа май құрамына негізде де, суда да ерімейтін дәрілік заттар кіреді. Мұндай жақпа мысалдарына келесі майлар жатады: 10% мырыш оксидінің жақпа майы, 10% метилурацил жақпа майы, 10% стрептоцидті жақпа май, 33% - қарапайым күкірт жақпа және т.б. Суспензия түрінде суда еритін дәрілік заттар 5% - дан астам мөлшерде енгізіледі;

■ Эмульсиялық жақпа май негізде ерімейтін сұйық дисперсті фазаның толтырылуымен сипатталады. Дисперсті фаза ретінде сұйықтықтар (тұнбалар, сутегі асқын тотығы, Буров сұйықтығы, адреналин гидрохлориді және т.б.) және дәрілік заттардың ерітінділері (алкалоид тұздары және т. б.) болуы мүмкін. Колларгол, протаргол, өсімдік сығындылары сияқты заттар жақпа майға су ерітінділері түрінде енгізілуі керек, әйтпесе олар емдік әсер көрсетпейді. Эмульсиялық жақпа майға мысал: 10,0% календула тұнбасына, 90,0% су/вазелин эмульсиясы қосылған "Календула" жақпа майы.

■ Комбинирленген жақпа май құрамында әртүрлі дәрілік және қосымша заттар бар. Оларды дайындау кезінде жеке типтегі жақпа дайындау принциптері басшылыққа алынады.

*Жақпа май негіздері.*

Жақпа май құрамындағы дәрілік заттардың емдік тиімділігіне негіздің табиғаты мен қасиеттері айтарлықтай әсер етеді. Жақпа майға қажетті қосымша негіз дәрілік заттардың қажетті концентрациясын, жақпа майдың қажетті консистенттік қасиеттерін қамтамасыз етеді, ол қосымша негіз жақпа майдан дәрілік заттардың шығарылуына әсер етеді.

Жақпа майдың қосымша негізін таңдау жақпа әсерінің мақсатына, орны мен сипатына, сондай-ақ дәрілік заттардың физика-химиялық қасиеттеріне байланысты.

Жақпа майға қосылатын қосымша негіз терінің рН-ын өзгертпеуі керек (терінің рН = 3-4), терінің тыныс алуына кедергі жасамауы керек, әртүрлі агрегаттық күйдегі (қатты, сұйық, тұтқыр) дәрілік заттарды жақсы қабылдауы керек, химиялық тұрғыдан бейтарап, сақтау үрдісінде тұрақты, микроорганизмдердің әсеріне төзімді, тиісті консистенцияға ие, теріден және киімнен оңай алынып тасталуы керек.

Жақпа майдың қосымша негіздері әртүрлі сипаттамаларға сәйкес жіктеледі.

Жалпы қабылданған жіктеу, оның қосымша негізі сумен өзара әрекеттесу қабілеті жақсы болуы керек.

Осы қағидаға сәйкес негіздер 3 түрге бөлінеді:

— гидрофобты (липофильді);

— гидрофильді;

— гидрофильді-липофильді.

Гидрофобты (липофильді) негіздерге майлар мен май тәрізді заттар, балауыздар, көмірсутектер мен силикон негіздері жатады.

- Майлы негіздер. Ежелгі дәуірден бастап майлар (шошқа, қаз, сиыр майы және т.б.) жақпа өндірісінде қолданылған. Олар теріге жақсы сіңеді, қасиеттері бойынша терінің майлы секрецияларына жақын, тіндердегі жылу мен газ алмасуға кедергі келтірмейді, дәрілік заттарды оңай береді. Алайда, майлар қымбат және құнды Тамақ өнімдері болып табылады, сақтау кезінде олар оңай тотығады және іс жүзінде сумен араласпайды, сондықтан оларды фармацевтикалық технологияда қолдану шектеулі.

Өсімдік майлары (күнбағыс, зәйтүн, соя, жүгері және т.б.) жақпа майлардан дәрілік заттардың жақсы сіңуін қамтамасыз етеді, бірақ сұйық консистенциясына байланысты олар негізінен күрделі жақпа композицияларының құрамына кіреді және линименттер өндірісінде қосымша негіз ретінде қолданылады.

Қазіргі уақытта өсімдік майларынан алынған гидрогенделген майлар катализаторлардың қатысуымен оларды сутегімен қанықтыру арқылы қолданылады.

Көбінесе кастор майы, жержаңғақ, мақта, күнбағыс гидрогенизаттары қолданылады, олар қарапайым жануарлардың майларымен салыстырғанда тотығу үрдісіне жоғары қарсылық көрсетеді, бірақ теріге сіңіру қиынырақ, сондықтан олар эмульсия негіздерінің бөлігі болып табылады.

- Балауыздар. Оларға сары және ақ балауыз, спермацет және цетил спирті мен жоғарғы май қышқылдары: (пальмитин, стеарин қышқылдарының эфирі) жатады. Олар қорытпалар түрінде майлар мен көмірсутектермен қоспада құрылым жасаушы ретінде қолданылады.

- Көмірсутекті негіздер - мұнайды фракциялау өнімдері (вазелин, қатты және сұйық парафин, церезин, нафталан мұнайы және т.б.). Олар сақтауға төзімді, көптеген дәрілік заттармен үйлесімді, оңай жағылады, бірақ теріден және іш киімнен шығару қиын, терінің жылу және газ алмасуына жол бермейді, дәрілік заттарды тіндерге баяу және аз мөлшерде береді, яғни олардың беткі әсерін қамтамасыз етеді. Сезімталдығы жоғары науқастарда тітіркену мен аллергиялық реакциялар тудыруы мүмкін. Көмірсутекті негіздері бар композициялардың қасиеттерін жақсарту үшін беттік - белсенді зат қосылады.

- Силикон негіздері. Силикондар - органосиликон полимерлері. Силикондардың негізін силоксан қаңқасы құрайды.

- Майлар, пасталар, линименттер кремний мен оттегінің ауыспалы атомдарының тізбегі, мұнда кремнийдің бос валенттілігін органикалық радикалдар алады. Полимерлеудің әртүрлі дәрежелері бар силикон сұйықтықтары (эсилон-4, эсилон-5) ең көп қолданылды.

Силикон негіздерін полиорганоксиланды вазелинмен, парафинмен, өсімдіктер мен жануарлар майларымен балқыту арқылы, сондай-ақ аэросилмен (кремний диоксиді) немесе басқа толтырғыштармен қалыңдату арқылы алуға болады.

Іс жүзінде қолдануға 84 бөліктен тұратын эсилон-5 және 16 бөліктен тұратын аэросил негізі ұсынылады. Ол химиялық тұрақты, микробтық контаминацияға төзімді, жылу және газ алмасуға кедергі келтірмейді, тітіркендіретін және аллергиялайтын әсері жоқ. Бұл негіз жергілікті беттік әсерді қамтамасыз етеді.

Силикондар қорғаныс майларының құрамында кеңінен қолданылады. Гидрофильді негіздері суда еритін және суда жақсы ісінумен сипатталады. Олар жақпа майларға көп мөлшерде сулы ерітінділерді енгізуге мүмкіндік береді, белсенді заттарды тез босатады, олардың резорбтивті әсерін қамтамасыз етеді, теріге оңай жағылады және одан оңай шығарылады. Гидрофильді негіздерге ақуыз гельдері, полисахаридтер, жартылай синтетикалық және синтетикалық жоғарғы молекулалық заттар, полиэтиленоксидтер, бейорганикалық полимерлердің гельдері және т. б. жатады.

- Ақуыз гельдерінің өкілдері - желатин гельдері, олар желатин-глицерин негізі ретінде қолданылады, құрамында 1-3% желатин, 10-30% глицерин және 70-80% су бар.

Пленкаларды қалыптастыру қабілетінің арқасында бұл негіздер қорғаныс майлары мен пасталарын дайындау үшін қолданылады. Мұндай негіздердің кемшілігі - микробтық ластануға төмен қарсылық көрсетеді.

- Жартылай синтетикалық және синтетикалық жоғарғы молекулалық заттар гельдерінен жақпа негіздерін дайындау үшін целлюлоза туындылары ең көп қолданылды: метилцеллюлоза және натрий-карбоксиметилцеллюлоза. Гидрофильді-липофильді негіздер-бұл липофильді және гидрофильді қасиеттері бар жасанды түрде жасалған композициялар.

Судың болуына немесе болмауына байланысты олар абсорбциялық және эмульсиялық болып бөлінеді.

Абсорбциялық негіздерде су жоқ, бірақ оны қабылдауға қабілетті және әдетте екі компоненттен тұрады: гидрофобты май негізі және беттік-белсенді заттар.

Сіңіргіш гидрофобты негіздер тобынан: ланолин-1:9 және 4:6 қатынасында вазелин негізі, сусыз ланолин қолданылады.

Ланолин-қой жүнінің жуу суларынан алынған май тәрізді зат, қасиеттері бойынша адамның терісіне жақын, сақтауға төзімді, химиялық инертті, бейтарап, эмульсия қалыптастыру үшін судың 180-200% эмульсиялай алады. Тәуелсіз негіз ретінде ланолин жағымсыз иіс пен жоғары тұтқырлыққа байланысты қолданылмайды. Ланолин құрамында - 30% суы бар және сусыз шығарылады.

- Эмульсиялық негіздер абсорбциялық негіздерден былай ерекшеленеді, олардың құрамында су бар. Құрамы жағынан қарапайым эмульсиялық негіздерге кемінде үш компонент кіреді: эмульгатор, гидрофобты зат және су. Эмульсиялық негіздердің екі түрі болуы мүмкін:" судағы май "(м/в) және" майдағы су " (в/М). Ерекше құрылымның арқасында эмульсиялық негіздер дәрілік заттарды су мен май фазасына енгізуге мүмкіндік береді.

Эмульсиялық негізде дайындалған жақпа тұтқырлығы төмен, теріге оңай жағылады және одан шығарылады, тартымды көрініске ие, қабынуға қарсы белсенділігі мен салқындату әсері бар, басқаларға қарағанда дәрілік препараттың емдік әсерін көрсетуге ықпал етеді.

Алайда, сақтау кезінде бұл негіздер булану арқылы судың жоғалуына бейім, бұл өз кезегінде жақпа консистенциясының өзгеруіне әкеледі. Жақпа ФС-да көрсетілген негізде жасалады.

Жақпа экстемпоральды дайындау кезінде, рецептте көрсетілмеген жағдайда, негіз компоненттердің физика-химиялық үйлесімділігі мен тағайындау мақсатын ескере отырып таңдалады.

*Жақпа майды дайындау технологиясы*

Дәріханаларда жақпа майды дайындау технологиясы негізгі рецепт бойынша дайындалады (extempore). Дайындау келесі сатылардан құралады — - дайындық жұмыстары; - дәрілік заттарды негізге енгізу (балқыту,еріту, ұнтақтау, араластыру, эмульгирлеу); Жақпа, паста, линименттер - жақпа сапасын бағалау — орау және безендіру.

Дайындық жұмыстарына мыналар кіреді: — дәрілік заттарды, негізді немесе оның жекелеген компоненттерін өлшеу; - ыдыстарды, қосалқы материалдарды дайындау.

Негіз компоненттерін ерітуді тікелей ерітіндіде немесе буландыратын шыны аяқта жасауға болады. Негіз компоненттері су моншасында немесе инфрақызыл лампаның астында буландыратын шыны аяқтарда ериді. Балқыту баяу балқитын компоненттерден басталады, олардың балқу температурасын төмендету үшін балқымаға компоненттер қосылады.

Дәрілік заттарды негізімен араластыру ступкаларда жүзеге асырылады. Дәрілік заттарды жақпа негіздерге енгізу ережелері.

- Егер базада ерімейтін заттың мөлшері жақпа массасына қатысты 5% - ға дейін болса, оны тиісті негіз сұйықтығымен (вазелин, өсімдік майы немесе су) ступкада араластырылады. Жақсы дисперсиялық әсерге қол жеткізу үшін сұйықтық мөлшері дәрілік зат массасының 1/2 бөлігіне тең болуы керек (Дерягин ережесі).

- Егер базада ерімейтін немесе қиын еритін заттың мөлшері жақпа май массасына қатысты 5% - дан асса, зат Дерягин ережесі бойынша балқытылған негіздің бір бөлігімен ступкада араластырып, содан кейін негіз қалдықтары қосылады.

- Құрамында 25% - дан астам қатты дәрілік заттар бар суспензиялық жақпа май паста деп аталады.

Мысалы, салицил-мырыш пастасының құрамы: салицил қышқылы 2,0, мырыш оксиді 25,0, крахмал 25,0 және вазелин 48,0. Пасталар Екінші Ережеге сәйкес жасалады, бірақ қосымша негіздің бәрін ерітіп, оны 2-3 дозада қосады.

- Суда еритін заттар ең аз мөлшерде суда ериді, содан кейін бөліктерге жақпа негізін қосып, пестлмен біркелкі болғанша қатты араластырады. Медициналық ерітінділер, тұнбалар дайын жақпа май бөліктеріне кейіннен қосылады.

— Жақпа май компоненттері негіздерін дайындағанда - балқытуға жоғары температурада балқитын заттардан бастайды, одан кейін балқу температурасы төмендеу заттарды қосады. Алынған қорытпа толығымен салқындағанша араластырылады. Тұтқыр иісті заттар (винилин, скипидар), бояғыш заттар (ихтиол, гудрон) дайын жақпаға қосылады.

Дәріхана жағдайында жақпа сапасын бағалау және стандарттау үшін: — органолептикалық бақылау (түсі, иісі); — қатты бөлшектердің дисперстік дәрежесін анықтау; — майдың берілген массасын анықтау; — белсенді заттардың сапалық және сандық құрамы. Өлшеп-орау және буып-түю.

Аз мөлшерде жақпа полимерлі материалдардан жасалған бұрандалы қақпақтары бар сыйымдылығы 10,0—100,0 болатын шыныдан немесе полистиролдан жасалған банкаларға салынады.

*Жақпа май - ерітінділер.* Жақпа май - ерітінділер жақпа құрамына кіретін дәрілік заттар жақпа негізінде жақсы еритін жағдайларда пайда болады.

Артықшылықтары.

Қолданудың қарапайымдылығы мен қауіпсіздігі.

Түрлі дәрілік заттарды енгізу мүмкіндігі.

Үнемді және тиімді.

Терідегі дәрілік заттардың жоғары концентрациясына қол жетткізу.

Дәріханалық тәжірибеде көбінесе жақпа май - ерітінділер липофильді негіз мен майдың еритін компоненттерін тағайындау кезінде қолданылады. Жақпа майда еритін дәрілік заттар липофильді негіздің балқымасында немесе күрделі негіздердің липофильді компоненттерінде алдын - ала ерітіледі.

Жақпа май - ерітінділерде негізде ерітілген дәрілік заттар (мысалы, фенилсалицилат, ментол, хлоралгидрат, анестезин). Жақпа май ерітіндісін дайындау үшін жұқа ұнтаққа үгітілген белсенді заттар ерігенге дейін жылы (40-50 °C температурада) жақпа негізімен араластырылып, толығымен салқындағанша араластырылады.

Негіздегі заттарды толығымен ерітуге тырысуымыз керек, өйткені еріген кезде олардың максималды дисперсиясына және сіңудің жақсы мүмкіндігіне қол жеткізіледі.

Егер дәрілік заттар ұшқыш болса (ментол, камфора, тимол, фенол кристалды), еріту жұмысы салқындатылған негізде жасалады.

Жақпа ерітінділерін қаныққанға жақын концентрацияда дайындауға болмайды (дәрілік заттардың кристалдануын болдырмау үшін).

Май тәрізді негіздерде еритін кейбір заттар эвтектиканың пайда болуына байланысты соңғысының балқу температурасын төмендетеді.

Жеткілікті тығыз концентрацияланған жақпа ерітінділерін алу үшін, әдетте, жақпа негіздерінің құрамына тығыздау компоненттері (ланолин, балауыз, церезин және т.б.) енгізіледі.

Rp Мысалы.: Mentholi 0,4 Unguentum Camphoratum 20,0 Mi.ice fiat unguentum D. S.: буындарға жағыңыз. Бұл рецепт жақпа ерітіндісін тағайындайды, өйткені камфора жақпа құрамына кіретін камфора мен ментол негізде ериді. Бірлескен ұнтақтау кезінде бұл заттар негізмен араласпайтын эвтектикалық кешен түзуі мүмкін, сондықтан оларды негізде бөлек еріту керек.

Дайындау. Су моншасындағы буландыратын ыдыста 12,0 вазелин және 6,0 сусыз ланолин ериді. Әрі қарай, 40-45 °C температурада ментол мен камфора қорытпада кезекпен ерітіліп, салқындағанша араластырылады. Препаратты босату банкасына өткізеді, тығындайды, рәсімдейді. Толтырады оң жағына ҚПП.

**7.2** **СУСПЕНЗИЯЛЫ МАЙЛАР.**

Суспензия түріндегі жақпа үш жағдайда пайда болады:

— рецепт бойынша дәрі — дәрмектер жақпа негізінде немесе оның липофильді компоненттерінде ерімейтін кезде;

- оларды еріту үшін негіз сіңіре алмайтын көп мөлшерде су қажет;

- препараттардың ерігіштік шегі асып кетті.

Жақпа суспензиясын жасау технологиясын таңдау үшін жақпа суспензиясын құрайтын заттардың пайыздық концентрациясын есептеу керек. Егер олардың концентрациясы 5% - дан аспаса, ерімейтін препараттар ерітіндіде алдымен құрғақ түрде күрделі ұнтақтарды дайындау ережелеріне сәйкес, содан кейін Дерягин ережесіне сәйкес дайындалады.

Жақпа дайындау алгоритмі-жақпа, паста, линименттер-207, олардың массасының жартысына дейін негізге ең жақсы целлюлоза пайда болғанға дейін қолайлы сұйықтық, содан кейін оны бөліктерге қосып, жақпа негізімен араластырады.

Целлюлоза алу үшін алынған көмекші сұйықтықтың мөлшерін дайындалған жақпа массасының көбеюіне жол бермеу үшін жақпа негізінің массасынан алып тастау керек екенін есте ұстаған жөн.

Егер жақпа суспензиялық фазасын құрайтын заттардың концентрациясы 5% - дан асатын болса, целлюлоза алу үшін негізге қолайлы сұйықтықты қолдану практикалық емес, өйткені бұл жағдайда жақпа сұйық болады, теріге жағылмайды және одан ағып кетеді.

Сондықтан, мұндай жағдайларда целлюлоза құрғақ препараттарды балқытылған негіздің бір бөлігімен (қатты заттар массасының жартысына жуығы) ысқылау арқылы алынады, содан кейін қалған негізді қосып, біртекті масса пайда болғанша және негіз толығымен салқындағанша араластырады.

Rp Мысалы.: Unguenti Acidi salicylici 2% - 15,0 Streptocidi 0,4 M. D. S.: терінің зақымдалған жерлерін майлаңыз.

Рецепт бойынша жазылған дәрілік заттар суда және вазелинде ерімейді және жақпа жалпы массасының 4,5% құрайды. Жақпа түрі-жақпа-суспензия. Дайындау. Ступкаға 0,4 стрептоцид ерітіндіге салынып, оны 2 тамшы 95% алкогольмен ысқылайды, сосын 0,3 салицил қышқылын өлшеңіз, ерітіндіге құйыңыз, шамамен 0,35 вазелин майы (12-15 тамшы) Дерягин ережесіне сәйкес илеңіз және жұқа біртекті целлюлоза алынғанша мұқият араластырыңыз. Содан кейін 2-3 дозада вазелин қосылады және сыртқы түрі бойынша біртекті жақпа алынғанша мұқият араластырылады. Дайын жақпа демалыс ыдысына ауыстырылады, этикеткалармен безендірілген, жадына ППК толтырылған.

Құрғақ дәрілік препараттар күрделі ұнтақтарды дайындау ережесі бойынша араластырылады, содан кейін Дерягин ережесі бойынша жұқа пульпа пайда болғанға дейін олардың массасынан жарты балқытылған вазелин мөлшерімен ұнтақталады. Аталған әрекеттердің нәтижесінде алынған монотонды массаға қалған вазелин мен сулы ланолин араластырылады, жақпа біртекті массаға араластырылады.

Мырыш оксиді қыздырылған ерітіндіде шамамен 5,0 глицеринмен мұқият араластырылады.

Содан кейін 10,0 ұсақталған медициналық желатин буландыратын шыныаяққа салынып, 40 мл тазартылған су құйылады және қоспасы ісінуге қалдырылады, содан кейін глицериннің қалған мөлшері қосылады. Ісінгеннен кейін қоспаны араластыра отырып, желатин толығымен ерігенше су ваннасында қыздырады.

Буланған суды қосымша мөлшермен толтырылады. Дайындалған желатин ерітіндісі мұқият араластыра отырып, глицеринмен ұнтақталған мырыш тотығына құйылады. Жылы жақпа демалыс құмырасына жіберіледі, тез салқындатылады және демалысқа шығарылады.

Мысал Rp.: Streptocidi 10,0 Unguenti Zinci ad 100,0 Misce fiat unguentum D.S.: қолға арналған май. Рецепте гидрофорбты ( көмірсутекті ) негіздегі суспензия түрлі май берілген.

Стрептоцид - суда, майларда, көмірсутектерде ерімейтін зат. Рецепт жазбасында мырыш жақпа концентрациясы көрсетілмегендіктен, ресми 10% жақпа дайындалады. Жұмыс кітабы 1. Стрептоцид 10,0. 2. 95% спирт 50-100тамшы. 3. Мырыш тотығы 9,0. 4. Вазелин 81,0-100,0

*Дайындау.* Жылы ерітіндіде стрептоцид алкогольмен араластырылады, мырыш оксиді қосылады және ұнтақ жұқа біртекті масса алынғанша балқытылған негіздің бір бөлігімен ысқыланады.

Содан кейін қалған негізді бөліктерге қосып, араластырып, мезгіл-мезгіл ерітіндінің қабырғаларынан және пестланың басынан ерітіндінің ортасына жақпа алып тастаңыз. Дайын жақпа банкаға жіберіледі, тығындалады, дайын май демалысқа шығарылады.

Жақпа майлар - эмульсиялы жақпа майлар негізінде ерімейтін және онда эмульсия түрі бойынша бөлінген сұйық дисперсті фазаның болуымен сипатталады. Ерітінділер май негіздерімен араласпайтындықтан, алынған жақпа эмульсиялармен ұсынылған, оларда әдетте дисперсиялық орта жақпа негізі болады.

Дисперсті фаза ретінде дәрілік заттардың өздері де (сутегі пероксиді, линетол, глицерин, Буров сұйықтығы, винилин, гудрон және т.б.), сондай-ақ дәрілік заттардың ерітінділері де қолданыла алады. Сонымен қатар, дисперсті фаза металл сынап (сынап-металл жақпа) болуы мүмкін. Майлы эмульсиялардың көпшілігінде эмульгаторлар бар, соның арқасында олар өте жоғары дисперсті және тұрақты.

Алайда, дисперсиялық ортаның жоғары тұтқырлығына байланысты тұрақты жақпа бар; оларда дисперсті фаза үлкен тамшылардан тұрады. Эмульсиялық жақпа майларының негізгі тобы - "майдағы су" сияқты жақпа. Эмульгатор ретінде ланолин жиі қолданылады, ол негізге көп немесе аз мөлшерде енгізіледі. Сонымен қатар, эмульгаторлық қасиеттері бар, бірақ спермацет мен балауыз әлдеқайда аз.

Аз мөлшерде су (эмульсиясыз) жақпа, паста, линименттер - 213 басқа май негіздерін қабылдауға қабілетті.

Сулы ерітінділер түрінде бұл жақпа майларға протаргол, колларгол, танин енгізіледі, олар құрғақ түрінде фармакологиялық белсенділікті көрсетпейді, сонымен қатар алкалоидтар мен синтетикалық азотты негіздердің тұздары, калий йодиді, күміс нитраты және т. б.

Ерекшелік - резорцинол және мырыш сульфаты, олар су ерітіндісі түрінде тері арқылы қанға сіңеді және денеге резорбтивті әсер етеді, сонымен қатар су болған кезде тез ыдырайтын пенициллин тобының антибиотиктері. Бұл препараттар суспензия түрінде тағайындалады.

Дәрілік заттардың суда еруі олардың максималды дисперсиясын қамтамасыз етеді, бұл жақпа тезірек және күшті терапиялық әсеріне ықпал етеді. Суда еритін дәрілік заттар жақпа құрамдас бөлігі болып табылатын суда ериді, содан кейін негізмен араласады.

Сусыз жақпа дайындау кезінде дәрілік заттар ең аз мөлшерде суда ериді, сусыз ланолиннің тең мөлшерімен эмульсияланады, содан кейін жақпа негізімен араластырылады.

Сусыз жақпа дайындау кезінде дәрілік заттар ең аз мөлшерде суда ериді, сусыз ланолиннің тең мөлшерімен эмульсияланады, содан кейін жақпа негізімен араластырылады.

Эмульсиялық жақпа дайындау әдісі эмульгатордың ерітіндісінде дәрі-дәрмектердің Сулы ерітіндісімен мұқият араластырудан тұрады, содан кейін оларда негізді араластырады. Құрғақ және қалың сығындыларды тағайындаған кезде оларды алдын ала ысқылағаннан кейін спирт-су-глицерин қоспасының массасы бойынша тең мөлшерде жақпаға енгізеді (1:3:6).

Дәрілік заттардың сулы ерітінділерін негізбен араластырған кезде эмульсия жүйесі пайда болады, оны тұрақтандыру үшін фаза аралық бетінде орналасқан және бөлшектердің бос беттік энергиясының қорын төмендететін эмульгаторды қолдану қажет.

Мысал Rp. : Argenti nitratis 0,1 Vinilini Lanolini anhydrici aa 1,0 Vaselini 8,0 Mi see fiat unguentum D.S.: Аяқ-қолдағы жарықтарды майлау үшін арналған май. Бұл жазбада күміс нитраты бар, ол суда оңай еритін зат болып табылады, сондықтан оны жақпа май түріне сулы ерітінді түрінде енгізу керек. Оны алу үшін 2-3 тамшы жеткілікті су.

Ерітілген күміс нитраты ланолинмен, содан кейін вазелиннің бір бөлігімен араласады. Осыдан кейін винилинді (Шостаковский бальзамы деп те аталады) вазелиннің қалдықтарымен араластырыңыз. Мөрленген түрде босатылады.

Мысал Rp.: Aethacridini lactatis 0, l Vaselini Lanolini anhydrici Aquae destillatae aa 20,0 Misce fiat unguentum D.S.: Антисептикалық май. *Дайындалуы.* Судың белгілі бір мөлшерінде этакридин лактаты ерітеді де, жартылай коллоидты ертінді алады. Алынған жартылай коллоидты ертіндіге алдымен ланолинді бөлшектеп салып отырып, араластырады, сосын вазелин салып араластырады.

*Аралас жақпа май.*

Аралас жақпа май - бұл ең күрделі көп компонентті жүйелер, соның ішінде дәрілік заттар, негізде еритін, ерімейтін ұнтақ ингредиенттері және дәрілік заттардың сулы ерітінділері, яғни әртүрлі физикалық және химиялық қасиеттері бар бірнеше заттар бір уақытта шығарылатындар.

Аралас жақпа май дайындау кезінде олар қарапайым дисперсті жүйелердегі жақпа дайындау сияқты қағидаларды басшылыққа алады.

Аралас жақпа өндірісінде келесі алгоритм сақталады: ең алдымен жақпа май -қорытпа, содан кейін жақпа май - ерітінді, содан кейін жақпа май -суспензия және соңында жақпа-эмульсия дайындалады.

Мысалы Rp.: *Streptocidi Norsulfazoli ana 0,5 Streptomicyni 50 000 ЕД Sol. Adrenalini hydrochloride 0,l % — 3,0 Lanolini Vaselini ana 10,0 M.D.S.:* Мұрынға арналған жақпа май.

Аралас жақпа май құрамында суда және негізде ерімейтін заттар және сулы ерітінді бар (жақпа-суспензия және жақпа-эмульсия).

Күкірт майы. Фармакопея күкірт майын рецепт бойынша дайындауды ұсынады: 100,0 тұндырылған күкірт және 200,0 негіз. Бұл жағдайда негіз ретінде судың вазелиндегі эмульсиясы ұсынылады.

Ресми жақпа болғандықтан, жақпа, паста, линименттерінің белгіленген концентрациясына қарамастан, оны бекітілген негізде дайындау керек: 10,0 күкірт жылы ерітіндіге салынып, 55-60 °C температураға дейін қыздырылған эмульсия негізінің бір бөлігімен (5,0) диспергирленеді. Содан кейін қалған негізді қосып, жақпа мұқият араластырылады.

Калий йодиді бар жақпа келесідей дайындалады: 50,0 калий йодиді және 1,0 натрий тиосульфаты 44 мл сулы ерітіндіде ериді.

Содан кейін алынған ерітіндіге 135,0 ланолин қосылып, бүкіл су фазасы сіңгенше араластырылады, содан кейін 270,0 шошқа майы немесе эмульсия негізі қосылады. Жақпа мұқият араластырылады.

Натрий тиосульфатын жақпа майға қосу, сақтау кезінде шығарылуы мүмкін йодты байланыстыруға бағытталған. Шошқа майын қолданған жағдайда жақпа *ex tempore* дайындайды.

**7.3** ***ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН АЛЫНАТЫН ШЫРЫНДАР- ШӘРБӘТТАР.***

Шырын – сахарозаның, фруктозаның концентрацияланған сулы ерітінділері, құрамында дәрілік заттар немесе жеміс-жидектер бар сығындылар.

Шырындар құрамына қарай өзіне тән дәмі мен иісі бар қою, мөлдір сұйықтықтар. Қанттың концентрациясы жоғарылаған сайын тығыздық пен қайнау температурасы артады.

Өнеркәсіптегі қанттың концентрациясын анықтау үшін шырынның қайнау температурасын арнайы термометрмен және салқындатылған шырынның тығыздығын сахариметрмен немесе ареометрмен өлшеу қолданылады. Сыну көрсеткіші шырындағы қант мөлшеріне пропорционалды өзгереді және оның саны арқылы концентрацияны анықтауға болады, концентрация тығыздық немесе тұтқырлық арқылы да анықталады.

*Қолданылатын шикізатқа және мақсатына қарай шырындар бөлінеді:*

Жеміс- жидекті: Табиғи шырындарға 55-65% қант қосу арқылы.

Хош иісті: эссенциялар, эфир майлары, цитрус тұнбалары және т.б.

Арнайы мақсатты: диеталық тамақтану, денсаулықты жақсарту.

9-кесте. Мемлекеттік тізілім бойынша сұйық дәрілік нысандардың ассортименті

*Сыртқы белгілері бойынша:*

Мөлдір. Олардың құрамында шөгінділер, бөгде бөлшектер, іртік болып тұратын заттар жоқ болады.

Мөлдір емес. Жеміс целлюлозасының шөгінділерімен, суспензияларымен немесе бөгде заттармен аралас болады.

Шырын ішуге арналған дәрілік түр болып табылады. Шырындар әсіресе, педиатрияда дәрілік заттың дәмін түзету үшін кеңінен қолданылады. Шырындардың тағы бір артықшылығы – қатты дәрілік формалармен салыстырғанда жоғары биожетімділігі болып табылады, себебі дәрілік зат еріген күйде болады.

Орта түзуші компоненттің кристалдануын болдырмау және басқа көрсеткіштерді түзету үшін шырындарға глицерин, әртүрлі полиспирттер, беттік белсенді заттар және ішуге рұқсат етілген басқа да қосалқы заттар енгізілуі мүмкін.

Дәмді жасыру (корригация), әдетте, ащы, тұзды немесе қышқыл дәмі бар заттарды бүркемелеу үшін қолданылады. Сонымен бірге, темір препараттары, мысалы, фербитол, сорбитол бар темір кешені жүрек айнуын тудырады. Ал, қант шәрбатында темір-сорбитол кешенін еріту препаратты ауызша қабылдауға және ішекте темірдің сіңуін жақсартуға мүмкіндік береді.

Қазақстанда ішкі нарықтың жалпы үлесінің 86,2% - ын импорттық препарат-тар мен медициналық бұйымдар құрайды. Отандық өнім 13,8% ғана. Оның ішінде ҚР *дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі бойынша* шырын түріндегі дәрілік препараттардың үлесі 6,8% -ға тең.

*Шырын құрамына кіретін қосалқы заттар сипаты*

Тәттілендіргіштерді химиялық табиғаты бойынша екі топқа бөлуге болады: табиғи және синтетикалық. Табиғи тәттілендіргіштердің ең белгілі түрі – қант (сахароза). Бұл суда оңай еритін, қол жетімді тәттілендіргіш. Сахароза көбінесе отандық фитопрепараттармен, сироптарда қолданылады. Алайда, бұл жоғары калориялы өнім, ол пациенттердің көптеген санаттарына (қант диабеті, семіздік) қабылдауға жарамсыз.

Тәттілендіргіш ретінде сахарозаның кемшіліктері туралы айтатын болсақ, технологиялық ерекшелікті атап өткен жөн – сахароза негізіндегі қант шәрбаты термолабильділік қасиетіне байланысты бумен зарарсыздандырылмайды, ал тұтқырлығына байланысты зарарсыздандырғыш – фильтрациядан өтпейді.

Сахарозаны алмастырғыштар (фруктоза, ксилит, сорбит, глицерин, т.б.) кеңінен қолданылады. Тәтті дәмі, тұтқыр ерітінділер түзу қабілеті арқасында олар микстуралар, тамшылар, шырындар өндірісінде және науқастардың диеталық тамақтануы үшін қолданылады. Сорбитолды кеңінен қолдануға оның белгілі бір технологиялық артықшылықтары ықпал етеді-сорбитол сиропы ұзақ уақыт қайнатқанда сарғаймайды және көбік түзбейді.

*Өсімдік шикізатынан алынатын шырындар- шәрбәттар.*

Шырындардың артықшылығы олардың дәмі мен қабылдауында. Көбінесе тамақтың тітіркенуімен шырышты қабатының қабынуында сұйық құрылымды дәрілік түрді қабылдаған басқа дәрілік формалараға қарағанда әлдеқайда оңай.

Мысалы құрғақ жөтелде қақырықты тастау қиын болады. Осыған байланысты, ең алдымен, тітіркенген жұлындарды тыныштандыруға мүмкіндік беретін қақырықтың бөлінуін қамтамасыз ете отырып, оны ылғалды пішінге ауыстыру маңызды.

Экспекторлық шырындар қақырық бөлінуімен бірге жүретін жөтел болған кезде қолданылады. Дымқыл жөтел болған кезде қолданылатын шырындар бар, олар шөп ингредиенттері негізінде жасалады.

Зефир негізінде жасалған шырындар танымал және тиімді болып саналады. Сондай-ақ, бұл шырындар мия, шырмауық, примула, термопсис немесе жолжелкен сияқты өсімдіктердің сығындыларын қосу арқылы жасалады.

Осы өсімдіктердің белсенді ингредиенттері бар препараттардың мысалы ретінде «Геделикс» «Гербион», «Доктор Тейс», «Доктор Ана» және «Коделак бронхомен» бірге атап өткен жөн. Ылғал жөтел пайда болған кезде жөтел рефлексін басатын дәрілерді ішу өте қауіпті, өйткені олар қақырықтың бөліну үрдісін блоктайды.

Осыған байланысты тыныс алу ағзада қалың қақырық жиналып, іріңді асқыну қаупін арттырады .

Шырындар түзетілген дәмі бар балаларға арналған дәрілік формалардың бөлігі ретінде кеңінен қолданылады.

Қазіргі уақытта медицина мен фармацияда үлкен мәселе бар – 3 жастан асқан балаларға арналған дәрілік түрдің шағын ауқымы және мектеп жасына дейінгі балаларға арналған дәрілік заттардың толық болмауы.

Бұл балаларға арналған дәрі – дәрмектің клиникалық сынақтары өндірушілер үшін өте қымбат және көп уақытты қажет ететіндігімен түсіндіріледі.

*Шырын құрамына кіретін қосымша заттар.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Қосалқы заттар** | **Номенклатура** |
| **Тәттілендіргіштер** | **Сахароза, декстроза, глицерол, сорбит, мальтит, инвертті қант шәрбаты, аспартам, натрий сахаринаты, натрий цикламаты;** |
| **Ароматизаторлар** | **Әр түрлі эфир майлары, апельсин, мандарин, шие,аралас жемістер, ментол, ванилин, карамель эссенциялары;** |
| **Бояғыштар** | **Пунбояуы 4R (E124), қышқыл қызыл 2с, кармуазин E122, сары бояуы № 6 E110, бояғыш патенттелген көк** |
| **Химиялық тұрақтылыққа арналған тұрақтандырғыштар** | **Лимон қышқылы, аскорбин және сүт қышқылы, хлорсутек қышқылы, шарап қышқылы, натрий ЭДТА, натрий цитраты, натрий метабисульфиті** |
| **Коллоидты тұрақтылық беретін тұрақтандырғыштар** | **Агар, трагакант сағызы, ксантан сағызы, натрий альгинаты, гидроксиэтилцеллюлоза, диметилполисилоксан, повидон** |
| **Консерванттар** | **Натрий бензоаты, бензой қышқылы, калий сорбаты, нипагин, нипазол** |
| **Эмульгаторлар** | **Полисорбат-80, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, этил спирті, глицерин оксистеараты** |

Өсімдік материалдарынан сығынды өнімдері арқылы, сонымен қатар биологиялық белсенді заттардың мөлшері бойынша артықшылығы бар шырындар да алынады.

Шикізаттың ылғалдылығына байланысты дәрілік затты престеу әдісімен – ылғалдылығы жоғары шикізаттан, ал мацерация әдісімен -ылғалдылығы төмен шикізаттан алады. Алынған шырынды этанолмен консервілейді, тазартады.

Термиялық өңдеу, тұндыру, сүзу әдістері арқылы және консерванттар қосу арқылы тұрақтандырады.

*Өсімдік шикізатынан шырын алу жолдары.*

*Ресейлік патент иегерлері Василиева В.Г., Бучнев А.В. (RU2611813C1-2017)* ғылыми зерттеу жұмыстарына сүйенетін болсақ, қызыл жидек өсімдігінен гепатопротекторлық әсері бар шырын алу жолын қарастырған.

Қызыл жидек (*Vaccinium praestans*) Красника (*Vaccinium*) тұқымдасына жатады және қызғылт тұқымдасына (*Ericaceae*) жатады. Ол Қиыр Шығыста эндемикалық болып табылады.

Қызыл жидектің шамамен қоры 170-300 т. Красника шырынының құрамындағы антоцианидиндер жидектерге қызыл түс беретін табиғи флавоноидтардың ерекше класын құрайды.

Красника жидектерінің құрамында С дәрумені бар, піскен жемістерде ол 192 мг дейін жиналған, олар флавоноидтарға, таниндерге және басқа да биологиялық белсенді заттарға бай. Олардың құрамында органикалық қышқылдар, целлюлоза, жеті алмастырылмайтын аминқышқылдары мен микроэлементтер (мыс, кобальт, марганец, мырыш және хром) табылған.

Бүгінгі күні көптеген зерттеулер өсімдік тектес полифенолды қосылыстардың антиоксиданттық белсенділігі дәлелденген, олардың ең маңыздысы флавоноидтар мен антоцианидиндер

Бұл әдісте қызыл жидектерді престеп басу арқылы шырын алған. Шырынды мөлдір ету үшін оны центрифугалаған, содан кейін сүзген. Шырынды сүзгіден өткізгеннен кейін оның көлемінің 40% ын шырынды қазанға салып және қантты қосқан.

Мөлдір қызыл жидек шырыны 36,0 және қант 64,0 қатынасында қарастырылған. Содан кейін массаны 85°С температураға дейін қыздырып, қыздырылған массаға шырынның қалған көлемін қосып, араластырылған. Осыдан кейін шырын сүзіліп, шыны ыдыстарға құйылып, тығындалып, 85°C температурада 15 минут бойы пастерленіп және 35-40°C температураға дейін салқындатылған.

Тәттілендіргіштерді қолданып шырындарды дайындау кезінде шырынды ыдысқа 40% қызылжидек шырынын айдағаннан кейін сорбин қышқылы немесе калий сорбаты 0,2% түріндегі консервант қосылған.

ӘСЕРІ: өнертабыс гепатопротекторлық әсері бар шырын алуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, ол диабеттік ретинопатияның дамуын болдырмау үшін халықтың әртүрлі санаттарына, соның ішінде қант диабетімен ауыратындарға да қолдануға рұқсат етілген. Көкжидек шырынының шығымы жемістің бастапқы салмағының 80-85% құраған.

Фармакологиялық белсенділігін анықтап, 8°С аспайтын температурада 3 күн бойы қорғалған, содан кейін вакуумдық сүзгі арқылы сүзген.

Шырынды 50-55°С температурада вакуумда 5 кПа артық емес қалдық қысымда 20-23% қалдық ылғалдылыққа дейін буландырған. Параллельді қант шәрбаты үшін стандартты технология бойынша сорбит негізіндегі сиропты дайындау кезінде – салмағы бойынша 64% болған.

Буланған көкжидек шырыны салқындатылған сиропта дайын өнімнің жалпы массасының 10% мөлшерінде ерітілген. Көкжидек жеміс шырынының құрамын сорбит – 57,3%, тазартылған су – 32,2% және лимон қышқылы – 0,5% ды құраған.

Осы үрдіспен алынған шырын қызыл жидектің ерекше хош иісі бар қою қызыл түсті, тәтті және қышқыл жағымды дәмі бар тұтқыр сұйықтық болып шыққан. Биологиялық белсенді зат мөлшерін сақтау үшін антоцианидиндер, аскорбин қышқылы және органикалық қышқылдардың құрамы өлшеніп тұрған.

Қызыл жидек шырынын мөлдірлеу үшін центрифуга әдісі қолданылған. Шырынды шыны банкаларға құйып және дайын өнімдерді пастерлеу шырынның тұрақтылығын 180 күнге дейін сақталған.

\*\*\*

*Ерупалык патент иегерлері: Мухбуба Н.В., Пярвиз М.В.,(ЕА028017В1-2017)* ғылыми зерттеу жұмыстарына сүйенетін болсақ, мия өсімдігінің құрамына 30-дан аса шикізат қосып, әр түрлі ауруларды емдеуге көмектесетін кешен ұсынылған.

Бұл әдістің мақсаты экстрактивті заттардың шығымдылығын арттыру, сонымен қатар мия сығындысын өсімдік материалдарының кең таралған түрлерімен біріктіріп қолдану, қабынуға қарсы белсенділігі бар дәрілік зат түрлерін алу.

Бірнеше шикізаттармен қатынасы бар мия тамырының қою сығындысын алудың белгілі әдісі, тазартылған су 70-80°С температурада шикізатты қыздырып 1:5 қатынасында, 5-6 сағат тұрақты араластыру.

Қабынуға қарсы белсенділігі бар өсімдік материалдарынан өнім алу әдісінде, оның ішінде мия тамыры мен тамырсабағын түйіршіктерінің өлшемі 3 мм дейін ұнтақтаған, бөлшектерді бөлме температурасында 1:1 қатынасында тазартылған суға тұндыру арқылы экстракциялаған.

5-7 күн ішінде бөлшектердің жаңа бөліктерін қосқан, алынған сығындыны сіңірілген бөлшектерден сығып алынған сұйықтық қосу арқылы бөлген, сығындыны сүзу және қоюландыру, тазартылған қант ерітіндісін енгізгенде шырын алған.

Шырынды дәрілік өсімдіктердің сулы сығындысымен араластыру үшін 1:6:7 секілді қатынастарда болған.

Бұл әдісте мия тамырымен бірге көптеген өсімдік шикізаттар қарастырылған. Оларға; қырмызы, қырықбуын, аналық түймедақ, тимьян шөптері, элекампан тамырларының сығындысы қолданылған. Сонымен қатар ақжелкен гүлдері, зефир тамыры, жалбыз, қалақай, валериана, өлмейтін гүл, эхинацея, жолжелкен, беде, анис, құлмақ, tribulus terrestris, алтын тамыр, кәдімгі ақжелкен алынған. Бұл әдістер арқылы келесідей қасиет көрсететін, қолдануға оңай, мия сығындыларынан шырындар дайындалады.

Өт – бауыр жұмысын жақартуға: 100 г ұсақталған мия тамырын алып, ұнтақталған тығыны бар колбаға салады, 500 мл (1:5 қатынасында мия тамыры мен тазартылған су) бөлме температурасындағы тазартылған сумен құйып, қараңғы бөлмеде 24 сағатқа қалдырылған.

Содан кейін сұйық бөлігін басқа ыдысқа құйып, суланған мия тамырын мұқият сығып алынып, алынған сұйықтықты ыдысқа құйылған. Содан кейін алынған сығынды сүзгіден өткізіліп, ылғалдылығы 25% -дан аспайтын су моншасында концентрацияланған.

Содан кейін алынған конденсацияланған сығындыға алдын ала дайындалған стандартты тазартылған қант шәрбаты енгізіліп, 1:1:1 қатынасында алынған бөріқарақат, жүзім және қырмызы негізіндегі қоспаның сығындысы 1:6 қатынасындағы мия тамырының сығындысынан алынған шырынға енгізілген. Алынған өнім тәтті-қышқыл, жағымды иіс, қою қоңыр түсті болған.

Несеп жолдарының жұмысын жақсартауда: Жалаңаш мия тамырының тазартылған суға қатынасы 1:5 деп алынған.

Мия шырынының сығынды қоспасына қатынасы 1:6 құрайтын етіп алып, атап кеткен әдіс бойынша дайындалып отырған.

Сығынды ретінде 1:1:1:1:1:1:1 қатынасында жүзім, қарлыған, құлпынай, қаражидек, қаражидек шырындары қосылған арша мен қырықбуынның сығындысы алынған. Дәмі бойынша тәтті және қышқыл. Сары-жасыл түсті. Жидек хош иісінен жасалған.

Жүрек ауруларында: Жалаңаш мия тамырының тазартылған суға қатынасы 1:5.

Мия шырынының сығынды қоспасына қатынасы 1:6. Сығындылар ретінде 1:1 қатынасында долана мен аналық шөптің сығындысын алған. Дәмі тәтті-ащы, иісі жалаңаш мия басым, қоңыр-қызыл түсті болған.

Мультидәруменді: Жалаңаш мия тамырының тазартылған суға қатынасы 1:5. Мия шырынының сығынды қоспасына қатынасы 1:6. Сығынды ретінде 1:1:1:1 қатынасында теңіз шырғанақ, таңқурай, жабайы раушан, қарақаттың қоюландырылған шырындары алынады. Жидек қоспасының жағымды қышқыл-тәтті дәмі, жидектердің иісі, қызыл-сары түсті.

Диареяға қарсы: Жалаңаш мия тамырының тазартылған суға қатынасы 1:5. Мия шырынының сығынды қоспасына қатынасы 1:6.

Сығынды ретінде алмұрт, ит ағашы, қызылша және түймедақ сығындысының қоюландырылған шырындары бірдей мөлшерде қосып, шырын алынған. Жағымды қышқыл-тәтті дәм мен шырындардың иісі бар, сарғыш түсті.

*Мия тамырынан алынған шырынының сипаты.*

Мия тамырынан алынған шырынының сыртқы түрі .

Қоңыр-сарғыш түсті, тәтті дәмді, өзіне тән иісі бар, қою сұйықтық. Мия тамыры шырынын дайындаудың негізгі ережелерін қолданып, келесі кезеңдерді қамтитын қант шырынымен өндірудің ұтымды технологиялық сызбанұсқасы көрсетілген.

Бірінші кезең - өндірісті дайындау.

Жабдықтар мен үй-жайларды, құралдарды 3% сутегі асқын тотығы ерітіндісімен жуылады және дезинфекцияланады, сумен шайып тазалаған. Өндіріс орындарындарындағы барлық қызметкерлер медициналық тексеруден өтеді.

Өндіріс орынының ауасын желдетіп, кем дегенде 2 рет ауыстырып тұрған. Қаптамалармен ыдыстарды сутегі асқын тотығы ерітіндісімен тазалап, кептіріп дайындаған. Тазартылған су дистиляторда алынған.

Келесі кезеңде қосалқы заттарды дайындаған. Таразыда мия тамырының сығындысын, этил спирті 96%, қант мөлшері өлшенген.

Негізгі кезеңде мия тамырының шырынын алу.

Су буында тазартылған суды қызыдырып қантты үздіксіз араластыра отырып қосып, 60-70°С температураға дейін қайнатылған. Ерітіндіні сүзіп алып, қою экстракті қосылған. Жақсылап араластырып мемлекеттік стандарт бойынша стандартталған.

Соңғы кезеңде дайын шырынымызды жөнелту. Суыған шырынды диспенсердің көмегімен құтыларға құйылады. Құтылардың салмағы тексеріліп, қаптамалаға салынады. Қаптаманың сыртына өнімнің атын, мөлшерін, құрамын басқада белгілеулер белгілеп, жөнелту үшін бақылауларға берілген.

**7.4 ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН АЛЫНАТЫН ҚАТТЫ ДӘРІЛІК ТҮРЛЕР.**

Қатты дәрілік формаларға қатты немесе тығыз консистенциясы, борпылдақ , дөңгелек немесе ұзынша дәрілік заттар жатады.

Таблетка - негізінен ішкі қолдануға арналған қатты дозаланған дәрілік форма.

Таблеткалар (*Tabulettae, латын тілінен tabula* - тақтай, тақтайша) - ішкі, сыртқы, тіл асты, имплантация немесе парентеральді қолдануға арналған дәрілік заттарды немесе дәрілік заттар мен қосалқы заттардың қоспасын престеу арқылы алынған дәрілік түр.

Дәрілік түр ретінде таблеткалар бүкіл әлемде кеңінен қолданылады. Қазіргі уақытта таблетка препараттары дайын дәрілік заттардың жалпы көлемінің шамамен 80% құрайды.

Таблеткалардың кейбір түрлері сыртқы қолдану үшін, парентералді (ерігеннен кейін) немесе интравагиналды түрде қолданылады.

Парентералді қолдануға арналған таблеткалар толығымен ерітілген болуы керек.

Сыртқы қолдануға арналған таблеткалар майларды, ерітінділерді немесе басқа формаларды дайындау үшін қолданылады. Ішкі қолдануға арналған таблеткаларды ішке қабылдауға немесе болюсті массаға айналдыруға, сондай-ақ суда ерітуге болады.

Инъекцияға арналған таблеткалар стерильді ерітінділер түрінде қолданылады.

Таблеткалар бірқатар артықшылықтарға ие:

- олар қабылдауға және тасымалдауға ыңғайлы,

- олар ұзақ уақыт сақталады (бірнеше жыл),

- олар жинақы, жағымсыз дәмді жасырады.

*Таблеткалардың жіктелуі*

1. Өндіріс әдісі бойынша:

- престелген-таблетка машиналарында жоғары қысым кезінде алынады;

- тритурация – ылғал массаларды арнайы қалыптарға ысқылап, содан кейін кептіру арқылы алады.

*2. Қолдану бойынша:*

- ауызша - ішке қолданылады, асқазанға немесе ішекке сіңеді, (таблеткалардың негізгі тобы)

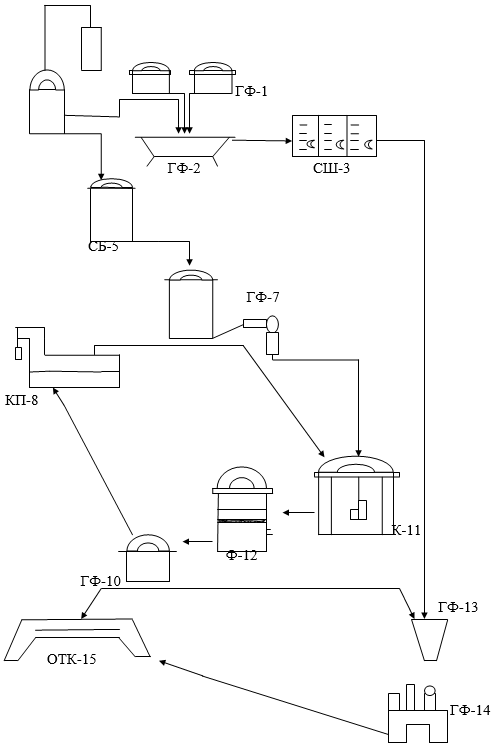
- тіл асты-ауыз қуысында ериді, дәрілік заттар ауыз қуысының шырышты қабығына сіңеді;

- имплантация-имплантация/ тігу / тері астына немесе бұлшықет ішіне, ұзақ мерзімді емдік әсерді қамтамасыз етеді;

- инъекциялық ерітінділерді экстремалды дайындауға арналған таблеткалар;

- шаюға, жууға және басқа ерітінділерге арналған таблеткалар;

- арнайы мақсаттағы таблеткалар-уретральды, қынаптық және ректалды.



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Атауы** | **Саны** | **Белгіленуі** |
| 1.Дезинфекциялық ерітіндіні дайындауға арналған контейнер | 2 | ГФ-1 |
| 2.Контейнерлерді жууға арналған ванна | 1 | ГФ-2 |
| 3.Кептіру шкафы | 1 | СШ-3 |
| 4.Тазартылған суды алуға арналған су дистилляторы | 1 | Д-4 |
| 5.Тазартылған суды жинағыш | 1 | СБ-5 |
| 6.Мерник тазартылған суға арналған | 1 | М-6 |
| 7.Сорғы | 1 | ГФ-7 |
| 8.Техникалық едендік таразы | 1 | КП-8 |
| 9. танк | 1 | ГФ-10 |
| 10. Бумен қапталған қазан, реактор | 1 | К-11 |
| 11. Нутч сүзгісі | 1 | Ф-12 |
| 12.Орау машинасы | 1 | ГФ-13 |
| 13.Бөтелке | 1 | ГФ-14 |
| 14.Техникалық бақылау бөлімі | 1 | ОТК-15  [34,35]. |

*Таблеткаға қойылатын негізгі талаптар. Таблеткалардың кейбір кемшіліктері.*

1. *Дозалау дәлдігі*- жеке таблеткалардың массасында рұқсат етілген нормалардан жоғары ауытқулар болмауы керек. Сонымен қатар, таблеткадағы дәрілік заттардың құрамындағы ауытқулар да рұқсат етілген нормалардан аспауы керек.

2. *Беріктік*-таблеткалар орау, тасымалдау және сақтау үрдісінде механикалық әсер еткенде құлап кетпеуі керек.

3. *Ыдырау* - таблеткалар нормативтік - техникалық құжаттамада белгіленген мерзімде ыдырауы (сұйықтықта ыдырауы) тиіс.

4. *Ерігіштік* – таблеткадан сұйықтыққа белсенді заттардың бөлінуі (бөлінуі) белгілі бір уақыттан аспауы керек. Белсенді заттардың ағзаға түсу жылдамдығы мен толықтығы (биологиялық қол жетімділік) ерігіштікке байланысты. Таблеткалардың осы талаптарға сай болуы үшін таблетка ұнтақтары (түйіршіктер) белгілі бір технологиялық қасиеттерге ие болуы керек.

*Кемшіліктер:*

1. Сақтау кезінде таблеткалар ыдырауын жоғалтуы (цементтелуі) немесе керісінше ыдырауы мүмкін.

2. Таблеткалармен денеге кейде жанама әсерлер тудыратын көмекші заттар енгізіледі / мысалы, тальк шырышты қабығын тітіркендіреді/.

3. Жеке дәрілік заттар / мысалы, натрий немесе калий бромидтері / еру аймағында шырышты қабықтың қатты тітіркенуін тудыруы мүмкін концентрацияланған ерітінділер түзеді. Көрсетілген кемшіліктерді қабылдау алдында көмекші заттарды таңдау, таблеткаларды ұнтақтау және еріту арқылы жеңуге болады. Таблеткалар әртүрлі пішінде болуы мүмкін.

*Дайындау әдісіне байланысты таблетканың жіктелуі:*

1. Пресстелген, дәрілік ұнтақтарды әртүрлі сыйымдылықтағы таблеткаларды шығаратын машиналарда престеу арқылы алынған. Бұл әдіс негізгі болып табылады.

2. Таблетка массасын қалыптау арқылы алынған пішінделген немесе ұнтақталған таблеткалар. Олар таблеткалардың жалпы өндірісінің шамамен 1-2% құрайды. Тритурация таблеткаларында дәрілік және сұйылтқыш заттардың шағын дозалары бар: олардың массасы 0,05 г дейін болуы мүмкін.

Құрамы бойынша: қарапайым (бір компонентті) және күрделі (көпкомпонентті).

Құрылымына байланысты: рамалық, бір қабатты және көп қабатты (кемінде 2 қабат), жабыны бар немесе жоқ.

3. Қаптаманың сипаты бойынша: қапталған, пленкалы және престелген құрғақ жабын.

Химия және фармацевтика өнеркәсібінде шығарылатын таблеткалардың формалары өте алуан түрлі: цилиндр, шар, текше, үшбұрыш, төртбұрыш және т.б. Ең көп таралғаны - жұтылу үшін ыңғайлы болып келетін екі беті дөңес пішіні бар жалпақ цилиндрлік пішін.

*Таблетка көлемі*

Таблеткалардың диаметрі 4-тен 25 мм-ге дейін болады. Диаметрі 25 мм-ден асатын таблеткалар *брикет* деп аталады.

Ең көп таралған - диаметрі 4-тен 12 мм-ге дейінгі таблеткалар. Диаметрі 9 мм-ден асатын таблеткалардың бір-біріне перпендикуляр орналасқан бір немесе екі ойығы болады, бұл таблетканы екі немесе төрт бөлікке бөлуге және осылайша дәрілік заттың дозасын өзгертуге мүмкіндік береді.

Таблеткалардың массасы негізінен 0,05-0,8 г құрайды, ол дәрілік субстанцияның дозасымен және олардың құрамына кіретін қосалқы заттардың мөлшерімен анықталады.

Тегіс цилиндрлік таблеткалардың биіктігі диаметрінің 30-40% шегінде болуы керек.

Кейбір таблеткалардың (ТМД елдерінде - бұл құрамында есірткі бар таблеткалар) бетінде препараттың атауы бар жазулар бар. Олар ойыс басып шығару түрінде жасалады, өйткені таблеткалардың соңындағы дөңес әріптер тозуға және бұзылуға әлдеқайда сезімтал.

Таблеткалардың пішіні дұрыс, бүтін, жиектері ойықсыз, беті тегіс және біркелкі болуы керек.

Таблеткалардың геометриялық пішіні мен өлшемдері МемСТ 64-072-89 «Дәрілік заттар. Таблеткалар. Түрлері мен өлшемдері».

*Фракциялық (гранулометриялық) композиция. Жаппай тығыздық (масса).*

1. *Фракциялық (гранулометриялық) композиция***-** бұл ұнтақ бөлшектерінің ұнтақталу бойынша таралуы.

Фракциялық құрамды анықтау ұнтақтарды електер жиынтығы арқылы електен өткізеді, содан кейін әрбір фракцияны өлшейді және олардың пайыздық мөлшерін есептейді.

Фракциялық құрамы ұнтақ бөлшектерінің пішіні мен мөлшеріне байланысты. Көптеген заттарда бөлшектер анизодиаметрлік (асимметриялық) болады. Олар ұзартылған пішінде (таяқшалар, инелер және т.б.) немесе Пластинкалы (пластиналар, таразылар, жапырақтар және т. б.) болуы мүмкін. Дәрілік ұнтақтардың аз бөлігінде изодиаметрлік (симметриялы) бөлшектер бар - текше, көпқабырғалы және т. б.

2. *Жаппай тығыздық (масса).*

Ұнтақ көлемінің бірлігінің массасы. Ол текше метрге килограмммен (кг/м3) көрсетіледі. Бос сусымалы тығыздықты ажыратыңыз - (минималды немесе газдалған) және діріл (максималды).

Ұнтақты белгілі бір көлемге /мысалы, өлшеуіш цилиндрге/ кейіннен өлшеу арқылы толтыру арқылы бос сусымалы тығыздықты анықтаймыз. Дірілдің тығыздығы ұнтақты цилиндрге құю және діріл тығыздағышынан кейін көлемді өлшеу арқылы анықталады.

Жаппай тығыздық материалдың фракциялық құрамына, ылғалдылығына, бөлшектердің пішініне, тығыздығына (шын) және кеуектілігіне байланысты.

Материалдың шынайы тығыздығы деп - затта кеуектер /бос орындар/ болмаған кезде көлем бірлігінің массасымен түсіндіріледі.

*Сусымалы және салыстырмалы тығыздық. Ағындылық (ағымдылық).*

***Сусымалы тығыздық*** ұнтақтардың ағындылығына және мөлшерлеу дәлдігіне әсер етеді. Ол бірқатар технологиялық көрсеткіштерді есептеу үшін қолданылады:

а) дірілдеп тығыздалу коэффициенті (*К*х) (*Коэффициент вибрационного уплотнения (Кх) )* діріл тығыздығы (рх) және бос діріл (рп) тығыздығының айырмымен анықталады:

(*К*х) = рх - рп

*К*х неғұрлым аз болса, дозалау дәлдігі соғұрлым жоғары болады.

б) ***салыстырмалы тығыздық*** сусымалы тығыздықтың тығыздыққа /шын/ материалға қатысты пайызбен есептеледі.

*Таблетка өндірісіндегі көмекші заттардың негізгі топтары.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Топтар** | | **Заттар** | **Мөлшері, %** | |
| Толтыр-ғыштар | | Крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза, магний карбонаты, натрия хлориді, натрий гидрокарбонаты, ақ кесек (каолин),  [желатин](https://ztl.nuph.edu.ua/medication/gloss.html" \l "%D0%96%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD" \t "_blank" \o "<strong>Желатин</strong> – продукт частичного гидролиза коллагена – распространенного в природе вещества белковой природы, образующего главную составную часть соединительной ткани позвоночных (прежде всего в коже, костях, сухожилиях, рогах, копытах). В основе ),  макрокристалды [целлюлоза](https://ztl.nuph.edu.ua/medication/gloss.html" \l "%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D0%BE%D0%B7%D0%B0" \t "_blank" \o "<strong>Целлюлоза</strong>, -и, ж. – полисахарид, образованный соединением молекул глюкозы. Скрепляет стенки растительных клеток. Синоним – клетчатка),  [метилцеллюлоза](https://ztl.nuph.edu.ua/medication/gloss.html" \l "%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D0%BE%D0%B7%D0%B0" \t "_blank" \o "<strong>Метилцеллюлоза</strong> – [С<sub>6</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>2</sub>(ОН)<sub>3</sub>–х(ОСН<sub>3</sub>)<sub>х</sub>]<sub>n</sub>, простой метиловый эфир целлюлозы. Наибольшее техническое значение имеет водорастворимая метилцеллюлоза (степень замещения g )  (МЦ), карбоксиметилцеллюлозаның натрий тұзы (Na КМЦ), кальция карбонат, кальций фосфаты, глицин (аминосірке қышқылы), декстрин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит, маннит, пектин және т.б. | Мөлшер-ленбейді | |
| Біріктіргіштер | | Дистильденген су, этил спирті, крахмалды клейстер, қантты [сироп](https://ztl.nuph.edu.ua/medication/gloss.html#%D0%A1%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF), еріткіштер: карбокси метилцеллюлоза (КМЦ), окси- этилцеллюлоза (ОЭЦ), оксипропил- метилцеллюлоза (ОПМЦ); поливинил спирті (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), альгин қышқылы, натрий альгинаты, [желатин](https://ztl.nuph.edu.ua/medication/gloss.html#%D0%96%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD) және т.б. | 1-5% | |
| **Қопсытқыштар:** | | | | |
| Ісінетіндер | | Бидай, картоп, жүгері, күріш крахмалы , пектин, [желатин](https://ztl.nuph.edu.ua/medication/gloss.html" \l "%D0%96%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD" \t "_blank" \o "<strong>Желатин</strong> – продукт частичного гидролиза коллагена – распространенного в природе вещества белковой природы, образующего главную составную часть соединительной ткани позвоночных (прежде всего в коже, костях, сухожилиях, рогах, копытах). В основе ), NaКМЦ, амилопектин, ультраамилопектин, агар-агар, альгин қышқылы, калий және натрий альгинаты және т.б. | | Мөлшер-  ленбейді |
| 2-кесте жалғасы | | | | |
| Газ  тәріздестер | | натрий гидрокарбонатының лимон немесешарапқышқылыменқосылысы | | Мөлшер-  ленбейді |
| Ылғалдылық пен су өткіз-гіштікті жақ-сартқыштар | | Бидай, картоп, жүгері, күріш крахмалы, қант, глюкоза, твин-80 | | Мөлшер-  ленбейді  Твин-80 1% көп емес |
| **Антифракционды** | | | | |
| Тайғанағыш | | крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, аэросил | | Тальк 3%-дан көп емес, аэросил10%-дан көп емес, |
| Майлау материалдары | | Стеарин қышқышлы, кальций және магний стеараты | | Стеарин қышқылы, кальций и магний стеараты 1% |
| Жабысуға қарсы | | Крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, стеарин қышқылы, кальций и магний стеарат | |
| Жабын жасаушы | | Ацетил фталил целлюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, этилцеллюлоза | | Мөлшер-ленбейді |
| **Корригенттер** | | | | |
| Дәм беруші | | Қант, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксилит, маннит, сорбит, аспаркам, глицин, дульцин | | Мөлшер-ленбейді |
| Иіс беуші | | Эфир майы, жеміс шырынының концентраты, цитраль, ментол, ванилин, этилванилин, жемісті эссенциялар | |
| Түс беру-  ші | Боя-ғыш | Индигокармин, қышқылдықызыл 2С, тартразин, эозин, руберозум, церулезум, флаварозум, хлорофилл, каротин | |
| Пиг-мент | Кальция карбонаты, темір гидрооксиді, темір оксиді, активтендірілген көмір, ақ кесек | |
| Пластифи-каторлар | | Глицерин, твин-80, вазелин, олеин қышқылы, полиэтиленоксид-400, пропиленгликоль | | Твин-80 1% көп емес |

Салыстырмалы тығыздық ұнтақ материалы алатын кеңістіктің үлесін сипаттайды. Салыстырмалы тығыздық неғұрлым аз болса, таблетка алу үшін ұнтақтың көлемі соғұрлым көп болады. Бұл таблетка машинасының өнімділігі мен мөлшерлеу дәлдігін төмендетеді.

***Ағындылық (ағымдылық)*** - үздіксіз тұрақты ағын құра отырып, материалдың өз ауырлық күшімен контейнерден төгілу қабілетін сипаттайтын күрделі параметр.

Сусымалылық келесі факторлардың әсерінен артады: бөлшектердің мөлшері мен сусымалы тығыздығының жоғарылауы, бөлшектердің изодиаметрлік пішіні, бөлшектер арасындағы және сыртқы үйкеліс пен ылғалдылықтың төмендеуі.

Ұнтақтарды өңдеу кезінде олардың электрленуі мүмкін (беттік зарядтардың пайда болуы), бұл бөлшектердің машиналардың жұмыс беттеріне және бір-біріне жабысуына әкеледі, бұл ағындылықты нашарлатады.

*Ылғалдылық. Ұнтақтарды сығымдау.*

***Ылғалдылық*** - ұнтақ /түйіршік/ пайыздық ылғалдылық.

Ылғалдылық ұнтақтардың ағындылығы мен сығымдауына үлкен әсер етеді, сондықтан таблетка материалы әр зат үшін оңтайлы ылғалдылыққа ие болуы керек. Ылғал мөлшері зерттелетін үлгіні 100-105°C температурада тұрақты массаға дейін кептіру арқылы анықталады. Бұл әдіс дәл, бірақ оның ұзақтығына байланысты ыңғайсыз.

Жылдам анықтау үшін инфрақызыл сәулелермен кептіру әдісі қолданылады (экспресс-ылғал өлшегіштерде бірнеше минут ішінде).

*Ұнтақтарды сығымдау* **-** бұл өзара тарту және қысыммен ұстау қабілеті.

Таблеткалардың беріктігі осы қабілеттің көріну дәрежесіне байланысты, сондықтан таблеткалардың прессивтілігі ньютондағы (Н) немесе Мега паскальдағы (МПа) сығымдау таблеткаларының беріктігі бойынша бағаланады. Ол үшін салмағы 0,3 немесе 0,5 г ұнтақ ілмегі диаметрі 9 немесе 11 мм матрицада, тиісінше, 120 МПа қысыммен басылады. Егер беріктігі 30-40 Н болса, сығымдау жақсы деп саналады. Сығымдау бөлшектердің пішініне (рибодиметриялық жақсырақ басылады), ылғалдылыққа, ішкі үйкеліске, ұнтақтардың электрленуіне байланысты.

*Таблеткалар түрлері.*

Құрылымына қарай таблеткалар бөлінеді: қапталмаған, қапталған, тритурленген, матрицалық, көп қабатты.

ФМ шығарылу сипатына қарай таблеткалар бөлінеді: тұрақты шығарылымы бар, ішекте еритін, ұзақ әсер ететін, модификацияланып босап шығатын шығарылымы бар.

Модификацияланып босап шығатын таблеткалар (стандартты емес) үзіліссіз, үзік-үзік (пульсациялық), кешіктірілген және жеделдетілген болуы мүмкін.

Қолдану тәсіліне қарай мыналар бөлінеді: тұтастай жұтуға болатын таблеткалар; шайнайтын таблеткалар; олардың негізінде сұйық дәрілік формаларды алдын ала дайындағаннан кейін қолданылатын таблеткалар.

Бұл жағдайда еритін, дисперсті, көпіршікті таблеткалар бар; ауыз қуысында қолдануға арналған таблеткалар (таблеткалар сублингвальды (сублингвальды), ауыз қуысына (трансбукальды), резорбцияға арналған);

ауыз қуысында дисперсті таблеткалар; вагинальды таблеткалар; имплантацияға арналған таблеткалар.

*Дәрілік форма ретінде таблеткалардың артықшылықтары:*

Таблетканы тасымалдау мүмкіндігі жоғары. Сығылған түрдегі таблеткаларды ұзақ уақыт сақтауға болады.Тұрақтылығы жеткіліксіз заттар үшін қорғаныс қабықшаларын қолдану мүмкіндігі бар.

Жағымсыздықты (дәм, иіс) жасыру мүмкіндігі: таблетка сыртын жабу арқылы қол жеткізіледі

Қышқыл немесе сілтілі ортада еритін қабықшаларды қолдану арқылы қол жеткізілетін асқазан-ішек жолдарының белгілі бір бөлігінде препараттың әсерін локализациялау болады.

Таблеткалардағы дәрілік заттардың әсер ету мерзімін ұзарту, бұл қаптау арқылы, сондай-ақ арнайы технологияларды қолдану және таблеткаға пролонгатор қосу арқылы сапасын жақсартуға болады.

Таблеткадағы бірнеше дәрілік заттардың белгілі бір аралықпен ағзаға сіңуін реттеу (көпқабатты таблеткалар)

Таблеткалардың бетіне тиісті жазуларды қолдану арқылы қол жеткізілетін дәрілерді беру және қабылдау кезіндегі қателіктердің алдын алу.

*Артықшылығымен қоса, кейбір таблеткалардың кемшіліктері:*

* таблеткалардағы препараттардың әсері салыстырмалы түрде баяу дамиды, сондықтан таблеткалар шұғыл көмек ретінде қызмет ете алмайды
* таблеткаларды құсу және естен тану кезінде денеге енгізуге болмайды
* таблеткалардың құрамында емдік мәні жоқ, кейде кейбір жанама әсерлерді тудыратын қосалқы заттар болуы мүмкін (мысалы, тальк асқазанның шырышты қабығын тітіркендіреді)
* жеке препараттар (мысалы, натрий немесе калий бромиді) шырышты қабықтың қатты тітіркенуін тудыруы мүмкін еру аймағында жоғары концентрацияланған ерітінділер түзеді.

Бұл кемшілік таблеткаларды белгілі бір мөлшерде суда еріту арқылы жойылады.

Барлық пациенттер, әсіресе балалар таблеткаларды еркін жұта алмайды. Таблеткаларды фармацевтикалық кәсіпорындарда арнайы машиналарда престеу арқылы дәрілік заттарды немесе дәрілік заттар мен қосалқы заттардың қоспасын қолдана отырып дайындайды.

Қосымша заттар ретінде қант, крахмал, натрий гидрокарбонаты, натрий хлориді, какао, желатин ерітіндісі, су, спирт және т.б заттарды қолданады. Нашар сығылатын заттардан таблеткалар жасауда адгезиялық қасиеті бар (қант шәрбаты, желатин ерітіндісі) индифферентті заттар қосылады. Олардың мөлшері дәрілік заттардың массасының 20% аспауы керек.

*Таблетканың қасиеттеріне әсер ететін факторлар.*

Таблеткалардың негізгі қасиеттеріне әсер ететін факторлар – *механикалық беріктіктілігі, ыдырауы* және *орташа салмағы*.

Таблеткалардың механикалық беріктігі көптеген факторларға байланысты болады, соның ішінде тікелей пресстеу жағдайында таблеткалардың беріктігі сығылатын заттардың физика-химиялық қасиеттеріне байланысты болуы.

Ылғалды түйіршіктеу арқылы алынған таблеткалардың беріктігі *байланыстырушы* (жабыстырушы) *заттардың мөлшері* мен *сипатына*, *престеу қысымының шамасына* және *таблеткаланған материалдың ылғалдылығына* байланысты.

Таблеткалардың ыдырауы мен ерігіштігіне әсер ететін факторлар:

* байланыстырғыш заттардың мөлшері мен сипаты;
* таблеткалардың ыдырауына ықпал ететін ыдыратушы заттардың мөлшері мен сипаты;
* басу қысымы;
* таблеткаға кіретін заттардың физикалық және химиялық қасиеттері - ең алдымен олардың сулануы, ісінуі және ерігіштігі.

*Таблеткалардың қаптамасы.*

Таблеткалардың орташа салмағы үшін: материалдың ағындылығы; бөлшек құрамы; тиеу воронкасының пішіні және еңіс бұрышы; басу жылдамдығы бойынша матрицалық кестенің айналу жылдамдығы.

Таблеткаларды жабындармен жабу келесі мақсаттарды көздейді:

* Қоршаған орта әсерінен қорғау (жарық, ылғал, оттегі және көмірқышқыл газы);
* Таблеткалардағы дәрілік заттардың жағымсыз дәмі мен иісін бүркемелеу;
* Таблеткаларды қоршаған ортаның экстремалды факторларынан (соққы, абразия және т.б.) қорғау;
* таблеткалардың құрамындағы дәрілік заттардың бояу қабілетінен қорғау (мысалы, белсендірілген көмір таблеткалары);
* Таблеткалардың құрамындағы дәрілік заттарды асқазан сөлінің қышқылдық реакциясынан қорғау;
* Ауыз қуысының шырышты қабығын, өңеш пен асқазанды дәрілік заттардың тітіркендіргіш әсерінен қорғау;
* Асқазан-ішек жолдарының белгілі бір бөлігінде дәрілік заттардың емдік әсерін локализациялау;
* Асқазан сөлін негізгі сипаттағы дәрілік заттармен бейтараптандыру кезінде мүмкін болатын асқазандағы ас қорыту процестерінің бұзылуын алдын алу;
* Таблеткалардағы дәрілік заттардың емдік әсерінің мерзімін ұзарту.

*Таблетканың ыдырауына әсер ететін факторлар.*

• беріктік дәрежесі (жеткілікті механикалық беріктікте таблетканың жақсы ыдырауын қамтамасыз ету қажет).

• байланыстырғыш заттардың саны мен сипаттамалары. Таблеткалар қажетті түрге-қаттылыққа жету үшін қосымша заттар дұрыс таңдалу керек;

• қысу қысымы: шамадан тыс қысым таблетканың ыдырауын нашарлатады; • таблеткалардың ыдырауына ықпал ететін дезинтегранттар мөлшері: \* физикалық құрылымы бойынша таблеткалар кеуекті дене болып табылады; сұйықтыққа батырылған кезде, соңғысы таблетканың қалыңдығына енетін барлық капиллярларға енеді.

Егер таблеткада жоғары еритін қоспалар болса, олар оның тез ыдырауына ықпал етеді.

Таблетка өндірісіндегі қосалқы заттардың негізгі топтары:

• Қосымша заттар – белгілі бір таблетка салмағын алу үшін (глюкоза крахмал)

• Байланыстырғыш заттар – таблетка массасының бөлшектерінің (су, спирт, қант шәрбаты және т.б.) жабысуын қамтамасыз ету үшін.

• Ыдырау агенттері – ыдырауды қамтамасыз ету үшін (агар-агар ), • Сырғыту – ішкі үйкелісті азайту және өтімділікті жақсарту үшін (тальк аэрозол)

• Майлау материалдары - сыртқы үйкелісті азайту және штамп пен соққыларға жабысуды болдырмау үшін (магний және кальций стеараты, твин 80).

*Қазіргі уақытта таблеткаларды алудың екі негізгі әдісі.*

Заттарды тікелей қысу және түйіршіктеу арқылы.Тікелей қысу әдісі бірқатар артықшылықтарға ие.

Қатты дәрілік түрдегі препараттарды - таблеткаларды өндіру технологиялық процестердің тұтас тізбегі болып табылады: шикізатты дайындау, престеу, орау, блистер жасау, таблеткаларды блистерге орау, картон қораптарға блистерлерді орау, сонымен қатар сериялау және өнімді біріктіру.

Әрбір процесс фармацевтикалық зауыттарда арнайы жабдықтың көмегімен жүзеге асырылады.

*Тікелей престеу* ылғалға, ыстыққа төзімді және үйлесімсіз заттардан таблетка алуға мүмкіндік береді. Бұл дәрілік заттардың көпшілігінде олардың тікелей басылуын қамтамасыз ететін қасиеттердің болмауына байланысты.

Бұл қасиеттерге кристалдардың изодиаметриялық пішіні, жақсы ағындылығы (сұйықтығы) және сығылғыштығы, таблеткадағы машина пресс құралына төмен адгезия жатады.  
*Тікелей престеу* - бұл таблеткаланатын материалдың негізгі технологиялық қасиеттерін: ағындылығын және сығылғыштығын жақсартатын және одан түйіршіктеу сатысын айналып өтіп, таблеткаларды алатын әртүрлі технологиялық әдістердің жиынтығы.

*Түйіршіктеу.*

Түйіршіктеу - бөлшектердің бағытталған ұлғаюы, яғни, ұнтақ түріндегі шикізаттарды белгілі бір өлшемдегі түйіршіктерге айналдыру процесі.

Түйіршіктеу таблетка массасының ағындылығын жақсарту үшін қажет, бұл түйіршіктерге жабысқан кезде түйіршіктердің жалпы бетінің айтарлықтай азаюы нәтижесінде пайда болады, тиісінше, бұл бөлшектер арасында пайда болатын үйкелістің төмендеуі байқалады.

Көпкомпонентті ұнтақ қоспасының стратификациясы әдетте оның дәрілік және көмекші компоненттерінің үлестік тығыздығының бөлшектерінің өлшемдері мен мәндерінің айырмашылығына байланысты болады.

Мұндай стратификация таблеткалық құрылғының немесе оның шұңқырының әртүрлі тербелістерімен мүмкін болады.

Таблетка массасының стратификациясы қауіпті және рұқсат етілмейтін процесс болып табылады, кейбір жағдайларда ең жоғары үлес салмағы бар компоненттің қоспадан толық дерлік бөлінуіне және оның дозалануының бұзылуына әкеледі. Ал түйіршіктеу бұл қауіп тудырмайды, себебі оның алыну процесінде әртүрлі өлшемдегі және меншікті ауырлықтағы бөлшектер бір-біріне жабысады.

Алынған түйіршіктердің өлшемдері тең болған жағдайда, жеткілікті тұрақты көлемді массаға ие болады. Түйіршіктердің беріктігі де маңызды рөл атқарады: берік түйіршіктер тозуға азырақ сезімтал және жақсы ағындылыққа ие.

*Құрғақ түйіршіктеу.*

*Құрғақ түйіршіктеу әдісі* ұнтақтарды араластырып, эмальданған араластырғыштарда желімдердің ерітінділерімен ылғалдандыру және кептіру арқылы жүзеге асады.

Құрғақ түйіршіктеу ысқылау кезінде суланған материалмен әрекеттесетін жағдайларда қолданылады.

Кейбір жағдайларда, егер дәрілік заттар судың қатысуымен ыдырайтын болса, кептіру кезінде олар өзара әрекеттесіп, химиялық реакцияларға түседі немесе физикалық өзгерістерге (балқу, жұмсарту, түсінің өзгеруі) ұшырайды. Осы мақсатта брикеттерді ұнтақтан жоғары қысыммен үлкен матрицалары бар (25-50 мм) арнайы брикеттеу престерінде престейді.

Алынған брикеттерді роликтерде немесе «excelsior» диірменінде ұсақтайды, електерден өткізу арқылы фракциялайды, ал салмағы мен диаметрі берілген таблеткаларды таблеткалау машиналарында престейді.

Брикеттеу түйіршіктеуді дәрілік субстанция жақсы сығымдауға ие болғанда және бөлшектерді желіммен қосымша байланыстыруды қажет етпейтін жағдайда да қолдануға болады.

Қазіргі уақытта құрғақ түйіршіктеу әдісімен құрғақ желімдеу агенттері (мысалы, микрокристалды целлюлоза, полиэтилен оксиді) ұнтақтардың таблеткаланған массасының құрамына енгізіледі, олар қысыммен гидрофильді және гидрофобты заттардың бөлшектерінің адгезиясын қамтамасыз етеді.

Өндірісте құрғақ түйіршіктеу көбінесе 3027 типті «Мариупольдық СҚЗ» грануляторларында жүргізіледі.

Құрылғының жұмыс органы бұранда мен алты күшті шыбықтардан тұрады, бұл түйіршіктелген материалды осьтік бағытта жылжытуға мүмкіндік береді. Оң және сол орындалуы бар. Өнімділігі - 150-1000 кг/сағ.

Германиялық «HUTTE» компаниясының перспективті пресс грануляторлары, олардың жұмыс органы бетінде тістері бар қуыс цилиндр түріндегі престеу орамдары, олардың арасында ұнтақ массасын тесу үшін қабырғаларда радиалды тесіктері болады. Бұл құрылғыдан бірдей линза тәрізді жоғары сапалы түйіршіктер алынады.

*Ылғалды түйіршіктеу.*

Ылғалды түйіршіктеу - бұл фармацевтикалық өнеркәсіп қажеттіліктері үшін оңтайландырылған түйіршіктеу әдісі.

Араластырғышпен және ұнтақтағышпен жабдықталған жабық ыдыста ұнтаққа сұйық байланыстырғыш қосылу арқылы жүзеге асады. Араластыру кезінде бөлшектер арасында сұйық және қатты көпірлер пайда болады, нәтижесінде тығыз түйіршік пайда болады, оны болашақта сақтау, тасымалдау және өңдеу оңайырақ болады.

*Қосымша заттарға қойылатын жалпы талаптар*

• дәрілік заттармен химиялық үйлесімділік;

• макроорганизмге немқұрайлылық;

• дәрілік заттардың сандық анықтауына әсер етпеуі;

• қымбат немесе қиын болмауы керек;

• дәрілік заттарды шығарудың қажетті жылдамдығы мен толықтығын қамтамасыз ету.

*Престеудің теориялық негіздері.*

Дәрілік ұнтақты материалдарды басу әдісі қатты фазадағы материалдарды біріктіру процесіне жатады ("суық дәнекерлеу"). Бүкіл престеу процесін схемалық түрде 3 кезеңге бөлуге болады. Бұл кезеңдер бір-бірімен байланысты, бірақ олардың әрқайсысында бір-бірінен ерекшеленетін механикалық процестер жүреді.

Бірінші кезеңде бос орындарды толтыру арқылы деформациясыз бөлшектердің жақындауы және тығыздалуы орын алады.

Екінші кезеңде ұнтақ бөлшектерінің серпімді, пластикалық және сынғыш деформациясы, олардың өзара сырғуы және жеткілікті механикалық беріктігі бар дене пайда болады.

Үшінші кезеңде пайда болған материал дененің көлемді қысылуы жүреді.

*Таблеткаларды матрицадан шығару күші.*

Таблеткаларды матрицадан шығару күші. Таблетканың бүйір беті мен матрица қабырғасы арасындағы үйкеліс пен адгезияны сипаттайды. Итеру Күшін ескере отырып, қосымша заттар қосылады деп болжанудаИтеру күші ұсақ фракцияның, ұнтақтаудың, оңтайлы ылғалдылықтың және басу қысымының үлкен пайызымен артады.Итеру күші (Fу) ньютондармен анықталады және МПа-дағы итеру қысымын (Pу) формула бойынша есептейді:

* F у
* Ру = Sb \* 10-6
* Мұндағы Sb – таблетканың бүйір беті, м2

*Антигриппин таблеткаларын алу тәсілі.*

*RU2192248C2*

Антипиретикалық, анальгетикалық және қабынуға қарсы қасиеттері бар, қолдануға ыңғайлы формасы бар, ұзақ сақтау мерзімі бар тұмаудың алдын алу және емдеу үшін препарат жасау негізгі мәндет.

Бұл нәтижеге аскорбин қышқылынан, рутин, димедрол және кальций глюконатынан басқа препараттың құрамында парацетамол және компоненттердің келесі қатынасында көмекші заттар, бір таблеткаға 1 г 0,5-0,75 г болатындығы қол жеткізіледі:

Парацетамол-0,1-0,4

Аскорбин қышқылы-0,05-0,3

Кальций глюконаты-0,1

Димедрол-0,01

Рутин-0,01

Көмекші заттар-қалғаны

Көмекші заттар ретінде оның құрамында *кальций стеараты мен крахмал* бар.

Компоненттердің оңтайлы алынған саны эксперименталды түрде алынады.

*Антигриппин таблеткасын дайындау.*

Препарат келесідей дайындалады: Парацетамол, димедрол, рутин, аскорбин қышқылы, кальций глюконаты диаметрі 1 мм тесіктері бар електен өткізіледі..

Кальций стеараты - 0,5 мм тесіктері бар електен өткізіледі. ұнтақтауға арналған Крахмал 80оС - 3 сағатта алдын ала кептіріледі. крахмалдың ылғалдылығы 2% - дан аспайды.

Компоненттердің таңдалған құрамы араластырғышқа салынып, 10 минут араластырылады.содан кейін крахмал пастасымен ылғалдандырылады. 10 минут араластырыңыз. дымқыл түйіршіктеу түйіршіктегіште тесік диаметрі 2 мм болатын елек арқылы жүзеге асырылады. Ылғал түйіршікті кептіру бөлме температурасында жүзеге асырылады. Алынған түйіршіктердің ылғалдылығы 2-3% құрайды. Кептірілген түйіршікті кальций стеаратымен және кептірілген крахмалмен өңдейді, араластырады және таблетка жасайды. Таблеткалардың орташа салмағы 0,5 г.

Операциялар тізбегі дайындалған құрамның мөлшеріне қарамастан бірдей.

Композицияда антипиретикалық, анальгетикалық әсер көрсететін- ***парацетамол****,* антигистаминдік және седативті әсер көрсететін - ***димедрол*** бар, ағзаның инфекцияларға төзімділігін арттыратын заттар - ***аскорбин қышқылы және рутин,*** ауру кезеңінде қаңқа бұлшық еттері мен жүрек бұлшық еттерінің қалыпты белсенділігі үшін қажетті - ***кальций глюконаты***.

Парацетамолды 0,1 г-нан аз мөлшерде енгізу қабынуға қарсы және антипиретикалық қасиеттері нашар көрінеді, дозаның жоғарылауымен препараттың әсер ету тиімділігінің жоғарылауы байқалмайды.

Препараттың емдік әсері аскорбин қышқылын енгізу арқылы күшейтіледі. 0,05 г - дан аз мөлшерде - әсер ету тиімділігі төмен, ал 0,3 г-нан көп мөлшерде препараттың ыдырауы жүреді.

Крахмал ыдырау және престеу уақытының сенімділігін қамтамасыз ететін көмекші компоненттер ретінде және түйіршіктердің өтімділігін жақсарту және престеу беріктігін арттыру үшін қолданылады - кальций стеараты.

*Парацетамол таблеткаларын алу тәсілі.   
RU2068689C1*

Медицина саласына, атап айтқанда, подагра, мигреньді емдеуге арналған, сондай-ақ анальгетиктер мен қызу көтерілуге қарсы препараттар ретінде қолданылатын дәрі-дәрмектерді алу әдістері өзекті мәселе. Мұндай дәрі-дәрмектерге парацетоаминофенол болып табылатын парацетамол жатады. Препарат 1980 жылы Ұлыбританияның Фармакопеясында және КСРО Мемлекеттік Фармакопеясында сипатталған.

Парацетамолды (пат. АҚШ 4757090; пат. ГДР 270465). Парацетамол таблеткаларын алу әдісі белгілі (парацетамол таблеткаларын өндіруге арналған өнеркәсіптік ереже 0,2 г, ПР 64-1409-82-89), оның ішінде таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыру, дымқыл түйіршіктеу, түйіршікті кептіру, құрғақ түйіршіктеу және түйіршікті шаңдандыру- опудривание әдістері жатады.

Белгілі технология таблетканың массасын арттыруға мүмкіндік бермеді. Белгілі технология бойынша үлкен массасы бар таблеткаларды алу мүмкіндігі сәулеленгенде, мысалы, 0,5 г, таблеткалардың беріктігі мен ыдырауы бойынша Мемлекеттік Фармакопея талаптарына сәйкессіздік анықталған.

Парацетамол дозасын 0,2-ден 0,5 г-ға дейін арттырудың орындылығы әртүрлі таблеткалардың фармакокинетикасын зерттеу кезінде көрсетілген.

Препараттың ағзадан толық шығарылу уақытына іс жүзінде әсер етпейтін дозаның жоғарылауы емдік әсер ету үшін қажетті қандағы парацетамол концентрациясының максимумына тез жетуді қамтамасыз етеді.

0,2 г дозасы бар белгілі технология бойынша алынған таблетка құрамында:

* Парацетамол - 90,91%
* Ылғалдылығы 10% - 5,12 % крахмал
* Стеарин қышқылы - 0,79%
* Крахмал сірне (патока) - 3,18 %.

Таблеткаға енгізілген крахмал патокасы "Панадол" (Ұлыбритания) және "Парацетамол" 0,5 (Үндістан) шетелдік препараттарымен салыстырғанда таблеткадан парацетоаминофенолдың бөліну көрсеткішін нашарлатты. Сонымен қатар, түйіршікті кептіру кезінде крахмалдың ішінара ыдырауына әкелетін 60 70oC жоғары температура қажет болды. Таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыруды, дымқыл түйіршіктеуді, түйіршікті кептіруді, түйіршікті құрғақ түйіршіктеуді және шаңдандыруды қамтитын парацетоаминофенолдың бөліну көрсеткішін нашарлатты.

Сонымен қатар, түйіршікті кептіру кезінде таблеткаларын алудың ұсынылған әдісінде таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыру кезінде дәйекті түрде жүргізіледі: алдымен парацетамолды 1: (0,066) қатынасында 2 - 3% ылғалды крахмалымен араластыру - 0,068).

Содан кейін алынған қоспаны 1: (0,27-0,29) арақатынасында крахмал пастасымен ылғалдандыру, түйіршікті кептіру 40-50oC температурада жүргізіледі, шаңдандыру (опудривание) 1: (0,97- 0,99) арақатынасында стеарин қышқылымен 2-3% ылғалдылықтағы крахмал қоспасымен және 1: (0,015-0,017) ұнтақтау қоспасының массасына түйіршік массасының арақатынасында жүргізіледі).

Ұсынылған әдіс бойынша парацетамол дозасы 0,5 болатын таблетканың құрамына келесі компоненттер кіреді: парацетамол, ылғалдылығы 2 - 3% крахмал және стеарин қышқылы.

Таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыру екі кезеңде жүзеге асырылады

а) парацетамолды крахмалмен 1: (0,066 - 0,068) қатынасында араластыру,

б) алынған қоспаны крахмал пастасымен 1: (0,27-0,29) қатынасында ылғалдандыру.

Бұл айырмашылық таблетканың сапасын, оның фармакокинетикасын, сіңімділігін, өнімділігін жақсартуға мүмкіндік берді.

Түйіршікті кептіру белгілі әдіс бойынша 60-70oC орнына 40-50oC температурада жүзеге асырылады, бұл крахмалдың ішінара жойылуын болдырмайды. Түйіршікті ұнтақтау 1: (0,97- 0,99) стеарин қышқылымен 2-3% ылғалдылық крахмалының қоспасымен 1: (0,015 -0,017) ұнтақтау қоспасының массасына түйіршік массасының қатынасында жүзеге асырылады.

Бұл беріктігі бойынша Мемлекеттік Фармакопея Х басылымының талаптарына сәйкес келетін 0,5 г парацетамол дозасы бар таблетка алуға мүмкіндік береді.

Ұсынылған әдісті жүзеге асыру үшін парацетамол 1: (0,066-0,068) қатынасында 2-3% ылғалдылықтағы картоп крахмалымен араласады. Алынған қоспаны 5% - крахмал пастасымен парацетамол қоспасының массасы мен крахмал пастасының массасы 1: (0,27-0,29) қатынасында ылғалдандырады. Ылғал масса саңылаулардың диаметрі 2,0 мм болатын түйіршіктегіш арқылы өтеді. Ылғал түйіршік 40-50oc температурада қалдық ылғалдылыққа (остаточная влажность) дейін кептіріледі 2-3% құрғақ түйіршік тесік диаметрі 1,5 - 2,0 мм түйіршіктегіш арқылы өткізіледі және картоп крахмалы қоспасымен 2-3% ылғалдылық пен стеарин қышқылымен крахмал массасының стеарин қышқылының массасына қатынасы 1: (0,97- 0,99) ұнтақталады.

Бұл жағдайда түйіршік массасының ұнтақ қоспасының массасына қатынасы (стеарин қышқылы бар крахмал) 1: (0,015 - 0,017). Алынған масса диаметрі 12 мм болатын таблетка пресс-құралында таблетка түрінде беріледі. Ұсынылған әдіс 45 минут ішінде 97-98,5% ерігіштігі 75 - 80% болатын 0,5 г дозасы бар парацетамол таблеткаларын алуға және кептіру кезінде крахмалдың ыдырауын болдырмауға мүмкіндік берді. Фармакокинетикасы бойынша ұсынылған әдістің таблеткалары "Панадол" (Ұлыбритания) және "Парацетамол 0,5" (Үндістан) үздік шетелдік үлгілер деңгейінде.

*Мукалтин таблеткасын алу тәсілі.*

Мукалтин деген атпен шығарылатын таблеткалардың құрамы қазіргі уақытта көмекші компоненттер санында айтарлықтай айырмашылықтарға ие болуы мүмкін. Бұл айырмашылықтар препараттың белгілі бір өндірушісімен келісілген және мақұлданған формулаға байланысты.

*Рецепт* нұсқаларының бірінде 0,05 г алтей тамырының құрғақ сығындысынан басқа, таблеткаларда 0,087 г *натрий гидрокарбонаты* және 0,16 г шарап қышқылы, сондай-ақ кальций стеараты бар.

Фармакологиялық әсері. Өсімдік негізіндегі қақырық түсіретін дәрі. Құрамында алтей шөбінің полисахаридтер қоспасы бар: өсімдік шырышы (35% дейін), аспарагин, бетаин, пектин заттары және крахмал.

Ол қақырықты конверттейтін, жұмсартатын, қақырық түсіретін және қабынуға қарсы қасиеттерге ие — рефлекторлық ынталандыру арқылы атериальды эпителийдің белсенділігін және бронх бездерінің секрециясының жоғарылауымен бірге тыныс алу бездерінің перистальтикасын күшейтеді. Асқазанның шырышты қабығына әсер еткенде, өсімдік шырышының қорғаныс пленкасының әсері асқазан сөлінің қышқылдығы жоғары болғаны тиімді болады.

Санто фармацевтикалық зауытында 20 жылдан астам уақыт бойы шығарылған препарат жөтелмен күресуде қолданылады.

Осы жылдар ішінде "Мукалтин" ұлттық қазынаға айналды, сарапшылар оның формуласы мен қаптамасын жетілдіруді тоқтатпайды.

Препарат GMP стандартына сәйкес өндіріледі - өндірістің технологиялық үрдісінің әрбір қадамы халықаралық талаптарға сәйкес келеді. Мінсіз тазалыққа қойылатын қатаң талаптар дәрі-дәрмектер шығаратын цехтың табалдырығында басталады.

Микробтық контаминацияны болдырмау үшін осы өндіріске пайдаланылатын ортаға (тазартылған ауа, су), үй-жайларды тазартуға, жабдыққа және өндіріс үрдісінің персоналына ерекше талаптар қолданылады. Цехта тікелей престеу әдісімен валидацияланған технология бойынша 400 килограмм "Мукалтин" партиясын шығару жұмыстары қызу жүргізіледі.

Дәл өлшенген компоненттер (белсенді фармацевтикалық субстанция және эксципиенттер) араластыру сатысына беріледі.

Компоненттер араластырғышқа салынады. Содан кейін Техникалық оператор басқару тақтасына қажетті араластыру рецептін таңдайды және қондырғы айнала бастайды, бұл компоненттердің біртектілігі мен дұрыс араласуын қамтамасыз етеді.

Осы үрдістің соңында дайын таблетка массасы бар БСН таблетка сатысына ауыстырылады. Көтеру бағанының көмегімен бин таблетка прессінің үстінен көтеріліп оған бекітіледі.

* 

Содан кейін таблетка алу үрдісі басталады. Оның барысында сапа көрсеткіштерін өндірісішілік бақылау сатысында да, цехтық зертханада да жүзеге асырылады. Айтпақшы, бұл зертхана заманауи білікті жабдықтармен жабдықталған.



Алынған талдау нәтижелері өндірілген препараттың әрбір сериясы үшін жұмыс журналдарында және серия хаттамасында тіркеледі.

Міндетті түрде препарат сериясының басында, ортасында және соңында өндірістік персонал сапаны бақылау бөлімінде қабылдау сынақтары үшін жартылай өнім мен дайын өнімнің сынамаларын іріктейді. Егер ішкі өндірістік бақылаудың нәтижелері оң болса, онда қаптамаға рұқсат беріледі және "Мукалтин" таблеткасының жартылай өнімі бар контейнерлер қаптама сатысына жіберіледі.

Қаптама машинасының бункерінен таблеткалар бағыттаушы сызғыштар бойынша таблеткаларды қаптама материалына тарату торабына түседі - бұл препараттың сапасын және оның жарамдылық мерзімі ішінде дұрыс сақталуын қамтамасыз ететін төрт қабатты арнайы аралас қағаз.

Жаңа орау материалы - төрт қабатты аралас қағаз препараттың қасиеттерін жарамдылық мерзімінде сақтауға мүмкіндік береді.

Сонымен қатар, кәсіпорын жаңа қаптаманы - поливинилиденхлоридті пленкадан (ПВДХ) және алюминий фольгадан жасалған блистерді игерді. 30 таблеткадан тұратын қайталама тұтынушылық қаптамада, қаптамада үш блистерден тұрады. Осы өзгерістердің барлығы, *Santo* қызметкерлері, препараттың сапасын еуропалық деңгейге көтерді деп санайды.

Алайда, препараттың дәрілік қасиеттері үшін күрес *Santo* ғылыми-сынақ орталығында басталады, онда "Мукалтин" препаратының сапасын жақсарту үшін оның құрамына өзгерістер енгізілді.

Негізгі әсер ететін дәрілік зат-Алтей шөбінің сығындысы. Өндіріс үшін Германиядан GMP халықаралық стандартты сапасының талаптарына сәйкес келетін жоғары сапалы субстанция пайдаланылады, ал бұл өндіріс пен ҚР заңнамасының талабы. Таблеткалар дақтарсыз ашық түсті болды. Бұл неміс шикізатын тазарту ерекшеліктеріне байланысты.

Бұл жағдайда емдік әсері жоғалмайды. Өндірушінің шикізаты еуропалық фармацевтикалық компаниялардың өндірісінде қолданылатынын атап өтуге болады.

Құрамның екінші өзгерісі "натрий гидрокарбонатының" орнына американдық өндірілген жаңа сертификатталған «эффер-сода» қосалқы компонентін қолдануға қатысты болды.

Бұл таблеткалардың ерігіштігі мен ыдырауына оң әсер етті Айта кету керек, GMP стандарттары тек таблетка өндіру процесіне ғана емес, сонымен қатар Германияда өндірілген ең белсенді «алтей шөбінің сығындысы" фармацевтикалық затын шығаруға сәйкес келеді.

Барлық қосалқы материалдарды жеткізушілер - өндірушілер GMP талаптарына сәйкес білікті жеткізушілер тізіліміне енгізілген.

Германияның өндірістік алаңында сапа аудитін *Santo* жүргізді, ол өндіріс алаңының GMP талаптарына сәйкестігін растады.

Мукалтин ® препараты, 50 мг таблеткалар ҚР -ның қолданыстағы заңнамасына, компанияның бекітілген Ішкі рәсімдерінің тіркеу деректерінің талаптарына, өндірістік құжаттамаға сәйкес жүргізіледі.

Препарат өндірісі өндірістік алаңда ұйымдастырылды, оған 2018 жылы ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің Фармация комитеті GMP (Good Manufacturing Practice-тиісті өндірістік практика) сертификатын берді. Жабдықтар, жүйелер, өндірістік аймақтар білікті, өндіріс және тазарту процестері тексерілген.

Серия ХАТТАМАСЫ - бұл белгілі бір серияны өндіру және орау процесінің барлық кезеңдерін, өндірісішілік бақылауды, өндіріс жағдайларын бақылауды, пайдаланылған бастапқы материалдардың, орау материалдарының өндірушілері мен серияларының нөмірлерін, бастапқы шикізат пен дайын өнімге арналған сынақ хаттамаларын көрсететін құжат, яғни бұл препараттың әрбір сериясының өндіріс тарихын қадағалауға болатын құжат.

Егер Мукалтин ® препаратын, 50 мг таблетканы өндіру кезінде технологиялық процесте немесе өндірісішілік бақылау жүргізу кезінде ауытқу орын алса, ауытқу дереу тіркеледі және тексеріледі.

Препараттың сапасы өндіріс кезінде қатаң тексеріледі.

Жіберілген қателік бірден зауытта жойылады және ешқашан сатылымға шығарылмайды. Алайда, ақаулы "Мукалтин" жұмыс істеген жылдары ешқашан болған емес, өйткені препарат дәріханаға кірмес бұрын көп сатылы қатаң бақылаудан өтеді.

Бізде маркетингтен кейінгі бақылау жүйесі бар. Яғни, дәрі дәріханаларға түскен кезде бізде нарықта болған кезде сынама алу процедурасы бар.

Үш жылда бір рет дәрілік заттарды сараптау орталығы қандай да бір препараттың бастапқыда мәлімделген сапа талаптарына қаншалықты сәйкес келетіндігін растау үшін үлгілерді іріктеп алуға және олардың сапасын тағы бір рет тексеруге құқылы.

Тексеруді «Тауарлардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы жүргізеді.

**7.5** **КАПСУЛАЛАР, ОЛАРДЫҢ ТҮРЛЕРІ, ҚОСЫМША-КӨМЕКШІ ЗАТТАР, ТОЛТЫРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ.**

Капсулалар (лат. *Capsula* - қаптама, қабық, қорапша) - қабыққа салынған дәрілік заттан тұратын мөлшерленген дәрілік түр.

Көбінесе олар ауыз арқылы қабылдауға арналған, сирек жағдайда ректалды, вагинальды және басқа енгізу әдістеріне арналған. Соңғы жылдары бұл дәрілік форма кең таралды, бұл оның бірқатар ерекшеліктерімен түсіндіріледі: дозалау дәлдігі, дәрілік заттар жарық, ылғал және ауаның әсерінен қорғалған, бұл оңай тотығатын заттарды сақтау үшін өте маңызды, кейбір жағдайларда олардың жағымсыз дәмі, түсі мен иісі алынып тасталады.

Сондай-ақ, желатин қабығы ұшпа сұйықтықтарға төзбейді. Бірақ егер салыстырмалы ылғалдылық 70% - дан асса, онда заттарды қорғау үшін арнайы герметикалық қаптама қажет.

Капсулаларда мөлшерлеу дәлдігі қамтамасыз етіледі. Капсулалар бояғыш заттарды қолдануға ыңғайлы, сондықтан жақсы келбетке ие.

Олар оңай жұтылады, өйткені сілекеймен суланған капсулалар ауыздың шырышты қабығында еркін қозғалады және шамалы жұтылу қозғалыстарымен де оңай жұтылады.

*Капсула сипаты.*

Капсулалар тез ісініп, ериді және асқазан-ішек жолында сіңеді, олар ас қорыту шырындарынан оңай өтеді. Олар жоғары биологиялық қол жетімділікпен сипатталады, негізгі заттың әсері, енгізілгеннен кейін 5-10 минуттан кейін көрінеді.

Сонымен қатар, ішектегі дәрілік заттың әсерін локализациялау мүмкін, ол үшін желатинді капсулалар қабысуға ұшырайды немесе пленкалы ішекте еритін қабықпен жабылады. Капсула қабығы асқазанның шырышты қабығын тітіркендіреді. Дәрілік заттардың қабықтан шығарылу жылдамдығын реттеуге және ретард формаларын алуға болады. Олардың өндірісі толығымен механикаландырылған немесе автоматтандырылған, сондықтан жоғары мөлшерлеу дәлдігі байқалады.

Капсулалардың кемшіліктері негізінен қабықшалар шығаратын желатиннің гигроскопиялық қасиетіне байланысты. Капсулаларды қабықты ерітетін заттармен толтыру мүмкін емес. Барлық осы ыңғайлылықтардың арқасында капсулалар педиатрия мен геронтологияда қолдануға өте перспективалы.

Капсулалардың артықшылығы ретінде тағы бір мүмкін ректалды қолдануды атап өткен жөн. Бұл тік ішектің шырышты қабығының жоғары сіңу қабілетіне байланысты, бұл қабыққа салынған препаратты үнемдеуге әкеледі.

Ректокапсулалар ішектің шырышты қабығын тітіркендірместен препаратты тезірек босатады.

Жұмсақ және қатты капсулаларда таблеткаларды өндіру жағдайындағыдай, препараттарды ылғалды түйіршіктеуге, жылу әсеріне, қысымға ұшыратпай, өзгеріссіз күйінде капсулалауға болады.

Сонымен қатар, капсулалардан дәрілік заттардың шығарылуы мен сіңу процестеріне әсер ететін факторлардың саны басқа дәрілік формаларға қарағанда әлдеқайда аз. Дәрі-дәрмектерді капсула түрінде тағайындаудың кең мүмкіндіктері оларды өндіру мен тұтынудың артуына себеп болды.

Шетелде капсулаланған препараттардың ассортименті әртүрлі. Әр түрлі химиялық сипаттағы және әсер ету бағытындағы дәрілік заттар, соның ішінде өсімдік тектес препараттар, дәрумендер, антибиотиктер және олардың қоспалары, ұйықтайтын таблеткалар, антиконвульсанттар, транквилизатор-лар, антигельминтикалық, лактивті заттар, диуретиктер, анальгетиктер, микроэлементтері бар күрделі дәрумендер.

Ацетилсалицил қышқылының әртүрлі заттармен (аскорбин қышқылы, атропин, барбитураттар, камфор, фенацетин, эфедрин және т.б.) ерекше әртүрлі комбинациясы бар.

Дәрілік және емдік-профилактикалық құралдардың үлкен спектрінен басқа капсулаларға түрлі тағамдық қоспалар, ветеринарияға арналған препараттар, косметикалық құралдар (ваннаға арналған хош иістендіргіштер, майлар және т.б.) инкапсуляцияланады. Біздің елімізде капсулаланған препараттар өндірісі даму сатысында.

*Капсуланың жіктелуі.*

Пластификаторлардың құрамына байланысты және технологиялық принцип бойынша капсулалар екі түрге бөлінеді: қақпағы бар қатты *(Capsulae durae operculatae)* және қатты қабығы бар жұмсақ *(Capsulae molles).* Жұмсақ капсулалар өз атауын алды, өйткені толтырғыш оларды жасау кезінде жұмсақ серпімді қабыққа орналастырылған. Содан кейін капсулалар одан әрі технологиялық үрдістен өтеді, нәтижесінде қабықтың бастапқы икемділігі ішінара немесе толығымен жоғалуы мүмкін. Мұндай капсулаларда серпімді немесе қатал болатын қатты қабық бар.

Кейде жұмсақ капсулалардың қабығының құрамына белсенді зат кіреді. Жұмсақ капсулалар әдетте сфералық, овоидті, ұзын немесе цилиндр тәрізді, жарты шар тәрізді және әртүрлі мөлшерде болады. Олардың сыйымдылығы 1,5 мл-ге дейін, олар тігіспен немесе тігіссіз келеді. Олар сұйық және паста тәрізді дәрілік заттарды капсулалайды. Сыйымдылығы 0,1—0,2 мл, майлы сұйықтықтармен толтырылған капсулаларды кейде "інжу" немесе інжу арпа *(perlae gelatinosae)* деп атайды, ал ұзартылған мойны бар - тубатиндер *(tubatinae*), олардың ішіндегісін мойынның ұшын кесу арқылы қысу оңай (балаларға арналған).

Қатты капсулалар бүкіл қалыптау үрдісі толығымен аяқталғаннан кейін толтырылады және олар тиісті икемділік пен қаттылыққа ие болады.

Қатты капсулалар екі секциялы құрылымға ие және оларды алдын-ала дайындауға болады, ал оларды дәрілік заттармен толтыру қажет болған жағдайда жүзеге асырылады.

Қатты капсулалар борпылдақ ұнтақ пен түйіршікті заттарды мөлшерлеуге арналған.

Олар жарты шар тәрізді цилиндр пішініне ие және екі бөліктен тұрады: корпус пен қақпақ; екі бөлік те бір-біріне еркін кіріп, бос орын қалдырмауы керек, кейде "құлыпты" қамтамасыз ету үшін арнайы арықтар мен шығыңқы жерлер есебінен болады.

Жеке топты дәрілік заттардың шығарылуының реттелетін жылдамдығы мен толықтығы *(ұзартылуы)* бар капсулалар – ретард-капсулалар құрайды.

Модификацияланған босап шығатын капсулалардың ішіндегісінің немесе қабығының құрамында (немесе бір мезгілде екеуінде де) әсер етуші заттардың босату жылдамдығын немесе орнын өзгертуге арналған арнайы қосымша заттар болады.

*Капсула түрлері.*

Ішекте еритін капсулалар сонымен қатар асқазан сөлінде тұрақты болуы және ішекте белсенді заттарды босатуы керек, олар модификацияланған босату құралдарына жатады.

Қатты немесе жұмсақ капсулаларды қышқылға төзімді қабықпен немесе капсулаларды қышқылға төзімді қабықпен қапталған түйіршіктермен немесе бөлшектермен толтыру әдісімен жасалуы мүмкін.

Капсулалардың кейбір түрлерінің тәуелсіз атауы бар:

* Тубатиндер - бұл таблеткаларды жұтуды білмейтін жас балаларға арналған "*ұзартылған мойны*" бар жұмсақ желатинді капсулалар. Мойын тістеген кезде бала капсулалардың ішіндегісін сорып алады.
* Спансула - құрамында май қабықшасы бар микрокапсулалар (микродраже) қоспасы және дәрілік заттардың әртүрлі еру уақыты бар ішке қолдануға арналған қатты желатинді капсула.
* Медула - құрамында қабықшасы бар микрокапсулалары бар қатты желатинді капсула.

Спансулалар мен медулаларға әр түрлі қабығы бар және негізгі затты шығару уақыты бар микрокапсулалардың үш, төрт және одан да көп бес түрін орналастыруға болады, бұл дәрілік заттардың әсерін ұзартуды білдіреді. Спансула және медула капсулалары негізгі затты босату жолы модифицирленген капсулаларға жатады.

Соңғы жылдары шайнауға арналған жұмсақ серпімді капсулаларды жасау жұмыстары басталды.

*Негізгі және қосымша-көмекші заттардың сипаты.*

Капсулаларды өндіру үшін капсулалардың қасиеттерін жақсартуға мүмкіндік беретін көптеген көмекші заттар қолданылады.

*Қосымша заттар:*

Микроорганизмдерден қорғау үшін пайдаланатын консерванттар, өйткені желатин жақсы қоректік орта болып табылады (сірке қышқылы, метилпарабен, метабисульфит, салицил қышқылы).

Бұлдыр заттар мөлдір емес капсулаларды (титан оксиді, алюминий гидроксиді, кальций карбонаты) алу үшін қолданылады.

* Су сіңіретін агенттер (олиго- және полисахаридтер, крахмал).
* Дезинтегранттар - ұзақ сақтау кезінде *"ыдырау*" көрсеткішін сақтайды.
* Амин қышқылдары, протеиндер, твин, натрий гидрокарбонаты.
* Газдарды қабыққа тарату әдісін қолдануға болады - азот, оттегі, көмірқышқыл газы қолданылады.
* Сырғымалы заттар байланыстырудың алдын алу үшін қолданылады.

- Әсіресе ыстық елдерде қолданылатын дәрілік заттар үшін, қант дәм береді.

- Бояғыштар заттар эстетикалық көрініс береді, Сіз дәрілік заттардың әртүрлі дозаларын әртүрлі түстермен белгілей аласыз.

- Қабық түзгіштер - қабыққа жақсы қорғаныс қасиеттерін беру, целлюлоза эфирлері.

Капсулаларды алу үшін серпімді қабықшаларды шығара алатын және белгілі бір беріктікпен сипатталатын пленка түзетін жоғары молекулалық заттар қолданылады: парафин, майлар, балауыз тәрізді заттар, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтилен, поливинилхлорид, натрий альгинаты, акрил қышқылының тұздары және т. б.

*Желатин сипаты.*

Капсулаларды өндіруге арналған ең көп таралған формативті материалдардың бірі - желатин (лат. gelare-қатаю). Бұл омыртқалылардың дәнекер тінінің негізгі бөлігін құрайтын коллагеннің ішінара гидролизінің өнімі. Желатин- ақуыз молекуласының негізі 19 аминқышқылдары түзетін полипептидтік тізбек болып табылады, олардың көпшілігі адам ағзасы үшін қажет. Олардың негізгілері-глицин, пролин, оксипролин, глутамин қышқылы, аргинин, лизин

Желатин құрамында коллаген бар әртүрлі шикізаттан, негізінен сүйек, шеміршек, ірі қара малдың сіңірлері мен шошқа терісінен 2 әдісті қолдана отырып алынады: қышқыл және сілтілі. Осылайша, қышқыл өңдеу кезінде алынған өнім " А " типті желатин ретінде белгілі, ал сілтілі - "В" типті болса, олар изоэлектрлік нүктелермен ерекшеленеді (РН 7,0—9,0 және 4,7—5,0).

Біздің елде "В" типті желатин қолданылады, дегенмен "А" типті желатин ең перспективалы болып табылады, онда жоғары беріктігі мен тұтқырлығы бар шешім алынады. Желатин бұл гетерогенді зат және бір-бірімен генетикалық байланысты және әртүрлі күрделілік дәрежесінде ғана ерекшеленетін әртүрлі фракциялар жүйесі.

Қалыпты жағдайда желатин макромолекулалары өзек тәрізді спираль түрінде болады, олардың катушкалары сутегі байланыстарымен бекітіледі. Температура жоғарылаған сайын сутегі байланыстары бұзылып, спираль ериді, алдымен икемді жіпке айналады, содан кейін тәртіпсіз допқа айналады. Ауысу қайтымды және температура өзгерген кезде пайда болады. Салқындаған кезде оның сулы ерітінділері қайтадан қатты гель түзеді.

Капсула өндірісінде желатинді қолдану осы қабілетке негізделген. 20-25⁰С температурада болатын желатин макромолекуласының спиральды формасы ерітінділердің құрылымдық тұтқырлығы мен салқындауына себеп болады. Бұл құбылыстар температураның жоғарылауымен жоғалады. Шикізатқа және алу әдісіне байланысты желатиннің физика-химиялық қасиеттері өзгереді. Сыртқы көріністе ол түссіз немесе сәл сарғыш, мөлдір икемді парақшалар немесе дәмі мен иісі жоқ кішкентай плиталар.

*Желатин қасиеті.*

Температураның жоғарылауымен сутегі байланыстары бұзылып, спираль кездейсоқ допқа айналады. α – β түрлердің ауысуы қайтымды құбылыс болып табылады және температура, ортаның рН мәні, еріткіш, ерітіндінің иондық күші өзгерген кезде пайда болады. Температураның 35-40°C дейін жоғарылауымен ерітінділер Ньютон сұйықтығының қасиеттерін алады. Желатин асқазан-ішек жолдарының ауыр бұзылуларында да оңай және тез сіңеді, улы емес және жағымсыз реакциялар тудырмайды.

Осылайша, желатинге тән қасиет – салқындап суыған кезде, оның ерітінділерінің қатты гель түзу қабілеті. Тұрақты капсула қабығын алу үшін желатин негізіне қолдануға рұқсат етілген әртүрлі қосымша заттар кіруі мүмкін: пластификаторлар, тұрақтандырғыштар, консерванттар, хош иістендіргіштер, бояғыштар және пигменттер.

*Желатиннің құрылымдық-механикалық қасиеттерін жақсарту.*

Құрылымдық-механикалық қасиеттерін жақсарту және тиісті икемділікті қамтамасыз ету, беріктігін арттыру және мембраналардың сынғыштығын азайту үшін пластификаторлар желатин массасына енгізіледі.

Ең танымал заттар-глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликоль, полипропилен, оксиэтилен (3-15%) бар полиэтиленсобрит (4-40%), гексантропол және басқалар.

Қатты капсулаларды дайындау үшін желатиннің құрамында пластификаторлардың аз мөлшері болуы керек (0,3-1,0% дейін), жұмсақ капсулалар үшін олардың саны 20-45% дейін артады. Кейбір жағдайларда желатинді капсулалардағы глицерин қабығының құрамы сорбитпен, ПЭО-400 немесе басқа пластификаторлармен ішінара немесе толық алмастырылған кезде тұрақты болады.

Капсулаларды дайындау үшін желатин массасына кіретін барлық компонент-тердің жалпы құрамы капсула қабығының қаттылығына, икемділігіне, беріктігіне және басқа да қажетті қасиеттеріне байланысты әр түрлі болуы мүмкін.

*Асқазанда капсулалардың еруін болдырмауға арналған заттар.*

Асқазанда капсулалардың еруін болдырмау үшін, капсула массасының құрамына ацетилфталилцеллюлозадан (4% дейін), поливинилацетат-фталаттан, декстрин фталатынан, лактозадан, манниттен, сорбиттен, балауыз тәрізді заттардан қышқылға төзімді пленка жабындылары енгізіледі. Дәл осындай мақсатқа капсуланың бетіне ішекте еритін жабынды немесе формальдегид буындағы капсуланы илеу арқылы қол жеткізуге болады.

Чехословакия фармакопеясы бұл үшін желатинді капсулаларды формальдегидтің 3% спирт ерітіндісінде 1 сағатқа батыруды ұсынады. Винилацетаты бар акрил қышқылының сополимерлері шетелде кеңінен қолданылады. Акрил және метакрил қышқылдарының алифатты эфирлерінің сополимерлері негізінде асқазанда немесе ішекте еритін жабындар жасалды. Қазіргі уақытта түйіршіктерге, микрокапсулаларға ішекте еритін пленкалық жабынды қолдану әдісі ең қолайлы.

Капсулаларға ұзақ қасиеттер беру үшін толтырғыштардың құрамына арнайы ингредиенттерді енгізудің технологиялық әдістері қолданылады.

*Желатин капсулаларының кемшіліктері.*

Әдетте белсенді компоненттердің тез шығарылуына жол бермейтін заттардың комбинациясы қолданылады, олардың арасында акрил полимерлері, целлюлоза туындылары және басқа заттар жиі қолданылады.

Желатин капсулаларының кемшіліктерінің арасында ылғалға жоғары сезімталдықты атап өтуге болады. Бұл оларды сақтауда белгілі бір шарттарын толық ұстануды талап етеді. Бұл кемшілікті жеңу үшін капсулалар жасау әдісі ұсынылады, онда желатиннің орнына ылғалға төзімді басқа пленка түзетін заттар қолданылады.

Сондай-ақ, желатинді капсулаларға қабықтарды ылғалдан сенімді қорғайтын жабындар қолданылады, сонымен бірге олардың асқазанда тез бұзылуына жол бермейді. Мұндай пленка жасаушыларға қант парааминобензоаттары, целлюлозаның амин туындылары жатады. Бұл әдістер желатин капсулаларының ылғалға төзімділігін жақсартады.

Дәрумендердің күрделі құрамын капсулалау үшін жапон зерттеушілері "Қос" капсулаларды алу әдісін ұсынды. Суда еритін дәрумендер балауыз тәрізді заттардың қабығымен, содан кейін желатиннің гидрофильді қабығымен жабылған болуы тиіс.

*Капсуланы жақсартушы заттар.*

Желатин массасы микроағзалардығ көбеюі үшін қолайлы орта болып табылады. Қабықтардың микробқа қарсы тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін масса құрамына консерванттар енгізіледі: салицил қышқылының қоспасы (0.12% дейін) калий (немесе натрий) метабисульфитімен (0.2% дейін), бензой қышқылы және натрий бензоаты (0.05 – 0.1%), нипагин (0.1 – 0.5%). Капсулаларға тартымды презентация беру немесе белсенді заттарды фотохимиялық реакциялардан қорғау үшін желатин негізіне түзеткіш- корригирлеуші қосалқы заттар енгізіледі.

Кейде капсулаларды алу үшін массаға хош иісті заттар қосылады (эфир майлары, эссенциялар және этил-ванилин 0,1%), бұл капсулаларға жағымды иіс береді, әсіресе жағымсыз иісі бар дәрі-дәрмектер болған жағдайда (мысалы, метионин).

Қант шәрбаты түріндегі қант капсулалардың дәмін жақсарту үшін қосылады. Дәміне қарай тәтті заттарды қосу (қант шәрбаты, сахароза, глюкоза және т.б.) капсулалардың дәмін жақсартады, бұл жұтылған кезде жағымсыз сезімді азайтады.

*Желатин капсулаларын алу әдістері.*

Қазіргі уақытта желатин капсулаларын өндірудің келесі әдістері қолданылады:

1. *Батыру әдісі.* Ол жұмсақ капсулаларды да, қақпақтары бар капсулаларды да алу үшін қолданылады. Металл қалыптарды (зәйтүн, түйреуіштер) желатин массасының қыздырылған ерітіндісіне батыруға негізделген. Осы әдіспен капсулаларды алу қолмен де, автоматты түрде де жүзеге асырылуы мүмкін.

2. *Құю әдісі.* Капсулаларды алудың ең қарапайым әдісі, көбінесе қолмен.

Ол қыздырылған желатин массасын ұзын глобулалар пайда болатын металл қалыптарға құюдан тұрады (әйтпесе дайын капсулаларды қалыптан бөліп алу қиын), содан кейін массаны қалыптан тез ағызады. Пішіннің ішкі қабырғаларында қалған масса қатайып, оның пішінін алады және қолмен бөлінеді. Қазіргі уақытта капсулаларды алудың бұл әдісі тек зертханаларда қолданылады.

3. *Тамшылы әдіс.* Дәрілік заттың ерітіндісімен (немесе суспензиямен) толтырылған сфералық желатин тамшысының пайда болу құбылысына, дәрілік заттың ерітіндісін және қыздырылған желатин массасын салқындатылған вазелин майына бір мезгілде тамшылатып мөлшерлеуге негізделген.

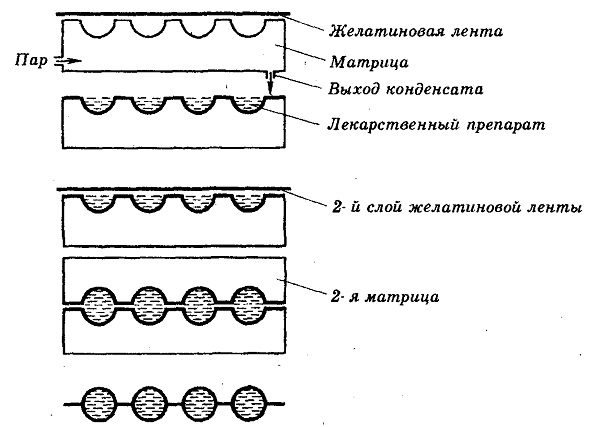
Нәтижесінде серпімді қабығы бар жіксіз сфералық желатинді капсула пайда болады. Көрсетілген тәсіл құрамында 1-ден 600 мг-ға дейін дәрілік зат бар, көлемі 500-ден 2000 мкм-ге дейін шар тәрізді, толтырылған, пайдалануға толық дайын желатинді капсулаларды алуға мүмкіндік береді.  
4. *Желатин массасынан алдын ала дайындалған жұқа табақтардан престеу (штамптау) әдісі.* Капсулаларды алудың ұқсас әдісін Колтон 1890 жылдың соңында ұсынды және Шерер одан әрі дамытты.

Ол жарты капсула түрінде ойықтары бар металл плиталарға немесе орамаларға желатин парағын орналастырудан тұрады.

Қыздырған кезде желатин бұл пішінді төсейді, алынған ойыққа қатты немесе сұйық дәрілік зат беріледі, содан кейін екінші қыздырылған желатин парағы екінші металл плитаның немесе орамның көмегімен капсулаларды жабады, олардың шеттерін мөрлейді.

*5.Сығымдау тәсілі.*Басу әдісі, тамшылардан айырмашылығы, сұйық капсулаларды ғана емес, сонымен қатар қатты дәрілік заттарды (бұл ұнтақтар, түйіршіктер болуы мүмкін), сондай-ақ паста мен май тәрізді құрамды алуға мүмкіндік береді.

Әдістің принципі - желатин таспасын (фольга) жасау, оның капсулалары машиналардың бірнеше түрін қолдана отырып штампталады. Сығымдау әдісімен алынған капсулалардың көлденең тігісі болады.



Сығымдау әдісімен жұмсақ капсулалар шығаратын сызықтардың бірнеше түрлері бар: " KS-4 "(Германия), "Scherer\* (АҚШ)," Accogel Lederle\* (Англия). KS - 4 типті машиналар бастапқы құрылымдар болып табылады. Олар капсуланың жартысына сәйкес келетін матрицалардан тұрады.

Желатин-глицерин массасынан алынған, қатайтылған және кептірілген дайын желатин таспасы қыздырылған матрицаға орналастырылады. Бұл матрицаның ішіне ыстық су кіреді (45—55с).

Таспа аздап ериді және дәрілік зат кіретін матрицаның ойығын сызады. Екінші желатин таспасы үстіне қойылып, жоғарғы матрицамен жабылған.

Екі матрица біріктіріліп, пресс астына орналастырылады, онда периметрдің айналасында тігісі бар капсулалар пайда болады.

Алайда, мұндай машиналардың бірқатар кемшіліктері болды және өнімділігі төмен болды, сондықтан олар біртіндеп басқалармен алмастырылды. Американдық инженер Р. Шерер көлденең баспасөзді матрицалармен жабдықталған екі қарама-қарсы айналмалы барабанмен алмастыруды ұсынды.

*Айналмалы барабандары бар машиналарда капсула алу принципі.*

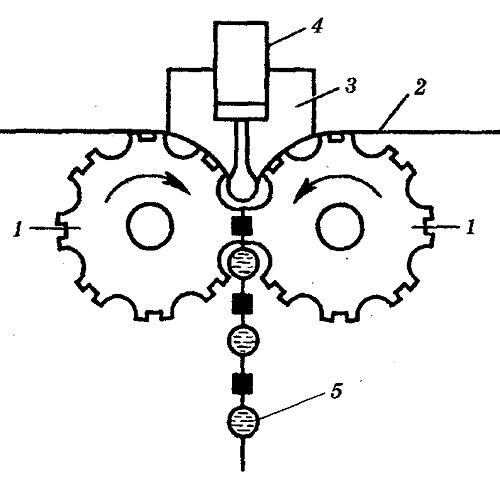
Салқындатылған роликтер (біліктер) жүйесі арқылы өтетін екі үздіксіз желатинді таспалар айналмалы барабандарға қарама-қарсы жағынан беріледі. Барабандардың бетінде алынған капсулалардың жартысын анықтайтын матрицалар бар.

Желатинді таспалар матрицаның пішінін дәл қайталайды және матрицаның қарама-қарсы формалары біріктірілгенде, капсулалардың құрамы өлшенеді. Сына (клиновид) тәрізді құрылғыдағы тесіктер арқылы қалыптасқан капсулалар кесіліп, салқындатқыш контейнерлерге шығарылады.

Осы типтегі машиналар жоғары мөлшерлеу дәлдігімен (±1%) және ауыр өнімділікпен (20 мың/сағ дейін) ерекшеленеді. Әзірлеген әдісі атауын алды ротационно-матрицалық.

Қазіргі уақытта келесі ұрпақтың автоматтары енгізілген Горький химия-фармацевтика зауытында жұмсақ желатинді капсулаларды алу үшін SS-1 фирмасының, Leiner" (Англия) автоматты желісі жұмыс істейді.

"Leiner" фирмасы ("Лейнер", Англия) әр түрлі көлемдегі және пішіндегі сұйық және паста тәрізді заттары бар жұмсақ желатинді капсулаларды алуға арналған" SS-1 " капсула машинасын жасап шығарды және жетілдірді.



Айналмалы барабандары бар машиналарда капсула алу принципі:

*1-матрицалары бар барабандар; 2 – желатин таспасы; 3 – сына (клиновид) тәрізді құрылғы; 4 – поршеньді диспенсер; 5-дайын капсула.*

**7.6 тарау.** **СУППОЗИТОРИЙЛЕР, ОЛАРДЫҢ ЖІКТЕЛУІ, ҚОСЫМША ЗАТТАР.**

Суппозиторийлер бөлме температурасында қатты және дене температурасында балқитын **немесе** еритін, дене қуыстарына енгізуге арналған дозаланған дәрілік түр. Дене қуысы құрылысының ерекшеліктеріне байланысты суппозиторийлерге тиісті сыртқы көрініс пен көлем беріледі.

Суппозиторий түріндегі препараттар бірқатар маңызды артықшылықтарға ие: олар тез ериді және патологиялық ошақта әрекет ете бастайды, сонымен бірге олар емдік әсер етіп қана қоймайды, сонымен қатар инфекцияның одан әрі таралуына жол бермейді.

Сонымен қатар, емдеудің бұл әдісімен дәрі-дәрмектерді ауызша қабылдау кезінде мүмкін болатын жанама әсерлер жоқ. Егер пациенттің анамнезінде бауыр, бүйрек, асқазан-ішек жолдары, жүрек-тамыр жүйесі бұзылыстары болса, дәрі-дәрмектерді суппозиторий түрінде тағайындау әсіресе маңызды.

Суппозиторийлер екі үлкен топқа бөлінеді: жатыр жолына және тік ішекке салынатын болып. Енгізу формасы бойынша суппозиторийлер бірнеше түрге бөлінеді: вагинальды көбінесе дөңгелек, сопақша, сондай-ақ конус түрінде болады.

Тік ішекке суппозиторийлері негізінен конус түрінде шығарылады.

Суппозиторийлердің жіктелуі:

А) ректалды (суппозиторийлер) — жергілікті және резорбциялық әрекеттерге арналған. Олар конус, торпедо немесе цилиндр тәрізді, ұшы үшкір, салмағы шамамен 1-4 г (оңтайлы салмағы-3 г), балалар үшін-0,5-1,5 г болады.

Б) Жатыр жолына - жергілікті қолдануға арналған, олар сфералық (шарлар), овоидті (овули) немесе жалпақ дене түрінде болуы мүмкін, ұшы дөңгеленген (пессарийлер) салмағы 1,5–6 г (оңтайлы салмағы — 4 г); таяқшалар — ұшы үшкір, диаметрі 2-5 мм және салмағы 0,5–1 Г болатын цилиндр тәрізді.

*Суппозиторийлер сипаты.*

Суппозиторийдің негізгі емдік артықшылығы - олар қабыну ошағына жергілікті әсер етіп қана қоймай, жалпы емдік әсерге ие.

Вагина (жатыр жолы) мен тік ішектің аймағы көптеген қан тамырларымен қамтамасыз етілетіні белгілі, сондықтан белсенді дәрілік компоненттер қанға тез еніп, жамбас аймағында белсенді айналады, сонымен бірге жергілікті терапиялық әсерді ғана емес.

Биологиялық қол жетімді дәрілік заттар 30-60 минут ішінде болады. Мұндай терапия аурудың белгілерін тез тоқтатады, етеккір цикліне, гормондардың секрециясына, көмірсулар мен липидтер алмасуына әсер етпейді.

Суппозиторийлер тез және ауыртпалықсыз енгізіледі, ал дәрі-дәрмектердің осы тобын қолдану сирек аллергиялық реакциялармен бірге жүреді.

Суппозиторийдің құрамында белсенді зат синтетикалық және табиғи болуы мүмкін, сонымен қатар антибиотиктер, антисептиктер, саңырауқұлақтарға қарсы және вирусқа қарсы компоненттер, дәрумендер, пробиотиктер және жергілікті иммунитетті нығайтуға көмектесетін басқа заттар болуы мүмкін.

Көптеген суппозиторийлер кешенді әсер ету механизміне ие және бір уақытта қабыну үрдісін жеңілдетіп, қоздырғыштарға әсер етуі мүмкін.

*Бактерияға қарсы, саңырауқұлақтарға қарсы (противогрибковые), қабынуға қарсы суппозиторийлер.*

Бактерияға қарсы суппозиторийлер. Мұндай препараттардың негізгі белсенді ингредиенті метронидазол, пенициллиндер, макролидтер болып табылады. Бактерияға қарсы препараттарды қолданудың әрқашан өзіндік ерекшеліктері бар.

Егер дұрыс қолданылмаса, мұндай дәрі-дәрмектер аллергиялық реакцияларды тудыруы мүмкін, жатыр жолының қалыпты микрофлорасының тежелуіне әкелуі мүмкін және жергілікті қорғаныс резервтерін төмендетуі мүмкін.

Саңырауқұлаққа қарсы суппозиторийлер. Ең танымал препараттар-флуконазол, клотримазол, натамицин. Емдеу курсы көптеген факторларға байланысты, сондықтан жеке анықталады.

Қабынуға қарсы суппозиторийлердің негізгі компоненттері стероидты емес қабынуға қарсы заттар – диклофенак, ихтиол немесе индометацин. Олар қабыну мен ісінуді жеңілдетіп қана қоймайды, сонымен қатар ауырсынуды басады.

Қабынуға қарсы препараттар биологиялық тұрғыдан простагландиндердің өндірісін тежейді, олар қабыну процесінде көп мөлшерде өндіріледі және ауырсынудың себебі болып табылады.

*Стероидты, вирусқа қарсы және гормоналді суппозиторийлер.*

Стероидты қабынуға қарсы препараттары бар суппозиторийлер (преднизолон) гинекологиялық тәжірибеде сирек қолданылады. Қабыну ауруларының терапиялық курсы он күнге дейін созылады.

Вирусқа қарсы суппозиторийлер (антифлазид, интерферон) клиникалық тәжірибеде жыныстық герпес пен адам папиллома вирусын (HPV) кешенді ем ретінде емдеу үшін қолданылады. Терапевтік курс ұзақ, терапияның ұзақтығын емдеуші дәрігер анықтайды.

Гормоналды негіздегі препараттар (эстриол) - гормоналды балансты, қынаптағы рН деңгейін қалпына келтіруге ықпал етеді, қабыну процесін тежейді, табиғи тосқауылды нығайтады, қайталану қаупін азайтады.

Емдеу курсы ұзақ, оны дәрігер жеке анықтайды. Құрамында теңіз шырғанақ майы, какао, эвкалипт, дәрілік шөптердің сығындылары, қылқан жапырақты ағаштар бар табиғи компоненттері бар суппозиторийлер жүкті әйелдерге, лактация кезінде, сондай-ақ егде жастағы адамдар мен балаларға тағайындалады.

*Суппозиторий технологиясы.*

Суппозиторийлерді дайындаудағы негізгі технологиялық міндет-дисперсті немесе еріген дәрілік заттарды суппозиторий массасында және әр дозада біркелкі тарату.

Дәрі-дәрмектер липофильді (май және оның туындылары негізінде) және гидрофильді (суда еритін май компоненттері жоқ) негіздерде жасалады. Липофильді суппозиторийлерді өндіру үшін өсімдік майлары (какао), өсімдік және жануарлар майының қосылыстары, май мен балауыз қорытпалары, ланолин және парафин қолданылады.

Липофильді негіз глицерин мен полиэтилен оксидтері қосылған медициналық желатиннен жасалған. Құрамына фармацевтикалық өндірісте қолдануға рұқсат етілген қосалқы заттар кіреді: эмульгаторлар, аэросил, лимон қышқылы, жүн балауызының спирттері.

Суппозиторийлердің сапасын тексеру кезінде критерийлер бағаланады: пішіні; қаттылығы; кесіндідегі біртектілігі, дақтардың болмауы (ауа ойықтарының болуына жол беріледі). Орташа массаны анықтау үшін таразыда 0,01 г дәлдікпен 20 дана өлшенеді. Дұрыс өндіріс техникасымен массаның қателігі 5% - дан аспайды. Липофильді суппозиторийлер 37 градустан аспайтын температурада 15 минут ішінде еруі немесе толығымен деформациялануы керек.

Гидрофильді суппозиторийлердің ерігіштігін тексеру үшін ыдыстың түбіне шамамен 37 градус температурада 100 мл сұйықтық қою керек. Әр 5 минут сайын кішкене "шұңқыр" жасай отырып, ыдысты шайқау керек. Сапалы суппозиторий бір сағат ішінде ериді.

Домалату (выкатывание) әдісімен суппозиторийлерді дайындау кезеңдері:

* негізді дайындау (ұсақтау);
* дәрілік заттарды негізге енгізу және біртекті суппозиторий массасын алғанға дейін араластыру, мыжу;
* дозалау, суппозиторийлерді қалыптастыру;
* қаптама және таңбалау.

*Негізде және суда еритін дәрілік заттар.*

1. Негізінде еритін дәрілік заттар:

\* 5% — ға дейін мөлшерде-бірнеше тамшы маймен (шабдалы немесе күнбағыс) үгітіп (растирать) араластырады, содан кейін ұсақталған негізге қосады;

\* 5% — дан астам мөлшерде - ұсақталған какао майының бір бөлігімен мұқият үгітіп (растирать) араластырады, содан кейін қалғанын қосады; егер эвтектикалық қорытпа пайда болса, онда массаның балқу температурасын жоғарылату үшін балауыз немесе спермацетин қосылады.

2. Суда еритін дәрілік заттар:

\* 5% — ға дейінгі мөлшерде - бірнеше тамшы суда немесе глицеринде еріту керек, содан кейін 4-5% суды біріктіре алатын какао майымен араластырылады;

\* 5% - дан астам мөлшерде (судың едәуір мөлшері қажет) ерітіндіде алдымен құрғақ, содан кейін аздап сумен мұқият үгітіп (растирать) араластырып және алынған бөліктерге какао майы қосылады.

*Негізде де, суда да ерімейтін дәрілік заттар:*

Негізде де, суда да ерімейтін дәрілік заттар:

5% — ға дейін мөлшерде бірнеше тамшы маймен (шабдалы, бадам және т. б.) үгітіп (растирать) араластырып, содан кейін какао майымен араластырыңыз;

5% - дан астам мөлшерде - ұсақталған какао майының бір бөлігімен мұқият езіліп, қалған май біртіндеп қосылады.

3. Сұйық дәрілік заттар: (ихтиол, нафталан майы) тікелей ұсақталған какао майымен араласады.

4. Қалың сығындылар: Алкоголь-су-глицерин қоспасының тең мөлшерінде ерітіңіз (1: 6: 3) немесе қалың сығынды ерітіндісін алдын ала дайындап (1: 2), содан кейін оны суппозиторий массасына тамшылармен қосады.

*Гидрофильді негіздерде суппозиторийлерді дайындау.*

Осы негіздерде суппозиторийлерді дайындау әдісі де бірнеше кезеңнен тұрады:

а) дәрілік заттар мен негіздерді дайындау.

Құрамында желатин бар негіздерге ауыр металдардың тұздарын енгізуге болмайтынын есте ұстаған жөн, өйткені ерімейтін кешендер пайда болады. ПЭГ сонымен қатар бірқатар дәрілік заттармен (фенолдар, танин және т.б.) үйлеспейді.

Негізді дайындау кезінде компоненттер бір-бірінде ерігенде мөлшері азаяды. Желатин-глицерин гельдері желатинді суда ісіну және глицеринде еріту арқылы дайындалады.

Барлық молекулалық массалы полиэтиленгликольдері бір - бірімен жақсы араласады, әсіресе қызған кезде;

б) суппозиторий массасын дайындау.

Суда немесе глицеринде еритін заттар, егер олар 5% - ға дейін тағайындалса, бұрын осы мақсатта қалдырылған судың немесе глицериннің бір бөлігінде ериді, содан кейін ерітінді жылы негізмен араласады.

Еритін заттарды көп мөлшерде тағайындаған кезде немесе ерімейтін дәрілік заттар болған кезде оларды ұсақтап ұнтақтайды, глицериннің бір бөлігімен, содан кейін негіз компоненттерінің жылы ерітіндісімен суспензиялайды.

в) массаны мөлшерлеу және суппозиторийлерді қалыптастыру. Осы мақсатта көбіне вазелин майымен майланған металл немесе пластикалық қалыптар да қолданылды.

Желатин-глицерин гельдері негізінде пессарийлер мен шарлар негізінен дайындалады. ПЭГ негізінде тік ішек, вагинальды суппозиторийлер мен таяқшалар дайындалады.

Желатин-глицерин негізіндегі суппозиторийлерді жасау кезінде майдың тығыздығы 1,21 есе төмен екенін ескере отырып, оны майға қарағанда көбірек қабылдау керек. Қажет болса, массаның азаюы су қосумен толықтырылады. Жылы желатин-глицерин негізіне глицеринмен алдын ала ұсақталған препаратты араластырылған кезде қосылады және сұйық парафинмен алдын ала майланған қалыптарға құйылады.

Масса салқындағаннан кейін шарлар қалыптардан шығарылады, оралады және складқа шығарылады.

*Престеу әдісі.*

Дәріхана жағдайында сығымдау (престеу) әдісі суппозиторийді басу арқылы суппозиторийлер мен таяқшаларды алу үшін қолданылады. Суппозиторий прессі үлкен мыс цилиндрінен, бұрандамен қозғалатын поршеньден және әртүрлі өлшемдегі тесіктері бар матрицалар жиынтығынан тұрады.

Цилиндрге орналастырылған суппозиторий массасы поршень қысымымен арналар арқылы матрица қуыстарына беріледі, оларды толтырғаннан кейін аялдама ашылады және сығылған суппозиторийлер (таяқшалар) престен шығарылады.

Суппозиторийлерді қалыптарға құю сияқты, престеу кезінде олар негіздегі дәрілік заттардың көлеміне байланысты есептеулер жүргізеді. Таяқшаларды алуға арналған прессте массасы белгілі бір қалыңдықтағы ұзын таяқша түрінде сығылады және таяқшалардың қажетті санына қарай кесіледі.

*Алоэ ағашының шырынынан суппозиторий алу әдісі.*

Табиғи антрахинондардың көзі (алоэ-эмодин және барбалоин) жоғары дозада іш жүргізетін қасиеттері бар ағаш тәрізді алоэ шырыны қолданылады.

Шағын дозаларда алоэ ағашының шырыны биостимулятор, регенерация, адаптогендік препарат ретінде қолданылады.

Өнертабыста авторлар құю әдісімен алынған созылмалы іш қатуды емдеу үшін ұсынылған "Алоэ ДН" гомеопатиялық суппозиторийлері қарастырылған.

Бір суппозиторийдің құрамы: Aloe (алоэ) белсенді компоненттері - 0,17 г, реин - 0,17 г, хамомилла - 0,17 г; қосымша компоненттер: сусыз ланолин, какао майы.

Бұл жұмыстың кемшіліктері, атап айтқанда:

- бір суппозиторийде кездесетін алоэ шырынының аз мөлшері: - 0,17 г құрайды, бұл емдік әсерді дамыту үшін жеткіліксіз;

- гомеопатиялық үшін негіз ретінде пайдалану суппозиторий тек гидрогинезделген майлар мен какао майы (гидрофобты негіз), олар сақтауға төзімді емес және тез күйіп кетеді, бұл арнайы сақтау жағдайларын қажет етеді (жарықтан қорғалған жерде, 5-тен 15°C-қа дейін) ғана.

*Негіз ретінде ұсынған желатин - глицерин негізінің рецепті.*

Негіз ретінде біз ұсынған желатин - глицерин негізінің рецепті, ол мыналардан тұрады: медициналық желатин - 1 бөлік, глицерин 5 бөлік, су -2 бөлік.

Алоэ ағашының жапырақтары мен өсінділері кесіліп, суық сумен мұқият жуылады, тоңазытқышта 2 күн сақталады, ұсақталады.

Фарфор ерітіндісіне салынып, пестикпен сүргітіледі. Содан кейін олар 2-4 қабат бүктелген дәкеге ауыстырылады, шырын сығылады, сүзіледі.

5 суппозиторийді жасау үшін медициналық желатин 2,14 г мөлшерінде қажет, ол 4,31 г мөлшерінде сумен құйылып, 30-45 минут ісінуге мүмкіндік берді, содан кейін 10,7 мөлшерінде глицерин қосылады және біркелкі болғанша араластыра отырып, су ваннасына қойылады.

Содан кейін олар ыстық ерітіндіге 1,5 г алоэ шырынын қосып, массаны қатаю температурасына жақын температураға дейін салқындатады. Дайындалған масса бұрын вазелин майымен майланған 5 суппозиторийге арналған алынбалы суппозиторийлерге құйылады.

Авторлар ұсынған желатин-глицерин негізін негіз ретінде қолданады, ол мыналардан тұрады: медициналық желатин - 1 бөлік, глицерин-5 бөлік, су -2 бөлік.

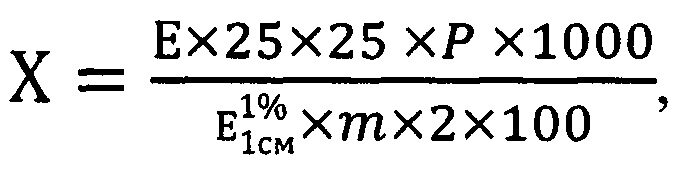
Сонымен алоэ шырынынан суппозиторийлер алдынды: алоэ ағашының жапырақтары мен өсінділерінен 0,3 г шырын; 3,43 г - желатин-глицерин суппозиторийінің негізі.

*Белсенді заттың мөлшерін анықтау үшін спектрофотометрия әдісі қолданылды.*

Суппозиторийлердегі белсенді заттың мөлшерін анықтау үшін спектрофотометрия әдісі қолданылды.

Су моншасында 5 г суппозиторий балқытылып, салқындатылады. Алынған массаның дәл массасы (2 грамм) 100 мл сыйымдылығы бар колбаға орналастырылады, 25 мл этил спирті 60% қосылады, негіз ерігенше су ваннасында қыздырылады, 3 минут араластырылады, салқындатылады және 25 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға сүзілді. 2 мл алынған экстракция 25 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға ауыстырылады және сумен белгіге дейін жеткізіліп, ал екінші колбаға алынған 2 мл экстракция енгізіліп, сілтілі-аммиак ерітіндісімен зат белгіге жеткізіледі.

Барбалоинге қайта есептегенде бір суппозиторийдегі антрацен туындыларының қосындысының мазмұны 2,60±0,02 мг. болды. Ерітіндінің оптикалық тығыздығыспектрофотометрде 380 НМ толқын ұзындығында өлшенді. Алоэ ағашының шырыны бар суппозиторийлердегі барбалоинге қайта есептегенде антрацен туындыларының мөлшерін есептеу формула бойынша жүргізілді.



Е1%  1см - барбалоиннің РСО сіңірілуінің үлестік көрсеткіші (300)

Р-бір суппозиторийдің массас

m-дәл суспензия массасы

Е-оптикалық тығыздық.

*Суппозиторийлердің сапасын анықтау.*

1. Ыдырау.

*Сынақ Pharma test* құралының көмегімен жүргізілді-суппозиторийлердің ыдырау сынағы.

Сынағышқа тазартылған су құйылып, 37°C дейін қыздырылады, содан кейін 3 суппозиторий қойылады және липофильді суппозиторийлерге арналған 30 минуттық құрал енгізілді (какао майы) және 60 мин гидрофильді суппозиторий үшін (желатин-глицерин) және барлық үлгілердің уақытын анықтады суппозиторий ыдырауы керек.

Гидрофильді негіздегі суппозиторийлер-25 мин.

Липофильді негіздегі суппозиторийлер - 10 мин.

1. Балқу температурасы.

Суппозиторийлердің үлгілері балқу температурасын анықтайтын құралға орналастырылады, термометрмен су ваннасында қыздырылды және суппозиторий үлгілері ери бастаған температураны анықталады. Балқу температурасы 37°С - тан аспауы керек. гидрофильді негіздегі суппозиторийдің балқу температурасы - 37°С, липофильді негіздегі суппозиторийдің балқу температурасы-34°С.

1. Сандық анықтау спектрофотометрия көмегімен жүргізіледі. Гидрофильді суппозиторийлердегі барбалоинге қайта есептегенде антрацен туындыларының мөлшері 2,60±0,02 мг құрады. Липофильді суппозиторийлердегі барбалоинге қайта есептегенде антрацен туындыларының мөлшері 2,36±0,01 мг құрады.
2. Белсенді заттардың бөліну дәрежесі.

Тікелей диффузия әдісімен, анықтау индикатор ретінде 10% р-Р КОН бар агар гелінің 1,5% -тікелей жүргізіледі. Балқытылған суппозиторий негізі агар шыны аяқтарының тесіктеріне орналастырылады. Шыны аяқтар 37°C температурада термостатқа орналастырылады. Дәрілік зат жақпадан бөлініп, агар геліне диффузияланып, реактивпен әрекеттесіп, боялған аймақ түзеді. Бір күннен кейін сызғыштың көмегімен боялған аймақтың диаметрі өлшенді.

Диаметрі, боялған аймақ, гидрофильді негіз-5 мм.

Диаметрі, боялған аймақ, липофильді негіз-3 мм.

*Алоэ суппозиторийі жайлы қортынды.*

Алоэ шырынынан суппозиторийлер жасау әдісі белсенді заттардың жоғары концентрациясы арқылы емдік артықшылықтар береді және фармацияда қолдану мүмкіндіктерін кеңейтеді; ұсынылған негіз суппозиторий тік ішек қабырғасына оңай сіңетін және іш жүргізетін әсерді қамтамасыз ететін белсенді заттың жоғары бөлінуін қамтамасыз етеді.

*Суппозиторийлердің синтетикалық негіздері.*

Дереккөз: https://medicalplanet.su/farmacia/91.html?ysclid=lm4vhp7op3143298451 MedicalPlanet.

Желатин-глицерин негізі (*Massa gelatinosa*). Желатиннен, глицериннен және судан дайындалады, оны әр түрлі қатынаста алуға болады. Негіздің консистенциясы алынған ингредиенттердің сандық қатынасына байланысты.

Желатин неғұрлым аз болса, соғұрлым негіз жұмсақ болады; глицерин неғұрлым көп болса, соғұрлым оның кебуі баяу жүреді.

Желатин мөлшерінің жоғарылауымен массаның жұмсару температурасы жоғарылайды. Сондықтан массаға қойылатын талаптарға байланысты оған кіретін құрамдас бөліктердің саны өзгереді.

Ол жақсы, суда және глицеринде еритін заттарды сіңіреді. МФ нұсқауларына сәйкес, егер дәрігер осы негіздің құрамдас бөліктерін көрсетпесе, онда оны келесі рецепт бойынша дайындау керек: желатин 1 г, су 2 г және глицерин 5 г.

Кішкене кесектерге кесілген желатин сумен құйылады және 2-3 сағат бойы ісінуге қалдырылады, содан кейін глицерин қосылады және қоспасы мөлдір, біртекті масса пайда болғанша аздап қызады. Дайын негізді 8 г алу керек.

*Сабын-глицерин негізі (Massa sapoglycerinata).*

*Сабын-глицерин суппозиторийлері.* Сабын-глицерин негізі өте гигроскопиялық. Ол әдетте ішектің рефлекторлы перистальтикасын тудыратын іш жүргізетін дәрі ретінде басқа дәрілік заттарды қоспай қолданылады.

Сабын-глицерин негізін медициналық сабын мен глицериннен де жасауға болады. Венгрия фармакопеясында келесі жазба келтірілген: медициналық сабын 10 бөлік, глицерин 90 бөлік және су 10 бөлік алынады.

*Суппозиторийлердің синтетикалық негіздері.*

Негіздер ретінде пайдалану үшін көптеген синтетикалық өнімдер ұсынылады. Олардың ішінде этилен оксидінің полимерлеу өнімдері үлкен практикалық қызығушылық тудырады.

*Полиэтиленгликоль негіздері.* Полиэтиленгликольдерді алу, олардың қасиеттері және жақпа үшін негіз ретінде қолдану туралы бұрын хабарланған. Бірақ бұл негіздерді тек жұмсақ емес, сонымен қатар қатты консистенциядан алуға болады.

*Полиэтиленгликоль негіздері.*

Харьков химиялық-фармацевтикалық ғылыми-зерттеу институтында (М.X. Глузман, Б. и. Дашевская) әзірленген қатты полиэтиленгликоль негіздері шырышты секрецияларда ериді, улы емес, сақтау сөрелері, микроағзалардың дамуына орта болып табылмайды және майлы және гидрофильді - коллоидтық негіздерде болатын басқа да кемшіліктерден айырылады.

Этилен оксидін полимерлеу өнімдері басқа заттармен бірге шетелде де қолданылды. Германияда олар «Постонал», АҚШ — та — «Карбовакс», Англияда — «Маркогол», Францияда – «Скурол» деген атпен шығарылады. Полиэтилен оксидінің негіздері, көптеген авторлар (Кюнер, Леман, Фризен, Эккерт және т.б.) атап өткендей, олардың айтарлықтай кемшіліктері бар. Олар бірқатар препараттармен (фенол, резорцин, танин, йодидтер, висмут тұздары және т.б.) үйлеспейді, дәрілік заттар олардан баяу және тұрақты емес жылдамдықпен сіңеді, олардан дайындалған суппозиторийлер тік ішекте еру үшін ұзақ уақытты қажет етеді.

Тұтқырлығы төмен болғандықтан полиэтилен оксидтерінің ерітіндісі оңай ағып кетеді. Мұның бәрі оларды қолдану мүмкіндігін шектейді.

Суппозиторийлердің негізі ретінде стеарин қышқылы мен пропилен-гликоль моноэфирі ("монолен"), әртүрлі ацетил-амин-циклогексанолдар мен олардың алкил эфирлерінің қоспалары, стеарил - лизалбин қышқылының натрий тұзы және басқа да препараттар ұсынылған, бірақ олар әлі күнге дейін фармацевтикалық тәжірибеде қолданылған жоқ.

*Лализол –G. Майлы және май тәрізді негіздер.*

ГДР-дегі гидрленген негіздерден veb-неміс гидрирверк родлебен (лазилол-g) атауымен қолданылады.

Лазилол-g негізінен майлы спирттер мен фтал қышқылынан түзілген эфирлердің қоспасынан және балқу температурасын тұрақтандыру үшін бос май спирттерінің кішкене бөлігінен тұрады.

Техникалық деректер негіздері: қышқыл саны -1, 37°С температурада 2 грамм суппозиторийдің балқу температурасының аралығы - 15 мин; тығыздығы 0,94-0,96; қатаю температурасы 32-35° С.

Қасиеттері: тұтқырлық пен консистенцияның мәні балқытылған негізден қатты дәрілік заттың тез седиментациялануынан және 30° C температурада суппозиторийдің деформациясынан сенімді қорғанысты қамтамасыз ету болып табылады.

Майлы және май тәрізді негіздер әртүрлі тұтқырлық пен икемділікке ие. Какао майы, себувинол және «зонтичный» тұқымдас өсімдіктерінің триглицеридтері қажетті тұтқырлық пен икемділікке ие, бұл олардан суппозиторийді домалату және басқа тәсілдермен дайындауға мүмкіндік береді.

*Гидрогенизацияланған майлар.*

Гидрогенизацияланған майлар мен күрделі негіздердің тұтқырлығы мен икемділігі аз. Майлы негіздердің кемшіліктеріне олардың ашыту қабілеті, сондай-ақ осы негіздерде еріген кезде көптеген дәрілік заттардың суда еритін негіздерде ерігенге қарағанда нашар сіңуі және белсенділігі төмен болуы жатады. Суда еритін негіздердің артықшылығы-олардың оңай сіңетін көптеген дәрілік заттарды еріту қабілеті.

Осы негіздерде еритін дәрілік зат негіздің балқу температурасына қарамастан босатылады және сіңеді, өйткені сіңіру тек оның негізден диффузия жылдамдығына және негіздің еру жылдамдығына байланысты.

Негізді тез еріту оның құрамына кіретін дәрілік заттар тек жоғары концентрацияда белсенді болған кезде және олардың шырышты қабықпен ұзақ уақыт байланыста болуын қажет етпегенде керек.

*Суда еритін негіздердің кемшіліктері.*

Суда еритін негіздердің айтарлықтай кемшіліктері бар. Желатин негізі ақуызбен әрекеттесетін барлық заттармен (тұтқыр заттар, қышқылдар, сілтілер) үйлесімді емес, желатиннің қатысуымен бактерицидтік заттардың белсенділігі төмендейді. Сонымен қатар, суда еритін негіздер жеткілікті тұрақты емес, оларға электролиттер қосылған кезде сұйылтылады (гельдердің дегидратациясы), тез кебеді, көгереді, өйткені олар микробтардың дамуы үшін жақсы орта болып табылады. Олардан суппозиторийлерді дайындау тек құю арқылы мүмкін болады.

Синтетикалық негіздердің қасиеттері жоғарыда көрсетілген. МФ-да егер дәрігер негізді көрсетпесе, онда какао майын қолдану керек деп қарастырылады.

Суппозиторийлер ретінде ұсынылған әртүрлі заттардың едәуір санына қарамастан, клиниканың сұраныстарын қанағаттандыратын және қолдануға ыңғайлы суппозиторийлерді іздеу міндетін әлі толық шешілген деп санауға болмайды.

Жаңа синтетикалық негіздерді іздеу желісі бойынша да, эмульгаторлармен бірге әртүрлі гидрленген өсімдік майлары мен майларды өңдеу өнімдерін пайдалану бойынша да кеңінен жүргізілген зерттеулер осы бағытта перспективалы болуы керек сияқты.

*Өсімдік шикізатын пайдаланып алынған – суппозиторийлер.*

Суппозиторийлер-бұл ректалды қолдануға арналған кең таралған дәрілік форма. Еуропаның жетекші елдеріндегі суппозиторийлер түріндегі препараттар шамамен 1000 атауды қамтиды.

Суппозиторийлердің басқа ректалды формалардан артықшылығы қолданудың қарапайымдылығы мен ыңғайлылығын, алу технологиясының салыстырмалы қарапайымдылығын қамтиды.

Жақында ректалды суппозиторийлердің құрамын анықтайтын қолдануға дайын өсімдік компоненттерін жасауға көбірек көңіл бөлінді. Мұндай композицияларды жасау шикізаттан биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) шығымдылығын арттыруға және сәйкесінше олардың тік ішек түріндегі пайыздық концентрациясын арттыруға, сондай-ақ дозалау дәлдігі арқылы терапевтік әсерді арттыруға мүмкіндік береді.

*Қабынуға қарсы және жараларды емдейтін әсері бар суппозиторийлер*  
RU 2005 106 949. (2006.08.20. авторлары Сотникова Е. М. және т. б.)

Беладонна сығындысы бар суппозиторийлерді алу тәсілі, оның ішінде дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттар кешені алдын ала толық экстракциялау белладонна жапырақтары, содан кейін белладонна сығындысы мен суппозиторий негізіне негізделген суппозиторийлерді алу. *Әдістің кемшіліктері* дәрілік өсімдік шикізатынан сығынды алдын-ала алу қажеттілігімен, сондай-ақ экстракцияның әр кезеңінде биологиялық белсенді заттардың өзгеруімен, жоғалуымен байланысты процестің күрделілігі осында болып табылады, нәтижесінде сығындыда биологиялық белсенді заттардың аз мөлшері анықталған болатын.

Сондықтан авторлардың келесі жұмысы ұсынылып отыр:

Какао майы немесе витепсол немесе қатты май немесе қолдануға рұқсат етілген басқа суппозиторийлерге негізделген суппозиторийлер, құрамында қабынуға қарсы белсенділігі бар, жараларды емдейтін әсерімен ерекшеленетін және белсенді компонент ретінде құрамында компоненттердің арақатынасы бар календула тұнбалары алынған, г (салмағы 2,2-2,5 г бір суппозиторийге):

Маточное молоко (мұздатылып кептірілген) 0,09-0,11;

Перга 0,11-0,13;

Табиғи бал 0,09-0,11;

Прополис 0,23-0,25;

Календула тұнбалары 0,5-0,8 мл;

Ара балауызы 0,05-0,07;

Сусыз ланолин 0,09-0,11;

Қатты май (немесе какао майы немесе витепсол немесе басқа қолдануға рұқсат етілген суппозиторий негізі) жеткілікті мөлшерде салмағы 2,2-2,5 г суппозиторий дайындау үшін алынған.

*Дәрілік өсімдік шикізатынан суппозиторийлер алу тәсілі*KZ 2057540C1 (авторлары: Самылина и. А., Попков В. А., және т. б.)

Бұл әдісте асқабақ тұқымын тесік диаметрі 0,5 мм болатын електен өтетін бөлшектердің мөлшеріне дейін ұнтақтау арқылы жүзеге асырылады, содан кейін ұсақталған шикізатты балқытылған негізбен араластырады: суппозиторийлер қалыптарға құю арқылы алынады.

*1-мысал.* Қатты, үлкен, мускат жаңғағы түрлерінің 100 г асқабақ тұқымы 0,5 мм тесік диаметрі бар електен өтетін бөлшектердің мөлшеріне дейін ұсақталады, 100 грамм витепсол негізі қайнаған су ваннасында ерігенше қыздырылады, содан кейін ұсақталған дәрілік өсімдік шикізаты балқытылған негізбен араластырылады.

Суппозиторийлерді қалыптарға құю арқылы алады, қалыптарды мұздатқышқа 20-30 минутқа орналастырады. осылайша алынған суппозиторийлер І басылымдағы ҚРМФ "Суппозиторий" бабының талаптарына толық сәйкес келеді.

*2-Мысал.* 100 г асқабақ тұқымы қатты, үлкен, мускат жаңғағы, 1-мысалға ұқсас дайындалған, 200 г балқытылған какао майымен араласады. Алынған қоспаны қалыпқа құйып, мұздатқышқа 20-30 минутқа қояды.

*3-мысал*. Қауын тұқымдары тесік диаметрі 0,5 мм болатын електен өтетін бөлшектердің мөлшеріне дейін ұнтақталады. тұқым ұнтағы 1:1 немесе 1:2 сәйкесінше тұқым ұнтағы мен негізінің қатынасында қайнаған су ванна-сында балқытылған липофильді негізімен (Витепсол немесе какао майы) араластырылады.

Алынған суппозиторий массасын үнемі араластыра отырып, қайнаған су ваннасында 5,10,15,20 минут ұсталады. Суппозиторийлер қалыптарға құю арқылы алынады, қалыптар мұздатқышқа 20-30 минутқа қойылады. Созылмалы простатит кезінде асқабақ тұқымына негізделген суппозиторийлердің емдік белсенділігі тұқымның липофильді фракциясын құрайтын биологиялық белсенді заттардың әсерімен байланысты.

*Асқабақ тұқымына негізделген суппозиторийлердің негізгі сипаттамалары.*

Сипаттама: асқабақ тұқымына негізделген суппозиторийлер бірдей торпедо тәрізді, тегіс беткейге ие, жеткілікті қаттылыққа ие, сыртқы бетінде және дақтардың, жылтырдың және негіздің бөліктерінің кесіндісінде байқалмайды, суппозиторийлердің түсі жасыл-қоңыр.

Орташа массадан ауытқу 2,0-ден + 1,39% - ға дейін балқу температурасы 31,5- 34оС толық деформация уақыты: суппозиторийлерден су алу рН 14 мин. 6,73-6,75.Асқабақ тұқымына негізделген суппозиторийлерде тұқымның химиялық құрамын білдіретін заттар анықталды: токоферолдар, атап айтқанда α-токоферол және амин қышқылдары, атап айтқанда кукурбитин.

Ұсынылған әдіс, белгілі әдіспен салыстырғанда, дәрілік өсімдік шикізатына негізделген суппозиторийлерді алудың технологиялық кезеңдерін қысқартуға және жеңілдетуге, сондай-ақ осы дәрілік формаға биологиялық белсенді заттар кешені бар ұсақталған тұқымдарды енгізуге, олардың экстракция сатысында жоғалуын азайтуға және барлық биологиялық белсенді заттардың жойылуын арттыруға мүмкіндік береді.

*Өсімдік сығындылары негізінде суппозиторийлердің құрамын әзірлеу.*(ҚазҰМУ. С. Д. Асфендьярова; А. К. Бошкаева және т.б.)

Қабынуға қарсы әсері бар суппозиторий құру. Құрғақ сығындылар аморфты, сәл түйіршіктелген сұр-кілегей түсті ұнтақтар түрінде немесе дәріханалық түймедақ (*Matricária chamomílla*) гүлдерін, қалақай жапырақтарын (Urticadioica), пастушья сумкасының шөптерін (Capsélla búrsa-pastóris) және қызыл родиоланың тамырлары мен тамыр сабақтарынан (rhodiola quadrifida), мацерация әдісін пайдаланып, 70 % - сулы этил спиртін қолданып, белгілі бір иісі бар қоңыр-жасыл түсті сығынды алынды.

Бұл мақалада геморройға қолданылатын түймедақ, пастушья сумка, қалақай және қызыл родиоланың өсімдік сығындыларына негізделген дәрілік форманы-суппозиторийді алу сипатталған.

Компоненттерді араластыру арқылы өсімдік сығындылары негізінде суппозиторийлер алудың бірқатар технологиялық режимдері белгілі. Алайда, қолданылатын әдістің параметрлері белсенді ингредиенттің әр компонентінің қасиеттеріне байланысты. Мұндай композицияға негізделген суппозиторийді алу тәсілі:

0,5-1 мкм ұнтақ түріндегі құрғақ сығындыларды пайдаланады, олар бастапқыда теңіз шырғанақ майымен 1:1,5 пропорциясында, 36-38 OC температурасында, 10-15 минут ішінде араласады, содан кейін алынған қоспаны негізге 36-38 oC температурасында енгізеді, қарқынды түрде жүзеге асырады. 5 минут араластырыңыз, содан кейін дайын масса қалыптарға құйылады.

Суппозиторийдің ұсынылған құрамының айрықша белгісі-негіз ретінде гидрогенизацияланған май және какао майы, ал мақсатты қоспа ретінде облепиха майы компоненттердің келесі қатынасында, бір суппозиторийде болады г:

түймедақ сығындысы 0,050;

қалақай сығындысы 0,050;

пастушья сумка сығындысы 0,050;

қызыл родиола сығындысы 0,070;

облепиха майы 0,075;

гидрогенизацияланған май 0,12 және какао майы 1,34 масса алынған. Суппозиторийді дайындау үшін қолмен домалау әдісі таңдалған, ол келесі негізгі технологиялық операциялардан тұрады:

а) массаны дайындау; б) өзекті домалату және кесу; в) шамдарды немесе шарларды домалату.

Негіз бұрын ұсақталған. Мақсатты қоспа және суппозиторийдің құрамына кіретін негізгі заттар жоғарыда көрсетілген ережелерге сәйкес фарфор табақшасында араластырылады. Қоспа ерітіндінің қабырғаларынан оңай артта қалатын біртекті пластикалық масса алынғанша пестикпен мыжылады. Содан кейін қосымша заттар қосылады - май гидрленген және какао майы. Алынған масса пергамент қағазының көмегімен кесекке сығылып, ерітіндіден пластикалық табаққа ауыстырылады және пергамент қағазға оралған тар ағаш тақтайшаның көмегімен одан цилиндрлік өзек шығарылады. Содан кейін, таблетканы кескішпен штангаға оңай басып, суппозиторийдің дайындалған бірліктерінің санына сәйкес бөлімдер қолданылады, бұл жағдайда 10 жеке бөліктерге бөлінді.

Суппозиторий мен шарларды дайындаған кезде массаның әр бөлігі доп түрінде тақтайшамен домалатылады, содан кейін суппозиторийді дайындаған жағдайда доп көлбеу тақтайшаның көмегімен конустық пішінге келтіріледі.

*Суппозиторийлерді құю арқылы жасау.*

Технологияның теориялық негіздемесі Дәрілік түрі-тік ішек суппозиторийлері. Суппозиторийлердің құрамына күшті папаверин гидрохлориді кіреді, сондықтан дозаны тексеру қажет.

Папаверин гидрохлориді үшін МФ бойынша ең жоғары бір реттік доза 0,2 г, ең жоғары тәуліктік доза - 0,6 г.

Фармакопеяда көрсетілген дозаларды рецепт бойынша дозалармен салыстыра отырып, дозалар мөлшерінде ауытқу жоқ, сондықтан дәрілік форманы дайындауға болады деген қорытынды жасаймыз.

Бутирол рецепт бойынша негіз ретінде тағайындалды, сондықтан суппозиторийлерді құю әдісімен дайындаймыз. Папаверин гидрохлориді іс жүзінде майларда ерімейді және суда өте аз ериді, сондықтан біз папаверин гидрохлоридін суппозиторий массасына суспензия түрінде енгіземіз. Папаверин гидрохлориді- 0,15г. Ректалды суппозиторийді алу үшін бутиролдың қанша мөлшері қажет. Дозаларды 20 суппозиторийге есептеу керек.

*Пайдалану:* Түнде тік ішекке 1 суппозиторий.

Негіз мөлшерін есептеу кезінде дәрілік заттың алатын көлемін білу керек. Ол үшін 1/Еж алмастыру коэффициенті қолданылады, ол 1 г дәрілік заттың, көлем бойынша тығыздығы 0,95 болатын, май негізіне сәйкес келетінін көрсетеді. Іс жүзінде олар кері алмастыру коэффициентін қолданады, бұл тығыздығы 0,95 болатын май негізінің мөлшері 1 г дәрілік заттың көлеміне сәйкес келетінін білдіреді. Әр ұяның көлемі әртүрлі суппозиторийлер болады. Бұл жағдайда 1 суппозиторийдің массасы көрсетілмегендіктен, ұясы 3,0 г май негізін сақтайтын пішінді қолдану қажет.

Енді тиісті есептеулер жасайық :\* алмастыру коэффициентін қолдану: **Еж**

Папаверин гидрохлориді 0, 15 х 20 = 3,0 г.

Папаверин гидрохлориді пішін ұясында қанша көлем алатынын есептейміз: \* алмастыру коэффициентін қолдану: Папаверин гидрохлориді үшін **Еж** = 1,59;

Енді пропорцияны есептейік: 1,59 г папаверин гидрохлориді ұяда 1,0 г май негізімен бірдей көлемді алады, ал 3,0 г папаверин гидрохлориді – х.

1,59 г папаверин гидрохлориді - 1,0 г негіз

3,0 г папаверин гидрохлориді - **Х** г негіздері.

**X** = 1, 88 Г негіздері. Демек, осы рецепт бойынша суппозиторийлер жасау үшін қажет бутирол мөлшері: 3, 0 х 20 - 1,88 = **58,12 г.**

\* кері алмастыру коэффициентін қолдану- 1/Еж: папаверин гидрохлориді үшін = **0,63.**  Бұл дегеніміз, 1,0 г. папаверин гидрохлориді ұяшықта 0,63 г май негізімен бірдей көлемді алады. Біз пропорция жасаймыз:

1,0 г папаверин гидрохлориді - 0,63 г негіз

3,0 г папаверин гидрохлориді -**Х** г негіздері.

**X** = 1,89 г.

Демек, осы рецепт бойынша суппозиторийлер жасау үшін қажет бутирол мөлшері: (3, 0х20) - 1,89 = **58,11 г**.

*Дәрілік нысанды дайындау.* Бутиролдың есептелген мөлшері фарфор шыныаяқта ериді.

Папаверин гидрохлориді негізге ең кішкентай ұнтақ түрінде енгізіледі, бұрын балқытылған негіздің бірнеше тамшысымен сүргіленеді.

Масса ұнтақ бөлшектерінің шөгуіне жол бермей, үнемі араластырылады және құйылатын суппозиторий пішінінің ұяларына алдын-ала майланған сабын спиртіне (массаның қалыптың қабырғаларына жабысып қалуын болдырмау үшін) тез құйылады.

Суппозиторийлерді қатайту үшін пішінді тоңазытқышқа салыңыз. Орнатылғаннан кейін суппозиторийлер алынып тасталады және әрқайсысы балауызбен қапталған "орамалға" оралады.

Әрі қарай, суппозиторийлер қағаз пакетке немесе картон қорапқа салынып, "Сыртқы", қосымша – "салқын жерде сақтаңыз"деген негізгі затбелгімен рәсімделеді. Суппозиторийлер үшін орташа массадан рұқсат етілген ауытқулар ±5% – дан аспауы керек, бұл жағдайда [2,85-3,15 г].

**8-тарау. ВАЛИДАЦИЯ ЖАЙЛЫ НЕГІЗГІ ТҮСІНІКТЕМЕ ЖӘНЕ МАТЕРИАЛДЫҚ БАЛАНС.**

Валидация - действия, которые согласно принципам GMP доказывают, что методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно обеспечивают получение ожидаемых результатов и является неотъемлемой частью выполнения требований GMP. Валидация - неотъемлемая часть обеспечения качества и включает систематическое изучение систем, оборудования и процессов.

Цель валидации - установить, выполняются ли адекватно и постоянно те функции, которые были определены сознательно. Операция, которая прошла валидацию, демонстрирует высокую гарантию того, что серии одной и той же продукции будут соответствовать необходимым требованиям.

Валидация процесса - документированное подтверждение того, что технологический процесс, который происходит в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно, с воспроизведенными результатами и приводит к получению препарата, который соответствует установленным требованиям и характеристикам качества. Существует три подхода к валидации. В зависимости от того, когда проводится валидация производственной стадии, она может быть перспективной, сопутствующей, ретроспективной или повторной.

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*