


ДӘРІС КЕШЕНІ


Пәннің атауы:	Дәрілердің өндірістік технологиясы
Пәннің коды:	DOT 3301
ББ атауы:	6B07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»
Оқу сағаттары / кредиттерінің көлемі:	180 сағат / 6 кредит
Курс және семестрлік оқу:	3 курс, 6 семестр
Дәріс көлемі:	15


Шымкент, 2024 ж.

<p>ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>	 <p>SKMA -1979-</p>	<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»</p>
<p>«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы</p>		<p>04-48/11 2024-2025 60 беттің 2беті</p>

Дәріс кешені «Дәрілердің өндірістік технологиясы» пәнінің жұмыс оқу бағдарламасына сәйкес әзірленген және кафедра мәжілісінде талқыланды.

Хаттама № 19 «06» 05 2024 ж.

Кафедра меңгерушісі  Арыстанбаев К.Е.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 3беті	

№1 дәріс

I. Тақырыбы: Қатты дәрілік түрлер: ұнтақтар, таблеткалар, түйіршіктер, ұнтақтардың физика-химиялық және технологиялық қасиеттері. Таблетканың құрамындағы көмекші заттар.

II. Мақсаты: Студенттерді таблеткалардың теориялық негіздері мен жалпы сипаттамасымен, олардың жіктелуімен таныстыру. Сонымен қатар, ұнтақ тәріздес заттардың физико-химиялық қасиеттері; ұнтақ тәріздес заттардың технологиялық қасиеттері; таблеткаларға қойылатын талаптар және оларды орындау жағдайлары; таблеттеу механизмінің теорияларын ашу.

III. Дәріс тезистері:

Ұнтақтарды немесе препараттар мен көмекші заттардың қоспаларын пресстеу немесе технологиялық өңдеу жолымен дайындалатын қатты дозаланған дәрілік түрді **таблетка** деп атайды.

Пресстелген препараттар (ұнтақтар) туралы бірінші мәліметтер 1844 ж. шыққан – Thomas Brockenden деген англичанин KHCO_3 -тың таблеткаларына патент жасаған. Екі жылдан кейін таблеткалар АҚШ, Швейцария, Германия және т.б. елдерде шығарылатын болған.

Ресейде ең бірінші таблеткалық өндіріс Петербург әскери-дәрігерлік дайындамалар кәсіпорнында (қазіргі кезде ЛПО «Октябрь») 1895 ж. ашылған. Таблеткалық өндірістің дамуына ғылыми Л.Ф.Ильин үлкен қызмет жасады. Едәуір бағалылары Н.А.Фигуровский және А.И.Курицкая деген ғалымдардың жұмыстары (1950 ж.) болды. Олар ВНШОФ-те таблеттеудің теориялық негіздерін зерттеудің ғылыми бағытын ашқан. Таблеттеудің физико-химиялық механиканы зерттеу саласында үлкен ғылыми қызметті Борзунов Е.В. жасаған.

Таблеткалар – екі беті жалпақ немесе дөңес, дөңгелек, овалды, төрт бұрышты немесе басқа формадағы (жемістер, жануарлар және т.б.) дискілер, олардың диаметрі 3 мм-ден 25 мм-ге дейін болады. Егер олардың диаметрі 25 мм-ден жоғары болса, олар брикеттер деп аталады. Олардың диаметрі 9 мм және одан да жоғары болса, таблеткалардың бір бетіне бір - немесе екі перпендикулярлы + сызық түсіреді, сонда оны 2 (немесе 4) бөлікке жеткілікті дәлдігімен бөлуге мүмкіндік береді.

Таблеткалардың жеткілікті беріктігі мен сынғыштығын (2 немесе 4 бөлікке бөлу үшін) қамтамасыз ету үшін олардың биіктігі диаметрден 30-40% құрау қажет. Сыртқы беті тегіс, жылтыр, кедір-бұдырсыз, шеттері бүтін болу қажет.

Егер таблеткалардың құрамында күшті әсер ететін заттар болса, олардың бетіне пресстеу кезінде жазу (дәрінің атауын) түсіреді. Егер таблеткалардың құрамында улы заттар болса, таблеткаларды эозинмен бояйды.

ДДҚ жалпы көлемінде таблеткалардың номенклатурасы 45%-тен (Венгрия, Чехия) 60%-ке дейін (АҚШ, Жапония, Германия) және 70%-ке дейін (Ресей және ТМД елдері) ССРО МФ X және XI басылымдар таблеткаларға арналған 163 жеке мақалалар кірген. Өнеркәсіпте шығарылатын таблеткалардың номенклатурасы жылдан-жылға өседі, себебі олардың дәрілік түр ретінде бірқатар **артықшылықтары** бар, соның ішінде:

- дәрілік заттың дәл дозалануы, сонымен бірге дозаларды өзгерту мүмкіндігінің болуы;
- портативтілігі және компакттілігі;
- тасымалдау және сақтаудың қолайлылығы;

- оларды жасау технологиялық процессті толық механикаландыру мен автоматтандыру мүмкіндігі, сонда өндірістің жоғары өнімділігін, ал таблеткалардың тазалығын және гигиеналығын қамтамасыз етуге болады;

- дәрілік заттардың жағымсыз дәмін, иісін және түсін жасыру мүмкіндігі бар (мысалы таблеткаларды қабықшалармен қаптау жолымен);

- пресстелген түрде ұнтақ тәріздес препараттардың сақтау мерзімі салыстырмалы ұзақ болады;

- басқа дәрілік түрлерде дәрілік заттардың физико-химиялық қасиеттеріне байланысты сиыспайтын препараттарды таблеткаларда біріктіру мүмкіндігі;

- дәрінің әсерін бір жерге жинақтау мүмкіндігі (мысалы, ішекте еритін, асқазанда еритін таблеткалар және т.б.);

- дәрінің әсерін ұзарту мүмкіндігі;

- көп қабатты таблеткаларды жасау арқылы дәрілердің ағзаға сіңірілу кезегін реттеу мүмкіндігі;

- қабылдау ыңғайлығы (әсіресе амбулаторлы);

- таблеткалардың бетінде жазулар болуы қабылдау кезінде қателістерді болдырмайды;

- дәрілік заттарды жағымсыз сыртқы факторлар әсерінен (жарық, ылғалдылық, ауадағы бос O_2 және т.б.) қабықшамен қаптау жолымен қорғау мүмкіндігі және т.б. артықшылықтары.

Бірақ сонымен бірге таблеткалардың бірнеше кемшіліктері бар:

- сақтау кезінде олар цементтеліп қалуы немесе үгітіліп кетуі мүмкін;

- таблеткалар құрамы бойынша ағзаға көмекші заттар енеді, олардың кейбірі жанама әсер көрсетуі мүмкін;

- кейбір науқастар, әсіресе балалар (1 жасқа дейін және одан үлкен) таблеткаларды жұта алмайды.

Осы кемшіліктерді толық жоюға болады.

Таблеткалардың жіктелуі

Қолдануына байланысты олар төмендегідей болып бөлінеді:

- **Oribletal** - бұл негізгі тобы, олар per os қолданылады. Дәрілік заттар АІТ-сының кілегей қабаты арқылы ағзаға сіңеді;

- **Resoribletal** – сублингвальді, яғни тіл асты арқылы ағзаға сіңіріледі;

- **Implantablettal** – имплантация үшін;

- **Solublettal** – яғни таблетка - өлшем, олар ерітінділерді дайындау үшін қолданылады (шаймалар, клизмалар және т.б.)

- **Injectablettal** – инъекциялық ерітінділерді және көз тамшыларын дайындау үшін;

- **Dulciblettal** - балалар медициналық іс-тәжірибесінде қолданылатын дәмі тәтті таблеткалар;

- **Vacilli, boli, vagitoria, uretoria** – вагинальді, уретральді және ректальді қолданылатын пресстелген таблеткалар мен таяқшалар.

Имплантациялық және инъекциялық таблеткаларды асептикалық жағдайда дайындайды.

Таблеткалар жасау тәсіліне байланысты келесіге бөлінеді:

- пресстелген таблеткалар;

- массаларды қалыптау арқылы дайындалатын таблеткалар (тритурациялық).

Таблеткалар – МФ ССРО XI басылымы, 2-ші том (154 бет) бойынша жалпы мақаламен «Таблетки» регламенттелетін ресми официналды дәрілік түрлерге жатады.

Таблеткаларға келесі талаптар қойылады:

1. Сыртқы түрі: таблетканың беті жылтыр, тегіс, дақсыз, жырықтарсыз болу керек, оның биіктігі диаметрден 30-40% құру қажет.
2. Дәл дозалануы, оның екі аспектісі бар:
 - а) таблетканың өзінің салмағы. Ол үшін 20 таблетканың орташа салмағын анықтайды, әрқайсысын бөлек өлшеп. МФ XI бойынша келесі ауытқулар жіберіледі:
 - егер 1 таблетканың салмағы 0,1 г-ға дейін болса+- 10%
 - егер 1 таблетканың салмағы 0,1 г-нан 0,3 г-ға дейін болса+- 7,5%
 - егер 1 таблетканың салмағы 0,3 г-нан жоғары болса +- 5%
 - б) жеке мақалалардың талаптарына сай 1 таблетканың құрамындағы дәрілік заттың мөлшері.
3. Механикалық беріктігі. Таблеткалар бөлшектеу, орамдау, безендіру, тасымалдау, сақтау, босату және қолдану кезінде олар сынбау және үгітілмеу керек.
4. Ыдырағыштық, яғни таблеткалар суда немесе биологиялық сұйықтықтарда белгілі мерзімдерде ыдырау немесе еру керек:
 - кәдімгі қарапайым таблеткалар 10-15 мин.
 - асқазанда еритін қабықшамен қапталған таблеткалар асқазанда 30 минуттың арасында ыдырау қажет;
 - ішекте еритін қабықшамен қапталған таблеткалар қышқыл ортада 2 сағат бойы ерімей сілтілі ортада 1 сағаттың арасында ыдырау қажет;
 - сублингвальді – олар 5 минуттың арасында толық еру керек;
 - инъекциялық таблеткалар – 1-3 минуттың арасында толық еру керек;
 - ерітінділерді дайындауға арналған таблеткалар 3-5 мин. арасында толық еру керек;
 - имплантациялық таблеткалар – белгілі берілген уақытта баяу еру керек (бірнеше апта, немесе бірнеше ай бойы).

Осы талаптарды қамтамасыз ету үшін таблеттелінетін масса технологиялық қасиеттердің толық комплексіне ие болу керек. Ол үшін ұнтақ тәріздес компоненттердің физико-химиялық және технологиялық қасиеттерін білу қажет.

Ұнтақ тәріздес заттардың физико-химиялық қасиеттері.

Оларға әр жеке затта сай келетін және өте ерекшеленген қасиеттер жатады. Оларды технологиялық операциялар мен жолдар арқылы өзгертуге болмайды, себебі олар тек физико-химиялық немесе химиялық әсерінен өзгереді. Олардың ішінде:

1. Бөлшектердің формасы және өлшемдері (өлшемдердің қатынастары). Ұнтақ тәріздес заттар, әдетте, долбарлы дисперсті болады, олар әр түрлі форма мен өлшемдердегі бөлшектерден тұрады. Негізінде, бұл әр түрлі формадағы кристаллдар. Заттардың аморфты күйі (мысалы, өрмекшінің торы жіп немесе үлпек (хлопья) түрде) сирек кездеседі. Бірақ ескерту керек, әр жеке заттың кристаллдың тек қана жеке формасы (куб, инелер, пластинкалар, көп қырлы кристалл және т.б.) болу мүмкін. Олардың формасы дұрыс, яғни 1-2-3 осьтер бойынша симметриялық болған кристаллдар сирек кездеседі.

Олардың өлшемдері туралы айтқанда, біз бөлшектердің габаритті өлшемдердің қатынасын түсінеміз (ұзындық: ені: биіктік), себебі осы қатынас дисперстік дәрежеге тәуелсіз болады.

Ұнтақ тәріздес препараттар бөлшектердің формасы мен өлшемдеріне басқа физико-химиялық қасиеттер байланысты болады: бөлшектердің меншікті беттік ауданы, ішкі

үйкелісі. Бөлшектердің формасы мен өлшемдері едәуір келесі технологиялық қасиеттерге әсер етеді: сусымалдылығы, араласу біркелкілігі, дәл дозалануы, престелушілігі, тығыздау коэффициенті және т.б.

Бөлшектердің формасы мен өлшемдері сонымен бірге ағзаға тамырлар арқылы енгізу тәсілінен басқа әр түрлі жолмен енгізілетін препараттардың еру жылдамдығына, соған сәйкес ағзаға сіңірілу толықтығына әсер етеді, себебі бірдей химиялық формуламен жазылатын органикалық заттардың көбісінің кристаллдық формасы әр түрлі болуы мүмкін, яғни бір заттың әр түрлі полиморфты модификациялар болуы мүмкін. Осы құбылыс полиморфизм деп аталады. Мысалы, көміртектің келесі полиморфты модификациялар болады: алмаз, көмір, графит. Осы кезде бір заттың полиморфты модификациялардың физико-химиялық қасиеттерімен қатар терапевтикалық активтілігі едәуір өзгереді. Мысалы, ацетилсалицил қышқылдың 6 модификациялардың арасында тек қана біреу терапевтикалық активтілікке ие.

Бөлшектердің өлшемдері, яғни дисперстік дәрежесі препараттың еру және сіңірілу жылдамдығына, сонымен бірге терапевтикалық эффективтілігіне әсер етеді. Кәдімгі (әдеттегідей) ұнтақталған ацетилсалицил қышқылмен оның микронизацияланған (30 есе ұсақ ұнтақталған) түрін салыстырғанда олардың терапевтік эффектісі бірдей болады, егер микронизацияланған препараттың дозасы 40%-ке төмен болса. Сонда осы препаратты микронизациялау дәрілік заттың шығысын төмендетуге және өндірістің рентабельдігін жоғарылатуға мүмкіндік береді. Бірақ кейбір жағдайда ұнтақтау дәрежесінің жоғарылауы препараттың сіңірілуін баяулатады немесе оның жанама жағымсыз әсерін күшейтеді (мысалы, нитрофурандардың туындылары, фурадонин және т.б.).

2. Ұнтақтың тығыздығы, яғни массаның көлемге қатынасы ($\text{кг}/\text{м}^3$; $\text{г}/\text{см}^3$). Заттың салыстырмалы тығыздығын анықтау үшін оның нағыз (шын) тығыздығын білу керек. Нағыз тығыздық араластыру біркелкілігіне, дәл дозалануына әсер етеді. Ол көмекші заттарды олардың нағыз тығыздығын есепке алмай таңдағанда таблеттелінетін массаның қатпарлану себебі ретінде болуы мүмкін.

3. Бөлшектердің меншікті беттік ауданы – бұл барлық бөлшектердің жалпы (суммалық) беттік ауданының масса бірлігіне қатынасы ($\text{м}^2/\text{кг}$). Осы көрсеткіш бөлшектердің форма мен өлшемдеріне өте тәуелді, яғни бөлшектердің формасы неғұрлым күрделі және олардың өлшемдері неғұрлым ұсақ болса, соғұрлым меншікті беттік ауданы жоғары болады. Осы көрсеткішті білу ылғалдағыш немесе байланыстырғыш заттың мөлшерін есептеуге мүмкіндік береді.

4. Ішкі үйкеліс – ол да ұнтақтардың маңызды қасиеті болып саналады. Ол бөлшектердің форма мен өлшемдеріне және меншікті беттік ауданға тәуелді. Неғұрлым заттың меншікті беттік ауданы жоғары болса, соғұрлым ішкі үйкеліс жоғары болады, сол себептен таблеттейтін машиналардың пресс-инструменті тозуға едәуір төзімді болуы керек. Едәуір жоғары ішкі үйкеліс ірі-кристаллды органикалық заттарда, бейорганикалық тұздарда, өсімдік ұнтақтарында болады, ал үйкелістің төмен коэффициенті балку температурасы төмен болған заттарда болады.

5. Дымқылдағыштық – бұл ұнтақтардың сұйықтықтармен, біріншіде сумен, әрекеттесу қабілеті. Ұнтақтар толық дымқылданатын, жартылай дымқылданатын, толық дымқылданбайтын болады.

Заттың дымқылдағыштығын білу ылғалдағыш немесе байланыстырғыш заттың табиғаты мен мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді. Құрамына сумен жақсы дымқылданатын заттар кіретін таблеткалар оңай (жеңіл) ыдырайды, себебі олардың ішіне су жеңіл енеді.

6. Гигроскопиялық. Осы көрсеткішті білгенде таблеткалар дайындау (жасау) және оларды сақтау жағдайларын анықтауға, сонымен бірге кейбір жағдайда таблеткаларды қабықшамен қаптау қажеттігін анықтауға мүмкіндік береді.

7. Кристаллдық су. Кристаллды судың молекулары және олардың мөлшері заттың механикалық және термиялық қасиеттерімен байланысты болады, олар кристаллдардың формасына әсер етеді және пресстеу кезінде өте маңызды болады, себебі таблеткалардың «цементациясын» туғызу мүмкін. Кристаллды су сақтаған кезде буланып жоғалғанда – препараттың дозалану дәлдігі бұзылады, мысалы, көмекші заттардың кристаллды суы жоғалғанда (глюкоза) препараттың дозасы жоғарылайды немесе препараттың өзінің кристаллды суы жоғалғанда – оның дозасы төмендейді. Кристаллды су заттың еру жылдамдығына және оның дымқылдағыштығына әсер етеді.

8. Электростатикалық қасиеттері – яғни электризация құбылысы көп заттарда болады, бұл ұнтақтау, елеу, араластыру және т.б. операцияларды жүргізген кезде бөлшектердің бетінде зарядтар пайда болу заттың қабілеті. Ол пресстеу кезінде таблеткалардың «цементациясын» туғызу, таблеткаларды пленкалық қабықшамен қаптау кезінде органикалық еріткіштер буларының жануын тудыруы мүмкін. Сол себептен осы қасиеттерді де таблеттеу процесінде есепке алу қажет.

Ұнтақтардың технологиялық қасиеттері.

Оларға технологиялық операциялар көмегімен өзгертілетін ұнтақтардың қасиеттері жатады. Бірақ олар ұнтақ тәріздес заттардың физико-химиялық қасиеттеріне тәуелді.

1) Фракциялық құрамы – бұл маңызды қасиеттердің біреуі. Ол ұнтақ бөлшектерінің ірілігі бойынша жіктелуін көрсетеді және ұнтақтың сусымалдылығына, пресстелушілігіне, көлемдік тығыздығына, демек, таблеткалардың сапасына (дозалану дәлдігіне, механикалық беріктігіне, препараттың таблеткадан босап шығу жылдамдығына) әсер етеді, себебі бөлшектердің өлшемдері мен сусымалдылығына матрица ұяшығының көлемдік толтыруының дәлдігі және таблеткалар салмағының тұрақтылығы тәуелді болады.

Ұнтақтардың фракциялық құрамы келесі тәсілдермен анықталады: торлар арқылы елеу, микроскопиялық; седиментациялық - өлшемдік; пневматикалық. Ең қарапайым тәсіл – 5 минут бойы виброқондырғыда (вибрациялық елеуіште) елеуіш торлардың жинағы көмегімен жүрізеді. Әдетте ұнтақтың құрамында 2-3 фракция (сирек 4) болады. Таблеттелінетін массаның фракциялық құрамының біркелкілігін қамтамасыз ету үшін қоспаны түйіршіктейді.

2. Аңыздылық. Бос (еркін) салынған ұнтақта бөлшектер бір-бірімен тек бөлек учаскілермен қатысады, сондықтан бөлшектердің арасындағы қуыстар жалпы көлемнен 50-80% құрады. Ұнтақтың аңыздылығы неғұрлым жоғары болса, соғұрлым оның көлемі жоғары болады. Таблеттелінетін массаның аңыздылығын білу матрица ұяшығының көлемін және оны толтыру уақытын алдын-ала анықтауға мүмкіндік береді.

3. Көлемдік масса (салыстырмалы тығыздық) – бұл көлемнің бірлігіндегі бос (еркін) салынған ұнтақтың массасы ($\text{кг}/\text{м}^3$). Ол бөлшектердің формасы мен өлшемдеріне, нағыз тығыздыққа, аңыздылыққа, фракциялық құрамына, ылғалдылыққа тәуелді. Көлемдік массаны (немесе көлемдік тығыздықты) білу өте маңызды болады, себебі пресстеу кезінде таблеттелінетін массаны дозалау көлем бойынша жүреді, сонда таблеткалардың дозалану дәлдігіне екі аспектіде де әсер етеді.

4. Ылғалдылық. Ұнтақтың ылғалдылығы оптимальды болу керек. Ол заттың гигроскопиялығына, дымқылдығыштығына тәуелді және оның көлемдік тығыздығына, сусымалдығына, пресстелушілігіне және дозалау дәлдігіне әсер етеді.

5. Ұнтақтың сусымалдылығы – бұл ұнтақтың бос ағу нәтижесінде матрица ұяшығын біркелкі толтыруының негізгі жағдайы. Әр түрлі заттардың сусымалдылығы әр түрлі болады. Ол ұнтақтың физико-химиялық (бөлшектердің формасы мен өлшемдері, нағыз тығыздығы, меншікті беттік ауданы, ішкі үйкеліс, электростатистикалық қасиеттері және т.б.) және технологиялық (фракциялық құрамы, салыстырмалы тығыздығы, ылғалдылығы және т.б.) тәуелді. Тек кейбір заттар жақсы сусымалдылыққа ие (егер олардың бөлшектерінің формасы сфера, яғни шар, немесе дән тәріздес болса). Ұнтақтардың сусымалдылығын жақсарту үшін оларды түйіршіктейді, сонымен бірге ұнтақтарға және түйіршіктерге антифрикциялық (тайғанак) көмекші заттарды қосады.

6. Тығыздану немесе қысылу коэффициенті. Көлемдік тығыздық (салыстырмалы тығыздық) аңыздылық – бұл ұнтақтардың қысылу (тығыздану қабілетін көрсететін технологиялық қасиеттер, яғни аңыздылық неғұрлым жоғары болса, соғұрлым қысқан кезде поралардағы ауаның серпінділігі жоғары. Қысу тығыздану коэффициентімен көрсетіледі, яғни бұл матрицаға салынған ұнтақ биіктігінің таблетканың биіктігіне қатынасы: $K_{ст} = H_{пор}/h_{табл.}$ Неғұрлым K_t жоғары болса, соғұрлым престоу ұзақ өтеді, сонда таблетканы матрица каналынан (ұяшықтан) итеріп шығару үшін берілетін күш жоғары болу керек.

7. Пресстелушілігі – бұл сырттан берілетін қысым арқылы берік структурасы болған жүйелерді түзу ұнтақ бөлшектердің қабілеті. Қысымнан босатылған таблеткалардың беріктігі осы қасиетке тәуелді. Сонымен бірге ол бөлшектердің форма мен өлшемдеріне, меншікті беттік ауданға, ішкі үйкеліске, электростатистикалық қасиеттерге және ұнтақтың ылғалдылығы мен фракциялық құрамына тәуелді. Пресстелушілік пресстелу коэффициенті арқылы көрсетіледі: $K_p = P/h$ (г/см), яғни бұл таблетканың масса мен биіктігінің қатынасы. K_p матрицаның диаметрін анықтауға және престоу үшін қысым күшін есептеуге мүмкіндік береді.

Бірақ, неғұрлым пресстелушілігі жоғары болса, соғұрлым машиналардың пресс-инструментінің тозуы жоғары болады.

8. Таблеткаларды матрицалардан шығару күші. Пресстелген таблетканы матрицадан итеріп шығару үшін таблетка бетінің және пресс-инструмент бетінің арасындағы жабысуын жоюға белгілі күш беру керек. Сол күш таблетканы итеріп шығару кезіндегі таблетканың матрицада жоғары қарай жылжу кезінде үйкелісті жоюға таратылады. Итеру күші ішкі үйкеліске өте тәуелді болады, оны төмендету үшін таблеттелінетін массаға есептелген мөлшерде антифрикционды (майлағыш) заттарды қосады.

Таблеткалардың қойылатын талаптарға сай болу жағдайлары

а) Дозалану дәлдігі. Таблеттелінетін массаның дозалануы көлемдік тәсілмен орындалады. Бұл күрделі процесс болады. Дозалау дәлдігі бірқатар жағдайға тәуелді, соның ішінде:

- біртекті (бірдей жылдамдықпен) және тоқтаусыз таблеттелінетін массаның матрица ағып түсу;
- матрица ұяшығының көлемінің тұрақтылығы, яғни төменгі пуансонның дәл және қатаң түрде бір деңгейде орналасуы;
- тиеуші воронканың формасы (қисаю бұрышы);
- массаның технологиялық қасиеттері: сусымалдылық, фракциялық құрамы, ылғалдылық, біркелкілік);
- антифрикциондық (тайғанак) заттарды қосу;
- воронканың ішінде араластырғыштарды қондыру нәтижесінде, сонымен бірге таблеттелінетін массаның алдын-ала түйіршіктеу арқылы сілкіу

- кезінде таблеттелінетін массаның қатпарлануын болдырмау;
- бөлшектердің формасы. Оны түйіршіктеу арқылы бірдей дерлік жасауға болады.

б) Механикалық беріктігі. Ол таблеттелінетін заттардың немесе түйіршіктердің физико-химиялық және технологиялық қасиеттеріне, сонымен бірге пресстеу қысымға тәуелді. Механикалық беріктікке келесі жағдайлар әсер етеді:

- жеке заттардың пресстелу дәрежесі;
- пресстеу қысымы әр жеке жағдайда экспериментальді жолымен анықталу қажет;
- таблеткалардың пуансондарға жабысуын немесе үгітілуін болдырмау үшін таблеттелінетін массаның ылғалдылығы оптимальді болу керек.
- байланыстырғыш заттардың табиғаты мен мөлшері;
- майлағыш (антифрикциялық) заттардың табиғаты мен мөлшері.

в) Таблеткалардың ыдырағыштығы келесі факторларға тәуелді:

- байланыстырғыш заттардың мөлшері;
- ыдыратқыш заттардың мөлшері мен табиғаты;
- пресстеу қысымы;
- масса компоненттерінің физико-химиялық қасиеттері (дымқылдағыштық, гигроскопиялық, кристаллды су, электростатикалық қасиеттері және т.б.)

Дегенмен, МФ талаптарына сай болатын таблеткаларды жасау үшін келесі жағдайлар қажет:

- таблеттелінетін массаның құрамында олардың табиғаты есепке алынған көмекші заттардың оптимальді мөлшері болу керек;
- масса біртекті сусымалдылыққа ие болу керек, қажет болса бірдей дерлік өлшемдегі сфера тәріздес дәндерді алу үшін қоспаны түйіршіктейді;
- пресстеу қысымы оптимальді болу керек.

Таблеттеу механизмі туралы теориялар

Пресстеу (таблеттеу) күрделі процесс болып саналады. Оның теориялық негіздері әлі жеткілікті зерттелмеген және көп ғылымдардың зерттеу объектісі ретінде болуда.

Қазіргі кезде таблеттеудің механизмін қандай да болса түсіндіретін келесі теориялары бар:

Механикалық теория. Осы теория бойынша пресстеуді бөлшектердің бір-бірімен механикалық бірігу нәтижесінде берік жүйелер түзетін процесс деп түсінуге болады. Қысым сырттан бергенде бөлшектер бір-біріне қарай тайғанап, тығыз әрекеттеседі, сол кезде бір бөлшектің шығыңқылары басқа бөлшектердің шұңқырларына кіреді. Сонда бөлшектердің сыртқы беті неғұрлым кедір-бұдыр болса, соғұрлым жүйенің беріктігі жоғары болады, яғни бөлшектердің физико-химиялық қасиеттері әсер етеді: бөлшектердің формасы мен өлшемдері, ішкі үйкеліс, меншікті беттік ауданы және т.б. Бірақ, бөлшектердің бір-бірімен бірігуі универсальді емес.

Капиллярлы-коллоидты теориясы. Таблеттелінетін массада суға толған (қалдық ылғалдылық) поралар мен капиллярлары бар белгілі массаны пресстегенде поралар мен капиллярлар деформацияға ұшырап қысылады, олардың ішіндегі су сыртқа шығып бөлшектердің бетінде жұқа пленка түрде жайылады. Соның нәтижесінде бөлшектер бір-біріне қарай оңай жылжып тығыз әрекеттеседі. Осы кезде олардың арасында бөлшектердің бірігуін жақсартатын молекула аралық (яғни Вандер-Ваальс атындағы) күштер дамиды.

Электростатистикалық теория. Осы теория бойынша берік жүйе пайда болуын, бөлшектердің бір-бірімен бірігуін олардың жылжу және үйкелісу кезіндегі сыртқы бетінде түзілетін электростатикалық заттар айырмашылығы арқылы түсінуге болады, яғни әрекеттесу шегінде потенциалдар айырмашылығы түзіледі. Борзунов Е.В. бойынша кейбір таблеткаларда беттік зарядтың мәні 20 ватт-қа дейін жету мүмкін.

Бірақ таблеттеу процессін, негізінде, осы теориялардың жинағы көз-қарасынан түсіну қажет.

Көмекші заттар.

Өнеркәсіпте шығарылатын таблеткалардың барлығы дерлік КЗ-ды қосу арқылы дайындалады, тек препараттардың үлкен емес тобы КЗ-тарсыз дайындалады, мысалы, глюкозаның таблеткалары және т.б.

КЗ-ды қосу жалпы (негізгі) мақсаты:

- жеңіл дозаланатын және пресстелінетін масса түзу, яғни таблеттелінетін массаға керекті технологиялық қасиеттерді беру;

- таблетка құрамынан дәрілік заттардың (ДЗ) керекті жылдамдықпен бөлініп шығуын және таблеткаларды бөлшектеу, орамдау, тасымалдау, сақтау кезінде белгілі механикалық беріктігін қамтамасыз ету, яғни МФ және т.б. НТҚ бойынша қойылатын талаптарға таблеткалар сапасының сай болуын қамтамасыз етуі.

Таблеткалардың құрамына енгізілетін КЗ-дың негізгі нормалары ССРО МФ Х бас.. жалпы мақалада №654 «Таблетки» берілген.

КЗ-дың жалпы мөлшері ДЗ-дың массасымен салыстырғанда 20%-тен аспау керек. Толтырғыштар ерекше қосылады, яғни олардың мөлшері нормаланбайды. Нормаға жіберілетін ауытқулар жеке мақалаларда беріледі.

Кейбір көмекші заттардың мөлшері қатаң түрде регламенттелінеді (жоғарғы шегі көрсетіледі). Мысалы, стеарин қышқылының, кальций және магний стеараттың, твин-80-нің мөлшері 1%-тен, тальк-тің мөлшері 3%-тен, аэросилдің мөлшері 10%-тен таблетка салмағымен салыстырғанда аспау керек.

Қазіргі уақытта көмекші заттардың жалпы номенклатурасына 200-ге дейін атаулар кіреді; таблеткалар өндірісінде 150-ге дейін заттардың атаулары қолданады, бірақ олардың тек 70 атауы Мемлекеттік реестрге енгізілген.

Фармацевттік өнеркәсіпке (ТМД елдерде) арналған көмекші заттар арнайы шығарылмайды. Негізінде, азық-түлік, химиялық, тау-кен рудалық және т.б. өнеркәсіптерде қолданылатын көмекші заттар (КЗ) пайдаланылады, сол себептен олар санитарлы-гигиеналық нормалар бойынша қойылатын талаптарға сай болмауы мүмкін. Бәлкім, осыған байланысты ССРО МФ XI бас-ның 2-ші томына таблеткалар өндірісіне арналған КЗ-дың тек 23 атауы енгізілген.

1978 жылда Минмедпром СССР шешімі бойынша ВНИИ ХТЛС-та КЗ-ды зерттеу және шығарумен айналысатын арнайы бөлім ұйымдастырылған.

Таблеткалар өндірісінде пайдаланылатын КЗ-дың барлығын оларды қолдану бойынша **шартты түрде** келесі топтарға бөлуге болады:

- I. Толықтырғыштар (сұйылтқыштар);
- II. Көмекші заттардың өздері;
- III. Бояғыштар;
- IV. Дәрінің әсерін ұзартатын заттар;
- V. Антиоксиданттар.

I. Құрамына ДЗ-тар (улы, күшті әсер ететін, витаминдер және т.б.) өте төмен дозада (0,01-ден 0,001-граммға дейін) кіретін болса, таблеткаларға белгілі масса беру үшін қолданылатын заттарды толықтырғыштар (сұйылтқыштар) деп атайды. Толықтырғыштар ретінде сахароза, глюкоза, лактоза (сүт қанты), NaCl, глицин, кальций гидрофосфаты, магний негізгі карбонаты және т.б. заттар қолданылады. Сусымалдылығы мен пресстелушілігі жақсы болған толықтырғыштарды қолданған кезде таблеткаларды тікелей пресстеу арқылы алуға мүмкін болады.

Бірақ ескерту керек, осы толықтырғыштар инертті (яғни толық индифферентті) емес. Олар айтарлықтай дәрежеде ДЗ-дың таблеткадан босап шығу жылдамдығына, ағзаға сіңірілу жылдамдық пен толықтығына, сонымен бірге ДТ-гі (таблеткадағы) тұрақтылығына әсер етеді. Сондықтан әр жеке жағдайда олардың таңдау тәжірибелік нәтижелерге негізделіп, ғылыми дәйектелу керек.

Мысалы, соңғы кезде антиструмин, аэрон, димедрол, кодеин фосфат, папаверин гидрохлорид, папазол, эфедрина гидрохлорид және т.б. таблеткалар технологиясында толықтырғыш ретінде $CaCO_3$ қолдану туралы ғылыми әдебиетте мәліметтер шыққан. Қанттың орнына $CaCO_3$ пайдалануға байланысты алдын-ала жүргізілген есептер ас қанттың бірнеше мың тонна үнемін көрсетті. Бірақ, кейбір жағдайда $CaCO_3$ ДЗ-тармен химиялық әрекеттесуге ұшырауы мүмкін. Мысалы, димедрол, эфедрин гидрохлориді, папаверин гидрохлориді және т.б. ДЗ-тар сулы ортада $CaCO_3$ -мен әрекеттесіп, негізге айналады. Бірақ содан соң осы негіздер асқазан сөлінің қышқылымен әрекеттесіп қайта бастапқы тұзға айналады.

II. Көмекші заттардың өздері таблеттелінетін массаға керекті технологиялық қасиеттерді беру және МФ-ның және т.б. НТҚ талаптарына сай таблеткалар сапасын қамтамасыз ету үшін қолданылады. Оларды шартты түрде келесі топтарға бөлуге болады:

- а) Байланыстырғыш заттар;
- б) Ыдыратқыш заттар;
- в) Антифрикциялық заттар;
- г) Бояғыш заттар;
- д) Дәрінің әсерін ұзартатын заттар, яғни пролангаторлар.

а) Байланыстырғыш заттар таблеттелінетін массаны керекті пресстелушілікпен қамтамасыз ету үшін қолданылады, себебі ДЗ-тар көбісінің бөлшектері бір-бірімен төмен күшпен бірігеді, сонда оларды таблеттеу үшін пресстеу қымымын жоғары дәрежеде беру керек. Бірақ таблеткалардың сапасы төмендеуі мүмкін (яғни олар цементтеліп қалуы мүмкін немесе олардың ыдырау уақыты ұзақ болып кетуі мүмкін) және таблеттейтін машиналардың пресс-инструменті тез тозады. Негізінде, байланыстырғыш заттар түйіршіктеу саты арқылы дайындалатын таблеткалардың өндірісінде ДЗ-тарға қосылады, сонда түйіршіктердің және салыстырмалы үлкен емес қысыммен пресстелген таблеткалардың керекті механикалық беріктігі қамтамасыз етіледі. Байланыстырғыш заттар тікелей пресстеу арқылы дайындалатын таблеткалар өндірісінде сирек қолданылады.

Екі және одан да көп препараттардан тұратын таблеттелінетін массаларды пресстеу кезінде байланыстырғыш заттарды қосудың үлкен мәні бар, себебі заттардың нағыз тығыздықтар айырмашылығына байланысты таблеттейтін машиналардың жұмыс істеу кезінде (вирбация, сілку, тайғанау) қоспалар қатпарлануы мүмкін. Соның нәтижесінде таблетканың құрамындағы әр компонентінің дозалану дәлдігі бұзылуы мүмкін.

Байланыстырғыш заттар құрғақ және сұйық болып бөлінеді:

Құрғақ байланыстырғыш заттардың қолдануы салыстырмалы жақын арада басталады. Оларға микрокристалды целлюлоза, құрғақ полиэтиленгликоль (ПЭГ), құрғақ ПЭО, амилоза, «таблетол» деп аталған қоспа: крахмал, декстрин және амилопектингликолят натрий. Бірақ құрғақ байланыстырғыш заттардың ассортименті аз болғандықтан, негізінде, жиі жағдайларда сұйық байланыстырғыш заттар пайдаланылады: су, этанол, қант шырыны, крахмал клейстері, МЦ және АЦ, НА-КМЦ, желатиннің және т.б. ЖМҚ ерітінділері, табиғи шайырлар, яғни камедьтер (акация, трагакани), табиғи және синтетикалық полисахаридтердің ерітінділері (альгин қышқылы, НА альгинаты және т.б.).

Сұйық байланыстырғыш заттарды ылғалды түйіршектеу кезінде ылғалдағыштың орнына (су, этанол) қолдану тиіс.

Бірақ ұзақ уақыт бойы байланыстырғыш заттардың әсер ету механизмі аз зерттелінген.

Е.Е.Борзуновтың зерттеулері бойынша ЖМҚ әсер ету механизмі анықталған және теориялық дәйектелген. Осы теория бойынша байланыстырғыш заттардың әсер ету эффективтігі ЖМҚ тұтқырлығына емес, олардың молекулалық масса мәніне (яғни молекулалардың меншікті беттік ауданның мәніне) байланысты. Неғұрлым макромолекуланың массасы жоғары болса, соғұрлым байланыстырғыш эффектісі жоғары болады. Эффективтігі бойынша байланыстырғыш заттарды келесі қатар түрде орналастыруға болады:

МЦ>Окси-пропил-МЦ>Na-КМЦ>ПВС>ПВ>желатин>крахмал клейстері> ультра-амилопектин>Н-КМЦ.

Осы қатардан жоғары серіппелінуі қиын пресстелінетін заттар үшін едәуір эффективті байланыстырғыш заттарды, ал жеңіл пресстелінетін пластикалық ДЗ-тар үшін эффективтілігі төмен байланыстырғыш заттарды таңдауға болады.

Байланыстырғыш заттардың эффективтілігіне сонымен бірге олардың гидрофильділігі де әсер етеді.

Таблеткалардың механикалық беріктігіне байланыстырғыш заттардың табиғатымен қатар олардың мөлшері де (егер ертінді түрде болса, олардың концентрациясы да) әсер етеді. Әдетте тікелей байланысы байқалады. Кейбір таблеткалардың сонымен бірге ыдырау уақыты өзгереді, бірақ әр жеке жағдайда уақыттың өзгерісі әртүрлі болады: мысалы, крахмал клейстердің, Na-КМЦ, ПЭО, желатин ертінділерінің концентрациясы жоғарыласа, таблеткалардың ыдырағыштығы нашарлайды, ал ПВП мөлшерінің жоғарылауы таблеткалардан ДЗ-дың босап шығуын жақсартады. Сонымен бірге Na альгинат ерітіндінің концентрациясы жоғарылағанда пресстеу қысымы және таблеткалардың ыдырау уақытысы өзгерусіз қалады.

Дегенмен, әр жеке жағдайда байланыстырғыш заттардың табиғаты мен мөлшерін экспериментальді және теориялық дәйектелген болу қажет, сонда таблеткалардың ыдырау және ДЗ-дың олардан босап шығу уақытын бұзбау керекті механикалық беріктікті қамтамасыз етуге болады.

Ыдыратқыштарды таблеткаларды керекті ыдырағыштықпен және дәрілік заттардың таблеткалардан босап шығу керекті жылдамдығын қамтамасыз ету үшін қолданылады. Ұнтақтарды пресстеу кезде олардың кеуектілігі бірден төмендейді, соның нәтижесінде ұнтақтардың пресстелген жағдайда ыдырауы және еруі баяулайды. Сондықтан ыдыратқыштарды қосу қажеттілігі пайда болады.

Ыдыратқыш заттарды олардың әсер ету механизмі бойынша 4 топқа бөлуге болады:

1. Адсорбциялайтын және ісінетін заттар. Оған сұйықтықпен әрекеттесу (дымқылдану) кезінде сұйықтықтың едәуір көп мөлшерін адсорбциялау, соның нәтижесінде

ісіну және көлемі бойынша ұлғаю қабілетке ие болған заттар жатады: табиғи және синтетикалық полисахаридтер (альгин қышқылы және оның Na-тұзы, агар-агар), амилопектин, ультраамилопектин, МЦ, Na-КМЦ, трагакант, ПВП. Крахмал оларға жатпайды, себебі оның ісіну коэффициенті 37°C температурада едәуір мөмен (5-10%), сондықтан таблеткалар ыдырамайды. ПВП-ның бір ерекшелігі бар: оның мөлшері жоғарылаған сайын таблеткалардың механикалық беріктігі жоғарылап ыдырағыштығы нашарлайды, бірақ ДЗ-дың босап шығу жылдамдығы жоғарылайды.

2. Газ түзетін заттар мен қоспалар.

Оларға: а) NaHCO_3 ; б) NaHCO_3 және лимон немесе шарап қышқылының қоспасы; в) CaCO_3 және лимон қышқылының қоспасы, NaHCO_3 және газ түзетін заттардың қоспаларын «шипучие» таблеткаларды жасау үшін пайдаланылады. NaHCO_3 асқазан сөлінің қышқылымен немесе қоспалардың суымен әрекеттескенде CO_2 - газ бөлінетін химиялық реакция өтеді. Түзілетін CO_2 - газ көлем бойынша ұлғайып таблетканы ыдыратады.

↑ Бірақ, осы топтың ыдыратқыш заттары келесі кемшіліктерге ие:

а) оларды таблеттелінетін массаға түйіршектеудің алдында енгізуге болмайды;

б) егер ДЗ-тар қышқылға немесе негізге жататын болса, олар осы топтың ыдыратқыш заттармен қажетсіз химиялық әрекеттесуге ұшырауы мүмкін;

в) жеткілікті ыдыратқыш эффектін қамтамасыз ету үшін, олардың мөлшері үлкен болу керек, бірақ соның нәтижесінде таблетканың массасы едәуір жоғарылайды.

Сол себептен осы топтың заттары бізде сирек қолданылады, мысалы, тек «шипучие» таблеткалар мен Vagitoria – суппозиторийлерді (противозачаточные –себебі олар қышқыл органы түзеді).

3. Таблеткалардағы ДЗ-дың ерігіштігін жақсартатын, яғни еруін жылдамдататын. Оларға суда және асқазан сөлінде жеңіл еритін заттар жатады: қант, NaCl , глюкоза. Олар тез еріп таблетканы ДЗ-дан тұратын қарқас түрде қалдырады. Осындай таблетка тез ыдырайды немесе ериді. Осы заттар толықтырғыштар ретінде де қолданылады.

4. Таблеткадағы ДЗ-дың дымқылдағыштығын және ерігіштігін жоғарылататын заттар. Оларға ионогенді емес БАЗ (твиндер, спандар және т.б. заттар) жатады. Олардың мөлшері таблеткада 1%-тен аспау керек. Олар таблетканың беттік керілуін төмендету нәтижесінде бетінде дымқылдағыштығын арттырып гидрофильді поралардың түзілуіне мүмкіндік жасайды. Соның ішінде гидрофильдігі ең жоғары твин – 80-нің. Оны үлкен емес мөлшерде (0,2%) қосқанда таблеткалардың ыдырау уақытысы төмендейді. Твин - 80 кейбір ДЗ-дың сіңірілуін де жылдамдатады.

Осы топқа крахмалды да жатқызуға болады. Оның ісінуі төмен 5-10%, бірақ ол таблетканың кеуектілігін жоғарылатады және сұйықтықтың пораларға кіруіне жағдай жасайды. Соның ішінде күріш крахмалы басқа крахмалдармен салыстырғанда кең қолданылады, себебі, оның ыдырату қабілеті ең жоғары.

Бірақ көп жағдайды тек БАЗ қолдануы МФ Х талап ететін уақытта таблеткалардың ыдырауын қамтамасыз етпейді. Сол себептен БАЗ-мен бірге таблеткалардың құрамына толықтырғыштарды енгізу керек, себебі, олар таблетканың керекті капиллярлығын (кеуектілігін) қамтамасыз етеді.

Әдетте ыдыратқыш заттарды түйіршіктерге қосады, бірақ кейбір жағдайда оларды таблеттелінетін массаға ылғалдаудың алдында қосады.

Ыдыратқыш заттардың таблеттелінетін массада біркелкі тарауын қамтамасыз ету мақсатпен, әрине, оларды түйіршіктеудің алдында қосу тиіс болады, бірақ түйіршіктерді

ылғалдап және кептіріп болған соң ыдыратқыштардың эффективтілігі жартылай немесе толық жойылуы мүмкін (мысалы, газ түзетін ыдыратқыштар).

Антифрикциялық заттар (фрикция – трение).

Олардың әсері әртүрлі. Оларды бөлшектердің ішкі және сыртқы үйкелісін төмендету үшін қолданады, сондықтан оларды шартты түрде екі топқа бөлуге болады:

а) Тайғанақ заттар – ТМ-ның бөлшектер арасындағы ішкі үйкелісті жою және массаға белгілі технологиялық қасиеттерді (сусымалдылық, көлемдік, тығыздық және т.б.) беру үшін қолданылады. Оларға картоп крахмалы, тальк (>3%), майсыздандырылған құрғақ сүт, ликоподий, балшықты минералдар (каолин, бентонит, талькулин >1%), аэросил (>10%). Осы заттар тиеуші воронкадан матрицаға таблеттелінетін массаның ағып түсу біркелкілігін, матрицаның толу дәлдігін қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, тайғанақ заттар аэросил, тальк, стеараттар ұнтақ немесе гранулят бөлшектерінің бетінен электростатикалық зарядтарын жояды, сонда олардың сусымалдылығы жақсарайды.

Бірақ кейбір заттардың – балшықты минералдардың (тальк, каолин, бентониттер) келесі кемшіліктерін ескеру керек:

1. Осы заттары бар таблеткаларды ұзақ қабылдағанда, АІТ-тының шырышты қабаты тітіркендіріліп оның бетінде гранулемалар түзілу мүмкін;

2. Олар кейбір өсімдіктерден бөліп алынған экстракциялық препараттарды (алкалоидтерді, гликозидтерді және т.б.) адсорбциялап, ағзада оларды десорбцияламау мүмкін, сонда осындай таблеткалардың терапевтикалық активтілігі толық жоғалады.

б) Майлағыш заттар: оларды сыртқы үйкелісті төмендету үшін қолданады, яғни олар таблетканың пресс-инструментке (пуансондар мен матрица) жабысуын болдырмайды, таблетканың матрицадан итеріп шығару күшін төмендетеді, пресс-инструменттің тозуын баяулатады және таблеткаға керекті сыртқы түр береді: таблетканың беті жылтыр, тегіс, жарықсыз, сынықсыз болуын қамтамасыз етеді. Оларға стеарин қышқылы, Са және Mg стеараттары, табиғи және синтетикалық балауыздар, өсімдік майлар (какао майы), ПЭО-4000, парафин және т.б. Соңғы кезде ПВП, силикон сұйықтық қолдануға ұсынған. Осы заттар бөлшектердің деформациялануын жеңілдетеді. Олардың осындай әсер ету механизмін майлағыштардың бөлшектер микро-жарықтарына енуіне байланысты деп түсінуге болады. Сонда ол деформацияланған кезінде бөлшектерге пресстеу қысымның бірдей тарауын қамтамасыз етеді.

Майлағыш әсер эффективтік бойынша оларды келесі қатарға орналастыруға болады: Са стеараты > стеарин қышқылы > вазелин майы > тальк > твин-80 > ПЭЧ-400.

Негізінде, антифрикциялық заттардың мөлшері таблеткада өте төмен болады және олардың әсер ету эффективтілігі олардың дисперстік дәрежесіне байланысты болады. Неғұрлым дисперстілігі жоғары болса, соғұрлым олардың түйіршіктердің бетінде тарауы біркелкі болады, сонда олар өзінің функциясын жақсы атқарады.

Сонымен бірге ескерту керек: кейбір заттар тайғанақ және майлағыш функцияларды бірден атқаруы мүмкін. Ал кейбір майлағыш заттар тайғанаққа қарсы болу мүмкін (сусымалдылығын төмендетеді). Сонда сусымалдылықты жақсарту үшін олардың мөлшері шектелген болғандықтан бірнеше тайғанақ заттарды құрастырып таблетканың құрамына енгізеді.

Антифрикциялық заттарды, әдетте, түйіршіктерді опалау операциясында таблеттеудің алдында массаға қосады.

Бірақ антифрикциялық заттарды таңдау кезінде олардың ДЗ-тармен сыйымдылығына ерекше көңіл бөлу керек.

III. Бояғыш заттар. Оларды келесі мақсаттармен пайдаланады:

а) препараттардың кейбір фармакологиялық топтарын (транквилизаторлар), улы заттарды (мысалы, сынап дихлоридін эозинмен бояйды) белгілеу үшін;

б) жарықтың әсерінен жарыққа төзімсіз заттарды қорғау үшін (әдетте, қызыл түсті бояғыштар қолданылады);

в) жағымсыз түсін жасыру және әдемі, товарлы түрді қамтамасыз ету үшін, әсіресе балалар іс-тәжірибеде қолданылатын дәрілерге.

Қазіргі уақытта 100% дерлік қатты желатинді капсулалар, дражелер, 50%-не дейін таблеткалар, 70%-ке дейін пероральды сұйық ДТ-лер (шырындар, ерітінділер) боялған түрде шығарылады.

Бояғыштар шартты келесі топтарға бөлінеді:

а) минералды пигменттер: титан қос оксиді, CaCO_3 , FeO және $\text{Fe}(\text{OH})_2$, активтелген көмір және т.б. Олар әдетте, қатты ДТ-лерді қабықшамен қаптағанда қолданылады;

б) табиғи бояғыштар: антоциандар, каратиноидтер, флавокоидтер, хлорофиллдер және т.б. Олар, негізінде, өсімдіктерден бөлініп алынады, сондықтан маңызды кемшілікке ие – сыртқы факторлар әсерінен олар тез ыдырауы мүмкін (тотығу және т.б. процесстер нәтижесінде). Солардың арасында қолдануға келесі боялған **майқанттар** (жиросахара) перспективті болады: руберозум (қызыл түсті); флаворозум (желтый, сары түсті), церулезум (көк түсті);

в) синтетикалық – олар едәуір кең қолданылады, әсіресе азық-түлік өнеркәсіпте: индиго, индигокармин (көк түсті); қышқыл қызыл 2 С, яғни азорубин (қызыл түсті); тропеолин ОО, яғни хризоин (сары, қызыл-сары түсті); тартразин (сары). Басқа түс керек болса, бояғыштардың қоспасын дайындайды, мысалы, жасыл түс керек болса индиго мен тартразиннің қоспасын есептелген қатнаста қолданады.

IV. Пролонгаторлар, яғни дәрінің әсерін ұзартуға қолданылатын заттар. Оларға ацетилфталилцеллюлоза, целлюлоза фталаты мен триацетиннің қоспасы, гидрогенизацияланған мақта майы, глицерилстеараттары, этилцеллюлоза.

V. Антиоксиданттар – оларды таблеттелінетін массаға құрғақ түрде ДЗ-дың тотығуын болдырмау үшін қосады, бірақ әдетте оларды қабықшаларды жасайтын материалға қосады. Оларға Na сульфиті, Na-метобисульфиті, ионол, тиомочевина және т.б. жатады.

Дәрілердің биологиялық тиімділікке (БТ) КЗ-дың әсері

Фармацевттік технологиядан биофармацияның өз алдына ғылым ретінде бөлінгенше КЗ-ды индифферентті заттар деп есептеген. Олардың негізгі функциялары ретінде ДТ-лерге керекті технологиялық қасиеттерді (дозалау дәлдігі, механикалық беріктігі және т.б.) және әдемі (эстетикалық) товарлы түр беру деп саналған.

Бірақ биофармацевттік зерттеулер табиғатта толық индифферентті заттар жоқ және болмаған.

Таблеткалар өндірісінде КЗ-дың табиғаты мен мөлшері едәуір ДЗ-дың технологиялық қасиеттерімен қатар олардың ағзаға сіңірілу және бөлініп шығу (элиминация) процесстеріне әсер етеді. Мысалы, лактоза (сүт қанты) таблеткадан тестостеронның сіңірілуін жылдамдатады, бірақ, мысалы, изониазид және пентобарбитал таблеткалардың әсерін баяулатады.

Мысалы, әлемде ең кең қолданылатын дәріге аспирин таблеткалары жатады. Бірақ олардың технологиясында көп қиындықтар бар, себебі КЗ-дың көбісі ацетилсалицил қышқылын 60%-ке дейін ерімейтін салицил қышқыл түзілгенше ыдыратады. Ал салицил қышқылы асқазанның кілегей қабатына күшті тітіркендіргіш әсер береді. Мысалы, аспирин

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 16беті

таблеткалар өндірісінде кальций стеаратын қолданса крахмал немесе тальктың қолдануымен салыстырғанда бос салицил қышқылының мөлшері таблеткаларда 14 есе жоғары болады.

Дәрілердің қазіргі уақыттағы технологиясы КЗ-дың ассортиментін басқа да көз қарасынан қайта қарастыруды талап етеді. Мысалы, кейбір КЗ-мен, әсіресе дисперстігі жоғары және шаң түзетін заттармен, ұзақ уақытта жұмыс істегенде, олар жұмысшылардың денсаулық дағдайына жағымсыз әсер ету мүмкін.

Мысалы, тальк канцерогенді заттарға жатады және өкпеде гранулемалардың түзілуін туғызуы мүмкін. Ұқсас әсерді ағзаға өкпелер арқылы енетін қанттардың (лактозы, глюкоза, және т.б.) шаңы көрсетуі мүмкін. Олардың шаңы яғни цикломаттар – сахарин, дульцин дициклогексалин деген токсикалық метаболит түзеді. Ол бауырда, несеп қуықта жиналады (кумуляцияланады), соның нәтижесінде ісіктер өсу мүмкін.

Дегенмен, дәрілер технологиясында КЗ-дың таңдауы қазіргі уақытта тек қана технологиялық пен товарлық позициялардан емес, сонымен қатар олардың дәрілердің БТ-гіне әсерін есепке алуымен орындалу қажет. Әр жеке жағдайда КЗ-дың табиғаты мен мөлшерінің таңдауы ғылыми дәйектелген және экспериментальды дәлелденген болу қажет.

Қазіргі уақытта фармацевтикалық өнеркәсіпте таблеткалар екі әдіспен жасалынады:

а) ТМ-ларды пресстеу арқылы;

б) арнайы массаларды формалау, осы әдіспен жасалынған таблеткаларды тритурациялық деп атайды. Осы әдіспен тек 1-2% таблеткалардың атаулары шығарылады. Осы әдістің өнімділігі өте төмен, ол тек келесі жағдайларда қолданылады:

а) егер ТМ-ны пресстеуге болмайды, мысалы, масса жарылу мүмкін – нитроглицерин таблеткалары;

б) егер Injactablettal және көз тамшылар жасауға арналған таблеткалар дайындалса және т.б.

Таблеткалардың негізгі массасына ие ТМ-ны пресстеу арқылы дайындалады. Олардың өндірісін келесі жалпы схема түрде көрсетуге болады:

I саты – ДЗ және КЗ дайындау;

II саты – Түйіршіктеу;

III саты – Таблеттеу;

IV саты – Таблеткаларды қабықшалармен қаптау;

V саты – Бракераж және таблеткалардың сапасын бағалау;

VI саты –Бөлшектеу, орамдау, безендіру.


Бұл таблеткалар өндірісінің принципальды схемасы, яғни әр жеке жағдайда кейбір бөлек сатылар (мысалы, II-ші немесе IV сатылар) болмау мүмкін. Сонымен бірге әр жеке таблетканың өндірісінде бірдей сатыларда әртүрлі операциялар болу мүмкін (әсіресе II сатыда түйіршіктеудің тәсіліне байланысты).

I саты ДЗ-тар мен КЗ-тарды дайындау

Әдетте фарм. өндірістерге (кәсіпорындарға) ДЗ-ды және КЗ-ды МФ және ГОС-тар талаптарына жауап беретін түрде яғни ұнтақталған және еленген түрде жібергеніне қарамай, оларды тағы да керекті дисперстік дәрежеге дейін барабанды диірмендерде ұнтақтап «елейді».

Егер препараттардың ылғалдылығы жоғарылау болса, оларды оптимальды ылғалдылыққа дейін кептіреді.

Содан соң ДЗ мен КЗ қоспада олар біркелкі тарауын қамтамасыз ету үшін араластырады. Араластыруды әртүрлі типті араластырғыш аппараттарда жүргізеді, бірақ

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 17беті

жиірек айналмалы қалақшалары бар араластырғыш аппараттарда немесе сусымалы заттарды жалған қайнау қабатқа айналдыратын үздікті істейтін СП-30 типті кептіргіш аппараттарда.

II саты. Түйіршіктеу

Бұл саты, негізінде, ең жауапты және ең күрделі саты болып саналады.

Түйіршіктеу – бұл өлшемдері белгілі дәндерге (дән немесе сфера тәріздес бөлшектерге) ұнтақ түрдегі материалды алмастыру процессі.

Түйіршіктеудің **мақсаттары**:

- а) ТМ-ның сусымалдылығын арттыру (жақсарту);
- б) ТМ-ның қатпарлануын болдырмау.

а) Түйіршектеуден соң ТМ-ның сусымалдылығы келесі жағдайларға байланысты жақсарады: ұнтақ бөлшектердің ірі түйіршіктер түзілгенше бір-бірімен жабысу нәтижесінде суммалық беттік ауданы едәуір азаяды, сонда түйіршіктердің арасындағы үйкелісі ұнтақ бөлшектердің арасындағы үйкеліспен салыстырғанда едәуір төмен болады.

б) Көп компонентті қоспаның қатпарлануы, әдетте, таблеттейтін машинаның немесе тиеуші воронканың вибрация әсерінен бөлшектер өлшемдерінің арасындағы едәуір үлкен айырмашылығына және қоспаның құрамына кіретін Дз-тар мен КЗ-тардың меншікті тығыздықтардың арасындағы үлкен айырмашылыққа байланысты. Негізінде, ТМ-ның қатпарлануы – қауіпті және болдырылмайтын процесс, себебі ол бірқатар жағдайларда қоспадан (едәуір үлкен немесе едәуір төмен) меншікті тығыздыққа ие заттың толық дерлік бөлініп шығуын туғызады, соның нәтижесінде қоспалардың дозалану дәлдігі бірден бұзылады. Түйіршіктеу бұл қауіптікті болдырмайды, себебі ірі түйіршіктер түзілу үшін қоспадағы өлшемдері әр түрлі және меншікті тығыздықтары да әр түрлі бөлшектер бір-біріне жабысады. Осы кезде түзілген гранулят (түйіршіктер) түйіршіктердің өлшемдері бірдей дерлік болғандықтан жеткілікті тұрақты көлемдік тығыздыққа ие болады.

Сонымен түйіршіктеу көп компонентті қоспаның қатпарлануын болдырмауға және ТМ-ның сусымалдылығын жақсартуға мүмкіндік береді. Сонымен бірге ТМ-ның таблеттейтін машинаның матрицаларына біркелкі және бірдей жылдамдықпен төгілуін қамтамасыз етуге және осыған байланысты дозалану (екі аспектісінде де) дәлдігі бірдей жоғары болған біртекті таблеткаларды жасауға мүмкіндік береді.

Қазіргі кезде фарм. өндірісте түйіршіктеудің келесі әдістері қолданылады: құрғақ және ылғалды.

Ылғалды түйіршіктеу

Ол келесі тәсілдермен орындалады:

1. Ылғалды массаны елеуіштен ысқылап өткізу

Осы тәсіл келесі операциялардан тұрады:

- а) ұнтақ тәріздес массаны ылғалдау;
- б) түйіршіктеу, яғни ылғалды массаны елеуіштен ысқылап өткізу;
- в) түйіршіктерді кептіру және өңдеу.

Ылғалдау. Қоспаның бөлшектері түйіршік түрге дейін бір-бірімен жабысу үшін оны керекті дәрежеге дейін ылғалдау керек. Әдетте, ылғалдау сұйық байланыстырғыш заттарды қосу арқылы орындалады, себебі олардың құрамында әрқашанда дерлік су кіреді, сирек – этанол. Әр жеке жағдайда байланыстырғыш заттардың мөлшері мен табиғаты, әдетте эксперименттік жолымен белгіленеді. Осы кезде ескерту керек:

- а) егер сұйықтықтың мөлшері жеткілікті емес болса, масса елеуіштің тесіктерін бітейді.

б) егер ылғалдауға сұйытылған ерітінділерді қолданса, массаның құрамында судың мөлшері көп, ал байланыстырғыш заттардың мөлшері аз болып кетеді;

в) ылғалдауға концентрлі ерітінділерді қолданса, массаның құрамында байланыстырғыш заттардың мөлшері көбейіп кетеді, соның нәтижесінде түйіршіктер мен таблеткалардың ыдырағыштығы нашарлайды.

Осы жағдайларға байланысты ТМ-ның құрамына ылғалдағышты және байланыстырғыш заттарды жеткілікті мөлшерде енгізу керек.

Байланыстырғыш заттар ТМ-да біркелкі тарау үшін оларды қоспаға құрғақ түрде енгізуге болады. Араластырып болған соң ылғалдағышты бөлек қосуға болады.

Ылғалдауды сигма-тәріздес айналмалы қалақшалары бар араластырғыш аппаратта, немесе эмбебап грануляторда түйіршіктеудің алдында жүргізеді.

Түйіршіктеу, яғни елеуіш арқылы ысқылау

Осы кезде ылғалдалған массаны 3-5 мм-ге тең болған тесіктері бар металлды штампталған торыдан ысқылап өткізеді. Осы қондырғыларды ысқылағыш машиналар немесе грануляторлар деп атайды. Олардың конструкциясы әртүрлі болады.

Ысқылағыш машиналардың (грануляторлардың) олардың конструкциясына тәуелсіз жұмыс істеу принципі бірдей дерлік: ылғалдалған масса вертикальды (немесе горизонтальды) орналасқан перфорирленген (торы тәріздес) цилиндрге жіберіледі. Цилиндр ішінде айналмалы қалақшалар бар (шнек тәріздес немесе серіппелі). Олардың әсерінен ТМ цилиндр тесіктерінен вермишель түрде өтеді. Вермишель тәріздес масса цилиндрден шығатын жерде арнайы айналмалы дискі пышақтар орналасады, сонда ТМ қабылдағышқа келте цилиндрлер түрде түседі.

ТМ-ның керекті гранулометриялық құрамына байланысты торы тесіктердің диаметрін өзгертуге болады.

Кептіру. Жасалынған кішкентай (майда) цилиндр тәріздес бөлшектерді (түйіршіктерді) оптимальді ылғалдылыққа дейін келесі тәсілдермен кептіреді:

а) термиялық тұрақты емес заттардың түйіршіктерді бөлме температурасында ауада арнайы бөлмелерде кептіреді:

б) көбінесе заттар мен қоспалардың түйіршіктерін 30-40°С температурада ауаның мәжбүрлік циркуляциясымен істейтін кептіргіш шкафтарда кептіреді;

в) таблеткалар өндірісіне СП-30 (СП-60, СП-100) аппаратта өтетін жалған қайнау қабатта түйіршіктерді кептіру тәсілі кең қолданады. Осы тәсілдің негізгі артықшылығы – аз уақытта материалдың тез кебуі, себебі түйіршіктер жалған қайнау қабатта барлық жағынан жылы құрғақ ауамен үрленеді.

СП-30 типті кептіргіш екі бөліктен тұратын герметикалық жабылатын металлды шкаф түрде болады. Бірінші, кіші бөлікте ауа сорғыш қондырғы және калоифер орналасады. Бірінші бөліктен екіншіге өту жерінде ауалық фильтр тұрады. Екінші бөлікте (отсекте) үш бөліктен тұратын (өніммен толтырылған арбадағы резервуардан, обечайкадан, яғни цилиндрлі бөліктен, оның жоғары жағына бекітілген сілкіу қондырғысы бар жеңдік фильтрден) кептіргіштің өзі орналасады.

Шкафтың жоғарғы жағында вентилятор және сапы бар шибер орналасады.

СП-30 аппарат келесі түрде жұмыс істейді: вентилятор көмегімен сорылған ауаның ағыны калориферде жылып, аулық фильтр арқылы шаңсызданып төменнен жоғары қарай өнім салынған резервуардың астынан (резервуардың түбі «жалған»), яғни тесікті – перфорирленген болады) кептіргіш камераға өтеді. Осы кезде түйіршіктер жалған қайнау қабатқа айналады. Жеңдік фильтр кептірілетін материалдың майда және ұсақ бөлшектерді

ұстап қалу үшін керек. Ауа, түйіршіктердің ылғалдылығымен қанығып, жеңдік фильтрден өтеді және вентиляциялық канал арқылы сыртқа шығарылады. Кептіру температурасы $+70^{\circ}\text{C}$ -тан аспау керек, процесстің ұзақтылығы – 20-60 минут.

Түйіршіктерді өңдеу. Кептірілген цилиндр тәріздес түйіршіктерді тағы да елеуіштен ысқылайды, содан соң түзілген шаңды бөліп алады.

Дайындалған түйіршіктердің формасы бірдей емес болады, сол себептен олар сферонизацияны жүргізу талап етеді.

II-тәсіл. Түйіршіктерді драждейтін қазандарда домалату арқылы жасау. Осы тәсілді тарелканың грануляторда да жүргізеді. Осы тәсілді ДЗ-тар мен КЗ-тарды драждейтін қазанға салып біркелкі қоспа түзілгенше араластырады. Содан соң қазанның тесігінде орналасқан шашыратқыш арқылы қоспаға қазанның үздіксіз айналуында түйіршіктейтін ерітінді жіберіледі. Сұйықтықтың тамшылары ұнтақтар қоспасымен бірігіп қазанда доматылады. Содан соң түйіршіктерді кептіру үшін қазанға жылы ауа жіберіледі.

III-тәсілі: Шашыратып кептіру арқылы түйіршіктеу. Өнімнің жылу тасымалдағышпен (ыстық ауамен) контактысы өте аз уақыт болу қажет кезінде бұл тәсілді қолдануға әсіресе тиісті болады. Осы тәсіл түйіршіктеуді бір мезетте кептіруімен тікелей ерітіндіден (сірінді, суспензия) жүргізуге мүмкіндік береді. Ол шашыратқыш кептіргіштерде өтеді. Оның құрылысы, жұмыс істеу принципі, артықшылықтары мен кемшіліктері өткен семестрдің №5 лекциясында берілген.

Осы тәсіл таблеткалар өндірісінде екі вариантта жүргізіледі:

а) КЗ-дың суспензиясын шашыратып кептіру, содан соң КЗ-дың түйіршіктерін ДЗ-дың жоғары дисперстік дәрежесіндегі ұнтағымен опалау;

б) ДЗ-тар мен КЗ-тар құрамына бірге кіретін суспензияларды шашыратып кептіру.

Әдетте дайындалған осы тәсілмен түйіршіктердің формасы дұрыс сфера түрде болады, бөлшектердің диаметрі – 10-70 мкм. Бірақ гранулометриялық құрамы біркелкі емес.

Түйіршіктеудің осы тәсілі өндірісте кең емес қолдануы келесі кемшіліктерге байланысты болады:

- аппараттың салыстырмалы үлкендігі;
- электроэнергияны көп мөлшерде талап етеді, соған байланысты өнімнің бағасы едәуір жоғары болады;
- жасалынған түйіршіктер өте гигроскопиялық болады және олармен ары қарай жұмыс істеу үшін өндірістік бөлмелерде арнайы жағдайларды жасау керек (ауаның белгілі ылғалдылығы және температурасы болу қажет).

IV - тәсіл. Жалған қайнау қабатта түйіршіктеу. Осы тәсіл ең техникалық жетілдірілген және перспективті болып саналады және келесі жолымен орындалады: ұнтақ тәріздес компоненттерді (ДЗ+КЗ) жалған қайнау қабатта араластыра тұрып түйіршіктейтін ерітіндімен ылғалдайды айналмалы шашыратқыш (форсунка) көмегімен. Осы кезде құрамында желімдейтін (байланыстырғыш) заттары бар сұйықтықтың тамшыларына ұнтақтың бөлшектері жабысып бір бірімен бірігеді. Түйіршіктер түзілген соң сұйықтықпен бұркеуін тоқтатып оларды жылы ауаның ағынында кептіреді.

Сонымен, бұл тәсілде ұнтақтарды араластыру, қоспаны түйіршіктер түзілгенше ылғалдау, содан соң оларды кептіру және антифрикциялық заттармен опалау бір аппаратта кезегімен жүреді. Бірақ түзілген түйіршіктердің фракциялық құрамы жеткілікті біртекті болмайды. Түйіршіктердің формасы сфера және дән тәріздес болады, сондықтан сферонизациялауды талап етпейді.

Ұнтақ тәріздес қоспаны жалған қайнау қабатқа айналдыру түйіршіктеуге және кептіруге қолдану мүмкіндігін бірінші рет ғалым Д.Вустер зерттеген (1959 ж.). Содан соң 1964 ж. ғалым Т.Скотт көмекшілерімен түйіршіктеу теориясын зерттеп жалған қайнау қабатта түйіршіктеуге аппараттарды ұсынған. СССР-де жалған қайнау қабаттағы түйіршіктеудің зерттеуі 1965-66 жылдарда И.М.Сеченов атындағы 1 ММИ-тің дәрілердің өндірістік технологиясы кафедрасында басталды.

Қазіргі уақытта бұл тәсілде үздікті істейтін аппарат СГ-30 (СГ-60, СГ-100, сандар аппаратқа бір рет тиелетін өнімнің массасын кг бойынша көрсетеді) – кептіргіш-гранулятор қолданады. Осы аппаратта кезегімен келесі операциялар жүреді: компоненттерді араластыру, ылғалдау мен түйіршіктеу, түйіршіктерді кептіру мен опалау.

Аппараттың өзі СП-30 аппаратқа ұқсас екі секцияға бөлінген металлды шкаф түрде болады. Айырмашылығы: СГ-30 аппаратта сырттан қосылған түйіршіктейтін ерітінді құйылған резервуардан және оны аппаратқа жіберетін насостан тұратын қондырғысы бар. Оның жұмыс істеу принципі келсіде: вентилятор көмегімен сорылған ауа ауалық фильтрден және калориферден өтіп пневмоклапан арқылы ұнтақ тәріздес қоспа салынған резервуардың «жалған» түбінен астынан ішке кіреді. Ауаның әсерінен қоспа жалған қайнау қабатқа айналып 5-6 минут бойы араласады. Содан соң айналмалы шашыратқышқа (форсункаға) түйіршіктейтін сұйықтықты беретін насос жұмысқа қосылады. Осы кезде қоспа жалған қайнау қабатта бір мезетте түйіршіктейтін сұйықтықты жіберуін тоқтатады. Түзілген түйіршіктерді жылы ауа ағында толық кептіреді. Ауаны аппараттың ішіне беру жылдамдығы автоматты түрде реттеледі: араластыру кезінде – жылдамдық 3 м/с; түйіршіктеу кезде – 6 м/с-қа дейін жылдамдатады, содан соң түйіршіктерді кептіруде жылдамдық 3м/с дерлік болады. Циклдың аяқталуы уақыт реле арқылы істейтін дыбыс және жарық түрде сигнал (белгі) беретін қондырғы көмегімен анықталады.

Қолданып болған кептіргіш камераның жоғарғы жағында форсунканың үстінде орнатылған жеңдік фильтр арқылы сыртқа шығады. Жеңдік фильтр түйіршіктелінетін және кептірілетін материалдың ұсақ бөлшектердің сыртқа шығуын және оның жоғалуын, сонымен бірге өндірістік бөлменің ауасының ластануын болдырмайды.


СГ-30 қондырғының қолдануы келесі артықшылықтарға байланысты:

- а) циклдың ұзақтылығы 1,5-30 сағаттан 18-65 минутқа дейін қысқарады;
- б) қолмен орындалатын өндірістік операциялардың бір қатары керекті болмағандықтан процесске қатысатын жұмысшылардың саны азаяды;
- в) бірнеше операцияларды бір аппаратта кезегімен жүргізуіне байланысты қолданылатын жабдықтардың саны 5-тен 2-ге дейін азаяды, соған сәйкес өндірістік ауданның 50%-ке дейін дерлік қысқартылады;
- г) шаң түзілуі төмендейді, соған байланысты жұмыс жағдайлары жақсарады;
- д) цикл толық автоматты түрде орындалады, соған байланысты циклдың барлық сатыларының технологиялық режимдерін үздікті бақылауын қамтамасыз етуге болады;
- е) өнімділігі жеткілікті жоғары.

СГ-30 аппараттың **кемшіліктері:**

- а) ТМ-ның әр жеке түріне технологиялық режимінің параметрлерін толық тәжірибелік жолымен анықтау керек: ауаның температурасын және аппараттың ішіне жіберу жылдамдығын; түйіршіктейтін сұйықтықты аппаратқа беру ұзақтылығын және т.б.;
- б) аппарат үздікті істейді.

Перспективті аппарат ретінде құрамалы әсері грануляторлар саналады. Оларда керекті форма мен өлшемдерге ие болатын түйіршіктерді автоматты түрде жасау және оларды

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 21беті	

жалған қайнау қабатта тез кептіру операциялар құрастырылған болады. Осындай аппараттың оригиналды конструкциясы келесі слайдта п7 берілген. Оның көмегімен шаңның мөлшері минимальды болған құрғақ гранулятты алуға болады. Майда (ұсақ) бөлшектердің мөлшері аз болғандықтан олардың жоғалуы да төмен болады (материалдық шығыны төмен). Автомат гранулятордан, кептіргіш камерасынан, тиеуші және шығарғыш қондырғылардан, калориферден, вентилятордан және шаң ұстағыштан. Кептіргіш камера жоғарыда сепарациялық бөлігі кеңейетін вертикальды түтік түрде болады. Камераның төменгі жағы материалды жалған қайнау қабатқа айналдыратын ауа жіберу үшін «жалған» түбімен (сеткамен, яғни тормен) жабылған болады. Автоматтың сепарациялық бөлігінде тесіктердің диаметрі 2 мм-дей елеуіштен ылғалды пластикалық массаны ысқылап өткізуге арналған гранулятор орнатылады. Арнайы айналмалы пышақпен кесілген түйіршіктер кептіргіш камераның биіктігі 1,5м болған вертикальды бөлігіне түседі. Түсіп тұрған түйіршіктердің қарсы алдынан оларды шамалы кептіретін жылы ауа көтеріледі. Содан соң түйіршіктер жалған түбінің түбінің үстіне (сетканың, яғни тордың үстіне) түсіп белгілі уақытта толық кебеді. Ауаның температурасы кірісте +140°С, шығыста +50 +55°С болады. Соған байланысты дайын түйіршіктердің апарттан шығуы 5-6 минут арасында басталады. Автомат үздіксіз істейді, тек бір апартчиктің жұмысын талап етеді, грануляттың сапасы МФ X және XI бас қойылатын талаптарға сай болады. Бірақ жасалынған түйіршіктер сферонизациялауды талап етеді.

Бірақ әрқашанда ескерту қажет – ылғалды түйіршіктеу барлық тәсілдердің бір маңызды кемшілігі бар: ТМ-ға әр түрлі ылғалдағыштарды енгізу, содан соң түйіршіктерді кептіру (термиялық өңдеу) препараттардың көбісінің фармакологиялық активтілігінің және биологиялық тиімділігінің төмендеуіне келтіреді. Мысалы, судың әсерінен ацетилсалицил қышқылы 60%-ке дейін салицил қышқылды түзіп ыдырайды. Осыған байланысты қазіргі кезде ылғалды түйіршіктеу тәсілін өндіріске енгізу үшін әр жеке жағдайда оған ғылыми және тәжірибелік дәйектеме жасайды.

Құрғақ түйіршіктеу

Құрғақ түйіршіктеу келесі жағдайларда қолданылады:

а) егер ТМ-ға судың әсерінен ыдырайтын заттар кірсе, яғни ТМ-ның құрамындағы ДЗ-тар судың әсеріне төзімсіз болса;

б) егер ТМ-ның құрамына балку температурасы төмен заттар кірсе, себебі осындай ТМ-дан ылғалды түйіршіктеу арқылы дайындалған түйіршіктерді кептіру қиын болады. Осы жағдайда ТМ-ның құрғақ компоненттерін жақсылап араластырып балқытады. Содан соң балқыманы суытып ірі бөлшектер түзілгенше майдалайды. Бірақ осы тәсілмен дайындалған түйіршіктер сферонизациялауды және елеуді талап етеді.

1-ші жағдайда ұнтақ тәріздес қоспаны компактылайды (пресстейді) брикет немесе пластина түрде. Содан соң брикеттерді керекті өлшемдегі түйіршіктер түзілгенше ірі майдалайды. Бірақ осы түйіршіктер сферонизациялауды талап етеді.

Брикеттеу (немесе бірден түйіршіктер түзуге арналған компактылау) кезінде бөлшектердің бір-бірімен бірігуі жоғары қысым әсерінен жүреді. Бірақ заттардың көбісі жоғары қысымның әсерінен де кейбір жағдайда ресстелмейді, сонда осындай ТМ-ға құрғақ байланыстырғыш заттардың шамалы мөлшерін қосады.

Түйіршіктерді сферонизациялау

Ылғалды массаларды ысқылау арқылы жасалынған түйіршіктердің құрғақ тәсілдермен дайындалған түйіршіктердің дағдыдағыдай, формасы дұрыс емес болады. Сол себеппен олар сферонизациялауды талап етеді.

Сферонизациялау түйіршіктерді сфера немесе дән тәріздес ірі бөлшектер болғанша домалату. Сферонизациялау мармеризер деп аталатын аппараттарда орындалады. Мармеризер, негізінде, қабырғалары тегіс жылжымайтын вертикальды цилиндр түрде болады. Цилиндрдің ішінде төмен жағында кедір-бұдыр болған пластинка айналып тұрады. Кедір-бұдырлардың тереңдігі 2-4 мм. Пластинканың айналу жылдамдығы 400-1600 об/мин. Пластинка айналу әсерінен цилиндрге салынған түйіршіктер араласады және ортадан тепкіш және (фрикциялық) үйкеліс күштердің әсерінен бір-бірімен үйкелісіп сфера немесе дән тәріздес формаға айналады. Сферонизациялаудың орташа уақытысы – 2 минут.

Түйіршіктерді опалау

Жасалынған сфера және дән тәріздес түйіршіктердің керекті сусымалдылықты қамтамасыз ететін сыртқы беті жеткілікті тегіс болмайды. Осыған байланысты түйіршіктерді **екі жолмен опалайды:**

- егер түйіршіктер КЗ-дан жасалынса, оларды ДЗ-дың ұсақ ұнтағымен опалайды;
- егер түйіршіктер ДЗ-дан жасалынса, оларды КЗ-дың ұсақ ұнтағымен опалайды.

Опалау келесі мақсаттармен жүргізіледі:

- түйіршіктердің бетін (яғни майда кедір-бұдырларын) тегістеу. Түйіршіктерді антифрикциялық (тайғанақ және майлағыш) КЗ-тармен опалау олардың ішкі және сыртқы үйкелісті едәуір маңызды төмендетеді, соның нәтижесінде грануляттың сусымалдылығы жақсарады;

- түйіршіктеудің алдында және оның кезінде ТМ-ға қосу үшін.

Түйіршіктерді **опалау операциясы** келесі **аппараттарда** орындалады:

- ленталық опалауыштарда;
- жалған қайнау қабатымен істейтін аппараттарда, мысалы, СП-30; СГ-30 аппараттарда;
- айналмалы турбулаларда.

Грануляттың талдауы

Талдау кезінде МФ XI бас бойынша қойылатын талаптарды қанағаттандыратын таблеткаларының алуын қамтамасыз етуге қажетті түйіршіктердің технологиялық қасиеттерді тексеруі (бақылауы) жүреді. Сонда келесі технологиялық қасиеттер анықталады:

- түйіршіктердің фракциялық құрамы;
- ылғалдылығы;
- көлемдік тығыздығы;
- сусымалдылығы;
- пресстелушілігі және т.б.


Грануляттың талдауын опалаудан соң орындайды. Талдаудан соң гранулятты таблеттеуге (яғни ТМ-дан таблеткаларды пресстеуге) жібереді.

4. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V.Әдебиет:

Негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 23беті	

3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.

4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

1. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.

2. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.

3. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

1. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

2. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

3. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.

4. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.

5. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.

6. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.

5. Дәрістер.

6. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

7. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

8. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

9.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Таблеткаларға қойылатын талаптар қандай?

2. Таблеткаларды жасау әдістері.

3. Ұнтақтардың технологиялық қасиеттері.

4. Таблеттеу механизмі

№2 дәріс

1. Тақырыбы: Таблеттелген дәрілік түрдің технологиясы. Өндірістің технологиялық схемалары және қолданылатын жабдықтар. Грануляция. Престеу. Тікелей таблеттеу

II. Мақсаты: Студенттерді таблеттейтін машиналардың құрылысы мен жұмыс істеу принципімен, сонымен бірге таблеткалардың сапасын бағалаумен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Негізінде, өнеркәсіпте шығарылатын таблеткаларды ТМ өңдеу тәсіліне байланысты екі топқа бөлуге болады:

а) түйіршіктеуден соң массаны пресстеу арқылы дайындалатын таблеткалар;

б) тікелей пресстеу арқылы, яғни алдын-ала түйіршіктеусіз, дайындалатын таблеткалар.

Таблеттейтін машинаның түріне тәуелсіз оның пресс-инструменті келесі детальдардан (элементтерден) тұрады:

- **Матрица.** Дайындалатын таблетканың диаметріне байланысты диаметрі 3-тен 25 мм-ге дейін цилиндрлі тесік жасалынған болатты дискіні матрица деп атайды. Матрицаларда машинаның түріне байланысты (КТМ немесе РТМ) машинаның өнімділігіне едәуір маңызды әсер ететін 7-ден 65-ке дейін ұяшықтар болу мүмкін;

- **Пуансондар,** яғни хромдалған болаттан жасалынған стерженьдер (цилиндрлі таяқшалар. Олардың диаметрі матрицадағы тесіктің каналының диаметрінен шамалы төмен болу керек, сонда пуансондар таблетканы пресстеу және оны ұяшықтан итеріп шығару кезінде ұяшық каналының ішінде жеткілікті бос, сонымен бірге жеткілікті тығыз жылжиды;

- **Тиеуші воронка.** Оның дозалау біркелкілігіне едәуір әсер ететін матрицаның ұяшығын ТМ-мен толтыру кезінде сусымалы қоспаның біркелкі және үздіксіз ағуын қамтамасыз ететін есептелген еңкеу бұрышы болу керек. Тиеуші воронканың ішінде бір немесе екі әр түрлі бағыттарда айналып тұрған вибрация әсерінен ТМ-ның қатпарлануын болдырмау үшін араластырғыштар қондырылады.

Таблеттейтін машиналар

Қазіргі уақытта фармацевттік өнеркәсіпте таблеттейтін машиналардың екі негізгі түрі қолданылады: эксцентрикті (немесе кривошикті- КТМ) және роторлы (РТМ).

I. Эксцентрикті (оларды тағы да соқпалы машиналар деп атайды) машиналар қысым беру үшін бір (немесе екі) эксцентриктермен, екі матрица мен (әр қайсысында 7 ұяшықтан бар) және бір (немесе екі) тиеуші воронкамен қамтамасыз етіледі. Әр матрицалық ұяшықтың өзінің жүк пуансондары болады.

Тиеуші воронканың конструкциясына байланысты КТМ (яғни эксцентрикті) екі түрге бөлінеді: шаналы (салазочные) және башмақты (башмачные).

Шаналы КТМ-да тиеуші воронка шанаға ұқсас жылжып, матрицаның тесігінің үстінде тоқтайды. Ұяшық ТМ-мен толған соң воронка кері жылжып шеттерімен сусымалы қоспаның бетін тегістейді.

Башмақты КТМ-да тиеуші воронка бір орнында тұрады, оның тек төменгі бөлігі, «башмақ» түрде жасалынған, жылжымалы болады, ол шеңбер бойынша жылжиды. Оның ішінде жасалынған қуыс арқылы қоспа воронкадан матрицаның ұяшықтарына барады.

КТМ-да таблеттеу процессі келесі операциялардан тұрады:

а) **ТМ-ны матрицаға тиеу (дозалау).** Осы операция, әдетте алдындағы циклда жасалынған дайын таблетканы қабылдағышқа итреумен бірге өтеді. Төменгі пуансон дайын таблетканы матрицаның бетіне итеріп шығарған соң, тиеуші воронка таблетканы қабылдағышқа итеріп матрицаның үстінен керекті позицияға тұрады. Осы кезде төменгі

пуансон керекті төменгі деңгейге дейін жылжиды, ал матрицаның ұяшығына ТМ воронкадан ағып барады.

б) Пресстеу. Тиеуші воронка бастапқы орнына кеткен соң жоғарғы пуансон төмен қарай жылжып матрица каналына кіреді және төмен қарай жылжып матрица каналына кіреді және белгілі қысым арқылы таблетка түзілгенше массаны тығыздайды.

в) Таблетканы итеріп шығару. Пресстеуден соң жоғарғы пуансон жоғары қарай жылжиды, бір мезетте төменгі пуансон матрицаның жоғарғы бетіне дейін жылжып таблетканы ұяшықтан итеріп шығарады. Содан соң таблетканы тиеуші воронка қабылдағышқа итеріп түсіреді, осы кезде матрицаның ұяшығы қайта ТМ-ның келесі порциясымен толады. Цикл қайталанады.

ТП-ІМ типті КТМ-ның бір ұяшықты матрицасымен өнімділігі 5000 мың таб./сағ. жету мүмкін (таблетканың диаметріне байланысты), сол себептен, КТМ, әдетте, тек кіші кәсіпорындарда қолданылады.

КТМ-ның кемшіліктері:

- осы машинада пресстеу тек бір жақты (жоғарғы пуансон жағынан) және соқпалы;
- машиналар шу және шаңмен істейді;
- оларды ұнтақталған өсімдік материалын пресстеуге қолдануға болмайды;
- соғып пресстеу кезінде сілкі нәтижесінде гранулят қатпарлануы мүмкін, осы жағдай таблетканың сапасына едәуір әсер етеді (дозалау дәлдігіне);
- бірден соғып пресстеу нәтижесінде таблетканың ішкі қабаттарында микро-жарықтар түзілу мүмкін. Осы жағдай тасымалдау, бөлшектеу, орамдау және сақтау кезінде таблетканың үгітілуіне алып келуі мүмкін, немесе таблеткалар цементтелуі мүмкін. Яғни осы жағдай таблетканың сапасына әсер етеді (механикалық беріктігіне, ыдырағыштығына, сыртқы түріне);
- машиналардың өнімділігі өте төмен.

Қазіргі уақытта химико-фармацевттік кәсіпорындарда, негізінде, өнімділігі жоғары РТМ қолданылады. Роторлы (револьвер типті) таблеттейтін машиналардың 80-нен жоғары түрлері бар. Олардың өнімділігі едәуір жоғары және 65-ке дейін 1-3 және одан да жоғары тесікті матрицалары бар, сонымен бірге соған сәйкес жүкті пуансондардың мөлшері болады. РТМ-да тиеуші воронка (әдетте, олар диаметрльды орналасқан екеу болу мүмкін) жылжымайтын болады, ал матрицалық стол (столешница) айналмалы болады. Әдетте, воронканың ішінде екі әртүрлі жаққа айналып тұратын араластырғыштар орналасады. Матрицалық столының айналуымен бірге шеңбер арқылы жоғарғы және төменгі копирлер арқылы әр матрицалық ұяшықпен бірге сәйкес жұп пуансондар жылжып тұрады.

РТМ-дың КТМ-дан **айырмашылығы** және едәуір үлкен **артықшылығы**: пресстеу қысымы екі жақты, біртүрлі өсетін, осыған байланысты РТМ-да пресстеу едәуір бір қалыпты, сілкісіз, ТМ-ны қатты екі жақтан қысу нәтижесінде жүреді:

а) төменгі пуансон белгілі төменгі деңгейге дейін түседі, ал жоғарғы пуансон – керекті жоғарғы деңгейге дейін көтеріледі. Осы кезде матрицаның ұяшығы тиеуші воронканың астына келіп гранулятпен толады;

б) ұяшығы толған матрица жылжымалы столешницамен бірге шеңбер арқылы айналып тұрады. Бір мезетте жоғарғы пуансон түсіп пресстейтін валик көмегімен матрицалық ұяшыққа кіреді. Осы уақытта төменгі пуансонның астындағы пресстеуші валик пуансонды қысым беру арқылы көтереді. Сонымен, жоғарғы және төменгі пуансондар бір мезетте бір-біріне қарай жылжып, ТМ-ға пресстеуші валиктер көмегімен қысыммен әсер етеді, сонда қысым бірте-бірте (прогрессивті түрде) өседі, соның нәтижесінде таблетка пресстелінеді.

в) содан соң жоғарғы пуансон көтеріледі, төменгі пуансон соның артынан матрицаның жоғарғы бетіне дейін жылжып, таблетканы итеріп шығарады. Шыққан таблетканы арнайы пышақ немесе тиеуші воронка (матрица оның астына келгенде) қабылдағышқа итеріп түсіреді. Содан соң төменгі пуансон бастапқы қалпына барады. Цикл қайталанады.

РТМ-да барлық пресс-инструменттер (өзінің жүк пуансондармен әр матрица) кезегімен барлық айтылған операцияларды орындайды. Осы кезде пуансондар оларға бекітілген домалайтын роликтер көмегімен жоғарғы және төменгі копирлер арқылы шеңбер бойынша жылжиды.

ТМД елдерінде, соның ішінде ҚР-да, РТМ келесі түрлері қолданылады:

- РТМ-24, өнімділігі 50 мың таб./сағ. – дейін;
- РТМ-12, өнімділігі 20 мың таб./сағ. – дейін;
- РТМ-40, өнімділігі 100 мың таб./сағ. – дейін;
- РТМ-41, өнімділігі 209 мың таб./сағ. – дейін;
- РТМ – 65, өнімділігі 1 млн. 750 мың таб./сағ. – дейін.

Осы машиналармен қатар фарм. кәсіпорындарда ТМД өнімділігі өте жоғары таблеттейтін машиналар қолданылады:

- «Манести» фирмасының (Англия) «Ротапресс-45» типті машиналар;
- «Клиан» фирмасының (ФРГ) WRD-39 типті «Драйкота» машинасы;
- «Фетте» фирмасының (ФРГ) «Perbecta XXXI» типті машиналар.

Қазіргі машиналар тек жоғары өнімділікті емес, сонымен қатар олар таблеткалардың сапасы мен массасын бақылайтын электронды қондырғымен қамтамасыз етілген болады. Өкінішке орай, Ресейде шығарылатын машиналар таблеткалардың биіктігін бақыламайды, жарамсыз таблеткаларды бөліп алмайды, оларға $P-1,200 \text{ кг/см}^2$ тең болу қажетті меншікті қысым тіркелмейді.

Өткен лекциядан сіздерге белгілі: түйіршіктеу, қандай тәсілмен болса да орындалса, таблеткалар өндірісінің ең ұзақ және еңбекті көп талап ететін саты болып саналады. Сонымен қатар, түйіршіктеу ТМ-ға ылғалдау, кептіру немесе брикеттеу кезінде қиын ыдырайтын поликристаллды агломераттар түзілу нәтижесінде жағымсыз әсер етеді. Сол себептен түйіршіктеу кезінде активтілігі төмендейтін препараттардың көбісіне түйіршіктеу процессті жүргізбеусіз грануляттың барлық технологиялық қасиеттерге ие сусымалы ТМ-ны дайындау салада зерттеу жұмыстар көптен жүргізілуде.

Осындай сусымалы ТМ-ларды тікелей пресстеу арқылы таблеттелінеді, яғни ТМ-ның негізгі технологиялық қасиеттерін жақсартуға және одан түйіршіктеу сатысыз таблеткаларды жасауға мүмкіндік беретін әр түрлі технологиялық операциялардың комплексін қолданады.

Осы әдіс келесі артықшылықтарға ие:

- ТМ-ға ылғалдының және кептіру кезіндегі жоғарғы t° -раның жағымсыз әсері болмайды;
- таблеткалар өндірісінің ұзақтылығы қысқартылады;
- кейбір жағдайларда таблетка құрамына енгізілетін көмекші заттардың мөлшері азаяды.

Заттардың тек аз номенклатурасы (антифибрин, NaCl, NaBr, Na цитрат, KBr, KI, KCl, гексаметилентетрамин, ПАСК және т.б.) жеткілікті сусымалдылыққа және жеткілікті пресстелушілікке ие. Осы заттардың кристалл формалары дұрыс болады және олардың фракциялық құрамы бірдей дерлік болады.

Ал дәрілік заттардың көбісінің фракциялық құрамы едәуір маңызды түрде біркелкі емес болғандықтан және бөлшектеудің кристалл формасының дұрыс келмегендіктен жоғарыда айтылған технологиялық қасиеттері нашар болады.

ДЗ-дың осы технологиялық қасиеттерін жақсарту үшін келесі тәсілдер қолданады:

а) ұнтақ тәріздес дәрілік препараттардың технологиялық қасиеттерді жақсартатын көмекші заттарды массаға енгізу;

б) таблеткалардың стандартты массаны қамтамасыз ететін РТМ-ларға арналған жаңа дозалайтын қондырғыларды зерттеп шығару;

в) кристаллизация кезінде ұнтақтар бөлшектерінің формасы мен өлшемдерін бағытталған түрде өзгерту;

а) Көптеген экспериментальды мәліметтер бойынша ТМ-ға крахмал, лактоза, аэросил, жүгері крахмалы, тальк, магнийдің стеараты және т.б. осындай көмекші заттарды қосуы таблеткалардың 40-тан аса атауларын тікелей пресстеу арқылы дайындауға мүмкіндік береді. Соның арасында сульфадимезиннің, фенобарбиталдың, ацетилсалицил қышқылының резерпиннің, глюкоза қосылған аскорбин қышқылының және т.б. таблеткалар.

Тікелей таблеттеу процессін едәуір жылдамдатады және жеңілдетеді манниттің синтетикалық полисахаридтердің (МЦ, КМЦ) және т.б. заттардың түйіршіктері – оларды ТМ-ға қосады.

Қазіргі уақытта біздің және шет елдердегі іс-тәжірибеде әр түрлі көмекші заттарды қолдану арқылы тікелей пресстеу фармацевтік технологияда өзінің позицияларын берік алуда.


б) ТМ-ны тікелей пресстеуге мүмкіндік беретін екінші тәсіл келесіге негізделген: ТМ-ның матрица ұяшықтарына мәжбүрлік беруін орындайтын (атқаратын) жетілдірілген дозаторлармен қамтамасыз етілген жаңа заманауи (современные) РТМ-наларды қолдану сол үшін конструкциясы мен жұмыс істеу принципі әр түрлі тиеуші дозаторлар қолданылады: дискілі, шнекті, вибромеханикалық, вакуумды, электровибрациялық. Соның арасында ерекше назар бөлуді вакуумды дозаторлар талап етеді, себебі олар ұяшықты толтыру ерекшелікке ие: матрица воронканың астына келгенде ғана төменгі пуансон төмен қарай жылжи бастайды, сол кезде матрицалық ұяшықта вакуум түзіледі. Соның нәтижесінде ұяшыққа барған ТМ тығыздалады, оның ішінен жиі жағдайда таблеткалардың қатпарлануын туғызып браққа келтіретін ауа толық шығады.

в) Кристаллизация кезінде бөлшектердің формасы мен өлшемдерін тек полиморфты модификациялары бар заттарды өзгертуге болады. Осы тәсіл әлі аз қолданылады, себебі жеткілікті зерттелмеген. Сонымен бірге келесіні ескерту керек: бір заттың әр түрлі полиморфтық модификацияларының физико-химиялық қасиеттері әр түрлі болады, осы кезде, дағдыдағыдай, модификацияның ерігіштігі неғұрлым жоғары болса, соғұрлым оның тұрақтылығы төмен болады. Осы бағытта жеткілікті жақсы сусымалдылыққа және пресстелушілікке ие препараттар көбісінің әр түрлі полиморфты кристаллды модификацияларын алу арқылы көптеген зерттеу жұмыстары жүргізілуде. Қазіргі уақытта осындай полиморфты модификациялар алу жағдайлары ацетилсалицил қышқылдың, бірқатар сульфаниламидтер мен барбитураттардың және т.б. заттардың ұнтақтарына анықталған.

4. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V.Әдебиет:

Негізгі:

O'NTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казакстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 28беті	

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

1. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент. – 2008. – 346 б.
2. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент. – 2002. – 172 с.
3. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 1998. – 128 б.

орыс тілінде

1. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
2. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
4. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
5. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
6. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
7. Дәрістер.
8. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
9. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.
10. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,
 ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123
<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Таблеттейтін машиналар
2. КТМ-ның кемшіліктері қандай?
3. КТМ-да таблеттеу процесі қандай операциялардан тұрады?

№3 дәріс

I. Тақырыбы: Қабықшамен қапталған таблеткалар. Қабықшамен қаптаудың тәсілдері. Қабықшамен қаптауға арналған көмекші заттар. Қолданылатын құрылғылар.

II. Мақсаты: Студенттерді биотехнологиялық міндеттермен, оларды шешудің негізгі бағыттарымен, сондай-ақ биотехнологиялық өндіріс препараттарының тауарлық нысандарымен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Таблеткалар технологиялық процесс кезінде (бөлшектеу, орамдау кезінде), сонымен бірге тасымалдау, сақтау, босату кезінде механикалық әсерлерге ұшырау мүмкіндігі белгілі. Соның нәтижесінде таблеткалар үгітілуі, сынуы мүмкін, сонымен бірге сонда ДЗ-дың дозалану дәлдігі де бұзылады. Таблеткаларға сонымен қатар сыртқы ортаның факторлары әсер етеді: ылғал, жарық, ауадағы бос O₂, ауаның құрғақтылығы және т.б.. Олар физикалық өзгерістердің (цементтелу немесе үгітілу), сонымен бірге таблеткадағы химиялық өзгерістердің (ДЗ-тардың ыдырау, препараттардың активтілігінің жартылай немесе толық жоғалу, токсикалық эффект пайда болу) себебі болады. Осы негативті құбылыстар таблеткаларды қабықшалармен қаптау қажеттігін тудырады. Осыған қарай қабықшалардың функциялары едәуір көбейді.

Қазіргі уақытта таблеткаларды қабықшалармен қаптау келесі мақсаттармен жүргізіледі:

- таблеткаларды механикалық кедергілерден қорғау;
- сыртқы ортаның жоғарыда айтылған факторлар әсерінен қорғау;
- таблетканың құрамындағы ДЗ-дың жағымсыз дәмі мен иісін жасыру, сонымен бояғыш ДЗ-тардың ластайтын әсерінен қорғау;
- (пищевод) асқорыту және асқазанның кілегей қабаттарын ДЗ-тың жоғары концентрациясының тітіркендіретін әсерінен қорғау;
- таблеткадағы ДЗ-тың әсерін АІТ-тысының белгілі бөлігінде жинақтау мүмкіндігі;

е) таблеткадағы ДЗ-тың әсерін ұзарту мүмкіндігі және т.б.;

Таблеткалардағы қабықшалар боялған болу мүмкін (жиірек жағдайларда), сонда:

- таблеткадағы ДЗ-ты жарықтың әсерінен қорғауға болады;
- таблетканың жағымсыз (жиіркенішті) түсін жасыруға және оның товарлық түрін жақсартуға болады;
- таблетка-ядро құрамына кіретін препараттың фармакологиялық тобын белгілеуге болады және т.б.;

Таблеткалардың қабықшалары құрамына және қаптау тәсіліне байланысты үш топқа бөлінеді:

- драждеделген қабықшалар;
- пленкалық қабықшалар;
- пресстелген қабықшалар.

Драждеделген қабықшалар

Олардың атауы dragel - француз сөзінен шыққан, яғни қант қабықшамен қаптау. Осы тәсіл ХХ ғасырдың басынан қолданылады. Осы қабықшалардың негізгі функцияларына таблетканың жағымсыз дәмін жасыру және жақсарту, сыртқы түрін жақсарту және т.б., сондықтан драждеделген қабықшалардың құрамына әрқашанда дерлік қант кіреді.

Таблеткаларды дражделген қабықшалармен қаптаудың классикалық тәсілі төрт (4) негізгі операциядан тұрады:

1-ші – грунттау, яғни таблетканың тегіс жылтыр бетінде дражделген қабықша жақсы ұсталу үшін кедір-бүдірлерді түзу. Осы кезде таблеткаларды бірнеше рет (2-3) кезегімен қант шырынымен өңдеп бидай ұнымен опалайды, соңғы кезегінде артық ылғалдыны адсорбциялау үшін $Mg(OH)CO_3$ (магнийдің негізгі карбонатымен) опалайды. Әр қабатты ыстық ауа айналып тұрған қазанға жіберіп кептіреді. Операцияның ұзақтылығы 180 мин.(3 сағат) дерлік болады.

2-ші қамырлау немесе қабықшамен қабаттау. Бұл операцияны 14 ретке дейін кезегімен дайын қант шырыны мен бидай ұнынан жасалынған қамырдың үлкен емес порцияларымен қабаттау арқылы жүреді немесе таблеткаларды 14 ретке дейін кезегімен қант шырынын және бидай ұнын беріп қабаттайды. Әр қабаттан соң 30-40 мин. бойы айналып тұрған қазанға ыстық ауа жібереді. Керекті жағдайда соңғы қабатты жасағанда шырынға бояғыш заттар қосылады. Операцияның ұзақтылығы 500-700 минут (яғни 9-15 сағат).

3-ші тегістеу (шлифовка), яғни 1% желатин қосылған қант шырынының көмегімен қабықшаларды тегістеу. Осы кезде қабықшалардың бетіндегі кедір-бұдырлары жойылады.

4-ші жылтырату, яғни таблеткалардың бетінде жылтырататын мастика көмегімен әдемі біртекті қабат жасау. Мاستиканың құрамына байланысты дражделген қабықшалардың келесі түрлерін жасауға болады:

- асқазанда еритін қабықшалар;

- ішекте еритін қабықшалар, осы кезде жылтырататын мастиканың құрамына ацетилфталилцеллюлозаның ерітіндісін қосады, немесе оны құрғақ түрде опалау кезінде тальк және қанттың ұсақ ұнтағымен кезектейді.

Соңғы кезде таблеткаларды пленкалық және пресстелген қабықшалармен қаптау технологиясының тез дамуына және жетілдіруіне байланысты дражделген қабықшалармен қапталған таблеткалардың үлесі бірте-бірте төмендейді, себебі драждеудің бірқатар кемшіліктері бар; соның ішінде келесі:

- жеткілікті беріктігін және әдемі түрін қамтамасыз ету үшін (яғни қабықшада жарықтар түзілмеу үшін) дражделген қабықшаны көп қабатпен қабаттау керек, осы кезде процесстің ұзақтылығы маңызды өседі: 8-ден 60 сағатқа дейін (таблеткалардың өлшемдеріне тәуелді);

- таблетканың массасы 2 есе дерлік өседі;


- процесс үздікті, сонда дражделген қабықшалармен қапталған таблеткаларды үздіксіз шығару үшін драждейтін қазандардың санын көбейту керек, сонда өндірістік бөлмелердің ауданын кеңейту қажет болады;

- осы тәсілде қол жұмыстың үлесі едәуір жоғары болады, себебі әр операция бөлек қазандарда жүргізіледі, сонда таблеткаларды бір қазаннан келесі драждейтін қазанға қолмен шығарып салады. Бұл жағдай дайындалатын таблеткалардың тек бағасына емес, сонымен бірге олардың тазалығына, гигиеналығына және тұрақтылығына әсер білдіреді;

- таблеткаларды осындай қабықшалармен қаптағанда бағалы азық-түліктер (қант, бидай ұны) қолданылады, сондықтан бұл өнімнің бағасының жоғарылауына әкеледі;

- ДЗ-тардың көбісінің (витаминдер, антибиотиктер және т.б. суға тұрақсыз препараттар) қант шырынмен (оның құрамында су бар болғандықтан) тікелей қатысқанда физико-химиялық және фармакологиялық қасиеттері өзгеруі мүмкін.

1975 жылдан бастап өндіріске таблеткаларды дражделген қабықшамен қаптау үшін суспензиялық тәсіл енгізілген. Оның келесі артықшылықтары бар:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 31беті	

- бидай ұны қолданбайды, қанттың (қант шырынның) мөлшері азаяды;
- процесстің ұзақтылығы едәуір төмендейді; себебі грунттау және тегістеу операциялары жүргізілмейді: процесстің өзі боялмаған суспензиямен таблеткаларды көп рет (қабаттау) және соңғы рет боялған суспензиямен қабаттау, содан соң жылтырату операцияларынан тұрады;
- таблетканың қабықшамен қаптаған соң салмағы кәдімгі драждейтін тәсілмен салыстырғанда едәуір төмен;
- таблеткалардың бағасы да төмендейді;
- қол жұмыстары үлесінің төмендеуі нәтижесінде өнімділік жоғарылайды: суспензия ауа айналып тұрған драждейтін қазандарға шашыратқыш форсункалар арқылы автоматты режим бойынша жіберіледі;
- таблеткалардың товарлық түрі едәуір жақсы;
- осы қабықшалардың тұрақтылығы жоғары, яғни сақтау кезінде олардың түсі өзгермейді, олардың бетінде жарықтар түзілмейді және т.б.

Дражелденген қабықшамен қаптау суспензиялық тәсіл келесі таблеткалардың өндірісінде қолданылады: раунатин, силибор (Харковь), аллахол, нитроксолин (Киев), экстракт валерианы, бутадионды амидопирин, ферракаль (Львов), межионин (Санкт-Петербург) және т.б.

Пленкалық қабықша

Таблетканың бетіне берілген пленка түзетін заттың ерітіндісінен органикалық еріткіш толық ұшып кеткен соң таблетканың сыртында қалған жұқа (қалыңдығы 0,05-0,2 мм) қабатты пленкалық қабықша деп атайды.

Ерігіштігіне байланысты пленкалық қабықшалар келесі топтарға бөлінеді:

- а) суда еритін;
- б) асқазанда еритін;
- в) ішекте еритін;
- г) ерімейтін қабықшалар.

Суда еритін қабықшаларды салыстырмалы сирек қолданады, себебі олар ауаның жоғары ылғалдылықтан қорғамайды, таблеткадағы дәрілерді керекті жерге жинақтамайды және оның әсерін ұзартпайды. Суда еритін қарапайым қабықшаларды түзу үшін ПЭО, ПВП, МЦ, Na-КМЦ. Оларды ПЭО 20-30%-тік этанолды ерітінді, ПВП 50-90%-тік этанолды немесе изопропанолды ерітінді, МЦ және Na-КМЦ 4-7% - тік сулы ерітінді түрде дайындайды.

Асқазанда еритін қабықшалар дәрінің ауа ылғалдылықтан қорғайды, бірақ асқазан сол қышқыл мен ферменттердің әсерінен ериді. Осындай пленка түзгіштерге, негізінде, құрамында аминотоптары бар заттар және целлюлозаның эфирлері (оксиэтилцеллюлоза, оксипропил-МЦ) және т.б. жатады. Әдетте, олардың құрамында жұмсартқыштар (пластификаторлар) болады. Еріткіш ретінде этанол, ИПС, сирек-ацетон (оның өртке және жарыққа қауіптілігіне байланысты) қолданылады.

Ішекте еритін қабықшаларды таблеткалардың бетінде жасау (түзу) үшін фталаттар (метилфталил -; ацетил-фталил, этилфталил, целлюлоза); синтетикалық және табиғи балауыздар (спермацет, кератин), стеарин қышқылы және т.б. қолданылады. Олар келесі артықшылықтарға ие болады:

- олардың ДЗ-тарды ылғалдан қорғау қабілеті едәуір жоғары болады:

- олар ДЗ-тарды асқазан сөлінің қышқыл мен ферменттердің жағымсыз әсерінен қорғайды және ішектің керекті бөлігінде белгілі дәрежеде препараттың әсерін ұзартуын қамтамасыз етеді:

- олар асқазанның кілегей қабатын кейбір препараттардың (стероидты және стероидты емес, мысалы ацетилсалицил қышқылы, анальгетиктердің) жағымсыз тітіркендіргіш әсерінен қорғайды және т.б. артықшылықтар.

Оларға еріткіш ретінде этанол, ИПС, ацетон, толуол жән олардың қоспалары қолданады. Ішекте еритін қабықшалар 2 сағат бойы асқазан сөлінің әсеріне төзімді (тұрақты) болып, ішек сөлінде баяу (60-100 минут бойы) ыдырайды. Ыдырауды жылдамдату үшін олардың құрамына 1% мөлшерге дейін ПВП немесе ПЭГ-600 қосады, соның нәтижесінде ыдырау уақытысы 15-25 минутқа дейін қысқартылады.

Таблеткаларды ерімейтін қабықшамен қаптаудың екі мақсаты, жоғарыда айтылғаннан басқа, бар:

- АІТ-тысының белгілі бөлігінде дәрінің әсерін жинақтау;

- дәрілік заттардың таблеткадан бөлініп шығу жылдамдығын келесі міндеттермен реттеу:

а) дәрінің таблеткадан босап шығу жылдамдығының біртектігін және әсерінің ұзақ болуын қамтамасыз ету үшін;

б) АІТ-тысының кілегей қабаттарын дәрінің тітіркендіргіш әсерінен қорғау, себебі кейбір дәрілер таблеткалардан тез босап шығып, жоғары концентрацияларды түзіп АІТ-тысының кілегей қабаттарына тітіркендіргіш әсер көрсетеді.

Таблеткаларды ерімейтін қабықшалармен қаптау нәтижесінде емдеу курсында таблеткаларды қабылдау саны азаяды, сонымен бірге 1 (бір) таблеткадағы препараттың дозасы да төмендейді, себебі дәрі АІТ-тысының сөлдер әсерінен ыдырамай толық ағзаға сіңіріледі.

ДЗ-тың ерімейтін қабықшамен қапталған таблеткадан босап шығуы пленкадағы поралар арқылы қамтамасыз етіледі. Поралардың диаметрі тұрақты емес болады. АІТ-тысының сөлдері немесе су пленкадағы поралар арқылы таблетканың ішіне еніп ДЗ-тарды ерітеді. Соның нәтижесінде қабықшаның ішінде осмос қысым түзілгендіктен ДЗ-ерітіндісінің сыртқа қарай диффузиясы басталады. Егер таблетка – ядро құрамына ісінетін заттар енгізілсе, олар ісініп қабықшаны жарып жібереді, сонда ДЗ-тар бірден және толық түрде сыртқа шығып бір жерде жоғары концентрацияны түзеді, соның нәтижесінде жанама жағымсыз әсерлер пайда болу мүмкін.

Егер таблеткаларды ерімейтін қабықшалармен қаптаған кезінде порасыз полимерлер қолданса, пораларды түзу үшін полимер ерітіндісіне суда жеңіл еритін заттардың (глюкоза, қант, NaCl және т.б.) майда кристаллдарын алдын-ала қосады. АІТ-тысының сөлдерінің немесе судың әсерінен олар тез еріп таблетка бетіндегі қабықшада көптеген поралар түзеді. Сол поралар арқылы содан соң еріген ДЗ сыртқа диффузияланады.

Басқа вариантта, мысалы, «OROS» типті терапевтикалық жүйе түрде жасалынған таблеткалар ерімейтін қабықшалармен қапталған болады. ДЗ-тың бөлініп шығуын қамтамасыз ету үшін оларға 1 реттен лазер сәулесімен әсер етіп диаметрі уақыт бойынша тұрақты емес тек бір ғана тесік қабықшада істейді. Бұл таблеткадан ДЗ-тың бөлініп шығу жылдамдығын реттеуге мүмкіндік береді.

Ерімейтін пленкаларды этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза және т.б. түзеді. Еріткіш ретінде этанол, ацетон, этилацетат, хлороформ, толуол, ИПС және т.б. ұшқыш еріткіштерді қолданады.

Барлық пленка түзетін заттар келесі талаптарға сай болу керек:

- а) физиологиялық индифферентті болу керек, яғни ағзаға толық зиянсыз болу керек;
- б) қол жеткілікті кең қолданылатын еріткіштерде жақсы еру керек;
- в) пленка түзетін қабілеті жақсы болу керек;
- г) химиялық индифферентті болу керек;
- д) ұзақ сақтауда тұрақты болу керек, яғни оның (пленканың) беріктігі, эластикалығы, ерігіштігі сақталу керек;

е) қол жеткілікті және арзан болу керек.

Таблетканың бетіндегі түзілетін пленканың сапасына келесі факторлар әсер етеді:

- а) дайындалған ерітіндінің тұтқырлығы;
- б) еріткіштің булану (ұшып кету) жылдамдығы, себебі ол өте тез ұшып кеткенде пленка тартылып жарылып кету мүмкін, ал едәуір баяу буланып ұшқанда, пленканың бетінде «әжімдер» түзіледі;
- в) полимердің молекулалық массасы. Ол едәуір төмен болу керек, себебі ұзын молекулалардың созылған тұрақсыз жағдайының сақталуына байланысты пленкада ішкі кернеулер түзілуі мүмкін.

Таблеткаларды пленкалық қабақшалармен қаптау тәсілдері және қолданылатын аппараттар

Қазіргі уақытта жеткілікті кең екі (2) тәсіл қолданады:

- а) драждейтін қазандарда таблеткаларды пленка түзгіш ерітінділермен бүркеу тәсілі;
- б) таблеткаларды жалған қайнау қабатта пленка түзгіш ерітінділермен бүркеу тәсілі.

1-ші тәсілдің артықшылықтары: арзан, ерітінділердің тұтқырлығы толық дерлік әсер етпейді, өнімділігі жеткілікті жоғары.

Драждейтін қазан 40-60 айн./мин. жылдамдықпен айналады. Таблеткаларды ауаның күшті ағын әсерінен алдын-ала шаңсыздандырады, содан соң қазан тесігінің (аузының) қасында орнатылған форсунка көмегімен қазанның ішіне пленка түзгіш ерітіндіні шашыратып береді. Осы операцияны бірнеше рет қайталайды, себебі таблеткалардың бетінде түзілген қабықшаның кейбір учаскілері өте жұқа және берік емес болады.

Барлық таблеткалардың бетінде қалыңдығы бірдей қабықша түзілген соң оларды 5-10 минут бойы еріткішті толық булап аластату үшін суық ауамен үрлейді.

Осы тәсілдің маңызды кемшілігі келесіде: қазандар жабылмайтын түрде істейтіндіктен, органикалық еріткіштің булары өндірістік бөлмелердің ауасын ластайды. Соны болдырмау үшін әр қазанның үстінде қуатты сорғыш вентиляция (ауа тартқыш) орнатылу қажет.

5. Жалған қайнау қабатта таблеткаларды қабықшамен қаптауды СГ-30 аппаратқа ұқсас істейтін аппараттарда орындайды, мысалы СКПБ типті аппарат. Пленка түзгіш ерітіндінің таблеткалардың үстіне шашыратып жіберетін форсункалар аппараттың жұмыс камераның жоғары немесе төменгі бөлігінде орнатылады. Таблеткалардың белгілі мөлшерін (5-10 кг) жұмыс камераға салып, аппараттың ішіне вентилятор көмегімен фильтрленген ауа жібереді және таблеткаларды жалған қайнау қабатқа айналдырады. Бірден форсункаға пленка түзгіш ерітіндіні беру бастайды. Оны беру жылдамдығы ерітіндінің тұтқырлығына, ауаның беру жылдамдығына, жұмыс камераның көлеміне және тиелген таблеткалардың мөлшеріне тәуелді. Ерітіндіні беру ұзақтылығы қабықшаның керекті қалыңдыққа тәуелді және ол 15-тен 45 минутқа дейін болу мүмкін. Пленка түзгіш ерітіндіні шашыратып беруін тоқтатқанда ауаны беру жылдамдығын көтереді, сол кезде пленка тез кебеді. Жалған қайнау қабатта кептіру драждейтін қазанда өтетін кептірумен салыстырғанда ұзақтылығы едәуір төмен

болады. СКБП типті аппаратты қолдану артықшылығы келесіде: қолданған еріткіштің булары ұстап алып, регенерациясын жүргізіп қайта пайдалануға болады.

Пленкалық қабықшалардың артықшылықтары:

- а) қабықшалар таблетканың массасын маңызды емес түрде ұлғайтады (тек 1-3 %-ке);
- б) қолдануға рұқсат етілген бояғыш заттармен пленка түзгіш материал жеңіл боялады;
- в) жеңіл ұшқыш органикалық еріткіштерді қолдануына байланысты қабықша тез кебеді, драждеу тәсілмен салыстырғанда (оның ұзақтылығы 18-60 сағат болады) осы тәсілдің ұзақтылығы едәуір қысқа болады (2-6 сағатқа дейін).

Осы тәсілдің кемшілігі: өндірістік бөлмелердің ауасын ластайтын және қуатты тартып сорғыш вентиляцияны орнатылуын талап ететін, сонымен бірге қауіпсіздік техниканың және өрт қауіпсіздіктің ережелерін қатаң түрде сақтауын талап ететін, өндірісте токсикалық және өртке қауіпті ұшқыш органикалық еріткіштерді қолдану қажеттігі.

Таблеткаларды пресстелген қабықшалармен қаптау

Таблеткалар пресстелген қабықшалармен ең бірінші рет 1954 ж. «Манести» фирмасының (Англия) «Драйкота» типті таблеттейтін машина көмегімен қапталған. Пресстелген қабықшаларды «құрғақ» қабықшалары деп атайды.

Қазіргі уақытта таблеткаларды пресстелген қабықшалармен қаптау үшін екі рет пресстейтін, яғни 2 роторы бар таблеттейтін машиналар қолданылады:

- а) «Драйкота» типті таблеттейтін машина, оның әр роторында 16 жұп пуансондар және 16 матрицалық ұяшықтары бар;
- б) РТМ-24 Д типті таблеттейтін машина, оның әр роторында 24 жұп пуансондар және 24 матрицалық ұяшықтары бар.


Осы машиналардың жұмыс істеу принципі келесіде: 1-ші роторда №1 тиеуші воронкадан ТМ-ның түйіршіктері матрицаларға жіберіледі және таблетка – ядроның пресстеуі орындалады. Осы кезде 2-ші ротордың ұяшықтарына көмекші заттардың (қабықша материалының) түйіршіктердің 1-ші порциясы салынады. Осы грануляттың үстіне арнайы арықша арқылы 1-ші ротордан келген таблетка-ядро жатқызылады. Таблетканы матрица ұяшығының дәл ортасына орналастырып болған соң төменгі пуансон шамалы тағы да төмен қарай жылжиды. Бір мезетте жоғарғы пуансон да төмен қарай жылжып таблетканы түйіршіктердің ішіне шамалы пресстейді, соның нәтижесінде таблетканың үстінде КЗ гранулятының 2-ші порциясын салу үшін кеңістік түзіледі. 2-ші ротордың №2 тиеуші воронкадан КЗ-тың 2-ші порциясы түйіршіктер түрде матрицаға, яғни таблетканың үстіне салынған соң таблетка пресстелген қабықша түзілгенше екі (жоғарғы және төменгі) пуансондар көмегімен толық пресстелінеді. Содан соң таблетканы матрицадан итеріп шығарады және циклді қайта бастайды.

Осы түрдің машиналарында жарамсыз, стандартты емес таблеткаларды (ядросыз жасалынған таблеткалар, машина іске қосу және оны тоқтату кезіндегі жасалынған таблеткалар) бөліп алатын автоматты қондырғы болады. Екі рет таблеттейтін машиналардың өнімділігі:

- а) РТМ-24Д-15 000-нан 60 000 таб/сағ. дейін таблеткалардың диаметріне (8 мм-ден- 16 мм-ге дейін) тәуелді болады;
- б) «Драйкота» типті машинаның - 10 500 таб/сағ. дейін болады.

Осы тәсілдің артықшылықтары:

- таблетка-ядро құрамына ылғал әсерінен ыдырайтын заттары бар, немесе өте ащы дәмге ие болған заттары бар таблеткаларды «құрғақ» қабықшамен қаптауға болады;
- тәсілдің гигиеналығы жоғары, сонда таблеткалардың тұрақтылығы жоғары болады;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 35беті	

- тәсілдің өнімділігі жоғары.

Тәсілдің кемшіліктері келесіде:

- қабықша түзетін материалды бөлек түйіршіктеу керек;
- таблеткалардың салмағы маңызды жоғарылайды (2 есе дерлік);
- таблеткамен ағзаға КЗ-дың көп мөлшері енеді және т.б.

4. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

5. Әдебиет:

негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

1. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
2. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
3. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

1. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
2. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
4. Чушов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
5. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
6. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
7. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
8. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

9. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Қабықшамен қаптаудың тәсілдері.
2. Қабықшамен қаптауға арналған көмекші заттар.

№ 4 дәріс

I. Тақырыбы: Таблеткаларды стандарттау (сапасын бағалау). Бақылау құрылғылары. Таблеткаларды жақсарту жолдары. Таблеткаларды буып-түю және орамдау. Түйіршіктер. Спансулалар. Драже.

II. Мақсаты: студенттерге таблеткалардың сапасын бағалаудың қазіргі уақыттағы әдістері мен тәсілдерін үйрету.

III. Дәріс тезистері:

Таблеткалардың жаңа сапалығы туралы сапалық және сандық көрсеткіштердің негізінде қорытынды жасайды: сыртқы түрі, геометриялық формасы (таблетканың биіктігі мен диаметрдің қатынасы), механикалық беріктігі, массадағы ауытқулар, ыдырау уақытысы, яғни таблеткалардың сапасын бағалауы ССРО МФ XI бас. (немесе X бас.) бойынша таблеткаларға қойылатын талаптарға сәйкес орындалады.


ДДТ шығаратын фарм. кәсіпорындардың көбісінде (әсіресе Қаз Республикасында) таблеткалардың керекті параметрлерін анықтайтын қазіргі заманғы стандартты приборлардың болмауы таблеткалардың сапасына объективті баға беруін қиындатады. Негізінде, таблетка сапасының көрсеткіштерін анықтау фармакологиялық әдістер және әдістемелер бойынша жүргізіледі, осы кезде едәуір үлкен ауытқулар таблеткалардың ыдырағыштығын анықтаған кезінде байқалады.

Таблетканың сыртқы түрі. Таблетка беткейінің біркелкілігі (түсі) ТМ-ның құрамына кіретін ДЗ-дың түсіне сай болады, арнайы боялған қабықшалармен қапталған таблеткаларды есепке қоспағанда, таблетка бетінде дақтары болмау керек, бірақ іс-тәжірибеде осы талап кейбір жағдайда бұзылады, яғни мозайка түрі бар таблеткалар кездеседі. Бұл құбылыс грануляттың кептіруі жеткілікті емес араласқан кезінде, ұнтақ тәріздес массаның немесе грануляттың фракциялық құрамы біркелкі болмаған кезде байқалады. Мысалы, жөтелге қарсы таблеткаларда «Бекарбон», «Бесалол», «Беллалгин» және т.б. таблеткаларда, яғни құрамына өсімдік экстракттар кіретін таблеткалар, себебі құрғақ экстракттар, әдетте, өте гигроскопиялық болады, ауадан ылғал әсерінен тез түйірленеді және ТМ-да біркелкі тарамайды.

Таблетканың биіктігі оның диаметрінен 30-40% құру керек. Егер таблетка жалпақ болса, яғни $h < 30\%$ болса, ол сынғыш болады, ал $h > 40\%$ болған кезінде таблетканы жұтуы қиын болады.

Таблетканың беріктігі. Ол таблетканың технологиялық процесстің кезінде, яғни бір автоматтан екіншіге жылжуында, бөлшектеу мен орамдауында, тасымалдау мен сақтауында, болатын механикалық ыдырауға (сыну, үгітілу, езілу, үйкелену) қарсылығын кернеуін сипаттайды. Физико-механикалық сипаттама ретінде бұл көрсеткіш беріктікке және қаттылыққа бөлінеді.

Таблетканың беріктігі әрқашанда бөлек алынған бөлшектердің беріктігінен төмен болады, себебі пресстеу кезінде бөлшектер бір-бірімен ауаның немесе судың (ылғалдың)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы		04-48/11 2024-2025 60 беттің 37беті

жұқа қабаты арқылы байланысады. Сол себептен таблетканың ыдырауы (үгітілуі, сынуы) әдетте бөлшектердің (немесе гранулалардың, яғни түйіршіктердің) арасындағы қалған микрожарықтар жолдарымен жүреді.

Таблетканың беріктігіне келесі факторлар әсер етеді (№2 лекцияны қара):

- көмекші заттардың (байланыстырғыш, антифрикциялық майлағыш) табиғаты мен әсіресе мөлшері;

- түйіршіктеу тәсілі;

- таблеттеу кезіндегі ТМ-ның ылғалдылығы (ылғалдылығы жоғарылап кетсе, таблеткалар цементтелу мүмкін, ал төмендеп кеткенде – олардың беріктігі нашарлайды);

- пресстеу қысымы: оның мәні және оның түрі (соқпалы немесе прогрессивті түрде өсетін – РТМ-дағыдай).

Жоғарыда айтылғандай, біздің фарм. өнеркәсіптегі таблеттейтін машиналар пресстеу меншікті қысымын бақылайтын және тіркейтін қондырғылармен қамтамасыз етілмеген себепті шығарылатын таблеткалардың стандартты (бірдей) беріктігі бір серияның ішінде де болмайды.

Таблетканың беріктігіне сандық баға беру үшін әр түрлі әдістемелер қолданады, оларды шартты 2 топқа бөлуге болады:

а) таблетканың шеттерінің (сыртқы бетінің) үйкеліске төзімділігін (беріктігін) бағалау үшін;

б) таблетканың сынуға, езілуге беріктігін бағалау үшін.

Негізінде, таблетканың товарлы түрі оның бүтіндігі бойынша анықталады. Технологиялық процесс кезінде (бөлшектеу, орамдау және т.б.) таблетка арықшалармен, тиеуші воронканың ішінде жылжып үйкеліске ұшырайды, соның нәтижесінде оның сыртқы беті үгітілуі мүмкін, сонда оның товарлы түрі нашарлайды, сонымен бірге – бұл ең маңызды – дозалау дәлдігі бұзылады.

Таблеткалар беріктігін үйкеліс нәтижесіндегі үгітілу бойынша бағалау үшін барабанды және түтікті приборлар – фрибриляторлар ұсынған (үйкелегіштер).

Барабанды үйкелегіш диаметрі 30-см-ге тең болған барабан түрде болады. 10 немесе 20 таблеткалардың алдын-ала салмағын өлшеп (0,01 г-ға дейін дәлдігімен) фрибрилятордың барабанына салып приборды жұмысқа қосады. Барабанның ішкі бетінде қалақшалар бекітілген болу мүмкін. Айналу жылдамдығы 25 айн./мин. болғанда, барабанды 4 мин. бойы айналдырады, ал жылдамдығы 20 айн./мин. болғанда – 5 мин. бойы айналдырады. Содан соң приборды тоқтатып таблеткаларды барабаннан түсіріп алады, кисточка көмегімен шаңнан тазартып олардың салмағын қайта өлшейді.

$$= x \cdot 100\%$$

Үйкелістігін формула бойынша есептейді:

- үйкелістігі; R_n , R_k – таблеткалардың салмағы (бастапқы және соңғы);

Әдетте, 1,5% болады (жіберілетін 3% аспау керек).

Түтікті үйкелегіш шаңды бөліп алу үшін тормен қамтамасыз етілген диаметрі әртүрлі, ұзындығы 170 мм-ге тең үш (3) түтіктен тұрады. Кривошип таяғының айналу радиусы 80 мм. Қозғалу (жоғарыдан төмен және керісінше) саны арнайы есептегішпен есептелінеді (саналады). 1 минутында 300 қозғалыс жиілігінде анықтауды 3 минут бойы жүргізеді. Жіберілетін 10% - тен аспау керек.

Езілуге таблетканың беріктігін анықтау (ТМД) мемлекеттерінде серіппелі динамометр принципі бойынша жасалынған прибор көмегімен орындалады. Таблетканы тіке тұрғызып маховик және жылжымалы плунжер көмегімен езілгенше қысады. Динамометр шкаласымен

жылжитын ползун көмегімен таблетканың езілуін туғызатын әсерін (кг. бойынша) көрсетеді. Шкалада 0-ден 15 кг.-ға дейін белгілері бар. Таблетканың беріктік көрсеткіші 0,06-0,1 кг/мм² төмен болмау керек. Оны келесі формула бойынша есептейді: >0,06 кг/мм²;

Рср. – 5 таблеткаға (5 опытов) есептелген езгіш әсердің орташа мәні, кг;

d және h –таблетканың диаметрі мен биіктігі, мм.

Бағалайтын таблеткалардың максимальды диаметрі 20 мм.

«Эврика» фирмасының приборында таблетканың езуге беріктігін оның горизонтальды позициясында анықтайды. Таблетканы матрицаға салып, конус тәріздес поршень астына келтіреді. Таблетканың үгітілуіне дейін әсер еткен қысымды 0-ден 15 кг.-ға дейін бөлінген шкала бойынша тіркейді және беріктік көрсеткішті есептейді.

Таблеткалардың дозалану дәлдігін екі аспектіде анықтайды:

а) Таблетка массасының ауытқуларын анықтау ССРО МФ X және XI бас. бойынша қабықшамен қапталған таблеткаларды қоспағанда олардың (10 немесе 20 данасына) орташа массасына келесі ауытқулар жіберіледі:

- егер таблетканың массасы 0,1 г.-ға дейін болса, жіберілетін ауытқуы 10% болады;
- егер таблетканың массасы 0,1 г.-нан 0,3 г.-ға дейін болса - 7,5%;
- егер массасы 0,3 г.-нан жоғары болса - 5%.

Талдау кезінде 20 таблетканың әр қайсысының бөлек 0,01 г.-ға дейін дәлдігімен салмағын өлшейді.

б) Таблетка құрамындағы әсер етуші заттың мөлшерін анықтау. Оны жеке ФС немесе ВФС бойынша сандық талдау арқылы жүргізеді. Талдауды 10 бөлек таблеткаларға орындайды. Таблетканы алдын-ала жақсылап ұнтақтайды. Бір таблетканың құрамындағы активті препарат мөлшеріне жіберілетін ауытқулар да жеке статьяларда беріледі.

Ыдырағыштық. Соңғы кезде бұл көрсеткіш таблеткалардың барлық түрлеріне міндетті түрде анықталмайды, себебі соңғы жылдарда медициналық іс-тәжірибеде дәрінің әсері ұзартылған таблеткалар кең қолданады: ерімейтін қарқасы бар таблеткалар, ерімейтін қабықшамен қапталған таблеткалар, көп қабатты таблеткалар, «ОРОС» деп аталатын терапевтикалық жүйелер және т.б.

Ыдырағыштық талабы жай таблеткаларға және суда, асқазан сөлінде, ішекте еритін қабықшамен қапталған таблеткаларға қойылады. ССРО МФ X және XI бас. бойынша ыдырағыштықтың келесі уақыт ұзақтылығы беріледі:

а) қарапайым таблеткалар үшін – 15 мин. (суда);


б) асқазанда еритін қабықшамен қапталған таблеткалар 30 мин. арасында суда немесе қышқыл ортада, яғни пепсин ерітіндісінде ыдырау қажет;

в) ішекте еритін қабықшамен қапталған таблеткалар қышқыл ортада 2 сағат бойы ыдырамай, содан соң сілтілі ортада 1 сағат арасында ыдырау керек.

Ыдырағыштықты анықтау келесі тәсілдермен жүргізуге болады:

1. Колбада анықтау (ең қарапайым тәсіл). Конус тәріздес колбадағы температурасы 37 1°С дейін жылытқан суға (1 таблеткаға 50 мл. су деп есептегенде) 1-6 таблетка салады. Егер 1 таблеткадан салса, 6 талдаудан аз емес эксперименттер жүргізу керек. Таблеткалар ыдыраған болып саналады, егер олар толық ерісе (сублингвальды – 5 мин.-тан ұзақ емес, Injactabletal - 1-3 минуттан ұзақ емес, Solubleltal - 5 мин.-тан ұзақ емес) немесе жұмсақ шыны таяқша тигізген кезде жеңіл ыдырайтын масса түзсе. Талдауды жүргізу уақытта колбаны баяу шайқайды: 1 секундта 1-2 қозғалыс.

2. «Қозғалмалы корзинка» прибор көмегімен анықтау. Прибор құрастырылған корзинкадан, сұйықтық құйылатын көлемі 1 л.-ге дейін құтыдан, температураны 37 1°С

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 39беті	

деңгейде ұстайтын термореледен және «корзинканың» жоғарыдан төмен қарай және керісінше жиілігі минутына 28-32 қозғалысты қамтамасыз ететін электромотордан тұрады. Қозғалу амплитудасы 5-6 см.

Құрастырылған «корзинканың» өзі екі ұшы да ашық ұзындығы 7,5 -8,0 см, ішкі диаметр 21,5 мм-ге, қабырғалардың қалыңдығы 2 мм-ге тең болған 6 қуыс шыны түтіктен тұрады. Түтіктер вертикальды түрде қалыңдығы 10 мм. екі пластмассаты дискілердің тесіктерінде бекітілген. Төменгі дискінің төменгі беті диаметрі 2 мм үлкен емес тесіктері бар тормен қапталған болады.

Әр түтіктің ішіне 1 таблеткадан салады, яғни талдауды бірден 6 таблеткаға жүргізеді. «Корзинканы» сұйықтық (су; пепсиннің қышқыл ерітіндісі; панкреатиннің сілтілі ерітіндісі) құйылған құтыға салып электромотор көмегімен шайқайды. Осы кезде барлық таблеткалардың еру (ыдырау) уақытысын байқап анықтайды.


е) Таблеткадан дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығын анықтау – яғни «ерігіштік бойынша тест». Өткізілген зерттеулер бойынша ыдырағыштық көрсеткіш ретінде таблеткадағы ДЗ-тардың биологиялық тиімділігіне объективті баға бермейтіні анықталды. Бұл таблетканың құрамында ағзада ерімейтін көмекші заттардың аз да болса болуы. Олар ДЗ-ды адсорбциялау, қиын немесе тәжірибелік ерімейтін комплекстерді түзу мүмкін, немесе ДЗ-дың активтілігін төмендету мүмкін және т.б. Осы себептен таблеткалар сапасын бағалау үшін МФ XI бас. қойылатын талаптар бойынша «ерігіштік бойынша тесті» де жүргізеді. Анықтаманы 37 1°С температурада «айналмалы корзинка» приборында (тип 545-АК-7 немесе «Эрвека» фирмасының) орындайды.

а) «Айналмалы корзинка» приборының (тип 545- АК-7) жұмыс істеу принципі. Прибордың өзі еріткіш құйылған, көлемі 1000 мл-ге дейін химиялық стакан орналасатын термостатталған құтыдан тұрады. Контакттылы термометр арқылы температураны 37 1°С деңгейде ұстайды. Негізгі жұмыс бөлігі – 1 таблетканы салуға арналған қақпағы бар цилиндрлі корзинка. Ол толық тордан жасалынады, тор тесіктерінің диаметрі белгілі өлшемде болу керек (2 мм-ден аспау қажет). Электромотор көмегімен «корзинка» 50, 100 (жұмыс жылд.), 150, 200 айн./мин жылдамдықпен айналады. Еріткіш ретінде стаканға дистилляцияланған су, 0,1 н, HCl ерітіндісі, 0,1н, NaOH ерітіндісі, рН мәні әртүрлі болған буферлі орталар құйылады. «Корзинканы» таблеткасымен құтының түбіне дейін 20 мм. жеткізбей еріткішке салады. 45 минуттан соң 1 немесе жеке статьяларда көрсетілген уақыттан соң, пипеткамен сынама алып, оны фильтрлеп, құрамында дәрінің таблеткадан еріткішке өткен мөлшерін анықтап, % бойынша таблеткадағы бастапқы мөлшерімен салыстырып есептейді. Сұйықтыққа өткен ДЗ мөлшері 75%-тен төмен емес болу керек.

б) «Эрвека» фирманың приборында «ерігіштік бойынша тест» бірден 6 таблетка үшін жүргізеді, себебі приборда терморегулятормен қамтамасыз етілген жалпы «су моншасына» бір мезетте көлемі 1000 мм-ден еріткіштерге арналған 6 колба орналасады; Әр колбаның ішіне бөлек айналатын таблетка салынған «корзинканы» кіргізеді. Содан соң әр колбадан бөлек сынама алады.

в) «Сарториус» приборында талдау өткізумен бірге талдауға арналған сынамалар автоматты түрде алынады. Бұл прибор, негізінде, таблеткадан ДЗ-тың бөлініп шығу жылдамдығын және ағзаға (модель түрде) сіңірілу жылдамдығын анықтауға (биологиялық тиімділікті анықтауға) қолданылады.

Таблеткалардың сапасын бағалаудың қазіргі әдістері

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 40беті	

Таблеткалардың жаңа сапалығы туралы сапалық және сандық көрсеткіштердің негізінде қорытынды жасайды: сыртқы түрі, геометриялық формасы (таблетканың биіктігі мен диаметрдің қатынасы), механикалық беріктігі, массадағы ауытқулар, ыдырау уақытысы, яғни таблеткалардың сапасын бағалауы ССРО МФ XI бас. (немесе X бас.) бойынша таблеткаларға қойылатын талаптарға сәйкес орындалады.

ДДТ шығаратын фарм. кәсіпорындардың көбісінде (әсіресе Қаз Республикасында) таблеткалардың керекті параметрлерін анықтайтын қазіргі заманғы стандартты приборлардың болмауы таблеткалардың сапасына объективті баға беруін қиындатады. Негізінде, таблетка сапасының көрсеткіштерін анықтау фармакологиялық әдістер және әдістемелер бойынша жүргізіледі, осы кезде едәуір үлкен ауытқулар таблеткалардың ыдырағыштығын анықтаған кезінде байқалады.

Таблетканың сыртқы түрі. Таблетка беткейінің біркелкілігі (түсі) ТМ-ның құрамына кіретін ДЗ-дың түсіне сай болады, арнайы боялған қабықшалармен қапталған таблеткаларды есепке қоспағанда, таблетка бетінде дақтары болмау керек, бірақ іс-тәжірибеде осы талап кейбір жағдайда бұзылады, яғни мозайка түрі бар таблеткалар кездеседі. Бұл құбылыс грануляттың кептіруі жеткілікті емес араласқан кезінде, ұнтақ тәріздес массаның немесе грануляттың фракциялық құрамы біркелкі болмаған кезде байқалады. Мысалы, жөтелге қарсы таблеткаларда «Бекарбон», «Бесалол», «Беллалгин» және т.б. таблеткаларда, яғни құрамына өсімдік экстракттар кіретін таблеткалар, себебі құрғақ экстракттар, әдетте, өте гигроскопиялық болады, ауадан ылғал әсерінен тез түйірленеді және ТМ-да біркелкі тарамайды.

Таблетканың биіктігі оның диаметрінен 30-40% құру керек. Егер таблетка жалпақ болса, яғни $h < 30\%$ болса, ол сынғыш болады, ал $h > 40\%$ болған кезінде таблетканы жұтуы қиын болады.

Таблетканың беріктігі. Ол таблетканың технологиялық процесстің кезінде, яғни бір автоматтан екіншіге жылжуында, бөлшектеу мен орамдауында, тасымалдау мен сақтауында, болатын механикалық ыдырауға (сыну, үгітілу, езілу, үйкелену) қарсылығын кернеуін сипаттайды. Физико-механикалық сипаттама ретінде бұл көрсеткіш беріктікке және қаттылыққа бөлінеді.

Таблетканың беріктігі әрқашанда бөлек алынған бөлшектердің беріктігінен төмен болады, себебі пресстеу кезінде бөлшектер бір-бірімен ауаның немесе судың (ылғалдың) жұқа қабаты арқылы байланысады. Сол себептен таблетканың ыдырауы (үгітілуі, сынуы) әдетте бөлшектердің (немесе гранулалардың, яғни түйіршіктердің) арасындағы қалған микрожарықтар жолдарымен жүреді.

Таблетканың беріктігіне келесі факторлар әсер етеді (№2 лекцияны қара):

- көмекші заттардың (байланыстырғыш, антифрикциялық майлағыш) табиғаты мен әсіресе мөлшері;
- түйіршіктеу тәсілі;
- таблеттеу кезіндегі ТМ-ның ылғалдылығы (ылғалдылығы жоғарылап кетсе, таблеткалар цементтелу мүмкін, ал төмендеп кеткенде – олардың беріктігі нашарлайды);
- пресстеу қысымы: оның мәні және оның түрі (соқпалы немесе прогрессивті түрде өсетін – РТМ-дағыдай).

Жоғарыда айтылғандай, біздің фарм. өнеркәсіптегі таблеттейтін машиналар пресстеу меншікті қысымын бақылайтын және тіркейтін қондырғылармен қамтамасыз етілмеген себепті шығарылатын таблеткалардың стандартты (бірдей) беріктігі бір серияның ішінде де болмайды.

Таблетканың беріктігіне сандық баға беру үшін әр түрлі әдістемелер қолданады, оларды шартты 2 топқа бөлуге болады:

а) таблетканың шеттерінің (сыртқы бетінің) үйкеліске төзімділігін (беріктігін) бағалау үшін;

б) таблетканың сынуға, езілуге беріктігін бағалау үшін.

Негізінде, таблетканың товарлы түрі оның бүтіндігі бойынша анықталады. Технологиялық процесс кезінде (бөлшектеу, орамдау және т.б.) таблетка арықшалармен, тиеуші воронканың ішінде жылжып үйкеліске ұшырайды, соның нәтижесінде оның сыртқы беті үгітілуі мүмкін, сонда оның товарлы түрі нашарлайды, сонымен бірге – бұл ең маңызды – дозалау дәлдігі бұзылады.

Таблеткалар беріктігін үйкеліс нәтижесіндегі үгітілу бойынша бағалау үшін барабанды және түтікті приборлар – фрибриляторлар ұсынған (үйкелегіштер).

Барабанды үйкелегіш диаметрі 30-см-ге тең болған барабан түрде болады. 10 немесе 20 таблеткалардың алдын-ала салмағын өлшеп (0,01 г-ға дейін дәлдігімен) фрибрилятордың барабанына салып приборды жұмысқа қосады. Барабанның ішкі бетінде қалақшалар бекітілген болу мүмкін. Айналу жылдамдығы 25 айн./мин. болғанда, барабанды 4 мин. бойы айналдырады, ал жылдамдығы 20 айн./мин. болғанда – 5 мин. бойы айналдырады. Содан соң приборды тоқтатып таблеткаларды барабаннан түсіріп алады, кисточка көмегімен шаңнан тазартып олардың салмағын қайта өлшейді.

$$= x \cdot 100\%$$

Үйкелістігін формула бойынша есептейді:

- үйкелістігі; R_n , R_k – таблеткалардың салмағы (бастапқы және соңғы);

Әдетте, 1,5% болады (жіберілетін 3% аспау керек).

Түтікті үйкелегіш шаңды бөліп алу үшін тормен қамтамасыз етілген диаметрі әртүрлі, ұзындығы 170 мм-ге тең үш (3) түтіктен тұрады. Кривошип таяғының айналу радиусы 80 мм. Қозғалу (жоғарыдан төмен және керісінше) саны арнайы есептегішпен есептелінеді (саналады). 1 минутында 300 қозғалыс жиілігінде анықтауды 3 минут бойы жүргізеді. Жіберілетін 10% - тен аспау керек.

Езілуге таблетканың беріктігін анықтау (ТМД) мемлекеттерінде серіппелі динамометр принципі бойынша жасалынған прибор көмегімен орындалады. Таблетканы тіке тұрғызып маховик және жылжымалы плунжер көмегімен езілгенше қысады. Динамометр шкаласымен жылжитын ползун көмегімен таблетканың езілуін туғызатын әсерін (кг. бойынша) көрсетеді. Шкалада 0-ден 15 кг.-ға дейін белгілері бар. Таблетканың беріктік көрсеткіші 0,06-0,1 кг/мм² төмен болмау керек. Оны келесі формула бойынша есептейді: $>0,06 \text{ кг/мм}^2$;

$R_{ср}$ – 5 таблеткаға (5 опытов) есептелген өзгіш әсердің орташа мәні, кг;

d және h – таблетканың диаметрі мен биіктігі, мм.

Бағалайтын таблеткалардың максимальды диаметрі 20 мм.

«Эврика» фирмасының приборында таблетканың езуге беріктігін оның горизонтальды позициясында анықтайды. Таблетканы матрицаға салып, конус тәріздес поршень астына келтіреді. Таблетканың үгітілуіне дейін әсер еткен қысымды 0-ден 15 кг.-ға дейін бөлінген шкала бойынша тіркейді және беріктік көрсеткішті есептейді.

Таблеткалардың дозалану дәлдігін екі аспектіде анықтайды:

а) Таблетка массасының ауытқуларын анықтау ССРО МФ X және XI бас. бойынша қабықшамен қапталған таблеткаларды қоспағанда олардың (10 немесе 20 данасына) орташа массасына келесі ауытқулар жіберіледі:

- егер таблетканың массасы 0,1 г.-ға дейін болса, жіберілетін ауытқуы 10% болады;

- егер таблетканың массасы 0,1 г.-нан 0,3 г.-ға дейін болса - 7,5%;

- егер массасы 0,3 г.-нан жоғары болса - 5%.

Талдау кезінде 20 таблетканың әр қайсысының бөлек 0,01 г.-ға дейін дәлдігімен салмағын өлшейді.

б) Таблетка құрамындағы әсер етуші заттың мөлшерін анықтау. Оны жеке ФС немесе ВФС бойынша сандық талдау арқылы жүргізеді. Талдауды 10 бөлек таблеткаларға орындайды. Таблетканы алдын-ала жақсылап ұнтақтайды. Бір таблетканың құрамындағы активті препарат мөлшеріне жіберілетін ауытқулар да жеке статьяларда беріледі.

Ыдырағыштық. Соңғы кезде бұл көрсеткіш таблеткалардың барлық түрлеріне міндетті түрде анықталмайды, себебі соңғы жылдарда медициналық іс-тәжірибеде дәрінің әсері ұзартылған таблеткалар кең қолданады: ерімейтін каркасы бар таблеткалар, ерімейтін қабықшамен қапталған таблеткалар, көп қабатты таблеткалар, «ОРОС» деп аталатын терапевтикалық жүйелер және т.б.

Ыдырағыштық талабы жай таблеткаларға және суда, асқазан сөлінде, ішекте еритін қабықшамен қапталған таблеткаларға қойылады. ССРО МФ X және XI бас. бойынша ыдырағыштықтың келесі уақыт ұзақтылығы беріледі:

а) қарапайым таблеткалар үшін – 15 мин. (суда);

б) асқазанда еритін қабықшамен қапталған таблеткалар 30 мин. арасында суда немесе қышқыл ортада, яғни пепсин ерітіндісінде ыдырау қажет;

в) ішекте еритін қабықшамен қапталған таблеткалар қышқыл ортада 2 сағат бойы ыдырамай, содан соң сілтілі ортада 1 сағат арасында ыдырау керек.

Ыдырағыштықты анықтау келесі тәсілдермен жүргізуге болады:

1. Колбада анықтау (ең қарапайым тәсіл). Конус тәріздес колбадағы температурасы 37 1°С дейін жылытқан суға (1 таблеткаға 50 мл. су деп есептегенде) 1-6 таблетка салады. Егер 1 таблеткадан салса, 6 талдаудан аз емес эксперименттер жүргізу керек. Таблеткалар ыдыраған болып саналады, егер олар толық ерісе (сублингвальды – 5 мин.-тан ұзақ емес, Injactabletal - 1-3 минуттан ұзақ емес, Solubleltal - 5 мин.-тан ұзақ емес) немесе жұмсақ шыны таяқша тигізген кезде жеңіл ыдырайтын масса түзсе. Талдауды жүргізу уақытта колбаны баяу шайқайды: 1 секундта 1-2 қозғалыс.

2. «Қозғалмалы корзинка» прибор көмегімен анықтау. Прибор құрастырылған корзинкадан, сұйықтық құйылатын көлемі 1 л.-ге дейін құтыдан, температураны 37 1°С деңгейде ұстайтын термореледен және «корзинканың» жоғарыдан төмен қарай және керісінше жиілігі минутына 28-32 қозғалысты қамтамасыз ететін электромотордан тұрады. Қозғалу амплитудасы 5-6 см.

Құрастырылған «корзинканың» өзі екі ұшы да ашық ұзындығы 7,5 -8,0 см, ішкі диаметр 21,5 мм-ге, қабырғалардың қалыңдығы 2 мм-ге тең болған 6 қуыс шыны түтіктен тұрады. Түтіктер вертикальды түрде қалыңдығы 10 мм. екі пластмассаты дискілердің тесіктерінде бекітілген. Төменгі дискінің төменгі беті диаметрі 2 мм үлкен емес тесіктері бар тормен қапталған болады.

Әр түтіктің ішіне 1 таблеткадан салады, яғни талдауды бірден 6 таблеткаға жүргізеді. «Корзинканың» сұйықтық (су; пепсиннің қышқыл ерітіндісі; панкреатиннің сілтілі ерітіндісі) құйылған құтыға салып электромотор көмегімен шайқайды. Осы кезде барлық таблеткалардың еру (ыдырау) уақытысын байқап анықтайды.

е) Таблеткадан дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығын анықтау – яғни «ерігіштік бойынша тест». Өткізілген зерттеулер бойынша ыдырағыштық көрсеткіш ретінде таблеткадағы ДЗ-тардың биологиялық тиімділігіне объективті баға бермейтіні анықталды.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 43беті	

Бұл таблетканың құрамында ағзада ерімейтін көмекші заттардың аз да болса болуы. Олар ДЗ-ды адсорбциялау, қиын немесе тәжірибелік ерімейтін комплекстерді түзу мүмкін, немесе ДЗ-дың активтілігін төмендету мүмкін және т.б. Осы себептен таблеткалар сапасын бағалау үшін МФ XI бас. қойылатын талаптар бойынша «ерігіштік бойынша тесті» де жүргізеді. Анықтаманы 37 1°С температурада «айналмалы корзинка» приборында (тип 545-АК-7 немесе «Эрвека» фирмасының) орындайды.

а) «Айналмалы корзинка» приборының (тип 545- АК-7) жұмыс істеу принципі. Прибордың өзі еріткіш құйылған, көлемі 1000 мл-ге дейін химиялық стакан орналасатын термостатталған құтыдан тұрады. Контакттылы термометр арқылы температураны 37 1°С деңгейде ұстайды. Негізгі жұмыс бөлігі – 1 таблетканы салуға арналған қақпағы бар цилиндрлі корзинка. Ол толық тордан жасалынады, тор тесіктерінің диаметрі белгілі өлшемде болу керек (2 мм-ден аспау қажет). Электромотор көмегімен «корзинка» 50, 100 (жұмыс жылд.), 150, 200 айн./мин жылдамдықпен айналады. Еріткіш ретінде стаканға дистилляцияланған су, 01 н, HCl ерітіндісі, 0,1н, NaOH ерітіндісі, рН мәні әртүрлі болған буферлі орталар құйылады. «Корзинканы» таблеткасымен құтының түбіне дейін 20 2 мм. жеткізбей еріткішке салады. 45 минуттан соң 1 немесе жеке статьяларда көрсетілген уақыттан соң, пипеткамен сынама алып, оны фильтрлеп, құрамында дәрінің таблеткадан еріткішке өткен мөлшерін анықтап, % бойынша таблеткадағы бастапқы мөлшерімен салыстырып есептейді. Сұйықтыққа өткен ДЗ мөлшері 75%-тен төмен емес болу керек.

б) «Эрвека» фирманың приборында «ерігіштік бойынша тест» бірден 6 таблетка үшін жүргізеді, себебі приборда терморегулятормен қамтамасыз етілген жалпы «су моншасына» бір мезетте көлемі 1000 мм-ден еріткіштерге арналған 6 колба орналасады; Әр колбаның ішіне бөлек айналатын таблетка салынған «корзинканы» кіргізеді. Содан соң әр колбадан бөлек сынама алады.

в) «Сарториус» приборында талдау өткізумен бірге талдауға арналған сынамалар автоматты түрде алынады. Бұл прибор, негізінде, таблеткадан ДЗ-тың бөлініп шығу жылдамдығын және ағзаға (модель түрде) сіңірілу жылдамдығын анықтауға (биологиялық тиімділікті анықтауға) қолданылады.

Таблеткаларды жетілдірудің кейбір жолдары

Таблеткаларды дәрілік түр ретінде жетілдіру келесі бағыттарда орындалалы:

1. Өндіріске көп қабатты таблеткалардың технологиясын енгізу. Оларды екі немесе үш рет пресстейтін машиналарда түйіршіктерді матрицалық ұяшыққа бірнеше (2-3) рет тиеу арқылы дайындайды. Мысалы, 1-ші позицияда матрицаға грануляттың (түйіршіктердің) 1-ші порциясы салынып таблетка 1-ші қабаты шамалы пресстелінеді, содан соң оның үстіне грануляттың 2-ші порциясы салынады және 2-ші қабат шамалы пресстелінеді. 3-ші позицияда грануляттың 3-ші порциясын тиеп таблетканы толық пресстейді. Қабаттарды алдын-ала шамалы пресстеген кезде олардың беті тегіс емес кедір-бұдыр болады, сондықтан оларды соңғы рет толық пресстегенде олар бір-бірімен жеткілікті берік бірігеді. Әдетте әр қабаттың грануляты бөлек түсті болады, сонда көзбен қарап бақылауды жеңіл (онай) жүргізуге болады.

Көп қабатты таблеткалар, әдетте, таблеткаларды пресстелген қабықшалармен қаптау тәсілмен алынады. Осы кезде дәрілік заттардың әсері ұзартылған таблеткаларды алуға болады. Сонда әр қабаттың түйіршіктері өзіне сай болатын белгілі уақытта еритін қабықшамен қапталған болады. Осыған байланысты таблетканың қабаттарындағы қабықшалардың ерігіштігіне байланысты ДЗ-тар кезегімен бөлініп шығу нәтижесінде ұзартылған әсерін қамтамасыз етеді.

3-қабатты таблеткаларды дәрілердің әсерін ұзартуын қамтамасыз етуімен бірге, басқа дәрілік түрде физико-химиялық қасиеттері бойынша сиымсыз препараттарды құрастыруға болады. Осы кезде ДЗ-тардың әр қабаттан босап шығу жылдамдығын және кезегін реттеу керек. Әдетте сиымсыз препараттар сыртқы қабаттарда болады, ал ортаңғы қабатта айтылған препараттармен бір мезетте сиымды дәрілік зат (немесе көмекші зат) болады.

2. Қатты немесе пластикалық ерімейтін қаңқасы (скелеті) бар таблеткалар. Олар қазіргі уақытта таблеткалардың өндірісіне көп шығарылатын болған. Олардан ДЗ бірте-бірте босап шығады және препараттың ұзартылған әсерін қамтамасыз етеді:

а) қатты ерімейтін қаңқадан (скелетпен) жасалынған таблеткаларды баяу еритін дәрі мен толтырғыштың (қант, лактоза, ПЭГ және т.б.) қоспа мен поралары толтырылған губкамен (поролонмен) салыстыруға болады. Таблеткалар АІТ-тысында ыдырамай өзінің геометриялық формасын сақтап тұрады. Сол себептен дәрілік зат таблетканың бетінен тез еріп қанда біріншілік терапевтикалық концентрацияны түзеді, содан соң препарат сыртқы қабатта түзілген капиллярлар арқылы баяу ортаңғы қабаттардан диффузияланады. Соған байланысты препараттың ағзадағы концентрациясын ұзақ уақыт бойы бір деңгейде ұстауға болады.


Ерімейтін қаңқа ретінде кейбір бейорганикалық (барий сульфаты, гипс, кальций екі және үш – атомы алмастырылған фосфаты, титан диоксиді) және органикалық (полиэтилен, полихлорвинил, жоғары температурада балқитын балауыздар және т.б.) заттар қолданылады. Осы таблеткаларда көп қабатты болу мүмкін.

в) Ерімейтін пластикалық қаңқамен жасалынған таблеткалар шайналатын резинкалар алу принципі бойынша дайындалады. Ерімейтін қаңқа материал ретінде азық-түлік өнеркәсіпте қолдануға рұқсат етілген полимерлер қолданылады. Ал таблеткалардың өздеріне әр түрлі фармакологиялық топтарға жататын ДЗ-тар енгізіледі: құсыққа қарсы, жоғары температураны басатын, қабынуға қарсы, коронарлы тамырларды кеңейтетін, жоғары қысымға қарсы және т.б. препараттар енгізіледі, соның ішінде витаминдер де, микроэлементтер де және т.б. Олар қанға, әдетте, ауыз қуысынан ісінеді, сонда ас қорытатын сөлдер ферменттердің әсеріне ұшырамайды.

3. Иониттермен жасалынатын таблеткаларда дәрінің әсерін ұзартуға және АІТ белгілі бөлігінде әсерін жинақтауға мүмкіндік береді. Осындай таблеткаларды жасау үшін ДЗ-тарды ион алмасу шайырлардың бетінде адсорбциялайды. Содан соң ДЗ АІТ-тысының белгілі бөлігіндегі ас қорытатын сөлдердің ионды күшіне (рН мәніне) байланысты таблеткадан бөлініп шығады. Препараттың босап шығу (яғни десорбциялану) жылдамдығы иониттің ұнтақтау дәрежесіне байланысты (жиірек) ДЗ-тарды өлшемдері 300-400 мкм, немесе 0,3-0,4 мм. болған иониттің дән тәріздес бөлшектердің бетінде адсорбциялайды, содан соң бөлшектерден таблеткалар пресстелінеді. Осындай таблеткаларды «ионекситен» деп атайды.

Қышқылды реакцияны (анионды) беретін заттарды (мысалы, барбитур қышқылының туындылары: этаминал НА және т.б. аниониттермен адсорбциялайды. Құрамына алкалоидтері кіретін (эфедрин г/хлориді, атропин сульфаты, резерпин және т.б.) таблеткаларды жасау үшін катиониттер, яғни сілтілі реакция беретін заттар, қолданады. Иониттермен жасалынған таблеткаларды қаңқасы ерімейтін таблеткалардың тобына жатқызуға болады, бірақ олар түйіршіктерге ыдырайды. Олар дәрінің әсерін ұзартуға мүмкіндік береді. Иониттер дәрінің қандағы концентрациясын терапевтикалық деңгейде 12-24 сағат бойы ұстайды.

Тритурациялық таблеткалар

O'NTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 45беті	

Оларды пресстеу емес, арнайы қалыптарға қамыр тәріздес массаларды ысқылап формалау арқылы дайындалады. Әдетте олар салмағы 0,05 г. төмен және диаметрі 1-3 мм-ге тең кішкентай цилиндр түрде болады, сонда олардың биіктігі таблетканың диаметрінен асуы мүмкін. Пресстелген таблеткалармен салыстырғанда олардың қаттылығы және беріктігі төмен болады.

Тритурациялық таблеткаларды дайындау үшін ДЗ-ты сүт қантпен немесе глюкозамен араластырады. Су немесе концентрациясы әр түрлі этанол көмегімен қоспаны ботқа тәріздес массаға айналдырып машинканың серіппелі қалақшалармен оны арнайы пластмассы пластинкалардың тесіктеріне ысқылап кіргізеді (массаны тығыздау керек). Содан соң тесіктерге сай болғаны басқа пластинканың бетінде бекітілген пуансондар көмегімен тесіктерден дайын кішкентай цилиндрлерді итеріп шығарады және подносқа салып кептіруге жібереді.

Осы тәсілмен тритурациялық таблеткаларды келесі жағдайларда дайындайды:

- а) егер таблетканың құрамына ДЗ 0,001 г. аз мөлшерде кірсе, ал толтырғыш заттарды көп мөлшерде қосуға тиімсіз болса;
- б) егер таблеткалар құрамына пресстеуге болмайтын ДЗ-тар кірсе: мысалы, нитроглицерин таблеткаларын пресстеу жолымен дайындауға болмайды, себебі нитроглицерин соққан кезде жарылады;
- в) концентрациясы дәл инъекцияға немесе көз тамшыларға арналған ерітінділерді тез дайындауға қолданылатын ДЗ-тың мөлшері жеткілікті дәл дозаланған жеңіл еритін таблеткаларды дайындау үшін (осы таблеткалар асептикалық жағдайда жасалынады); және т.б. керекті жағдайда.

4. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

5. Әдебиет:
негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.


қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 46беті

11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Таблеткадан дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы.
2. Таблетка құрамындағы әсер етуші заттың мөлшерін анықтау.
3. Таблеткалардың сапасын бағалаудың қазіргі әдістері

Дәріс №5

I. Тақырыбы: Желатин капсулаларындағы дәрілік заттар. Өндірістің технологиялық схемасы, пайдаланылатын құрылғылар. Микрокапсулалар. Микрокапсулалау әдістері.

II. Мақсаты: Студенттерге желатинді капсулалардың және микрокапсулалардың жалпы сипаттамасымен таныстырып, оларды жасаудың өндірістік технологиялық схемасын үйрету.

III. Дәріс тезистері:

Медициналық капсулалардың мағынасы әртүрлі және екі анықтамасы бар:

а) Капсулалар – бұл қабықшамен қапталған дәрілік препараттан тұратын дозаланған дәрілік түр (ССРО МФ XI бас, 2-ші том)- Capsulae medicinales repletae (толтырылған).

б) Капсулалар – бұл био-ерітін материалдан (полимерден) жасалынған, ұнтақ, гранулалар, микрокапсулалар, пасталар, эмульсия және ерітінді түрде дәрінің бір дозасын енгізуге (салуға) арналған арнайы құтылар.

Дәрілік заттарға арналған құтылар (қабықшалар) ретінде желатинді капсулалар туралы бірінші ескертілуі 1730 ж. болған, бірақ тек 1833ж. Mothes (моте) және Dublanc (Дублана) Париждегі фармацевттер осы дәрілік түрге атау беріп, 1834 ж. № 9690 деген олардың өндірісіне патент алды. Олар желатинді капсулаларды жасауға келесі тәсілді ұсынған: желатиннің қыздырылған концентрлі ерітіндісіне теріден жасалынған сынаппен толтырылған кішкентай қаптарды батырады. Желатинді қабықшалар қатып кепкен соң

қаптардан сынапты төгеді. Капсулаларды қаптардың сыртынан алып сұйық дәрімен толтырады, содан соң желатинді ерітіндінің тамшысымен дәнекерлейді.

Кейінірек, 1846 ж. француз Zehuby (Леюби), 1847 ж. англичанин Murdok (Мордок) 2 бөліктен (түбі және қақапағы) тұратын капсулаларды ұсынған. Бірақ Zehuby алдымен қант қосылған крахмалды клейстерден содан соң желатиннен капсулаларды жасау тәсілін ұсынғандықтан, қақапағы бар желатинді капсулалардың технологиясына патент Murdok (1865ж.) берілді. 1872 ж. Париждегі фармацевт Zemousin фармацевттік іс-тәжірибеде қолдануға крахмалды облаткаларды ұсынған және оларды cachet- (франц. Капсула, облатка) деп атауға ұсынған. (Көп уақыт бойынша инъекциялық ерітінділерді сақтау үшін ампулаларды ең бірінші Zemousin қолданған деп саналады). Осыдан соң желатинді капсулалардың (негізінде, қақапағы бар өндірісі АҚШ-та ашылған, Европада олардың өндіруі тек XX ғ-ң басында басталған.) XX-ші ғасырдың 30-шы жылдарда желатинді капсулалар медициналық және фармацевттік іс-тәжірибеде кең қолданылатын болған, ал қазіргі кезде олар таблеткалардан соң 2-ші орын алады. Олар соңғы кезде таблеткаларды бірте-бірте ығыстыруда, себебі келесі артықшылықтарға ие:

- капсулаларды автоматтандырылған тәсілмен толтырғанды 1 капсуладығы дәрілік заттың дозалану дәлдігі жоғары;
- жағымсыз органолептикалық қасиеттерді (дәмін, иісін, түсін) жасыру мүмкіндігі бар;
- жарыққа төзімсіз препараттарды жарықтан қорғау мүмкіндігі бар;
- дәрілік заттарды жағымсыз сыртқы факторлардан (ылғалдылықтан, ауадағы бос O₂, ылғалдылық 70%-ке тең немесе жоғары болған кезде температураның өзгеруінен, механикалық кедергілерден және т.б.) қорғау мүмкіндік бар;
- дәрілік заттардың әсерін АІТ (ЖКТ) белгілі бөлігінде жергілікті жинақтауға мүмкіндік бар;
- желатинді қабықшаға арнайы қосымша заттарды қосу арқылы дәрілердің әсерін ұзартуға мүмкіндік бар;
- таблеткалармен салыстырғанда капсулалардың қабықшалармен пресстелінбейтін ұнтақтарды, паста тәріздес массаларды, ерітінді, эмульсия және суспензия түрдегі сұйық дәрілерді, сонымен бірге газ тәріздес заттарды да қаптауға мүмкіндік бар;
- желатинді капсулаларды пероральды жолымен қатар, ректальды (recto-capsulae), вагинальды (vagino-capsulae), офтальмологиялық-ламеля (Lamelae) (көзге арналған ДТ ретінде қолдануға болады);
- капсулалар бояғыш және ластайтын дәрілік заттарды босатуға қолайлы болады;
- капсулалар түрде дәрілік заттарды ылғалды түйіршіктеусіз, қыздырусыз (буландыру, кептіру), престоусіз босатуға болады. Осы қасиет пероральды қолдануға арналған антибиотиктерді дозаланған түрде шығаруға өте маңызды болады;
- әдетте, желатинді капсулалар оңай (жеңіл) ериді, асқазан-ішек сөлдерді жеңіл өзінің ішіне өткізеді, соның нәтижесінде олардың құрамындағы дәрілері таблеткалармен салыстырғанда фармакологиялық әсер көрсетеді (4-5 минуттан кейін, орташа алғанда);
- капсулалардың сыртқы түрі жақсы, беті тегіс болғандықтан оларды жұту жеңіл болады;
- олардың өндірісі толық дерлік механизацияланған және автоматтандырылған;
- желатинді капсулалардың ішінде желатинмен және глицеринмен әрекеттеспейтін, сонымен бірге желатинді ерітпейтін барлық препараттарды босатуға болады, мысалы С/М типті, егер судың мөлшері 10% -тен төмен болса, эмульсияларды да капсулаларда шығаруға болады;

Желатинді капсулалардың келесі толық дерлік жойылатын кемшіліктері бар:

- желатиннің ылғалға жоғары сезімталдығы, сондықтан капсулалар сақтаудың белгілі жағдайларын бұзбау немесе сәйкес материалдардан жасалынған орауыштың қолайлы түрлерін қолдану талап етеді,

- желатин, әсіресе су қосқан кезде, микроорганизмдердің өсуіне күректі орта ретінде болады, оны болдырмау үшін массаға консервантарды қосады.

Медициналық капсулалар өндірісінде пленка түзгіш заттар ретінде 50-ден жоғары полимерлердің түрлері пайдаланады, соның ішінде желатин, зеин, парафин, МЦ, ЭЦ, ПЭ, нейлон, ПВХ және т.б., бірақ капсулаларды жасау бастапқы шикізат ретінде, негізінде, желатин саналады (*galare-latin-застывать, қату*).

Капсулалардың екі түрі шығарылады:

а) қақпағы бар қатты капсулалар- *capsulae durae operculatae* (*operculum-лат.-қақпақ*). Егер олар желатиннен дайындалса, сонда олардың атау: *Cap gelatinose durae operculatae* болады; егер крахмал клейстерінен жасалынса – *oblatae* немесе (*seu*) *Cap amyloseae durae operculatae* деп аталады. Олар тек құрғақ (ұнтақ, гранула, микрокапсула түрде дайындалған) препараттарды шығаруға қолданылады;

б) қабықшасы тұтас жұмсақ капсулалар (*Cap. molles*). Олар қабықша материалдағы компоненттердің қатынасына және жасау тәсіліне байланысты келесіге бөлінеді:

- жұмсақ – *Cap. gel molles*-батыру әдіспен дайындалады;

- жартылай жұмсақ – *Perlae gelatinosae*-тамшылату әдіспен дайындалады;

- жартылай қатты - *Cap. gel durae elasticae*-пресстеу әдіспен дайындалады;

- мойыны ұзартылған жұмсақ капсулалар- *tubatinae (molles)*-олар балаларға арнайы арналған: олардан мойынын кесіп дәріні қысу арқылы шығаруға болады. Көз дәрілік түрлерде олардың аналогы-минилестер қолданады: көз тамшыларың және көз жағар майлардың бір реттік дозасы бар орауыш ретінде болады.

Қатты капсулалар- ұштары овал түрде болған серіппелі цилиндр тәріздес мөлдір немесе әртүрлі түске боялған мөлдір емес ашылып жабылатын екі бөліктен (корпус және қақпақ) тұратын құтылар. Олар 3 өлшемде шығарылады; сонда

- олардың диаметрі 3-тен 9,5 мм-ге дейін;

- олардың ұзындығы 11-ден 25-мм-ге дейін;

- қалыңдығы 0,08-ден 0,15-мм-ге дейін болады.

Әдетте, жоғарыда айтылғандай, олардың ішіне ұнтақ тәріздес, майда түйіршіктелген, микрокапсулаланған препараттардың бір реттік дозасы салынады. Оларға спансулаларды да, яғни әсері ұзартылған ДТ, жатқызуға болады.

Жартылай жұмсақ капсулалар (*Perlae-жемчужины*)-тігісі жоқ дұрыс дөңгелек шар тәріздес, көлемі 0,1-0,2мл (яғни диаметрі 3-тен 5мм-ге дейін), майлы ерітінділермен толтырылған құтылар, олар тамшылату тәсілмен дайындалады.

Жартылай қатты капсулалар- (экватор) периметр бойынша тігісі бар, сиымдылығы 1,5г-ға дейін шар немесе овал тәріздес сфералар. Оларды майлы ерітінділермен, пасталармен, В/М (С/М) типті эмульсиялармен толтырады.

Құты ретіндегі желатинді капсулалардың негізгі компоненттер: желатин, глицерин және су әртүрлі проценттік қатынаста: жұмсақ капсулаларда глицериннің (пластификатор ретінде қосылады) мөлшері 20-25%, ал қатты капсулаларда-03%-ке дейін болады. Неғұрлым глицериннің мөлшері жоғары болса, соғұрлым желатинді қабықшаның эластикалық қасиеті жоғары болады.

Капсулалардың өндірісі келесі негізгі сатылардан тұрады:

1. Желатинді массаны дайындау;
2. Қабықшаларды жасау-капсулаларды қалыптау;
3. Капсулаларды дәрімен толтыру және дәнекерлеу;
4. Капсулаларды өңдеу;
5. Капсулаларды (керек болса) қосымша қабықшалармен қаптау;
6. Сапасын бағалау;
7. Безендіру және орамдау;
8. Жарамсыз капсулаларды регенерациялау.

I саты. Желатинді массаны дайындау. Ол, негізінде, екі тәсілмен дайындалады:

а) ісіндірусіз (жұмсақ және жартылай жұмсақ капсулалардың өндірісінде);

б) желатинді алдын-ала ісіндіру арқылы (желатиннің жоғары мөлшеріне байланысты-қатты капсулалардың өндірісінде).

Желатинді массаның құрамына әртүрлі көмекші заттар кіруі мүмкін:

- пластификаторлар ретінде қолдануға сорбит, полиэтиленсорбит (3-15%) оксиэтиленмен (4-40%), гексантропол және т.б. рұқсат етілген;

- бояғыш заттар ретінде: ақ түс беретін- TiO_2 ; қызыл түс беретін-қышқыл амарант және эритрозин; сары түс беретін-тартразин; көк түс беретін-индиготин рұқсат етілген; басқа (мысалы, жасыл) түс керек болса, айтылған бояғыштарды керекті қатынаста араластырып жасайды;

- консервант ретінде калий метабисульфиты бензой, салицил қышқылдары, Na бензоаты, нипагин және нипазол 7:3 қатынаста 0,1-ден 0,5 %-ке дейін қоспасы қолдануға рұқсат етілген.

а) Ісіндірусіз желатинді масса келесі жолымен дайындалады: пластификаторлар мен бояғыштар ерітілген суды 70-750С температураға дейін қыздырып желатин қосады. Осы кезде араластырғышты тоқтатады. Содан аоң желатин толық ерігенше қоспаны араластырады. Дайындалған массаны тұрақтандыру үшін термостатта 2-3 сағат бойы 45-500С температурада ұстайды. Капсулалау процессті, яғни қалыптарды (формаларды) массаға батыру температураның бірқалып деңгейінде термостаттау жағдайында жүргізеді.

б) алдын-ала ісіндірумен массаны дайындау үшін желатинді реактарға салып 15-180С температурадағы су құяды және 1,5-2 сағатқа қалдырады. Содан соң 1 сағат бойы араластырып желатинді 45-750С температурада балқытады. Содан соң көмекші заттарды (пластификаторлар, консерванттар) қосып тағыда 30 минут араластырады. Содан соң қыздырғышты және араластырғыштарды өшіріп 1,5-2 сағат массаны реакторда вакуум астында (көпіршіктерді жою үшін) тұндырады. Дайындалған массаны термостатқа қойып 500 немесе 600С температурада (желатиннің концентрациясына байланысты) 2,5-3 сағат бойы тұрақтандыру үшін ұстайды. Капсулалаудың алдында массаның тұтқырлығын тексереді.

II саты: Қабықшаларды жасау (формалау): Бұл операция 3 тәсілмен орындалады:

- қалыптарды батыру (малу) арқылы;

- пресстеу (штамптау) арқылы;

- тамшылату арқылы.

Батыру (малу) тәсілі жұмсақ және қатты (корпус және қақпағы бөлек жасалынады) капсулалар өндірісінде пайдаланылады.

Дайындалған желатинді масса құйылған термостатталған құтыға (яғни бу «көйлекпен» және электроқыздырғышпен қамтамасыз етілген) алдын-ала мұздатылған және шабдалы майымен майланған металды штифт-формаларды (қатты капсулаларды жасау үшін

цилиндрлі) немесе олива-формаларды (жұмсақ капсулаларды жасау үшін -овалды) батырады. Формалар (оларды номеріне сәйкес) рамада бекітіледі, олардың рамадағы саны - 28 дана, ара қашықтығы 50мм. Форма-штифтерді батырған соң раманы көтеріп, жоғары қарай аударады. Бір мезетте желатинді масса формалардың бетінде біркелкі тарап жайылу үшін раманы айналдырып конвейер көмегімен желатинизациялауға кондиционерлі салқындатқыш кептіргіштерден өткізеді.

Жұмсақ капсулалардың өндірісінде түзілген капсулаларды астынан кесіп, формалардан (оливалардан) алады, содан соң дәрілік заттардың ерітінділермен немесе суспензиялармен толтырады.

III саты. Жұмсақ капсулаларды толтыру және дәнекерлеу. Оны электронды дозатор көмегімен жүргізеді, оның негізгі инструменті-медициналық шприц. Поршень көтерілгенде шприц майлы ерітіндімен толтырылады, поршень төмен жылжығанда ерітінді шприцтен бос қабықшаның ішіне барады. Толтырылған капсулаларды дәнекерлеуге жібереді. Оны әдетте екі тәсілмен орындайды:

- капсуланың мойынын 55-652С температураға дейін қыздырылған электропаяльникпен балқытып дәнекерлеу;

- капсуланың тесігіне балқытылған желатинді массаны тамызу арқылы дәнекерлеу;

Дәнекерлеу сапасы капсуланың сапасына едәуір әсер етеді, сондықтан осы операцияны өте ұқыптылығы, ауа көпіршіктерсіз, өткір шығынықсыз, кедір-бұдырсыз орындау қажет.

Содан соң жарамсыз капсулаларды бөліп алады:

- дәнекерлеу сапасын визуальды тексеру, яғни тесіктері, ауа көпіршіктері, механикалық қоспаларының болмауын көзбен байқау.

- механикалық беріктігін анықтайды (саусақтармен сәл ғана қысып);

- толтырылу толықтығын (көзбен қарап).

Жарамсыз капсулаларды регенерацияға жібереді.

IV саты. Капсулаларды өңдеу. Осы саты келесі операциялардан тұрады:

- капсулаларды кептіру;


- капсулаларды тегістеу, (шлифовка);

- капсулаларды жуу және кептіру.

Капсулаларды кептіру операциясын ауаның мәжбүрлік циркуляциясымен істейтін кептіргіш шкафтарда 23-260С температурада 20 сағат бойы жүргізеді. Кепкен қабықшалар катады, олардың қалдық ылғалдылығы 10-12% құрайды, сол кезде қабықшаның беріктігі жоғарылайды. Содан соң тағыда капсулалардың бракеражын жүргізеді: формасы дұрыс болмаған, дақтары, кедір-бүдірлері, жарықтары бар капсулаларды теріп регенерацияға жібереді.

Капсулалардың сыртқы беті тегіс, бір түсті, кедір-бұдырсыз, қатпарсыз болу үшін оларды драждейтін қазанда немесе цилиндр түрдегі грануляторларда араластырып тегістейді. Осы кезде капсулалар бір-бірімен үйкелісіп тегістеледі, содан соң оларды жууға жібереді.

Капсулаларды жуу операциясын жарылған капсулалардан аққан майлардан және механикалық ластаудан тазарту мақсатымен жүргізеді. Арнайы тығыз жабылатын ыдыста оларға трихлорэтилен (ТХЭ) немесе ИПС (изопропил спиртін) құйып, 5-10 минут бойы араластырады. Содан соң капсулаларды сеткаға түсіріп еріткішті ағызып алады. Капсулаларды ауаның мәжбүрлік циркуляциясымен істейтін кептіргіш шкафтарда 23-250С температурада және 65% салыстырмалы ылғалдылықта кептіреді. Тағыда көзбен қарап, брақты (бос капсулаларды) теріп алады. Содан соң тағыда ТХЭ-мен немесе ИПС-пен жуып

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 51беті	

еріткіш толық аластатылғанша және қабықшалардың салыстырмалы ылғалдылығы 8-10% болғанша кептіреді. Соңғы кептір операциясы ауаның температурасы 20-220С және салыстырмалы ылғалдылық 65%-тен жоғары емес 1,5 сағат бойы жүреді. Ауаны кептіргіш шкафқа мәжбүрлік түрде жібереді. Кептірілген капсулаларды стандартизацияға жібереді.

V саты. Капсулаларды қабықшалармен қаптау. Керекті жағдайларда осы сатыны келесі мақсаттармен жүргізеді:

- дәрілердің фармакологиялық тобын белгілеу үшін бояу;
- мөлдірлігін төмендету және жарыққа төзімсіз препараттарды жарықтан қорғау;
- ылғалдылығы жоғары региондарға арналған капсулаларды ылғалдан қорғау (орауышқа және қолға жабыспау үшін және ластанбау үшін);
- жұмсақ және тігісі бар (пресстеу арқылы жасалынған) капсулалардың механикалық беріктігін арттыру үшін;
- АУТ-ының белгілі бөлігінде еруін қамтамасыз ету үшін.

Капсулалардың сыртына қабықшаларды таблеткалар мен драже өндірісіндегідей драждеу немесе бүркеу арқылы жасайды. Ол үшін табиғи балауыздар, стеарин қышқылы, ацетиленген моноглицеридтер, поливинилацетат және т.б. заттар қолданылады. Осы кезде пайдаланылатын еріткіштер желатинді ерітпеу және оның қасиеттерін (АУТ-ысына ерігіштігін) өзгертпеу керек.

Қазіргі уақытта жалпы мөлшердегі 10% дерлік капсулалар пленкалық қабықшамен қапталған түрде шығарылады.

VI саты. Стандартизация (сапасын бағалау). Оны келесі көрсеткіштер бойынша жүргізеді:

-сыртқы түрін бағалау: сыртқы беті тегіс, жылтыр, көпіршіксіз, дақсыз және жарықсыз болу керек;

- механикалық беріктігін белгілі күш беріп қысу арқылы тексереді;
- орташа массасын тексеру (20 капсула үшін).

а) дәрісі бар капсулалар үшін жіберілетін ауытқу $\pm 10\%$ болады;

б) содан соң капсула ішіндегі дәрілердің орташа массасын анықтайды. Ол үшін капсулаларды (20 дана) ашып, дәрісін шығарып жұмсақ, жартылай жұмсақ және жартылай қатты қабықшаларды эфирмен немесе басқа сай келетін еріткішпен жуып ауада кептіреді, содан соң қайта салмағын өлшейді. Есептелген салмақтың айырмашылығы бойынша капсуладағы дәрінің орташа массасын анықтайды. Әр капсуладағы дәрінің массасына жіберілетін ауытқуы $\pm 10\%$ болады;

в) дозалаудың біркелкілігін анықтау. Бір капсуланың құрамында дәрілік заттың мөлшері 0,05г және оданда төмен болса дозалау біркелкілігін МФ XI, «Таблетки» статьяда (стр. 154-155) және стр. 143) берілген әдістеме бойынша анықтайды. Бір капсула массасындағы дәрілік заттардың мөлшеріне жіберілетін ауытқуа $\pm 15\%$ болады.

г) ыдырағыштығы. Қарапайым капсулалар асқазан сөлінде 20 минут арасында ыдырау керек. Ішекте еритін капсулалардың ыдырағыштығына ішекте еритін қабықшамен қапталған таблеткалардың ыдырағыштығына ұқсас талаптар қойылады;

д) ерігіштік. Ол тест таблеткалардың сапасын бағалауындағыдай жүреді.

Өндірісте АУТ-тысының керекті бөлігінде еритін (ыдырайтын) капсулалар да жасалынады. Оларды екі жолмен дайындайды.

-капсулаларды ішекте еритін заттармен қаптау (өңдеу): воск (балауыз, стеарин қышқылы және т.б.);

-желатин массаға 4%-ге дейін ацетилфталилцеллюлозаны қосу, бірақ соңғы кезде бұл тәсіл сирек қолданылады, себебі зат массада нашар тарайды;

-капсулаларды ацетон: этанол (3:1) қоспасындағы ацетилфталилцеллюлозаның 5%-тік ерітіндісімен өңдеу;

-едәуір жиі қолданылатын тәсіл-қабықшаларды (капсулаларды) формальдегид буымен өңдеу немесе оларды 1 сағатқа этанолдағы формальдегидтің 3%-тік ерітіндісіне батырып қою;

Осындай ішекте еритін капсулаларды гелодуратты немесе глютоидті капсулалар деп атайды.

VII саты. Бөлшектеу мен орамдау. Дайындалған капсулаларды шыны флакондарда, қақпақтары бар алюминий және шыны пробиркаларда, соңғы кезде – ылғал өткізбейтін контурлы ұяшықты орауыштарда бөлшектелген түрде шығарады, себебі капсулалардың көбісі гигроскопиялық болады.

VIII саты. Капсулаларды регенерациялау, яғни қайта өңдеу. Жарамсыз капсулаларды (брак) кесіп, ішіндегі дәріні бөліп алады. Содан соң қабықшаларды үш-хлор-этиленмен жуып, массаның ылғалдылығы 67% болғанша су қосып түйіршіксіз масса түзілгенше араластырып қыздыру арқылы балқытады. Көпіршіктерді толық аластату үшін массаны вакуум астында ұстап капсулалар қабықшалардың өндірісінде пайдаланады.

Қақпағы бар қатты капсулаларды дайындау. Оларды да «Colton» машинада батыру тәсілмен жасады. «Colton» машинасы термостатталған корпуспен қамтамасыз етілген желатин массаны дайындайтын құтыдан тұрады. Желатин массаны желатинді алдын-ала ісіндіру арқылы дайындайды. Машинада сонымен бірге формаларды (штифттерді) батыратын механизмнен, кептіргіш камерадан, капсулаларды астынан кесетін, капсулаларды штифттерден, механикалық ұстағыштармен алатын және капсулаларды жұпталған түрде комплекттеуге арналған автоматты қондырғыдан тұрады. Жұмсақ капсулаларды жасауға арналған формалармен салыстырғанда қатты капсулалардың штифт-формалардың өлшемдері бөлек қақпақты және капсуланың түбін жасау үшін әртүрлі болады. Кептіру операцияда да айырмашылығы бар: желатин массамен қапталған штифт-формалар 4 секциядан тұратын камераға жіберіледі. Екі жоғарғы секцияға қыздырылған ауа жібереді (I секцияға +45-500С-қа дейін, II-ші секция +300С-қа дейін). Содан соң формалар температурасы +180С, ылғалдылығы 70-75% ауа ағыны бар екі төменгі секциядан өтіп толық қатады. Кептірудің жалпы уақытысы-45 минут. Осы кезде қабықшалардың сынғыштығы төмендейді, олар серіппелі және эластикалық болады. Капсулаларды жасау циклінің жалпы уақытысы-47-48мин.

Содан соң қабықшаларды (қақпақтар мен түбтерін) көзбен қарап жарамсыз капсулаларды (сынған, жарықтары, қатпарлары бар) регенерацияға жібереді.

Капсуланың екі бөлігі саңылаусыз жеткілікті бос бір-біріне кіру керек. Кейбір жағдайда оларда тығыз жабылуын қамтамасыз ету үшін арнайы арықша мен шығынқы болу мүмкін.

Жартылай жұмсақ капсулаларды жасау.

Оларды тамшылату тәсілмен «Globex» автоматта жасайды. Автоматта екі құты бар: I-шіге желатин масса, II-шіге дәрілік заттың майлы ерітіндісі құйылады. Олардың температурасын 45-500С деңгейінде автоматты түрде ұстайды. Желатин массаны ісіндірусіз дайындайды. Желатин масса және дәрінің майлы ерітіндісі автоматты түрде саңлаумен бір-біріне кіргізілген екі қуыс құбырдан тұратын жиклерге ағып барады. Желатин масса сыртқы және ішкі құбырлардың арасындағы саңылауына, ал майлы ерітінді ішкі түтіктің ішіне жіберіледі. Жиклерде пульсатор да орналасады. Насос көмегімен пульсаторға қысыммен

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 53беті

(күшпен) импульс түрде салқындатылған май жіберіледі. Желатин қабықша мен майлы ерітіндіден тұратын түзілген тамшы құбырлар ұшынан үзіліп желатиннің табиғи беттік керілуіне байланысты шар формаға айналады. Осы түрде салқындатылған майға (оливка немесе вазелин майына) түседі. Салқындату нәтижесінде капсуланың қабықшасы қатайады. Содан соң капсулаларды 3-CL-этиленмен немесе ИПС-пен жуып арнайы камерада кептіреді.

Тамшылату тәсілдің артықшылықтары:

- өнімділігі өте жоғары;
- дәрілік заттар майлы ерітіндісін капсулаларға дозалау дәлдігі өте жоғары (ауытқуы +-3%);
- гигиеналығы жоғары, капсулаларды стерильді ерітінділермен (антибиотиктер қосылған) толтыруға мүмкіндік бар;
- беріктігі жоғары;
- желатиннің шығысы төмен, себебі қалдықтар болмайды;
- сыртқы түрі әдемі, себебі капсулалардың тігістері, қатпарлары, кедір-бүдірлері болмайды, олар тегістеуді талап етпейді.

Кемшіліктері:

- капсуланатын дәрілік зат майлы ерітіндінің тұтқырлығы мен тығыздығы желатин массаның осы көрсеткіштеріне жақын болу керек, сонда капсулалар қабықшаның жеткілікті қалыңдықпен түзіледі. Осыған байланысты бұл тәсіл қазір тек сұйық майлы заттарға қолданылады: А,Д,Е,К витаминдерге, нитроглицерин, валидол майлы ерітінділерге және т.б. Осы себептен тамшылату тәсілмен тек 5% капсулалар дайындалады, 95% капсулалар батыру және пресстеу тәсілдермен жасалынады.


Жартылай қатты капсулаларды жасау.

Оларды ісіндіру арқылы дайындалған желатин массадан алдын-ала жасалынған жұқа пленкадан пресстеу тәсілмен алады. Осыған ұқсас тәсілді 1890 жылы Artur Colton ұсынған, содан соң оны R. Y. Scherer (США) жетілдірілген. Осы тәсіл келесі жолымен орындалады:

Дайындалған желатин лентаны (фольганы) арнайы металды плитаны немесе барабанның бетіне орналастырады. Плитаның (барабанның) бетінде капсула формасының жартысына сай келетін ұяшықтар болады. Плитаны +45-550с температураға дейін қыздырғанда желатин пленка (фольга) жұмсарып ұяшықтардың формасын алады. Кейбір жағдайда осы процессті жеңілдету үшін форманың түбінде жасалынған тар тесік арқылы вакууммен әсер етеді. Содан соң желатин фольгадағы түзілген ұяшыққа дәрі жіберіледі арнайы дозатор комегімен:

- егер плиталар қолданса, майлы ерітінді, майлы суспензия немесе паста түрде;
- егер барабандар қолданса, айтылған дәрілік түрлермен қатар дәріні ұнтақ (түйіршік) түрде де жіберуге болады.

Дәріні бөлшектеп болған соң плитамен (барабанмен) қыздырылған екінші желатин фольгамен капсулаларды жауып шеттерін штамп арқылы бекітеді. Осы капсулаларды периметр бойынша жүретін тігісіне оңай тануға болады. Осындай тәсілмен жасалынған капсулалар міндетті түрде тегістеуді, жууды және кептіруді талап етеді. Шлифовка тігістердің кедір-бұдырын тегістеу үшін керек. Содан соң капсулаларды ИПС-пен жуып, 240С температурада және 20-30% салыстырмалы ылғалдылықта барабанды кептіргіште, содан соң тоннельді кептіргіште 12-18 сағат бойы қабықшаның ылғалдылығы 10% -тен жоғары емес болғанша кептіреді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 54беті

Егер KS4 (ФРГ) машинадағыдай плиталар қолданса, II-ші плитаны I-ші плитаның бетіне жатқызғанда, оларды бірге аударады. Сол кезде II-ші платадағы желатин фольгасында капсулалардың екінші жарты бөлігі түзіледі.

Плитадағы (барабандағы) ұяшықтар дөңгелек немесе овалды болу мүмкін.

Артықшылықтары:

- өнімділігі өте жоғары;
- гигиеналығы жоғары (тазалығы);
- дозалау дәлдігі (+-1% ауытқуы) және оның біркелкілігі жоғары.

Пресстеу арқылы капсулаларды жасау үшін келесі машиналар мен автоматтар қолданылады:

- KS4 (ФРГ) типті машина. Оның пресс инструмент ретінде металды плиталары бар;
- «Colton-scherer» (США) типті барабанды пресс;
- «Jeiner» фирмасының (англия) SS-1- автоматты линия.

«Jeiner» автоматты линиясында бір мезетте желатин пленка жасау, капсулаларды қалыптау, оларды толтыру және екі бөлігін бір-біріне жабыстыру, капсулаларды кесіп алу операциялар жүреді. Содан соң оларды бөлек автоматтарда немесе аппараттарда тегістеп, жуып кептіреді, жоғарыда айтылғандай.

Капсулалардың басқа түрлеріне реактальды және вагинальды капсулалар жатады. Олар пероральды капсулалар сияқты жасалынады.

Реактальды капсулалар жоғарғы температураға тұрақты болады. Per rectum оңай кіргізу үшін оларды алдын –ала сулайды. Тіке ішектің ішінде сулаудан соң 5-10 мин. арасында капсуланың тігісі ашылып дәрі босап шығады. Қабықшаның өзі баяу ериді. Дегенмен, реактальды капсулалар пероральды капсулалармен салыстырғанда дәріні тезірек босатып едәуір эффективті әсер етеді.

Капсула түрде шығарылатын дәрілердің номенклатурасы.

а) жұмсақ және жартылай қатты капсула түрде:

- кастор майы;
- олиметин (майлы күрделі ерітінді);
- еркек ұсасырдың қою экстрактысы;
- валидолдың майлы ерітіндісі және т.б.

б) жартылай жұмсақ капсула түрде:


- нитроглицериннің майлы ерітіндісі;
- А,Д,Е,К витаминдердің майлы ерітінділері;

в) қақпағы бар қатты капсула түрде:

- ганглерон;
- антибиотиктер: метациклин;
 витациклин;
 олететрин;
 оксациклин;
 линколицин;
 леволицетин;
 каналицин және т.б.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:
негізгі:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 55беті	

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Жартылай қатты капсулаларды жасау.
2. Стандартизация (сапасын бағалау).
3. Капсулаларды қабықшалармен қаптау жолдары.

Дәріс № 6

I. Тақырыбы: Жұмсақ дәрілік түрлер: жағар майлар. Алу жолдарының ерекшеліктері және жетілдіру жолдары. Ішкі және сыр тәнге қолдануға арналған сұйық дәрілік түр (лименттер). Технологиясының ерекшеліктері, қолданылатын технологиялар.

II. Мақсаты: студенттерді жағар майлар түрлері мен оларды дайындау ерекшеліктерімен және талаптарымен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Жағар майлар дегеніміз өте тұтқыр масса түрдегі тері және шырышты қабаттардың бетіне жағуға арналған, жаққан кезінде тегіс, біркелкі, ақпайтын пленка түзетін дәрілік түр.

Қолдану мақсатына байланысты олар үлкен төрт (4) топқа бөлінеді:

- 1) медициналық, яғни емдік жағар майлар;
- 2) косметикалық жағар майлар (кремдер, пасталар);
- 3) қорғаныс жағар майлар;
- 4) электродты жағар майлар;

Емдік (медициналық) жағар майлардың өздері келесі кіші топтарға бөлінеді:

1. Ипд. Olermatholica- тері ауруларды емдейтін жағар майлар;
2. Ипд. Reparative –жаралар, күйіктерді емдейтін жағар майлар;
3. Ипд. Ophthalmica – көзге арналған жағар майлар;
4. Ипд. Nasalis – мұрынның ішіне жағылатын жағар майлар;
5. Ипд. Uretralls- уретраға жағылатын жағар майлар;
6. Ипд. Vaginles- гинекологиялық ауруларды емдейтін, вагинаға жағылатын жағар майлар;
7. Ипд. Rectales- perrectum қолданылатын жағар майлар.

Осындай топтарға емдік жағар майларды бөлу технологиялық, сонымен бірге биофармацевттік көз қарасынан маңызды болады. Себебі кейбір жағар майлар дайындалу кезінде асептикалық жағдайларды ұйымдастыру талап етеді, мысалы көзге арналған жағар майлар, жаралар мен күйіктерді емдеуге арналған жағар майлар және т.б. Ал технологиялық операциялардың таңдауы, оларды жүргізу кезектігі биофармацевттік көз қарасынан дәлелденеді.

Косметикалық жағар майлардың өздері үш топқа бөлінеді:

- 1) емдік-профилактикалық жағар майлар: тіс тазалайтын пасталар, терінің дақтарын жоятын кремдер және т.б.
- 2) гигиеналық жағар майлар: теріні жұмсартатын, түнге қарай қолданылатын, теріні ылғалдандыратын және т.б. кремдер;
- 3) декоративті: терінің кемшіліктерін жасыратын крем-пудралар және т.б.

Қорғаныс жағар майлар теріні және кілегей қабаттарды сыртқы факторлардың әсерінен қорғау үшін қолданылады (күн жарығынан, күн сәулелерінен, үй шаруашылығында және өндірісте химиялық реактивтерден және т.б.). Олар терінің беткейінде сыртқы факторлардың әсерінен қорғайтын берікті тегіс жасанды қабат түзеді.

Электродты жағар майлар жаңа топ болып саналады. Оларды ағзаның биотоктарына диагностика жүргізу кезіндегі тіркеуде қолданады, мысалы, ЭКГ, энцефалография, УЗИ және т.б. Оларды қолдану негізгі мақсаты тері мен электродтар арасындағы тығыз қатынасуын жақсартады, сонымен бірге датчиктерді (электродтарды) терінің бетінде берік орнатады. Осы топтың жағар майларын физио-терапиялық процедураларын жүргізгенде де кең қолданады.

Жағар майларды дайындауға арналған негіздер

Жағар майлардың негіздеріне қойылатын талаптар сіздерге «Дәрілер технологиясының негіздері» курсына берілген.

Жағар майлардың өндірісінде негіздер ретінде қолданылатын заттар алу көзі, химиялық құрамы, физико-химиялық қасиеттер және т.б. бойынша өзгешеленеді.

Әртүрлі жылдарда негіздерге әртүрлі ғылымдармен (Благовидова, Прозоровский, Муравьев, Грецкий, Башура және т.б.) бірнеше жіктелулер жасалынған. Олар бір-бірінен ерекшелінеді. Ұсынған жіктелілердің көбісінде келесі кемшілігі бар: негіз ретінде өздіктен қолданбайтын негіздердің бөлек компоненттеріне негіз ретінде сипаттама беріледі.

Ғылымдардың көбісі соңғы жылдарда жағар майлар негіздерін олардың сумен әрекеттесу қабілетіне байланысты көзқарасынан оларды гидрофобты және гидрофильді заттарға бөлу тиіс деп санайды. Содан соң оларды (әр топты) кіші топтарға бөлуге болады деп санайды.

1 Гидрофобты негіздер:

Майлы негіздер бөлек қатты майлар түрде (шошқа майы, бұқа майы, итбалық, яғни тюлень майы) немесе қатты және сұйық (өсімдік) майлардың құрастырылған композициялар түрінде болады. Олар азық-түлік ресурстары азаятын өнімдерге жататынын және сақтау кезінде тұрақсыз болатынын ескерту керек. Соңғы кезде жиірек өсімдік майлардан (арахис-жер жаңғақ майы), сұйық жануар майлары (кит майы, кашалот майы және т.б.) гидрогенизациялау, фракциялау немесе қайта этерификациялау арқылы модификацияланған майлар қолданылады.

Майсана немесе зәйтүн майына 3-7% мөлшерде аэросил қосып қойылу жолымен дайындаған жағар май негіздері қосымша қабынуға қарсы және бактерицидті әсерге ие болады.

Осы топқа ланолинді де, спермацетті де, ара балауызды да жатқызады, бірақ олар тек басқа негіздердің құрамына кіреді.

2. Көмірсутек негіздері. Оларға ақ және сары вазелин, нафталан мұнайы, вазелин майы жатады. Вазелинге оның тұтқырлығын арттыру үшін қатты парафин немесе церезин қосады. Осы негіздер эпидермистің гипертрофиясын, тітіркендіру, кейбір жағдайда аллергияны да туғызу мүмкіндігін ескерту керек. Көмірсутек негіздердің қасиеттерін жақсарту, олардың жанама әсерлерін төмендету ұмтылу (стремление) оларды абсорбциялық немесе эмульсиялық негіздердің құрамына енгізу әрекеттерге келтірді.

3. Абсорбциялық гидрофобты негіздер. Оларға қатты майлардың, көмірсутектердің, силиконды сұйықтардың және т.б. гидрофобты компоненттері сусыз ланолинмен, глицерин және жоғары майлы қышқылдардың эфирлермен, спендермен, твиндермен және т.б. заттармен құрастырылған композициялар (қоспалар) жатады. Құрамына БАЗ-тарды енгізу нәтижесінде абсорбциялық негіздер сумен, ДЗ-дың ерітінділерімен жақсы араласып В/М (С/М) типті эмульсияны түзеді. Мысалы, көзге арналған жағар май негіз ретінде сорт көзге арналған жағар майлар үшін тазартылған вазелин мен сусыз ланолиннің 9:1 қатынаста дайындалған балқыманы қолданады.

Осы аталған заттардың 6:4 қатынаста балқытып дайындалған негізді құрамында антибиотиктері бар жағар майлар үшін қолданады: тетрациклин жағар майы, хлортетрациклин жағар майы, эритромицин жағар майы және т.б.

4. В/М (С/М) типті эмульсиялық негіздер. Олардың құрамына минимум үш (3) компонент кіреді: эмульгатор, гидрофобты зат және су. Мысалы, эмульгатор Т-2 тұрақтандырғыш ретінде 10% мөлшерде вазелинге қосылған судың 30%-тік эмульсиясы, «Эсилін-1» деген негізі (яғни 7,5% мөлшердегі гидролин және 42,5% мөлшердегі эсилон-

аэросилді композицияның балқымасымен дайындалған 50%-тік судың эмульсиясы) «Эсилон-1»- ге ПЭГ-інің сулы ерітіндісін қосқанда «Эсилон-2» деген негіз түзіледі.

5. Силиконды сусыз негіздер. Оларға, Мысалы, Эсилон-аэросилді негіз жатады. Оны дайындау үшін «Эсилон-5» деген полидиэтилсилоксанды сұйықтықты қолданады. Оның тұтқырлығын жоғарлату үшін 16% мөлшерде аэросил немесе кремний диоксидін қосады. Жоғары және төмен температурада ұзақ сақтағанда бұл негіз қатпарламайды. Осы негізді неомидин жағар майын, неомидин-преднизолон жағар майын дайындағанда пайдаланады.

6. Полиэтиленді негіздер. Оларды бізде осы күнге дейін қолданбайды, тек шет елдерде пайдаланады. Олар тығыздығы жоғары немесе төмен полиэтиленнің және вазелин майының қоспалар түрде болады, мысалы Plastibase: оның құрамында полиэтилен 5%-ге дейін мөлшерде және вазелин майы 95% -ке дейін мөлшерде болады.

II гидрофильді негіздер

Осы топқа төмен және жоғары молекулалық қосылыстардың (ПЭО, полисахаридтер, ақуыздар және т.б.) сулы ерітінділер құрамына БАЗ-тар кіретін осы заттардың сусыз композициялары, сонымен бірге М/В (М/С) типті эмульсиялар біріктірілген.

1. Полисахаридтердің ерітінділері және гелдері. Едәуір кең қолдануды суда жақсы ісінетін және тұтқыр-пластикалық гелдерді түзетін целлюлозаның эфирлері (МЦ, На-КМЦ және т.б.) тапты. Олардың кемшілігі келесіде: олар суды тез жоғалтып терінің беткейінде тартылатын пленка түзеді.

2. Полиэтиленгликольды негіздер. Оларды молекулалық массасы әртүрлі ПЭГ-дардан дайындайды. Олар әлсіз бактерицидті әсерге ие болады.

3. Коллагендер, яғни биополимерлер. Соңғы кезде фармацияда кең қолданылатын болған. Коллагенді алу үшін шикізат ретінде былғары және жүн тері өндірістің, сонымен бірге ет өңдейтін өнеркәсіптің қалдықтарын пайдаланады. Коллаген 2-5 %-тік концентрацияда гель түзіп суда ісінетін қабілетке ие болады. Түзілген гелдің тұтқырлығы жағар майлар консистенциясына жақын болады. Ал едәуір жоғары концентрациялардағы коллагеннің гелдерін суппозиторийлерді дайындау кезінде негіз ретінде қолдануға болады. Коллаген көзге арналған жағар майлар көз дәрілік пленкалар өндірісінде қолданылады. Мысалы «Сульфакон» жағар майы коллагенді негізде дайындалады, оның құрамына 10% Na-сульфапиридазин және 0,1% гидрокортизон кіреді.

4. М/В (М/С) типті эмульсиялық негіздер. Оларға, мысалы пилокарпиннің 2%-тік жағар майын дайындау үшін қолданылатын эмульсиялық негіз жатады. Оның құрамы келесі: 15%-эмульгатор N1, глицерин 5%, коричный спирт 0,15% және 77,78% су.

5. Гидрофилді негіздерге олигоэфирлердің ерітінділері жатады. Оларды жоғары молекулалық қышқылдар мен полисахаридтерден этерификация арқылы алады.

6. Фитостеринді гелдер. Негізінде, жарықтың әсеріне төзімсіз препараттар үшін жағар май негіз ретінде қолданылады.

7. Балшықты минералдардың гелдерін құрамына активті заттар (тотықтырғыштар) кіретін (КМПОч, хлорамин, иод және т.б.) жағар майларды дайындау үшін қолданады.

Дегенмен, жоғарыда сипатталған екі үлкен топтын негіздері қойылған талаптарға жауап беру керек. Қойылатын талаптармен сіздерді 3-ші курста «Дәрілер технологиясының негіздері» пән бойынша таныстырған.

Жағар майлардың сипаттамасы.

Жоғарыда айтылғаннан басқа жағар майлар әсер ету түріне байланысты екі топқа бөлінеді: а) жергілікті әсер ететін жағар майлар;

б) резорбтивті әсер ететін жағар майлар, мысалы, құрамына нитроглицеринді 2%-тік майлы ерітіндісі кіретін «Нитронг» деп аталған жағар май.

Дисперстік жүйесінің түріне байланысты жағар майлар: а) гомогенді және б) гетерогенді топтарға бөлінеді.

Гомогенді жағар майлар бір-бірінде еритін компоненттерден тұрады, яғни фазалар бөлу шегін түзбеу бір-бірімен жақсы араласады. Гомогенді жағар майларға жоғар майлар-ерітінділер, жағар майлар-балқымалар және экстракциялық жағар майлар жатады.

Жағар майлар- ерітінділер ДЗ-тың негізде жақсы еру нәтижесінде дайындалады, мысалы, камфораның 10%-тік жағар майы (гф IX, ст.721). Оны вазелин мен сусыз ланолиннің 6:3 қатынаста жылы балқымасында камфораны 10% мөлшерде еріту арқылы дайындайды.

Жағар майлар-балқымалар көмірсутектермен, қатты майлармен, шайырлармен, жоғары қышқылдардың эфирлермен және т.б. ДЗ-ды балқыту арқылы дайындайды, мысалы, спермацетт жағар майы, нафтадан жағар майы, диахильная жағар майы және т.б.

Экстракциялық жағар майлар қазіргі кезде өте аз дайындалады, әдетте, гомеопатияда әдетте оларды өсімдік немесе жануарлы шикізатты балқытылған немесе сұйық майлармен, көмірсутектермен экстракциялау арқылы дайындайды.

Гетерогенді жағар майлар екі немесе көп фазалық дисперсті жүйелер түрінде болады:

а) суспензиялық жағар майлар, яғни олардың құрамына кіретін қатты ДЗ-тар негізде ерімейді, мысалы, сынап амидохлоридтің 10%-тік жағар майы (гф X, ст. 338), ксероформның 10%-тік жағар майы (гф X, ст. 735), мырыш тотығының 10%-тік жағар майы (гф X, ст.737), сары сынап тотығының 2%-тік көзге арналған жағар майы және т.б.

Құрамында қатты фазасы 25%-ке тең немесе одан жоғары суспензиялық жағар майларды паста деп атайды, мысалы, лассар пастасы, мырыш пастасы және т.б.

б) эмульсиялық жағар майлар. Оларға жағар майдың басқа компоненттерінде эмульсия түрде тараған сұйық фазасы бар жағар майлар жатады. Оларды екі жолмен алады:

-ДЗ-тарды суда, спиртте, глицеринде ерітіп, дайындалған ерітіндіні гидрофобты негіздерге эмульсия түрде енгізеді, мысалы, амиказолдың 5%-тік жағар майы (гф X, ст.53); ихтолдың вазелиндегі 10%-тік және 20%-тік жағар майлары (гф X, ст.726);

-ДЗ-тарды сұйық майларда ерітіп гидрофильді негізге енгізеді, мысалы, коньков жағар майы күйіктерді емдеуге арналған; құрамы: этакридин 0,3г; қайнап тұрған дистилляцияланған су 1,5г; витаминдер қосылған балық майы-35г; ара балы-65г. (М/В, яғни М/С).

в) Құрастырылған (комбинированные) жағар майлар, яғни эмульсиялық- суспензиялық жағар майлар. Олардың құрамына суда еритін және ерімейтін ДЗ-тар кіреді, мысалы консистентті эмульсиялық негізде дайындалған қарапайым күкірт жағар майы (гф IX, ст.720)

Жағар майлар өндірісінің жалпы технологиялық схемасы.

Өндірісте жағар майларды дайындау келесі сатылар бойынша жүргізіледі:

I саты: негізді және ДЗ-тарды дайындау;

II саты: ДЗ-тарды негізге енгізу;

III саты: жағар майды гомогенизациялау, яғни біркелкі жағдайға келтіру;

IV саты: стандартизациялау;

V саты: бөлшектеу, орамдау, безендіру.

I саты. Негізді және ДЗ-тарды дайындау.

Бұл саты екі (2) кіші сатылардан тұрады:

I саты. ДЗ-тарды дайындау: оларды ұнтақтау (әсіресе суспензиялық жағар майлар мен пасталардың өндірісінде бұл операция жауапты болып саналады), елеу, керекті жағдайда оларды судың немесе негіздің аз мөлшерінде еріту;

II саты. Негізді дайындау: осы кезде негіздің компоненттерін бір-бірінде еріту немесе оларды бөлек балқытып араластыру және механикалық бөлшектерден босату үшін балқыған негізді жылы түрде фильтрлеу. Негіздің компоненттерін (вазелин, ланолин, парафин, эмульгатор Т-2 және т.б.) балқытуын ЭК-40, ЭК-60, ЭК-125, ЭК-250 маркасының электроқазандарда немесе ПК-125 және ПК-250 маркасының «бу көйлектермен» қамтамасыз етілген қазандарда жүргізеді.

Таллинн қаласындағы ХФЗ-та негізді балқыту үшін арнайы қондырғы жасалынған: негіз салынған құтыға (1) воронканы (2) кіргізеді. Воронка электроқыздырғыш элементпен (мысалы, спираль) (3) қамтамасыз етілген қабықшамен қапталған болады, ал оның ауызында фильтр орнатылған. Воронканың өзі қызып, негізді балқытады, содан соң балқыма фильтрден вакуум әсерінен араластырғышқа шланг (4) арқылы барады.

II саты. ДЗ-тарды негізге енгізу олардың физика-химиялық қасиеттеріне байланысты жүргізіледі. Оған жиірек түбі мен қақпағы эллипс тәріздес болған реактор қолданылады. Қақпаққа тиеуші воронка, көретін терезе, клапандар, ДЗ-тарды салуға арналған патрубоктар және штуцерлер орнатылады. Реактордың өзі «бу көйлекпен», массаны біркелкі араластыру үшін якорлы араластырғышпен және оған қарағанда керісінше айналатын турбиналық араластырғышпен қамтамасыз етіледі. Реактордың корпусына қосымша тағыда бір турбиналық араластырғыш орнатылуы мүмкін. Үш араластырғыштарды бірден қолдану массаның жақсы араласуын және қатты заттар бөлшектерінің бір-бірімен үйкелісу нәтижесінде қосымша ұнтақталуын қамтамасыз етеді.

Кейбір ХФЗ-тарда жағар май өндірісінде қамыр дайындағыш (илегіш) машиналар қолданылады (Свердловка).

Сонымен қатар ДЗ-тардың негізбен араластыруын «бу көйлекпен» немесе электроқыздырғышпен және тасымалы алынатын араластырғыштармен қамтамасыз етілген қазандарда жүргізуге болады.

Бірақ көп мөлшерде дайындалатын жағар майлар өндірісінде, әсіресе гетерогенді жағар майлар өндірісінде, ДЗ-тың керекті дисперстігін көбінесе қамтамасыз етуге мүмкіндік болмайды. Сол себептен барлық кәсіп орындарда жағар майларды, әсіресе гетерогенді, гомогенизациялайды.

III саты. Гомогенизациялау. Оны орындау үшін әртүрлі машиналар қолданылады: соның ішінде: а) дискілі жағар май ысқылағыш. Ол горизонтальды орналасқан 2 (екі) дискіден тұрады. Олардың ішкі бетінде майда арықшалар түрде кедір-бұдыр болады. Тек төменгі диск айналып тұрады, ал жоғарғы диск жағар май жіберуге арналған воронкамен бекітілген болады. Воронканың ішінде қырғыштары бар. Жағар май воронка арқылы екі дискінің арасындағы кеңістіктің ортасына (центріне) түседі. Дискілердің арасында жағар май ысқыланып бірізетте олардың шеттеріне қарай жылжиды. Ал дискілердің арасындағы кеңістік шеттеріне қарай тартылу болады. Дискілердің шеттерінен жағар май арнайы қырғыштар көмегімен қабылдағышқа түсіріледі.

б) Үш білікті жағар май ысқылағыш параллельді және горизонтальды орналасқан үш айналмалы біліктерден тұрады. Олардың айналу жылдамдығы әртүрлі болады. Бункерден жағар май өздігінен I-ші және II-ші біліктердің арасындағы жұмыс 0,1-0,2 мм-ге тең болған кеңістікке барады. Ортанғы біліктің беткейіне жабысып жағар май оның және III-ші біліктің арасындағы 0,08-0,15 мм-ге тең болған кеңістікке өтеді. III-ші біліктің бетінен жағар май қырғыш көмегімен бөлшектейтін машинаның бункеріне түседі.

в) РПА-роторлы-пульсациялық аппарат жағар майларды гомогенизациялау үшін кең қолдануды тапты. Ол корпуста орналасқан ротордан және статордан тұрады. Ротор мен

статор центрлес орналасқан тістердің қатарлары түрде жасалынған. Ротор мен статор тістер қатарының арасындағы кеңістік 0,15-0,20 мм құрайды. Ротордың ішкі зонасында жағар майдың араласуын және тасымалдауын (жылжуын) қамтамасыз ететін тарамдалған (радиально) түрде орналасқан 4 (төрт) қалақша бекітілген. Жағар май басқа патрубок арқылы аппараттан шығарылады. Қазіргі уақытта РПА Санкт-Петербуртта, Борисовта және т.б. қалаларда ихтиол, скипидар, цинк, бор қышқылы, стрептоцид жағар майлардың өндірістерінде қолданылады. Негізінде, РПА қатты заттардың алдын-ала ұнтақтаусыз жағар майларды дайындауға мүмкіндік береді. Бұл жағдай аморфты препаратта қолданған кезде әсіресе маңызды болады. РПА көмегімен дайындалған суспензиялық жағар майлардың дисперстік дәрежесі едәуір жоғары болады.

IV саты. Жағар майларды стандартизациялау. Ол келесі көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

- өзі екендігін анықтау, яғни дайын жағар майдағы ДЗ-тың сапалық және сандық талдауын ССРО МФ-дағы, сәйкес статьяларда, ГОСТ-тарда және т.б. НТҚ-тарда берілген әдістемелер бойынша жүргізеді;

- біркелкілігін анықтау. Оны бір бұйым шынының бетіне 4 (төрт) сынама салып екінші шынымен жабады. Сынамаларда көзге корінетін бөлшектер болмау керек;

- жағар майлардан алынған сірінділердің РН мәнін анықтауы тек кейбір жағар майлар үшін орындалады. Әдістемені Грецкий В.М. (1966 ж.) ұсынған. Бұл талдау жағар майдың құрамындағы ДЗ-тың сақтау кезіндегі тұрақтылығын бақылауға мүмкіндік береді. Бұл талдау жағар майдың құрамындағы гидролизге ұшырайтын ДЗ-тар үшін орындалады. Жағар майдың нақты өлшеміне 50 мл дистилляциялаған су қосып 50-600С температурада 30 мин бойы вибротор көмегімен сілکیدі. Содан соң қоспаны фильтрлеу арқылы бөліп фильтраттың потенциометр көмегімен РН мәнін (ал сақтау кезінде РН мәнінің өзгеруін) анықтайды.

- Дисперстік дәрежесін анықтауы міндет түрде гетерогенді жағар майлар үшін жүргізеді. Оны окулярлы микроскоптың микрометр көмегімен орындайды. Суспензиялық жағар майлардың сынамасында 50 мкм-ден үлкен бөлшектердің мөлшері 5 %-тен аспау керек. Сынама (3 мг) микрошпатель көмегімен матрицаға салынады. Қарау (көру) жалпы ауданы 20 мм²-қа тең болады. Осы ауданда 50 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 40-тан аспау керек. Пастаны талдау үшін оны өзіне сай келетін негізбен қатты фазаның мөлшері 10%-тен жоғары емес жағдайға келтіреді.

Эмульсиялық жағар майлардың дисперстік дәрежесін анықтау да окуляр-микро-метр көмегімен орындалады. Дисперстік фазаны алдын-ала бойайды.

- Жағар майлардың биофармацевттік бағалауы соңғы уақытта жағар майлардың сапасын негізгі анықтама болып саналады. Бұл бағалау дәрілік препараттардың жағар майлардан босап шығу дәрежесіне фарм факторлардың әсерін көрсетеді. Жағар майлардың фармако-кинетикасына едәуір маңызды әсерді:

а) ДЗ-тың физикалық жағдайы (дисперстік дәрежесі, полиморфизм және т.б.);

б) жағар май негізінің табиғаты;

в) жағар май өндірісінің технологиялық процесстері көрсетеді.

Жағар майдан ДЗ-тың босап шығу дәрежесін анықтау екі (2) жолымен орындалады: in vitro және in vivo тәжірибелерде.

In vitro тәжірибеде талдау екі әдістеме бойынша жүргізіледі:

1) Агар ортаға тікелей диффузия. Петри табақшаларға жағар майдың құрамына кіретін ДЗ-ты бояйтын индикатор қосылған балқытылған агар ортасын құяды. Содан соң оның бетінде жағар майдың үлгілерін салу үшін 3 ұяшық жасайды. ДЗ-тың ортаға

диффузиялану дәрежесіне байланысты әртүрлі уақытта диаметрлері әртүрлі боялған зоналар түзіледі. Мәні бойынша бұл әдістеме сандық емес, тек сапалық болады.

2) Жартылай өткізгіш мембрана арқылы диффузия. Жағар майдың үлгісін диализ түтіктің бір ұшын жабатын жартылай өткізгіш мембрананың бетіне (целлофан, силикон, полиамид, коллаген, этилцеллюлоза және т.б. заттардан жасалыған пленка) салады. Сонымен бірге жануарлардың тері бөліктері, жұмыртқаның ішкі қабықшасы және т.б. заттар қолдануы мүмкін.

Диализді орта ретінде су, спирт, физиологиялық ерітінділер және т.б. қолданылады. Белгілі уақыт өткен соң диализді ортада ДЗ-тын мөлшеоін уақытқа тәуелді анықтап құрастырады.

In vivo тәжірибесіндегі әдістемелер ДЗ-тың жағар майдан тері арқылы ағзаға сіңірілу дәрежесі туралы толық ақпарат береді. ДЗ-тардың тері және шырышты қабаттар арқылы ағзаға сіңірілуін зерттейтін әдістерді 3 топқа бөлуге болады:

а) Тері арқылы ағзаға сіңірілген ДЗ-тарды немесе олардың метаболиттерін ағзаның ұлпаларында немесе биологиялық сұйықтықтарда (қан, несеп) табу әдісі;

б) тері арқылы енгізілетін ДЗ-қа организмнің (ағзаның) реакциясын тіркеу әдісі (яғни қысымның жоғарылауын немесе төмендеуін, көз қарашығының үлкеюін немесе кішіреюін және т.б.)

в) аппликация орны бойынша препараттың мөлшнрін (сіңірілу ауданын және тереңдігін) гистологиялық зерттеу.

Жағар майлардың жетілдірілген түрлері.

Жағар майлардың дәрілік түр ретінде жетілдіруі бірнеше бағыттарда жүруде:

- жаңа дәрілік препараттармен жағар майларды зерттеп шығару;

- белгілі жағар майлардың сапасын жетілдіру;

Мысалы: а) жаңа, едәуір рациональды негізді таңдап табу;

б) олардың технологиясын жетілдіру;

- жағар майларды дайындау жаңа тәсілдерді зерттеп табу;

- жағар майлардың сапасын бағалау әдістерді жетілдіру;

- жағар майларға арналған орауыштың түрлерін (конструкцияларын) зерттеп шығару және жаңа тара-орауыш материалдарды өндіріске енгізу;

- жағар майлардың жаңа, едәуір рационалды, түрлерін зерттеп шығару.

Кейбір кезде терінің бетінде ерекше дерматологиялық жағдайлар түзіледі. Сол кезде салтшылдықты (традиционные) жағар майларды қолдануға қолайсыз немесе тиімсіз болады, себебі, мысалы, терінің бүтіндігі бұзылған кезде жағар майдың стерильді болуын талап етеді, сонымен бірге күшті әсер ететін ДЗ-тардың дозалану дәлдігін талап етеді және жағар майды ауырсынусыз енгізуді талап етеді.

Осы мақсаттармен СНГ-ның ғылымдар реактальды жағар майларды, жағар майлардың құрғақ концентраттарды, дерматологиялық пленкаларды, жағар май қаламдарды зерттеп жасауда.

Реактальды жағар майларды тіке ішектегі локальді процесстерді емдеу, дефекацияны жеңілдету үшін қолданады. Сирек жағдайда олардың құрамына резорбтивті әсер ететін ДЗ-тар енгізіледі. Әдетте бұл жағар майлар құрастырылған болады және оларды гидрофобты (майлы майлар) негізде дайындайды. Ректальды жағар майлардың артықшылықтары:

- технологиясы едәуір қарапайым;

- негіздер қолжеткілікті;

- дәрілік түрдің өзінің жұмсақтығы (нәзіктігі).

Бұл жағар майларды ұштығы (наконечник) ұзын тубаларда немесе реакталды шприцтерде шығарады.

Жағар майлардың құрғақ концентраттары.

Оларды дайындау үшін суда жеңіл ісінетін ұнтақ тәріздес препараттар мен көмекші заттар қолданылады. Дайындалған концентратқа тең мөлшерде су қосқанда жақсы жағылатын және сумен оңай жуылатын жағар май тәріздес консистентті масса түзіледі. Оларды эксудаты орташа болған ылғалды жараларға сеппе де ретінде қолдануға болады. Оларды дозаланған ұнтақтар түрде шығарады.

Дерматологиялық пленкалар. Олар фибрин пленкалар түрде болады. Олардың артықшылықтары:

- стерильдігі;
- дозалану дәлдігі;
- қолдануы ауырсынусыз;
- фиксациялау қабылеті жақсы болады.

Пленка түзгіш ретінде медициналық желатин, МЦ, NaKMЦ және т.б. қолданылады.

Жағар май қаламдары. Оларды ерін бояуыштарға ұқсас дайындайды. Олардың қолдануы ыңғайлы және гигиеналық болады. Мысалы:

- а) новокаині және салицил қышқылы бар жағар май қаламы;
- б) дерматолы, күкірті және ксероформы бар жағар май қаламы.

Жағар майларды бөлшектеу және орамдау. Оларды, әдетте, ауызы кең шыны флакондарға, полимерлы және алюминий тубаларға шнекті, поршеньді дозалайтын машиналар және тубаларды толтыратын автоматтар көмегімен бөлшектейді және орамдайды. Тубаларды содан соң картон пеналдарға инструкция қағазымен бірге орамдайды.

Линименттер.

Линименттер дегеніміз теріге ысқылау арқылы сыртқа қолданылатын сұйық жағар майлар немесе қою (тұтқыр) сұйықтықтар.

Олар келесі топтарға жіктелінеді:

- а) гомогенді (линименттер-ерітінділер);
- б) гетерогенді (линимент-эмульсия, линимент-суспензия, құрастырылған линименттер).

Құрамына майлы майлар кіретін линименттерді – Olinimenta және сабындар кіретін линименттерді- Saponimenta-деп атайды.

Линименттердің өндірісінде келесі тәсілдер қолданылады:

а) араластыру. Бұл тәсіл линимент- ерітінділерді және жеңіл түзілетін линимент-эмульсияларды дайындауға қолайлы болады. Бұл тәсіл планетарлы және пропеллерлі араластырғыштар көмегімен орындалады. Едәуір ұсақ дисперсті және тұрақты эмульсияларды дайындау үшін трубиналық (ашық және жабық типті) қондырғылар қолданады.

б) Сұйық ортада ұнтақтауы. Бұл тәсілді құрамына ерімейтін қатты заттар кіретін суспензиялық және құрастырылған линименттердің өндірісінде қолданады. Бұл операцияны жұмыс істеу принципі жоғарыда көрсетілген РПА және конструкциялары әртүрлі коллоидті диірмендер көмегімен орындайды. Коллоидті диірмендерде сұйық ортада ұнтақталуы соғу және үйкелісу нәтижесінде өтеді. Қатты заттың қасиеттеріне байланысты аппараттың ішінде қатты және сұйық фазалардың арасындағы қатынасы 1:2-ден 1:6-ға дейін болуы мүмкін. Фарм өнеркәсіпте роторлы-бильді және виброкавитациялық коллоидті диірмендер қолданылады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 64беті

Роторлы-бильді коллоидті диірменде суспензия штуцер (8) корпусқа (1) беріліп билалардың және контрударниктердің (контросоққыштардың) арасынан өтеді. Билалардың және бөлшектердің жылжу өте жоғары жылдамдығына, сонымен бірге олардың контросоққыштармен кездесуіне байланысты диірменде едәуір маңызды кавитациялық эффект дамйды, сол себептен осы диірмендерді жиі кавитациялық ұнтақтағыштар деп атайды.

Виброкавитациялық коллоидті диірмен статор мен ротордан тұрады, олардың ішкі бетінде майда арықшалар жасалынады. Суспензия штуцер арқылы статор мен ротордың арасындағы шеңберлі кеңістікке жіберіледі және басқа штуцер арқылы аппараттан шығарылады. Валда ротордың 18000 айн/мин. жылдамдықпен айналу нәтижесінде суспензияның бөлшектері ротордағы арықшалардан статордағы арықшаларға қараай жылжып жоғары жиіліктегі толқынды қозғалыстарды жасайды. Толқындардың жиілігі ультрадыбыстың жиілігіне жақын болады. Соның нәтижесінде бөлшектер өлшемі 1 мм-ге дейін ұнтақталады.

в) Ультрадыбысты диспергирлеу. Ультрадыбысты (УД) толқындармен сұйықтықтарға әсер еткенде кавитация құбылыс пайда болады, оның мәні келесіде: УД-толқындардың сұйыққа әсер ететін өз қысымы бар, ал осы сұйықтықтың тұрақты гидростатикалық қысымның үстіне жатады. Егер сұйықтықтың ішінде 1 атм-ға тең қысыммен әсер ететін УД-толқын таралса, сонда қысылу (сығылу) моментте сұйықтықта суммарлы қысым 2 атм-ға тең болады. Сирету (разречение) фазасында УД-тың қысымы атмосфералық қысымға қарсы болады, сонда жалпы қысым 0 (нольге) тең болады. Сұйықтықтар сығылуға тұрақты, ал созу күштерге өте сезімтал болады, сондықтан сирету кезінде олардың ішінде беріктігі төмен орындарда (жерлерде) ажыраулар көп мөлшерде түзіледі. Бұл кішкентай «кавитациялық көпіршіктер» деп аталатын қуыстар әртүрлі уақыт бойы сақталып, «жабылып қалады». Осы кезде бірнеше жүз атмосфераға дейін жететін жергілікті қысымдар дамиды. Соның нәтижесінде көпіршіктердің қасында болған қатты бөлшектер үгітіліп (ұнтақталып) кетеді.

УД-ты кавитациялық құбылысы парентеральды енгізуге рұқсат етілетін өте жоғары дисперсті эмульсиялар мен суспензияларды дайындауға қолданылады. Сонымен бірге УД-тың әсерінен олар стерилизацияланады, себебі кавитацияның нәтижесінде микроорганизмдердің денелері және споралары да жарылып бұзылады.

Механикалық УД-ты таратушылар. Олар ысқырғыш түрде болады. Олардың ішінде УД-тың баулары пластинканың толқынды қозғалысы нәтижесінде түзіледі. Олар қозғалысы сопло арқылы сұйықтық ағынының қысыммен шығу және пластинканың шетіне соғылу әсерінен пайда болады.

Жалпы қондырғысы сұйықтықпен толтырылған ваннадан және ысқырғыштан тұрады. Ысқырғыш арқылы бактан насос көмегімен эмульсия түзетін басқа сұйықтықты қысыммен жібереді. (М/В) М/С-типті эмульсияның 50 л-н 1 минуттан аз уақытта алуға болады.

Элсектротромеханикалық таратушылар. өнеркәсіптік жағдайда жиірек магнитострикциялық таратушылар қолданылады.

Магнитострикция – бұл кейбір материалдардың (никель және оның балқымалары: пермаллой, пермендюр және т.б.) өздерінің өлшемдерін күшті магнитті өрістің әсерінен өзгерту қасиеті. Егер магнитті өріс мәні бойынша тұрақты емес болса және белгілі жиілікпен өзгерсе, сонда өрістің ішінде болған денелердің өлшемдері де сол жиілік бойынша өзгереді. Мысалы егер магнитті өрісті естілетін үндердің жиілігі бойынша өзгертсе, металл пластинканың өлшемдері де сол жиілік бойынша өзгеріп естілетін толқындарды (үн) шығарады (мысалы, телефонда).

Эмульсия дайындайтын қондарғы су, лай және эмульгатор бір мезетте құйылатын құтыдан тұрады. Сол құтының түбіне никельден жасалынған стержень бекітіледі.

Стерженьнің сыртында УД-ты жиілікпен жіберілетін токқа арналған сым орамасы болады. Никельді стерженьнің қозғалыстары сұйық қоспаға өтеді, соның нәтижесінде бірнеше секундтан соң өте ұсақ эмульсия түзіледі. Бірақ осы кезде стержень қатты қызып кетеді, сол себептен оны сумен суытады, ал сұйықтық толқындар әсерінен өте қатты, 25 см-ге дейін фонтанчик түзілгенше, араласып тұрады.

Линименттердің номенклатурасы.

I. Линименттер- ерітінділер:

- бұрышты-пластырьлы;
- метилсалицилаттың күрделі линиментісі;
- «Капсин»;
- «Капситрин»;
- «Салинименш»;
- «Санитас»;
- Скипидардың күрделі линиментісі және т.б.

II. Линименттер-эмульсиялар:

Олардың құрамына, әдетте, негіздер кіреді (кейбір жағдайда ащы негіздер). Олар бос майлы қышқылдармен сабын түзеді, соның нәтижесінде эмульсиялар дайындалады:

- а) аммиактың линиментісі (яғни ұшқыш линиментісі);
- б) альбихтолдың линиментісі;
- в) алоэ линиментісі;
- г) картольгин линиментісі.

III. Линименттер-суспензиялар:

Олардың тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін тұрақтандырғыштарды (БАЗ, аэросил және т.б.) қосады. Олар міндетті түрде гомогенизациялауды талап етеді.

- а) Вишневский бойынша бальзамды линименті

IV. Құрастырылған линименттер, яғни линимент- эмульсия- суспензия.

Олардың құрамына әсер етуші заттар суспензия түрде кіреді, ал негіз- эмульсия түрде болады. Олар міндетті түрде гомогенизациялауды талап етеді:


- а) Синтомициннің линиментісі;
- б) Стрептоцидтің линиментісі;
- в) Тезанның линиментісі;

4. **Иллюстрациялық материал:** Сабакты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:

негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 66беті	

ҚОСЫМША:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,
 ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123
<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Жағар майларды бөлшектеу және орамдау.
2. Линименттер дегеніміз не?
3. Жағар майлардың жетілдірілген түрлері қандай?
4. РПА-роторлы-пульсациялық аппарат

Дәріс № 7

I. Тақырыбы: Ректалді және вагиналды қолдануға арналған дәрілік заттар. Өндірістің технологиялық схемалары. Медициналық пластырлер. Қышалар. Технологиясының ерекшеліктері, машиналар және аппараттар.

II. Мақсаты: Студенттерді ректалді және вагиналды қолдануға арналған дәрілік заттардың жалпы сипаттамасымен таныстыру. Өндірістің технологиялық схемалары, медициналық пластырлер және кышалар туралы түсінік беру.

III. Дәріс тезистері:

Суппозиторийлермен дәрілік түр ретінде сіздер «Дәрілердің дәріханалық технологиясы» курсына танысқансыздар.

Суппозиторийлер дегеніміз бөлме температурасында қатты; дене температурсында балқитын (немесе еритін), дененің табиғи және патологиялық құдустарға енгізуге арналған дозаланған дәрілік түр.

Қысқаша тарихи мәліметі.

Суппозиторийлер туралы бірінші рет 4 мың жыл бұрын жазылған. Содан соң біздің эрадан бұрын 1550 жылда Ертедегі Египетте тұрған Эберстің папирусында суппозиторийлердің гемморойға қарсы және іш жүргізетін құрал ретінде рецептері (жазылымдары) берілген. Кейінірек (біздің эрамызға дейін 460-377 жылдарда) гиппократ әсері жалпы болған (құрамына анис, мирра, асель, құс қазы май енгізілген) суппозиторийлерді, мысалы астмаға қарсы, зерттеп шығарған.

«Суппозиторий» деген терминнің өзі XVII ғасырда пайда болған, ол suppone-alмастыру-деген латын сөзінен түзілген. 1650 жылынан бастап өсімдік клизмаларды суппозиторий деп аталған сабын свечаларға бірте-бірте алмастыруды бастағанын ескертсек, осы термин түсінікті болады.

Қолдануы бойынша суппозиторийлер келесіге бөлінеді:

- ректальды- sup. Rectalia;
- вагинальды- sup. Vsginalia;
- уретральды- Vacilli (олар және басқада каналдарға, яғни патологиялық құбылыстарға, жатыр мойнына, терең жараларға (свищ), есту мүшесіне және т.б. енгізіледі).

Енгізілетін құыстардың (rectum, vagina, uretra және т.б.) ерекшеліктер мен құрылысына байланысты суппозиторийлердің әртүрлі геометриялық формасы мен өлшемдері, сонымен бірге шекті (max және min) массалары болады.

Суппозиторийлердің бастапқы қаттылығы тесікті (құысты) жабатын шығыршық (кольцевой) бұлшық еттің кедергісін және табиғи мән патологиялық құыстарды қысатын ұлпалардың серпімділігін жеңуге мүмкіндік береді.

Суппозиторийлердің дене температурасында балку қабылеті негіздің кілегей қабатының бетінде жайылуын және оның құрамындағы дәрілік заттардың біркелкі тарауын қамтамасыз етеді.


Әсер ету механизмі бойынша суппозиторийлер келесіге бөлінеді:

- жалпы әсер ететін, (ЖӘЕС)
- жергілікті (лохальды) әсер ететінге (ЛӘЕС)

ЖӘЕС әсер ететін ингредиенттердің қанға тез сіңірілуіне арналған. Осы топ ең үлкен және оның номенклатурасы жылдан жылға өседі.

- ЛӘЕС, негізінде: а) іш жүргізетін құрал ретінде қолданылады;
- б) кейбір құыстардағы қабыну процессті жергілікті емдеу үшін;
- в) құыстардағы жергілікті ауырсынуды басу үшін және т.б.

Қазіргі кезде суппозиторийлер медициналық іс-тәжірибеде кең тараған және дәріханалық экстемпоральды рецептурада және ірі өндірісте көп жасалынады. Осы жағдай фармакологиялық барлық дерлік топтарының дәрілік заттардың тіке ішекте жақсы сіңірілуіне байланысты. Осы кезде сіңірілу жылдамдығы пероральді, тер астына немесе

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 68беті

бұлшық етке енгізілетін дәрілермен салыстырғанда төмен емес және кейбір жағдайларда жоғары болуы мүмкін. Осыған байланысты суппозиторийлер дәрілік түр ретінде келесі артықшылықтарға ие болады:

- а) қайтару тамыр арқылы үлкен қан айналымға дәрілік заттардың тікелей енуін қамтамасыз етуі;
- б) препараттың тез сіңірілуін қамтамасыз етуі;
- в) эффектінің тез басталуын қамтамасыз етуі;
- г) пероральді жолымен дәріні қабылдаған кезінде асқазан –ішек сөл ферменттердің әсерінен ыдырайтын препараттарды ағзаға енгізу мүмкіндігі бар. Сонымен бірге дәрілер бауырдың ферменттер әсерінен ыдырамайды;
- д) ағзаның аллергиялық реакциялары аз болады, себебі препараттың жанама әсері төмендейді;
- е) препараттардың жағымсыз оргалептикалық қасиеттерін жасыру мүмкіндігі бар;
- ж) жергілікті және резорбтивті әсер ететін препараттарды бір дәрілік түрде біріктіруге болады;
- з) ауырсынусыз емізетін және кішкентай балаларға, сонымен иесіз жатқан науқастарға енгізуге мүмкін болады;
- и) арнайы мед. персоналды талап етпейді;
- к) оларды жасау процесінің механикаландыруы мен автоматтандыруы, орауыштың дұрыс таңдауы олардың гигиеналық тазалығын және сақтау кезіндегі тұрақтылығын жоғарлатады;
- л) дәрілерді ағзаға паренпериальді енгізу жолымен салыстырғанда суппозиторийлер теріні зақымдаусыз қабылданады;
- м) дәрінің дозалануы дәл болады және т.б. артықшылықтары;

Осы артықшылықтарға байланысты суппозиторийлер перспективті дәрілік түр болып саналады, оларды балалар іс-тәжірибеде және гинекологияда әсіресе кең қолданады, соңғы кезде оларды операциялардың алдындағы премедикацияда жиі пайдаланатын болды.

Бірақ олардың да жойылатын кемшіліктері бар:

- а) ыстық климаты болған региондарда дұрыс сақтамаған кезінде олар балқып бастапқы формасын жоғалтуы мүмкін, бірақ қазіргі кезде осы кемшілікті полимерлі контурлы (ұяшықты) орауыштарды қолдану арқылы жоюға болады;
- б) суппозиториялық негіз ретінде қолдануға болатын заттардың ассортименті үлкен емес, бірақ осы бағытта зерттеу ғылыми жұмыстар жүргізуде.

Соңғы кезде суппозиторийлердің номенклатурасы едәуір ұлғайды және ары қарай кеңейуде.

Суппозиториерлер келесіден тұрады:

- дәрілік зат (тар);
- суппозиторийлық негіз;
- кейбір жағдайларда көмекші заттар: тұрақтандырғыштар, антиоксиданттар, консерванттар, эмульгаторлар, пластификаторлар және т.б.

Суппозиторийлық негіздерге қазіргі уақытта келесі жіктелуі қолданылады:

- а) липофильді негіздер;
- б) гидрофильді негіздер;
- в) синтетикалық негіздер;

Суппозиторийлық негіздерге келесі талаптар қойылады:

- дәрілік заттарға химиялық индифферентті болуы қажет;

- макроорганизмге биологиялық индифферентті болу қажет яғни кілегейлі қабаттарды тітіркендірмеуі керек;
- дәрілер әсеріне фармакологиялық индифферентті болу керек;
- олар дәрілік зат пен кілегейлі қабаттың арасында максималді жанасуын қамтамасыз ету үшін дене температурада балқу (немесе еру) керек;
- дене қуыстарына енгізу (кіргізу) кезінде бұлшық еттердің серпінділігін басу үшін олар жеткілікті қатты болу керек;

- дәрілік заттарды өзіне оңай қабылдап оңай босатып шығару керек;
- сақтаған кезінде жарықтың, ылғалдының, ауадағы бос O₂ әсерінен өзгермеу қажет;
- балқу және қату температуралардың арасында айырмашылығы өте аз болу керек.

Липофильді негіздер ретінде дәріханалық жағдайда какао майы (МФ Х, статья 474) жеке қолданады. Өндірістік жағдайда ол бірнеше майлы негіздердің құрамына кіреді: бутирол, №1 және №2 майлы өндірістік негіздер (ФС 42-836-72), сонымен қатар өндірісте ГХМ-5-Т негіз қолданады (5% полимеризацияланған глицерин мен стеарин қышқылы қосылған гидрирленген мақта майы).

Гидрофильді негіздер ретінде келесі қолданады:

а) желатинді-глицеринді негіз, ол, негізінде, вагинальды суппозиторийлерді дайындау үшін пайдаланады. Олардың ең үлкен артықшылығы- олардың құрамындағы дәрілік заттар ағзаға тез ісінеді. Кемшілігі – олардың ішіне күшті қышқылды және сілтілі қасиеттерге ие заттарды, яғни электролиттерді енгізуге больмайды.

б) сабынды-глицеринді негіз. Ол, негізінде, іш жүргізетін суппозиторийлерді дайындау үшін қолданылады;

в) молекулалық массасы әртүрлі (6000, 4000, 1500 және 400) полиэтиленоксидтердің әртүрлі қатынаста дайындалған полиэтиленоксидті (ПЭО) негіздер. Жиірек ПЭО 1500:ПЭО400 (9:1) қатынаста дайындалған негіз пайдаланады. Бірақ осы негіздің бірнеше кемшілігі бар:

- сақтау кезінде ол суды жоғалтып кебу мүмкін;
- per rectum ағзаға енгізгенде ол кілегейлі қабаттан өзіне қатты (күшті) тарту нәтижесінде күйдіргіш әсер көрсетеді. Осыған байланысты оларды балаларға арналған суппозиторийлерді дайындамайды.

Олардың артықшылықтары:

- олардың балқу температурасы 40-420С болғандықтан, олар ағзада балқымай, баяу ериді, соған байланысты дәрінің ұзартылған сіңіруін қамтамасыз етеді;
- олар шамалы бактеристатикалық қасиетке ие.

Синтетикалық негіздерге келесі жатады:

а) жартылай синтетикалық негіз- қатты май А, яғни кластификациялаған саломас негізіндегі қатты кондитер майы. Өзінің қасиеттері бойынша ол витепсолға Н-15 ұқсас. Құрамындағы эмульгатордың (стеарин қышқылының моноглицериді) мөлшеріне байланысты осы негіздің 4 түрі болады.

б) «Суппорин-М деген негіз» -эмульгатор Т-2 мен балқытылған қатты кондитер майы А. Оны балаларға арналған суппозиторийлерді дайындау үшін ұсынады.

Суппозиторийлерді жасау тәсілдері:

- домалату (тек дәріханалық жағдайда негіз ретінде какао майын қолданған кезінде);
- құю арқылы- өнеркәсіптік өндірістің негізгі тәсілі, оны дәріханалық жағдайда жиі қолданады;

- пресстеу – төмен температурада балқитын түйіршіктелген қоспалардан осы тәсілмен, негізінде «шипучие», яғни газ түзетін, вагинальды суппозиторийлер дайындалады.

Суппозиторийлер өндірісінің жалпы технологиялық схемасы.

I саты. Негізді және дәрілік заттарды дайындау;

II саты. Дәрілік заттарды негізге енгізу;

III саты. Суппозиторлы массаны гомогенизациялау;

IV саты. Суппозиторийлерді қалыптау (формалау);

PV саты. Бөлшектеу, орамдау.

V саты. Суппозиторийлердің сапасын бағалау.

I саты екі параллельді жүрегін кіші сатылардан тұрады:

а) Негізді дайындау. Оны бу «көйлегі» және якорлы араластырғышы бар реакторларда жүргізеді. Алдымен жоғары температурада балқитын компоненттерді балқитын төмен температурада балқитын компоненттерді қосады. Осындай ретімен дайындалған негіздің балқу температурасы бір қалпында болады. Содан соң негізді осы температурада (600-тан 700-ға дейін) 40 минут бойы араластырады. Жиірек жағдайда негізге БАЗ-тар (эмульгатор Т-2, твиндер, спендер, лаурилсульфат Na және т.б.). Олар негіздің құрымды-механикалық қасиеттерін жақсартумен бірге дәрілік заттардың суппозиторийлерден босап шығу және ағзаға сіңірлу кинетикасына жағымды әсер етеді. Керекті уақыт өткен соң дайындалған негіздің балқу температурасын және толық деформациялану уақытын анықтау үшін үлгі алады. Егер негіздің балқу температурасы керекті температурадан төмен болса, оған парафин қосады, егер жоғары болса –гидрожир немесе ланолин қосады. Ол үшін қоспалардың мөлшері берілген кестені қолданады. Қоспаларды 60-700С-қа дейін қыздырылған негізге араластырып отырып енгізеді. Содан соң дайындалған негізді друк-фильтр арқылы келесі суппозиторлы массаны дайындауға арналған реакторға жібереді. Фильтрлеуші материал ретінде майда тесіктері бар (1 см2-20x20 тесігі бар) жұқа жезден жасалынған торын немесе бельтинг матасын қолданады.

б) Дәрілік заттарды дайындау. Осы операция параллелді жүреді. Суппозиторийлерге енгізілетін дәрілік заттар олардың балқу температурасына және механикалық қасиеттеріне (мысалы, суппозиторийлердің үгітілуін немесе жылпылдауын туғызу мүмкін) едәуір әсер етеді. Мысалы, заттардың бірқатары (хлоралгидрат, камфора, фенол және т.б.), кейбір заттардың сулы және спиртті ерітінділері суппозиторлы массаның балқу температурасын төмендетеді. Осындай жағдайда парафин қосу арқылы негіздің балқу температурасын 40-410С-қа дейін алдын-ала жоғарлатады, себебі айтылған дәрілік заттарды қосқан соң негіздің балқу температурасы 3-40С-қа төмендейді. Ал ұсақ суспензия түрде енгізілген дәрілік заттар суппозиторийлердің балқу температурасына әсер етпейді дерлік.

II саты. Дәрілік заттарды негізге енгізу.

Алдын-ала концентрат дайындайды: суда, спиртте немесе негіздің бір компонентінде (қатты майда) ерітілген және фильтрленген немесе ұсақ суспензия түрде дайындалған (суда, спиртте, қатты майда) дәрілік заттарды бөлек қазандағы 40-500С-қа дейін қыздырылған негіздің тең немесе 1,5 есе көп мөлшерімен араластырады. Алынған массаны, әсіресе, суспензия түрдегі, салқындатып үш білікті езгіштен (гомогенизатордан) өткізеді. Біліктердің арасындағы саңылаулар 5-10 мкм болу керек. Қажет болса осы операцияны бірнеше рет қайталайды. Содан соң концентратты қабылдағыш арқылы фильтрленген балқытылған негізі бар реакторға жібереді.

Суппозиторлы массаны (негіз+дәрілік заттар) гомогенизациялау (біркелкі жасау) үшін роторлы-тісті насос РЗ-3А қолданады РЗ-3А насосан өткізетін реактордағы массаның

температурасы 45-480С болу керек. Егер алдын-ала концентрат дайындамай ұнтақты бөлшектеп (порциямен) қосса, реакторды интенсивті айналатын араластырғышпен қамтамасыз ету керек. РЗ-3А насостан өткен масса реакторға оралады. Гомогенизацияны 40-60 минут бойы жүргізеді. Содан соң үлгі алады.

IV саты. Суппозиторийлерді қалыптау (құю тәсілмен).

а) «Франко-Креспи» автоматында суппозиторийлерді құю тәсілмен қалыптау. Автомат 3 синхронды (бірдей) айналатын дискілерден тұрады. Екі шеткі дискілер 36 формадан тұрады, әр формада 12 ұяшығы бар. Дискілердің астында орналасқан арнайы мұздатқыш қондырғылармен формалар салқындатылады. Ортанғы диск суппозиторлы масса құйылған салқындатылған формаларды қабылдау және олардан дайын суппозиторийлерді қабылдауыш астауларға итеріп шығару үшін пайдаланады. Шеткі дискілердің үстінде реактордан құйылатын суппозиторлы массаға арналған бачоктар (қабылдағыштар) орналасады. Бачоктардан суппозиторлы масса поршеньді қабылдағыш-дозаторларға барады, олардың саны формадағы ұяшықтардың санына сай. Ұяшықтары толтырылған формалар айналып тұрған дискілердің үстінде салқындатылады, сол кезде масса қатады. Дискінің жарты айналымда шеткі дискідегі форма арнайы ұстап қалғыш қондырғы көмегімен ортанғы дискіге беріледі. Сол дискіде формалар ашылады, суппозиторийлер итеріліп шығады және қабылдағышқа домалап түседі. Осы кезде формалардың (ұяшықтардың) ішкі беті қайтадан спиртті-глицеринді коспамен шыланады, содан соң біріктірілген форма келесі шеткі дискіге өтеді. Оның жарты айналымда форма екінші дозалайтын қондырғының астына барады. Айналу жылдамдығы әртүрлі болған кезде (ол ұяшықтардың көлеміне және суппозиторлы массаның тұтқырлығына байланысты) циклдің ұзақтылығы 2; 2,5 және 3 минут болуы мүмкін.

Қабылдағыш науалардан суппозиторийлерді ауаның мәжбүрлік циркуляциясымен істейтін кептіргіш шкафтарға жібереді және 10-150С-температурада 2 сағат бойы кептіреді.

Содан соң суппозиторийлерді орамдайды.

б) «sewac-2S» автомат суппозиторийлерді бірден қалыптау және орамдауға мүмкіндік береді. «sewac-2S» автоматтың I-ші позициясында екі бобинада алюминий немесе полимерлі пленкалардың рулондары орналасады. Ленталардың екеуі процесстің басында бөлек жүреді. Егер алюминий фольгасы қолданса, 2-ші позицияда ленталарда белгілі аралық бойынша вертикальды кесіктер жасалынады. Кесіктер жасау нәтижесінде:

- ұяшықтың жарты бөлігі жақсы қалыпталады;
- тұтынушыға орауыштан суппозиторийлерді біртіндеп жұлып алуға оңай болады.

3-ші позицияда екі лентада ұяшықтардың жартылай бөліктері қалыпталады. Олар 4-ші позицияда комплектілі формаға бірігіп 5-ші позицияда термиялық балқып бір-біріне жабысады. Бірақ, толтырғыш тесігі ашық қалады. 6-шы позицияда әр ұяшыққа поршеньді дозатор көмегімен термостат сияқты құтыдан сұйық суппозиторлы масса құйылады. Дозалау көлем бойынша жүреді.

Егер өндірісте полимерлі пленкалар қолданса, 2-ші аозицияда кесіктерді жасамай тек қана ленталардың шетінде дайын свечаны оңай үзіп алу үшін керткіктерді түсіреді, содан соң 3-ші позицияда матрица мен формалайтын пуансондардың жоғары температура әсерінен әр лентада ұяшықтың жарты бөлігі қалыпталады. 4-ші, 5-ші, 6-шы позицияларда операциялар ұқсас өтеді. 7-ші позицияда орауыш герметикалық жабылады, яғни толтырғыш тесігі екі пресс-пластинка (қыздырылған) көмегімен бекітіледі фальц түрде. 8-ші позицияда палцтің бетіне оның беріктігін жоғарлату үшін көлденең өрнек жасайды. 9-шы позицияда

суппозиторийлердің белгілі саны бар (5,6,10 дана) ленталы кесіктерге кеседі. Кесілген бөліктер 10-шы позицияда салқындатылып 11-шы позицияда картон пеналдарға орамдалады.

Дегенімен, осы автоматта біріншілік орауыш материал бірден (бірмезетте) суппозиторийлерді құюға форма ретінде болады. Осы орауыш ыстық климаты болған региондарда суппозиторийлердің бастапқы формасын сақтауға мүмкіндік береді.

IV саты. Суппозиторийлерді орамдау. Осы сатыны «Франко-Креспи» автоматта дайындалған суппазиторийлер үшін жүргізеді. Осы операция бөлек автоматта жүреді. Ол үшін суппозиторийлерді қолмен айналмалы дискінің ұяшықтарына салады. Дискіден оларды горизонтальды орналасқан итергіш көмегімен шығаратын тесіктен итеріп екі целлофан лентаның арасына жатқызады. Содан соң ленталар бір-біріне пресстеу арқылы жабысады. Арнайы кескіш қондырғы көмегімен целлофанға орамдалған суппозиторийлердің лентасын кесіктерге бөледі (5 данадан), содан соң екі орауыштан картон пеналдарға орамдаған. Осы орауыштарды тек 200-тан жоғары емес температурада сақтау керек, себебі олар ыстық климаты болған региондарда (немесе жылы жағдайларда) суппозиторийлер балқып бастапқы формасы жоғалтады, сонымен бірге олар целлофан орауыштан ағып кету мүмкін.

Суппозиторийлердің жетілдірілген түрлері.

1. Балаларға арналған суппозиторийлер. Олардың құрамына барлық дерлік терапевтикалық топтардың препараттарын енгізу мүмкін. Витаминотерапияда инъекциялардың орнына суппозиторийлерді балалар медициналық іс-тәжірибеде қолдану өте маңызды болады, себебі олар ағзаға ауырсынусыз енгізіледі, теріні зақымдамайды және витаминдердің тұрақтылығына асқазан-ішек сөлдер әсер етпейді.

2. «Шипучие», яғни газ түзетін суппозиторийлер іш жүргізетін реактальды және вагинальды жүктіліктен сақтандыратын құралдар ретінде қолдануды тапқан дәрілік түрлер болып саналады. Оларды салқындатылған негіздің және дәрілік заттардың түйіршіктер қоспасынан пресстеу тәсілмен жасайды. Престеуді таблеткалардың өндірісіндегідей матрица мен қос пуансондар көмегімен жүргізеді. Содан соң суппозиторийлерді ағзаның құыстарына енгізуді жеңілдету үшін жұқа майлы пленкамен (қабатпен) қаптайды. Престелінетін суппозиторлы массаны мұздатқыш камерада +3,+50С температураға дейін салқындатып ұнтақтайды және елейді. Массаның сусымалдылығын арттыру үшін кейбір жағдайда толықтырғыштарды (10-20-ке дейін) және тайғанақ заттарды (3-5-ке дейін крахмал, аэросил) қосады.

3. Екі қабатты супозиторийлерді 2 саты бойынша дайындайды. Суппозиторийдің ішкі бөлігі резорбтивті әсер ететін дәрілік заттар мен балқу температурасы 0,5-10С-қа жоғары болған негізден тұрады, ал сыртқы қабатын жергілікті әсер ететін дәрілік заттардан және балқу температурасы төменірек негізден жасайды.


4. Реактальды және вагинальды капсулалар пресстеу арқылы дайындалады. Олардың ішінде дәрілер майлы ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар (В/М), пасталар түрде болуы мүмкін.

Реакталды дәрілік түрлерге келесілерде жатады:

а) реактальды капсулалар;

б) реактальды жағар майлар. Оларды майлы және гидрофильді негіздерде дайындайды және бөлек алынатын ұзын ұшы бар шприц-тюбиктерде шығарады.

в) дәрілік клизмалар – оларды реактола, яғни реактальды пипетка, көмегімен пайдаланады. Реактиолалар көлемі 3-5мл болған эластикалық полиэтиленді контейнерден және оған бекітілген ұзын ұшынан тұрады. Контейнерлер дәрілік заттардың майлы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 73беті	

ерітіндісімен суспензиясымен немесе эмульсиямен толтырылған болады. Контейнерді қолымен қысқанда препарат тіке ішекте сыртқа шығады.

г) ректальды тампондар;

д) лиофилизацияланған суппозиторийлер. Егер суппозиторийлердің құрамына дәрілік заттар сулы ерітінді түрде енгізілетін болса, бірақ сулы ерітінді түрде сақтаған кезде тұрақсыз болса оларды сублимациялық тәсілмен кептіреді теоең вакуум астында. Осы тәсілмен құрамына антибиотиктер енгізілген стерильді суппозиторийлер, әдетте дайындалады.

Жалғасы:

Emplastrum (emplastra)

Пластырьлер – бұл тері беткейіне жабысу қабілеті бар сыртқа қолданылатын дәрілік түр.

Пластырьлер аппликация ретінде баяғыдан белгілі дәрілік түр.

Қолдану мақсатына байланысты пластырьлер келесі топтарға жіктелінеді:

а) эпидермиялық- бұл пластырьлердің құрамына әсер етуші заттар кірмейді. Олар танбаларды бекіту, жараның шеттерін жақындату, теріні сыртқы механикалық кедергілерден қорғау үшін және т.б.қолданылады; мысалы, лейкопластырь;

б) эндерматикалық- бұл пластырьлердің құрамына жергілікті әсер ететін ДЗ-тар кіреді, мысалы, «Солипод», күс пластыры және т.б.

в) диадерматикалық- олардың құрамына резорбтивті әсер ететін ДЗ-тар кіреді, мысалы, бұрыш пластыры, қышалар.

Сонымен, пластырьлерды қолдану саласы едәуір кең, сондықтан оларға да бірқатар талаптар қойылады:

- оларды сыртқы факторлардан қорғайтын орауыштарда шығару керек;
- олар белгіленген сақтау мерзімі бойынша тұрақты болу керек;
- олардың жабысқақ қабілеті, әсіресе эпидерматикалық пластарылердің жеткілікті болу керек;

- олар теріні тітіркендірмеу керек;

- олар теріден жеңіл алыну керек, теріні былғамау керек;

- эндерметикалық және диадерматикалық пластырьлер ДЗ-тардың әсерін қамтамасыз ету керек және т.б. талаптар.

Құрамы бойынша пластырьлер келесі топтарға жіктелінеді:

а) кәдімгі;

б) каучукты;

Кәдімгі пластырьлер өздері келесіге бөлінеді:

- қорғасынды: қарапайым қорғасын пластыры;

- қорғасынды-балауызды: сынапты, этиленді, акрихинді пластырьлер;

- Қорғасынды-шайырлы: күрделі қорғасынды немесе гуммозды пластырь;

- Шайырлы-балауызды: күс пластырь.

Қарапайым қорғасын пластыры дәрілік түр ретінде өзбетінше қолданбайды, ол қорғасынды балауызды және қорғасынды-шайырлы пластырьлердің құрамына кіреді. Олар пергаментке оралған брикеттер түрде шығарылады. Қолданудың алдында оларды қолмен жұмсартып дененің беткейіне жабыстырады.

Оларды дайындауға алынған компоненттер құрғақ болу керек, әйтпесе сақтау кезінде пластырьлер жабысқақ қабылетін жоғалтып үгітіліп кетеді.

Қарапайым қорғасын пластырьдың технологиясы оқулық кітапта толық берілген.

Каучукты пластырьлер (Collemplastra). Олар вулканизациялаудан өтпеген каучуктын шайырлармен, бальзамдармен, майлы және майлы тәріздес және т.б. заттармен қоспалары түрде болады. Едәуір жақсы жабысқақ қасиет беретін каучуктың пластырьлер құрамында болуы олардың эпидермиялық пластырь ретінде кең қолдануын себептейді.

Каучукты пластырьды дайындауға алынған барлық компоненттері құрғақ болу керек. Егер олардың құрамында су болса, дайындалған пластырь басында жабысқақ және былғаныш болады, ал кейбір уақыттан соң пластырь құрғақ, үгітілетін, матадан бөлінетін болады. Компоненттердің құрамындағы қолдың ылғалдылық 0,5%-тен аспау керек.

Каучукты пластырьлерді дайындау технологиялық схемасы.

1 саты: Резиналық желімді дайындау. Тығыз жабылатын арнайы реакторда авиациялық бензинде каучукты ерітеді. Каучукты алдынала бумен ол ісінгенше өңдейді содан соң бөлшектерге кесіп, толық кептіреді. Каучук теріні тітіркендірмейді ДЗ-тардың көбісіне индифферентті болады, жоғары серпімділікке ие, ауаны және ылғалдыны өткізбейді. Бірақ оның пластикалылығы (иілімділігі) және жабысқақтығы жеткілікті емес. Сол себептен резиналық желімнің құрамына канифоль қосып, желімді фильтрлейді.

2. Мырыш негізге арналған пластификаторды (жұмсартқышты) дайындау. Ол пластырьды қатудан қорғайды. Осы кезде басқа реакторда ланолин мен балауызды бірге балқытып, сүзеді, содан соң қоспаға араластыруда мырыш тотығын қосып, түзілген массаны 3-білікті жағар май ысқылағыштан өткізеді. Мырыш тотығын канифольдың құрамындағы шайырлы қышқылдардың тітіркендіргіш әсерін төмендету үшін қосады.

3. Ескіруге қарсы қоспаны (пастаны) дайындау. 500 температураға дейін балқытылған ланолиннің 1/8 бөлігін ескіруге қарсы заттарды, яғни, каучуктың тотығуын баяулайтын заттарды: неозон Д (фенил-В- нафтиламин), эджрайт (альдоль-Ј-нафтиламин) және т.б. қосады. Олар ауадағы бос О₂ әсерінен бірінші тотығады. Қоспаны мұқият түрде араластырып 3-білікті жағар май ысқылағыштан өткізеді.

4. Пластырлы массаны дайындау. Фильтрленген резиналық желімді, ескіруге қарсы пастаны және мырыш негізді реакторға салып 6 сағат бойы араластырады.

5. Жағылған пластырьды дайындау. Дайындалған массаны шпреди́нг- машинада бекітілген шифон лентасына бактан жібереді.

Жұмыстың алдында (0,5 сағат бұрын) машинаның плиталарын 100-1050С температураға дейін қыздырады. Шифон матасын ағаш валиктерге (2,3) орап, айналмалы валдар арқылы жібереді. Осы түрде шифон лентаны 2-3 рет плиталардың үстінен жүргізіп кептіреді. Содан соң лентаның үстінде пластырлы массаның қабатының қалыңдығын реттейтін пышақты түсіріп керекті саңылауды орнатады.

Содан соң лентаның бетіне бактан пластырлы массаны жібереді. Ол пышақтың астынан өтіп лентаның бетінде біртекті таралады. Масса жағылған лента қыздырғыш плиталардың үстінен өткен кезде массада бензин ұшып, құбыр арқылы сорылады, содан соң араластырғыш конденсаторда сұйықтыққа айналып, регенерацияға жіберіледі. Ал лента екінші зонада салқын ауаның (+4+160С) ағынынан өтеді. Осы циклді 6-7 рет қайталайды, лентаның бетінде жеткілікті қабат түзілгенше. Содан соң лентаны қыздырғыш плиталардан өткізіп, мұқият кептіріп, салқын ауаның ағынында суытып, тарқатқыш машина көмегімен 1,2 және 5 м-ден рулондарға бөледі. Содан соң рулондарды катушкаларға кеседі. Катушкаларды балауыздалған (немесе пергаментке) қағаздарға немесе полиэтилен пакеттерге орамдап картон пеналдарға салады.

6. Бензинді регенерациялау. Құбыр арқылы сорылған бензиннің буларын адсорберг жібереді. Содан соң бензинді адсорбенттен десорбциялап өндіріске қайта жібереді.

Каучукты пластырьлердің номенклатурасы:

- кәдімгі лейкопластыры (эпидермиялық);
- бактерицидті лейкопластыры (оның бриллиант жасылдың спиртті ерітіндісімен өңделген дәкесі бар- (Empl adhaesivum bactericidum)- эндерматикалық;
- күс лейкопластыры –(Empl adhaesivum ad claros)-эндерматикалық;
- бұрыш пластыры- Empl capsici- диадерматикалық.

Бұрыш пластырьды дайындау.

1. каучукты желімді дайындау: бензинде-каучукты, канифольды және антиоксиданттарды ерітеді, содан соң фильтрлейді;

2. Бұрыш пастасын дайындау: ащы бұрыштың қою экстрактысын 11% мөлшерде 40-500С температураға дейін балқытылған ланолинмен араластырады. Содан соң итжидектің қою экстрактысын 0,3% мөлшерде және арника тұндырмасын 0,3% мөлшерде қосып мұқият араластырады.

3. Пластификаторды (иілдіргішті) дайындау: балқытылған ланолин мен парафиннің қалған бөлігін бидай ұнымен мұқият араластырып бензиндегі канифольдің ерітіндісінің 1/6 бөлігін қосады және тағыда араластырады.

4. Пластырьды дайындау: Каучукты желім дайындалған реакторға бұрыш пастасын салып 30 мин бойы араластырады. Содан соң иілдіргішті қосып тағыда 1 сағат бойы араластырады. Дайын қоспаны матаның (мақталы-мата, мадаполам, миткаль) бетіне УСПЛ-1 қондырғы көмегімен 1 қабат түрде жағады. Камералық-ілемкті кептіргіш қондырғыда (КПСУ) пластырлы масса жағылған лента тірек -өткізгіз роликтердің көмегімен кептіргіш камералар арқылы жүреді, осы кезде ол газ таратушы арқылы өткен ауамен қыздырылады. Бензиннің булары ауамен бірге адсорберге барады. УСПЛ-1 және КПСУ типті аппараттарда ұзындығы 250-300м-тең болған лентаның кебу уақытысы 50-минуттай болады. Жағылған пластырьлермен қатар өндірісте масса бойынша (қорғасынды-шайырлы және т.б.) және көлем бойынша шығарылатын пластырьлер дайындалады. Оларды сұйық пластырьлер немесе тері желімдері (Т.Ж.) деп атайды. Олар тері беткейінде еріткіштің булану нәтижесінде жабысқақ эластикалық тегіс берік пленканы түзеді.

Олардың номенклатурасына, негізінде, келесі топтар кіреді:

- эпидерматикалық ТЖ: эластикалық коллодий, клеол, БФ-6;
- эндерматикалық ТЖ: Новиков сұйықтығы, күс сұйықтығы, церигель, фурупласт.

Пленка түзгіштердің табиғатына байланысты ТЖ келесіге бөлінеді (жіктелінеді):

- коллодийлі желімдер. Коллодий-бұл нитроклетчатканың этанол және эфир қоспасындағы (20+76 б.) 4%-тік ерітіндісі. Оларға эластикалық коллодий, күс сұйықтығы, Новиков сұйықтығы жатады:

- шайырлы желімдер: канифоль негізінде –Клеол; синтетикалық шайырлар негізінде БФ-6 желімі, церигель, фурупласт.

Нитроклетчатка – бұл нитроцеллюлоза, яғни коллоксимин.

Синтетикалық шайырлар ретінде акрилаттар және полиметакрилаттар, винилпирролидон мен винилацетаттың сополимері, перхлорвинил, формальдегид және т.б. шайырлар қолданылады.

Соңғы жылдарда сұйық пластырьлерді пленка түзгіш аэрозоль түрде шығарады. Сонда олар қорғаныс немесе емдік пленканы түзу үшін ауырсынусыз және біртекті тері беткейіне түсіруге болады, бұл жағдай әсіресе балалар іс-тәжірибеде маңызды болады. Үшкіш еріткіш

ретінде ТЖ-дің және аэрозольдердің өндірісінде эфир, ацетон, этанол, диметилформаид және т.б. Иілдіргіш ретінде терінің беткейінде пленканың эластикалығын қамтамасыз ету үшін ТЖ-дің құрамына линетол, өсімдік майлар, дибутил-фталат, триацетин, цетил спирті енгізіледі.

Қышалар (горчичниктер).

Олар 4-бұрышты қағаз парақ түрде шығарылады, бір жағында қабаттың қалыңдығы 0,3-0,55 мм-ге тең қара немесе сарепт қышаның майсыздырылған тұқымдардың ұнтағы бекітілген болады. Қыша тұқымдарынан алдын-ала гидравликалық пресс көмегімен майлы қыша майын бөліп алады. Содан соң майлы майдың қалдығын бензинмен соклет типті қондырғыда толықаластатады (яғни майсыздандырады) себебі ұнтақта майлы май қалса қышалардың терапевтикалық эффектісі баяулайды және қышалардың тұрақтылығы сақтау кезінде төмендейді, яғни май тотығады, соның соның нәтижесінде ұнтақ қағаздан бөлініп кетеді.

Қышалардың технологиясы:

1. каучукты желімді дайындау, яғни каучукты бензинде еріту.
2. қыша массаны дайындау: каучукты желімді қыша ұнтағымен 1:1 қатынаста араластыру.
3. массаны қағазға жағу (үздіксіз істейтін шпреди́нг-машинаның көмегімен орындалады).
4. ауамен 800С температурада 45 мин бойы кептіру, қағаз кескіш машина көмегімен кесу, содан соң қышаларды пачкаларға жинақтау.
5. сапасын бағалау
6. бөлшектеу, орамдау, безендіру.

Кейбір жағдайда қышаларды екінші жолымен дайындайды: қағаз лентаның бетіне каучукты желімді жағып оның үстіне қышаның ұнтағын біртекті қабат түзіп елейді, содан соң қағазды тығыздайтын біліктердің арасынан өткізіп қыздырғыш калорифердің үстінен жүргізеді. Бензиннің булары адсорберге барады.


Қышалардың сапасын бағалау. Осы кезде олардың құрамындағы аллил-тио-изо-цианаттың мөлшерін анықтайды: оның 1 қышадағы мөлшері 0,0119 г-нан төмен емес болу керек. Олардың сапалылығын келесі жолымен тексереді: 1 қыша қағазын 5-10 сек. бойы суда (+370С) ылғалдап қолдың тері беткейіне тығыз жабыстырады 5 минуттан кеш емес уақытта күшті күйгені және терінің қызаруы байқалу (сезіну) керек. Бұл құбылыс келесіге байланысты: гликозид синигрин суда мирозин ферментінің әсерінен гидролизге ұшырап аллил-тио-изо-цианат түзілгенше ыдырайды.

4. Иллюстрациялық материал: Сабакты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:

негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 77беті	

ҚОСЫМША:

қазақ тілінде

4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
5. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
6. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

7. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
8. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
9. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
10. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
11. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
12. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
11. Дәрістер.
12. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
13. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
14. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,
 ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123
<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Суппозиторийлық негіздерге қазіргі уақытта жіктелуі.
2. Қышалардың технологиясы
3. Пленка түзгіштердің табиғатына байланысты ТЖ жіктелуі.

Дәріс № 8

I. Тақырыбы: Парентеральды қолдануға арналған дәрілік түрлер - инъекция және инфузия. Өндірістік ғимараттардың тазалық кластары. GMP талаптарына сәйкес ампуладағы инъекциялық ерітінділерді өндірудің технологиялық схемасы.

II. Мақсаты: студенттерді мақсатты парентеральды қолдануға арналған дәрілік түрлермен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Стерильді және асептикалық дайындалатын дәрілік құралдардың үлесі 40%-ке дейін жетеді. Оларға келесі дәрілік түрлер (ДТ) жатады:

- а) антибиотиктері бар ДТ-лер;
- б) жаңа туылған балаларға арналған ДТ-р;
- в) дененің патологиялық қуыстарына, яғни құрт жеген тесіктерге, енгізуге арналған суппозиторийлердің кейбір түрлері;
- г) көзге арналған ДТ-р (тамшылар, жағар майлар, пленкалар-қабықшалар);
- д) басуға қолданатын стерильді ерітінділер;
- е) теріні зақымдап ағзаға енгізілетін ДТ-р, соның ішінде:
 - таблеткалардың келесі түрлері: Implantablettal, Injectablettal;
 - шаншуға (инъекцияға) арналған ДТ-р: ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар, құрғақ (лиофилизацияланған) препараттар;
 - тамырларға құюға арналған (инфузиялар) ДТ-р: физиологиялық ерітінділер, қан алмастырғыштар және т.б.

Соңғы екі топтың ДТ-рін ағзаға парентеральді енгізіледі.

Парентеральді енгізуге арналған препараттардың көпшілік өндіруі және кең қолдануы олардың бірқатар артықшылықтарына байланысты:

- а) әсері тез және биологиялық тиімділігі толық болуы;
 - б) дозалану дәлдігі жоғары;
 - в) ДЗ-дың әсерін кейбір жағдайда өзгертуі немесе олардың ыдырауын туғызатын АІТ-сы мен бауырдың әсерінің болмауы;
 - г) пероральды қолдануға мүмкіндік жоқ жағдайда (мысалы, жаңа туылған балалар, кейбір травмалар кезінде, науқастардың ессіз қалпында), ДТ-ді ағзаға енгізуге қолайлығы;
 - д) тұрақтылығы;
 - е) ұзақ мерзімге қор жасау мүмкіндігі;
 - ж) жағымсыз органолептикалық қасиеттерді сезуге болмауы және т.б.
 - з) қанның жоғалу маңызды мөлшерде оны алмастыру мүмкіндігі болады;
- Сонымен қатар олардың келесі кемшіліктері бар:
- а) терінің бүтіндігін бұзуы аурулы күйде болады, бұл жағдай әсіресе балалар іс-тәжірибесінде өте маңызды.
 - б) ағзаға инфекция енгізу мүмкіндігі;
 - в) майда қан тамырларға механикалық бөлшектерді немесе ауа көпіршіктерді байқамай ағзаға енгізу нәтижесінде эмболия болу мүмкін;
 - г) ағзаның антиенді немесе пирогенді реакциялар болу мүмкін;
 - д) квалификациясы бар мед. персоналды талап етеді;
 - е) дәріні ағзаға енгізу үшін керекті стерильді инструменттер және бөлмелердің асептикалық жағдайлардың қажеттігі.

Осы кемшіліктерге байланысты шаншуға арналған ДТ-ге келесі талаптар қойылады:

- стерильдік; - апирогендік; - тұрақтылық;
- механикалық қоспалардың болмауы, осы талаптармен қатар инфузияға (құюға) арналған ДТ-ге келесі талаптар қойылады:

- изотондық; - изогидрлік; - изоиондық;
- белгілі ионды күші;
- тұтқырлық қанның тұтқырлығына сай болу керек.

Алдында аталған стерильді және асептикалық дайындалатын ДТ-дің арасында ампулалардағы инъекцияға арналған ДТ ең үлкен топ құрады.

Инъекцияға (шаншуға) арналған ДТ (сулы және майлы ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар, құрғақ лиофилизацияланған препараттар) – бұл дозаланған ағзаға қуыс ине арқылы шприц көмегімен тері мен шырышты қабаттар бүтіндігін бұзуымен енгізілетін және арнайы герметикалық жабылатын құтыларда (флакондарда және дәнекерленген ампулаларда) шығарылатын дәрілер.

Дәрілік заттарды тері беткейін зақымдап енгізу идеясы 1785 ж. туындады: Франция дәрігері Фуркруа арнайы жүзі (скарификатор) көмегімен тері беткейінде тілік істеп түзілген жараға ДЗ-тарды ысқылап енгізеді.

Негізінде, дәрілерді тері астына жіберу бірінші рет 1851 ж. басында Владикавказ әскери госпитальдің орыс дәрігері Лазарев орындады, ал 1852 ж. фармацевт Правац (Санкт-Петербург) конструкциясы осы күнге дейін өзгермеген шприц ұсынған. Осы уақыттан бастап инъекциялар көпшілік таныған дәрілік түр ретінде болды.

Бірақ ДЗ-тың стерильді ерітіндісіне арналған құты ретінде ампулалар бірінші рет тек 1885 ж. Петербургтегі фармацевт, профессор Пель А.Б. ұсынған. Сақтау мерзімі бойынша (ашқанша) инъекциялық дәрілік препараттың бір реттік дозасының стерильдігін сенімді қамтамасыз ететін шығаруға арналған орауыш өте қолайлы деп саналады және қазіргі уақытқа дейін қолданылады, бірақ жылдан-жылға технологиялық жағынан жетілдіру мақсатпен өзгертуде.

Қазіргі уақытта инъекциялық препараттардың өндірісі ірі ХФЗ мен фарм. фабрикаларда жинақталған. Ампуланған дәрілердің жыл сайынғы шығаруы 5 млрд. Данадан асады. Олар 300 атаулар дерлік құрады.

Ампуладағы дәрілер өндірісінің жалпы принциптері, сонымен бірге инъекциялық ерітінділер дәріханалық дайындаудың ережелері №286 (с. 309-311) «Лек. формы для инъекций» ССРО МФ Х бас. жалпы статьяда, ССРО МФ XI бас. II-ші томында (с. 140-143) «Инъекц. лек. формы статьяда берілген.

Шаншуға арналған ДТ-лердің ағзаға енгізу жолдары (тәсілдері): тері астына, тері ішіне, бұлшық етке, артериялар мен тамырларға, буын ішіне, адамның бас сүйегінің ішіне және т.б.

Қазіргі уақытта инъекцияларды инесіз ауырсынусыз енгізу тәсілі ұсынған, ол кезде дәрілік препарат қысым астында жіңішке ағыс арқылы ағзаға енгізіледі. Осы кезде инесі жоқ инъекторлар БИ-1 және БИ-2 («пчелка») қолданады.

Шаншуға арналған дәрілерге стерильдік, апиrogenдік, тұрақтылық және механикалық қоспалардың болмау талаптары қойылатындықтан, олардың өндірісінде басқа дәрілер өндірісімен салыстырғанда өздерінің арнайы спецификалық ерекшеліктері болады.

Шаншуға арналған дәрілерді ағзаға енгізу терінің беткейін зақымдаумен байланысты және ауыру туғызатын микроорганизмдердің ену қауіптігі бар туралы жоғарыда айтылған. Сол себептен осы дәрілер стерилизациялауды талап етеді, сонымен бірге оларды өндіру (дайындау) процессінде асептикалық ережелерін қатаң түрде сақтау қажет. Сонымен бірге ағзаға t°-раның жоғарылауын және безгек жағдайын (лихородка) туғызатын пирогенді заттар ену мүмкін. Едәуір ауыр өткір пирогенді реакциялар дәрілерді тамырларға, бас сүйегінің астына, жұлын сұйықтыққа енгізгенде байқалады. Осы кезде артериялық қысымның бірден төмендеуі, қалтырау, t°-раның жоғарылауы, құсу, іш өту болады, яғни ағзаның барлық дерлік мүшелері мен жүйелері азап шегеді. Сонымен бірге ерітіндімен қос механикалық бөлшектер және ауа көпіршіктер ағзаға ену мүмкін. Олар эмболияның, тромбоздардың себептері болып саналады. Механикалық ластану (қоспалар) ретінде талшықтардың, ерітінді қалқыған түрдегі бөлшектер, ампулалық шынының сынықтары, яғни жай көзге көрінетін бөлшектер болып саналады. Ерітінділерге механикалық қоспалардың түсу едәуір ықтималды көздер

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 80беті

ретінде өндірістік бөлмелердің ауасы, көмекші материалдар (мысалы, фильтрлеуші материалдар, адсорбенттер), жабдықтар, персонал (жұмысшылар) болады. Дәрінің микробтық контаминацияға ұшырау және оларға механикалық қоспалардың енуі технологиялық процесстің әртүрлі сатыларындағы ықтималдылығы әртүрлі болатынын еске салу керек.

Осыған байланысты дайын өнім сапасының барлық керекті көрсеткіштерді қамтамасыз ету үшін технологиялық процесстің барлық операциялар мен сатыларды дұрыс орындауға арнайы жағдайлар жасалынады. Осы кезде өндірістік бөлмелердің тазалығына, технологиялық жабдықтардың жұмысына, вентиляцияға, негізгі және көмекші материалдарды дайындау жүйелердің тазалығына ерекше талаптар қойылады.

Ампулалық препараттарды дайындаудың технологиялық процесі келесі сатылардан тұрады:

Ескерту: ТП-1 мен ТП-2 сатылары және ТП-3 пен ТП-4 сатылары параллельді жүреді.

Асептика бойынша едәуір қатаң талаптар ерітіндіні дайындау және оны ампулалау сатыларына қойылатыны осы схемадан көруге болады.

ДТ-лер технологиясына байланысты стерилизациялау, сонымен бірге термиялық стерилизацияға төзімді дәрілік заттардың дайын өнімін алу процесінде дәрілік препаратты микробты ластанудан максимальды дәрежеде (сақтауға) қорғауға мүмкіндік беретін жұмыстың белгілі жағдайларын асептика деп атайды. Осы кезде ескерту керек: асептиканың талаптарын сақтамай дайындалған және осыған байланысты микрофлорамен ласталған дәрілер стерилизациялау (термиялық, химиялық) кезінде өлген микроорганизмдерден де, олар шығарған токсиндерден де босамайды. Ал өлген микроорганизмдердің денелері, олардың өмір сүруіндегі өнімдері (токсиндері) адам ағзасында бактериальды пирогенді заттар ретінде болады және пирогенді реакцияны туғызады. Сонымен қатар пирогенді заттарға иондардың қоспалары полимерлердің термиялық тотығу нәтижесіндегі ыдырау (деструкция) өнімдері де жатады. Бактериальды және химиялық пирогендер термиялық өңдеуге тұрақты болады, сонымен бірге бактериальды фильтрлермен ұсталынбайды. Ерітінділерді олардан тазарту үшін адсорбциялық колонналардан (активтелген көмірмен, асбестпен, ион алмасу шайырларымен толтырылған), сонымен бірге ультрафильтрациялық ацетатты мембраналардан («Владипор») өткізуді қолдануға болады. Міндетті түрде апириогендігін дайындалатын көлемі 10 мл. жоғары болған ерітінділерде тексереді, әсіресе ағзаға бірден көп мөлшерде енгізілетін препараттарда, мысалы, глюкозаның ерітінділерінде, NaCl-тің изотонды ерітіндісінде, плазма алмастырғыш және физиологиялық ерітінділерде.

II сұрақ.

Шаншуға арналған ДТ-лер өндірісінде асептикалық жағдайларды қамтамасыз ету үшін ерекше талаптар келесілерге қойылады:

- а) өндірістік бөлмелерге;
- б) ауаның тазалығына;
- в) технологиялық жабдықтарға;
- г) дәрілік және көмекші заттарға (тұрақтандырғыштарға, еріткіштерге және т.б.);
- д) көмекші материалдарға (адсорбенттерге, фильтрлеуші материалдарға);
- е) тара (орауыш) мен тығындауыш құралдардың тазалығына;
- ж) персоналға (жұмысшыларға).

а) Өндірістік бөлмелер. Шаншуға арналған ДТ-лерді өнімнің ластану мүмкіндігі минимальді жағдайға келтіру мақсатқа бағынатын арнайы дайындалған бөлмелерде орналасқан арнайы технологиялық жабдықтарда өндіреді. Бұл бөлмелерде шаң жиналатын орындар болмау керек, яғни жабдықтардың аяқтары немесе олардың астында қойылатын сүйемелдер биік болу керек, сонда аппараттардың астында шаң жиналмайды. Осы бөлмелерге шамалы қысым астындағы тазалығы бақыланатын ауаны жібереді. Ауаның шамалы жоғары қысымы (осы бөлмелердегі және сырттағы ауа қысым айырмашылығы) сынапты бағасынан 4 мм-ден төмен болмау керек. ГОСТ 12.005-76 бойынша ауаның температурасы 23^оС, салыстырмалы ылғалдылық 30-40% болу қажет. Ауаның ылғалдылығы 50%-тен асқанда металды детальдардың коррозиясы басталады, ал төмен ылғалдылықта диэлектрикалық металлдардың бетінде шаң бөлшектерін өзіне тартып ұстап қалатын статикалық зарядтар жиналу мүмкін.

Таза бөлмелерді сыртқы қабырғалармен қатыспаусыз үйдің ортасында орналастыруды ұсынады. Бөлмелерге кіру орнын ауалық шлюзбен қамтамасыз ету тиіс. Осы шлюзда персонал киімінен және аяқ киімінен шаң үрленеді.

Бөлмелердің қабырғалары, едені, төбесі тегіс, жеңіл тазартылатын, майлы бояумен немесе эмальмен жабылған болу керек. Газ-; су- жіберетін құбырлардан, электроводқа жасырылған түрде болу қажет.

Едендерді жабу үшін ПВХ, эпоксидті немесе полиуретанды шайырлар қолданады. Бірақ ең қолайлы материал ретінде керамикалық плитка саналады. Столдар мен орындықтар металл мен пластмассадан жасалу керек.

Сменада 1 реттен сирек емес өндірістік бөлмелердің ішінде жинау және санитарлық өңдеуді жүргізу үшін келесі дезинфекциялық ерітінділерді қолдануға ұсынады:

-сульфанол немесе «Прогресс» жуғыш құралдар қосылған 2-6% сутек асқын тотығының ерітінділерін. Олар микробты ластануын 40-60%-ке дейін төмендетеді;

- 2 мг/л концентрациядағы формальдегид буларының 1 сағат бойы әсер ету нәтижесінде 99%-ке дейін микроорганизмдер мен споралар өледі.

Қолданылатын дезинфекциялық заттарға микроорганизмдердің тұрақты (резистентті) штаммдар түзілмеу үшін олардың ерітінділерін әр 2 аптадан сирек емес алмастыру керек.

Суға, ерітінділерге арналған құбырларды химиялық әсерлерге тұрақты материалдардан жасайды: шыны, титан, тотықпайтын болаттың арнайы маркалар). Олар 2-3^о еңкею бұрышымен орналасады, сонда оларды (жүйені) жуған кезінде суды толық ағызуға болады. Құбырлар мен бекіткіш арматураны айына 1 реттен сирек емес фенолдың 3%-тік ерітіндісімен немесе формалиннің 1%-тік ерітіндісімен жуып 1 сағат бойы 100^оС температурадағы қаныққан су буымен өңдейді.

Бөлмелерді жылыту үшін жылу тасымалдағыш ретінде жылытылған стерильді ауаны пайдаланады.

01.01.82 жылдан бастап ТМД мемлекеттерде «РДП 46-3-80. «Дәрілік құралдарды асептикалық жағдайда өндіруге арналған бөлмелерге қойылатын талаптар» деген құжат іске қосылған. Осы талаптар бойынша өндірістік бөлмелер олардың ауасының тазалығына байланысты 4 классқа бөлінеді.

Осы бөлмелердің ауасының тазалығына жіберілетін нормалар арнайы кестеде беріледі. Осы кесте оқулық кітапта және «Руководство» - да берілген.

Бөлме тазалықтың 1-ші класс бөлменің көлденең қима бойынша 27,2 2,5 м/мин-ғы жылдамдықпен фильтрленген стерильді ауаның ламинарлы ағында жіберуімен қамтамасыз етіледі.

Осындай жағдайда бөлменің ауасының 1л-де механикалық бөлшектердің саны 10-нан аспауы қамтамасыз етіледі. Өте таза бөлмелерді немесе бөлек зоналарды ұйымдастыру үшін тазалығы 1 класқа сай болған бөлмелердің ішінде арнайы бокс орналасады, оның ішіне бөлек түрде (автономно) стерильді ауаның ламинарлы ағыны жіберіледі.

Осы тәсілмен стерильді және асептикалық жағдайларды қамтамасыз етуге болады: ауаның тазалығы ауаның 1 л-де тек 1 механикалық бөлшегі бар түрде болады. Ауаның жоғары тазалығы оны алдын-ала тазартатын фильтрден, содан соң перхлорвинил полимердің ультражұқа талшықтардың қабатынан тұратын маркасы ФПП-15-3 стерильдейтін фильтрден өткізу арқылы қамтамасыз етіледі.

Тазалығы I-ші классқа сай бөлмелерге стерильді ауаны жіберуге арналған «таза» камералар тазалығы II-ші классқа сай болған бөлмелерде орналасады. Ауаны алмастыру еселігі 1 сағатта 600-800 рет болады.

Бөлменің тазалығы II-ші классқа сай болуын санитарлы шаралар және ауаны алмастыру жоғары (20-дан 60-қа дейін) еселігі арқылы қамтамасыз етіледі. II-ші класс бөлмелеріне жіберілетін ауаның тазартуы 3-сатылы болуы керек. 1-ші сатыда ФЯП және ФЯВ (ұяшықты поралық және ұяшықты талшықты) типті ұяшықты фильтрлер қолданады; 2-ші сатыда құрғақ рулонды фильтрлер; 3-ші сатыда – ФЯП, ЛАЙК типті немесе УФ типті құрастырылған фильтрлер қолданылады.

Тазалықтың III-ші классын бөлмелерде қамтамасыз ету үшін ауаның тазалануы екі сатыда жүреді: 1-ші сатыда ФЯВ немесе ФЯП типті фильтрлер, 2-ші сатыда – құрғақ рулонды фильтрлер қолданылады.

Тазалығы I-II-III классқа сай болатын бөлмелерде ауадағы микробты бөлшектердің мөлшері бойынша керекті нормативтерге жету үшін бактерицидті лампаларды да пайдалану қажет.

Тазалығы IV-ші классқа сай болған бөлмелерге тек 1 сатыда – ФЯВ немесе ФЯП типті фильтрлер арқылы – тазартылған ауа жіберіледі.

Ауаның тазалығын бақылауы аптада 2 реттен сирек емес төменде ұсынған әр орында жүргізілуі тиіс:

- а) егер жалпы ауданы 15 м²-тан жоғары емес, сонда тек позицияда №1;
- б) егер жалпы ауданы 15 м²-тан 100 м²-қа дейін болса, сонда №2 және №4 немесе №3 және №5 позицияларда бақылауды жүргізеді;
- в) егер жалпы ауданы 100 м²-тан жоғары болса, онда - №1, №2, №3, №4, №5 позицияларда;
- г) тар және ұзын бөлмелерде - №1, №2, №3, №4, №5 позицияларда және т.б. позицияларда бір-бірінен 5 м қашықтықта.

Микробтық ластану бақылауын бір аптада 2 реттен сирек емес технологиялық процесстің өту уақытысында жүргізу тиіс.

Тазалығы I-ші классқа сай болған бөлмелерде едәуір жауапты технологиялық операциялар орындалады: стерильді ампулаларды, флакондарды, тығындарды, қақпақтарды түсіру; құтыларға стерильді ерітіндіні бөлшектеп құю, стерильді ұнтақтарды флакондарға және бидондарға бөлшектеу, флакондарды тығындау, стерильдейтін фильтрлерді құрастыру, сынамааларды алу.

Тазалығы II-ші классқа сай болған бөлмелер ерітінділерді дайындауға, стерильді фильтрлеуге, тұрақтандыруға, ампулаларды, флакондарды, тығындарды, қақпақтарды жууға, кептіруге және стерилизациялауға арналған.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 83беті	

Тазалығы II-ші классқа «таза» коридор екінші қол жуғыш бөлмесі және екінші гардероб (киім ауыстыратын бөлме) ие болу керек.

Ауаның тазалығы III-ші классқа сай ампулаларды, флакондарды, тығындарды, қақпақтарды алдын-ала жууға, ерітінділерді алдын-ала фильтрлеуге, «ангро» түрде ұнтақтарды сақтауға, көмекші материалдарды дайындауға арналған бөлмелерде, сонымен бірге цехтық лабораторияларда сақталу қажет.

Тазалығы VI-ші классқа сай бөлмелерде шыны дротты дайындау (жуу, кептіру, орамдау), одан ампулаларды жасау, оларды ашу, кассеталарға жинақтау, күйдіру операциялары жүреді.

Бір бөлмеден екінші бөлмеге (әсіресе «таза» бөлмелерге) өту жерлерінде ауалық шлюздер киімді шаңнан босату үшін орналасу керек.

Адам қозғалыссыз жағдайда (отырғанда немесе жай тұрғанда) тын салу кезінде 100 мың бөлшектерге дейін шығаратыны белгілі. Интенсивті жұмыс істегенде бұл сан 10 млн.-ға дейін жетеді. Осы кезде адаммен шығаратын микроорганизмдердің саны 1 минутта 15 мыңнан 30-мыңға дейін көтеріледі. Сол себептен адам шығаратын ластардан дәріні қорғау технологиялық гигиенаның негізгі проблемалардың бірі болып саналады. Осы проблема екі бағытта шешіледі:

- а) жеке гигиенаның ережелерін сақтау;
- б) технологиялық тиімді киімді қолдану.

Асептикалық жағдайдағы жұмысқа тері және тыныс жолдарының аурулары бар, тершендігі жоғары немесе төмен болған адамдар жіберілмейді.

Жұмысшылар қолдарын жақсылап жуып диоцид (1:3000 немесе 1:5000), хлоргексидин, хлорамин және т.б. дезинфекциялық сулы ерітінділермен өңдеу тиіс, содан соң стерильді қағаз салфеткалармен кептіреді.

Технологиялық киімге келесі талаптар қойылады, яғни киім:

- шаң өткізбейтін болу керек;
- талшықтарды, түкті аз шығаратын болу керек; яғни түкті шығару қабілеті минимальді болу керек;
- ауа өткізгіш қабілеті болу керек;
- гигроскопиялық болу керек;
- статикалық зарядтарды түзбеу керек;
- стерилизацияға (әсіресе термиялық) төзімді болу керек.

Осы талаптарға мақта қосылған лавсан қанағаттандырады дерлік (артикул 82138). Одан комбинезон, шлем, бахила тігіледі. Киім комплектісіне резиналық қолғаптар да кіреді.

Персоналдың жұмысқа дайындалуы өтетін бөлмелердің орналасуы маңызды сұрақ ретінде болады.

Персоналдың жүру (дайындалу) схемасы

Қол жуғыш А бөлмеде қолдарын жақсылап жуып персонал таза гардеробтың Б алдындағы боксқа кіріп, арнайы киімді шешеді, содан соң қолдарын дезинфекциялап алға 2 қадам жасайды. Содан соң стерильді киім жатқан автоклавтың камерасын ашып, алдын-ала стерильді резиналық қолғаптарды киіп басқа киімді алады және киінеді.

II.Негізінде, шыны дегеніміз – силикаттардың, металлдардың оксидтер мен тұздардың балқытылған қоспасын салқындату арқылы дайындалған және қатты денелердің механикалық қасиеттерге ие болған қатты ерітінді. Шыны құрамына (ерітінді ретінде) әртүрлі оксидтер кіреді: SiO_2 , Na_2O , MgO , CaO , B_2O_3 , Al_2O_3 және т.б. Құрамының компоненттердің табиғатын және олардың концентрациясын өзгертіп керекті қасиеттерге ие шыныны дайындауға болады. Ал шыныны жасауға негізгі шикізат ретінде кварц құм - SiO_2 , сілтілі және сілтілі-жерлік металлдардың минералдары (нефелин, магнезит, известняк, бура, поташ, сода және Na_2SO_4) болады.

Ампулаларды жасау үшін ОСТ 64-2-78-72 бойынша регламенттелетін шынының арнайы маркалары қолданылады: НС-1, НС-2, НС-3, АБ-1,ХТ, сонда

НС – нейтральді шыны (сілтілі емес);

АБ – боры жоқ шыны;

ХТ – химиялық және термиялық тұрақты шыны.

НС-1 маркасының шынысы B_2O_3 көп және Na_2O аз болғандықтан CaCl_2 , MgSO_4 , NaCl сулы ерітінділерге тұрақты.

НС-3 маркасының шыны құрамында B_2O_3 мөлшері одан да көп (6%), ал сілтілі және сілтілі-жердік металлдар оксидтерінің мөлшері одан да аз, сондықтан ол гидролизге және тотығуға ұшырайтын дәрілік заттардың ортаның рН мәні әртүрлі болған сулы ерітінділер үшін ең химиялық тұрақты отандық ампулалық шыны болып саналады.

НС-2, НС-2А маркаларының шынысы қанға трансфузиялық және инфузиялық ерітінділерге арналған флакондарды, аэрозольді баллондарды жасауға қолданылады.

НС-1 маркасының шынысы – жарыққа сезімтал ДЗ-дың ерітінділеріне ампулаларды жасауға арналған болады.

АБ-1 маркасының шынысын тек майлы ерітінділермен толтырылатын ампулаларды жасауға қолданады, себебі ол өзі сілтілі болады, сулы ерітінділердің рН-мәнін жоғарылатып құрамын өзгертеді.

МТО-маркасының шынысы (медициналық, тара жасауға арналған, түссіз) флакондарды, құтыларды, аурулардың күтімін жасауға арналған бұйымдарды шығаруға (пипеткалар, таяқшалар және т.б.) арналған болады.

ОС, ОС-1 маркаларының шынысын (сары түсті) флакондар мен құтыларды жасауға пайдаланады.

ХТ маркасының шынысы «Рекорд» типті шприцтерді, қан және қан алмастырығыштарды сақтауға арналған флакондарды жасауға қолданады.

Ампулалық шыныға келесі талаптар қойылады:

- мөлдір болу керек (ерітінділерді механикалық қоспалардың болмауын визуальды және оптикалық бақылау үшін);

- түссіз болу керек (ерітіндінің түсінің өзгеруін бақылауға мүмкіндік береді);

- жеңіл балку керек – тез (ұзақ қыздырусыз) және салыстырмалы төмен температурада ампулаларды толтырып болған соң дәнекерлеу үшін;

- термиялық тұрақты болу керек: шыны температураның бірден өзгеруіне төзімді болу қабілетіне ие болу керек, мысалы, термиялық стерилизациядан соң бірден салқын суға салған кезде жарылмау керек;

- химиялық тұрақты болу керек, яғни шыны дәрілік заттарды және олардың ерітінділерін өзгерусіз сақтау қабілетке ие болу керек;

- механикалық берік болу керек, яғни шыны ампулаларды өңдеу (жуу, кептіру), тасымалдау және т.б. процесстер кезінде механикалық әсерлерге төзімді болу керек. Бірақ сонымен бірге капиллярларды жеңіл ашу үшін олар жеткілікті сынғыш болу керек.

Шыныға қойылатын талаптардың арасында ең маңызды химиялық тұрақтылыққа қойылатын талап саналады. Шыныға әртүрлі химиялық реагенттер әсер етеді: ДЗ-тар және еріткіштер, олар шының құрамдық компоненттерін ерітіп шыныны эрозияға ұшыратады. Сонда шыны үшін ең зиянды зат ретінде су болады, ол силикаттарды сілтілерге алмастырады, әсіресе ұзақ сақтау кезінде. Осы өзгерістер бөлме температурасында да өтеді, ал жылулық стерилизацияда судың осы қабілеті күшейеді (ортаның рН мәнінің маңызды өзгерістерді туғызады). Бұл құбылыс келесіге байланысты: шының беттік қабаты әрқашанда сілтілі және сілтілі-жердік металлдардың иондарымен қаныққан болады, ал шыныдағы Na^+ иондары бөлме температурасында да суда басқа иондармен алмасу мүмкін, яғни сілтілену жүреді. Сілтілену дегеніміз – су және сілтілі мен сілтілік-жердік металлдар оксидтердің сулы ерітінділер әсерінен шыныдан силикаттардың сұйықтыққа өту, соның нәтижесінде шынының бетінде осы процессті тоқтататын қорғағыш кремнеземдік пленка түзіледі.

Қышқыл ерітінділердің (рН 3,0) әсерінен олардың диссоциациясының нәтижесінде сілтінің нейтрализациясы жүреді, яғни ортаның рН мәні өзгермейді дерлік.

рН мәні 5,0 – тең ерітінділер HCl шыны маркасынан жасалынған ампулаларды ең маңызды өзгертеді, себебі рН мәні 5,0 тең болған қышқылдардың диссоциациялану дәрежесі ең жоғары болады.

Нейтральді және қышқыл ерітінділер құйылған ампулаларды шыны сумен және қышқылдармен әрекеттескенде оның K^+ мен Na^+ иондары ерітіндіге өтіп, ортаның рН мәнін шамалы өзгертеді, сол кезде шының бетінде кремний қышқылдың қорғағыш пленка түзіледі. Әрекеттесу шамасында пленканың қалыңдығы өседі, соның нәтижесінде K^+ мен Na^+ иондардың диффузиясы ары қарай қиын жүреді, сонда процесс бірден баяулайды. Бірақ ерітіндіге ұсақ қалқыған бөлшектер түрде таза кремнезем өту мүмкін. Ол ерітіндіні ластап ағзаға зиян әсер етеді.

Сілтілі ерітінділерде шының сілтілі мен қышқыл компоненттердің еруі өтеді. Осы кезде Si-O-Si байланыстар үзіліп силикаттар түзіледі (Si-O-Na және Si-O-K), осы кезде шының сыртқы қабаты үлкен тереңдікке ериді. Бірақ нашар еритін түзілетін Mg^{+2} мен Ca^{+2} силикаттардың концентрациясы тегіс және берік пленканы формалауға жеткілікті емес. Сақтау кезде осы пленка қатпарланып ерітіндінің ішінде механикалық қоспалар түрде болады, инъекциялық ерітінділердің сапасына кері әсер етіп.

Осы негативті құбылыстарды болдырмау үшін шының және дайындалатын ерітінділердің қасиеттерін, олардың бір-бірімен әрекеттесу мүмкіндігін білу қажет.

Шыны сапасын бағалау

Шыны сапасын бағалау кезінде біріншіден оның химиялық және термиялық тұрақтылығын анықтайды.

I. Шының химиялық тұрақтылығы. Кейбір жағдайда шының химиялық тұрақтылығын бірден сыртқы түрі бойынша анықтауға болады. Сақтау кезінде сыртқы ортаның ылғалы бірте-бірте шының бетіндегі силикаттарды сілтілерге алмастырады. Содан соң ауадағы CO_2 олармен әрекеттесіп, сілтілік-жерлік металлдардың қиын еритін карбонаттарды түзеді. Олар кепкен соң шының бетінде лас қабат түзеді. Бұл шының химиялық тұрақтылығы төмен екендігін білдіреді.

Шынының химиялық тұрақтылығы ГОСТ 10780-64 бойынша потенциометриялық тәсілмен анықталады. Таңдап алынған ампулаларды ыстық сумен жақсылап жуып, екі рет дистилляцияланған сумен шайып, номинальды көлемге дейін жаңадан айдалған дистилляцияланған сумен толтырады және дәнекерлейді. Ампулаларды 30 минут бойы 2 атм. Қысым астында автоклавта стерилизациялайды. Содан соң ампулаларды суытып олардың ішіндегі судың рН мәнінің өзгерістерін анықтайды. рН мәнінің өзгеруі:

АБ-1 маркасының шынысына 2,9 (4,5) -дан аспау керек;

НС-1 маркасының шынысына 1,3-тен аспау керек;

СНС-1 маркасының шынысына 1,2-ден аспау керек;

НС-2 маркасының шынысына 2,0-ден аспау керек;

НС-3 маркасының шынысына 0,9-дан аспау керек.

Анықтауға фенолфталеинді әдіспен де өткізу болады. Ампулаларды фенолфталеинді индикатор қосылған сумен толтырады. Фенолфталеинді индикаторды (фенолфталеиннің 96%-тік этанолдағы 1%-тік ерітіндісі) әр 2 мл. Суға бір (1) тамшыдан қосады. Осы ерітіндімен толтырылған және дәнекерленген ампулаларды 3 топқа бөліп:

а) I-ші бөлігін автоклавта 20 мин. бойы 120°C температурада стерилизациялайды;

б) II-ші бөлігін бу ағынмен 100°C температурада 30 минут бойы стерилизациялайды;

в) III-ші бөлігін бақылау топ ретінде қалдырады.

Егер I-ші және II-ші топтың ампулаларында стерилизациядан соң су қызғылт болса, олар химиялық тұрақтылығы төмен шыныдан жасалынғанын білуге болады (АБ-1). Оларды тек майлы ерітінділерге қолдануға болады.

Егер судың қызғылт түсі тек автоклавта стерилизациялағанда пайда болса, ол 100°C температурада стерилизациялаудан соң пайда болмаса, бұл НС-2 маркасының шынысы екен деп анықталады.

Егер екі жағдайда стерилизациялаудан соң судың қызғылт түсі байқалмаса, бұл НС-1 және НС-3 маркаларының шынысы деп қорытынды жасауға болады.

II. Шынының термиялық тұрақтылығы, яғни ампулалардың температураның бірден өзгеруге төзімділігі: ампулалар стерилизация кезінде және оларды бірден салқын суға салғанда сынбау керек. Анықтауды келесі жолымен жүргізеді: ампулаларды сумен толтырып, дәнекерлеп автоклавта 120°C температурада 30 минут бойы стерильдейді. Содан соң ампулалар салынған кассетаны тез (5 секунд арасында) автоклавтан (Крупин камерасынан) шығарып салқын (+20°±1°C) метилен көкпен боялған суға толық батқанша алып 1 минут бойы ұстайды. Егер содан соң ампулалардың 98% мөлшері бүтін қалса, осы партияны термиялық тұрақты деп санайды.

III. Жеңіл балқуы тәжірибелік жолымен анықталады, яғни ампуланың капилляры газ немесе спирт жалынында жеңіл және тез дәнекерлену керек.

IV. Қалдық кернеудің көрсеткіші. Ампулаларды жасау кезінде дроттың (ампулаларды жасауға арналған шыны түтік) әртүрлі бөліктерін біркелкі емес қыздыру нәтижесінде шынының ішкі қабаттарында қалдық кернеулер түзіледі. Мысалы, капилляр және ампуланың түбі шыны балқығанша қыздырылады, ал корпусы – маңызды емес қызады. Температура айырмашылығы жоғары орындарда (әдетте шынының иіліскен орындарында) өте көп қалдық ішкі кернеулер жиналады.

Сонымен бірге қыздырылған шынының сыртқы беті ішкі бетімен салыстырғанда тезірек суып тартылу бастайды, ал ішкі бетінің температурасы әлі жоғары болғандықтан ол кеңейген түрде болады. Бұл жағдайда шынының ішкі қабаттарында кернеулер түзілу себеп болып саналады. Олардың мәнін (жарық сәулелердің шыны қабатынан өту жолының

меншікті айырмашылығын – ') поляризациялық – оптикалық әдіспен полярископ-поляриметр көмегімен анықтайды. Шыныда ' 8 млн-1 жоғары емес болу керек, себебі ішкі қалдық кернеулер шынының термиялық тұрақтылығына және механикалық беріктігіне әсер етеді. Шыны иіліскен және бір диаметрден басқа диаметрге ауысқан жерлерде ішкі кернеулер өте көп түзілгендіктен, дәл осы жерлерде шыны бұйымдар термиялық өңдеу және механикалық әсер беру кезінде сынады.

Шыны дротты ампулаларды жасауға дайындау

Ампулалар, негізінде, шыны дроттан, яғни ұзындығы 1500 ± 50 мм керекті диаметрдегі шыны түтіктерден жасалынады. Дроттар біркелкі болу керек, яғни тегіс және диаметрі толық ұзындық бойынша бірдей болу керек.

I саты. Шыны дротты дайындау және ампулаларды жасау

Бұл саты келесі операциялардан тұрады: шыны дротты калибрлеу, жуу, кептіру және сақтауға орамдау.

1) Шыны дротты калибрлеу. Оны бір серияда (партияда) ампулаларды бірдей көлемде және қабырғалардың бірдей қалыңдығында жасау мақсатпен жүргізеді. Шыны дротты, әдетте, филиппин Н.А.машинасында калибрлейді (сорттайды) сыртқы диаметр бойынша.

Дроттың диаметрі 8,0-ден 27,0 мм-ге дейін бірнеше калибрлер машинада болады.

Шыны түтіктер бағыттағыштармен тіреуішке дейін домалап түседі, содан соң арнайы ұстатқыштар көмегімен калибрлерге жіберіледі. Егер дроттың (түтіктің) диаметрі калибрдің тесігінен үлкен болса, ұстатқыштар оны келесі калибрлерге дейін көтеріп береді. Калибрдің тесігіне диаметрі сай болған түтіктер тесіктен өтіп қиғаш тұрған бағыттағыштар арқылы жинағышқа барады. Жиналған бір топ түтіктерді бір бауға байлап жууға жібереді.

2) Шыны дротты жуу – келесі операция, ол кейін ампулаларды жуу операциясын жеңілдетеді, себебі шыны дрот жуу кезінде негізгі ластардан тазаланады. Шыны дротты жуу камералық, ультра-дыбыстық және контактілі ультра-дыбыстық тәсілдермен жүргізіледі.

а) Жуудың камералық тәсілі екі герметикалық жабылатын цилиндрлі вертикальді камерадан тұратын қондырғыда жүреді. Калибрлеуден өткен бауларға байланған шыны дроттарды вертикальді түрде камераға орналастырып, герметикалық жауып, камераны сумен немесе жуғыш құралдың ерітіндісімен толтырады. Сұйықтықты содан соң қайнағанша қыздырады. Дротты 1-1,5 сағат бойы тұндырып қояды. Содан соң барботер арқылы камераға бу немесе сығылған ауа жіберіледі. 20-40 минут бойы жүретін барботаж турбулентті ағындар мен кавитациялық құбылыс түзу нәтижесінде жуудың эффективтігін жоғарылатады. Содан соң суды ағызып камерадан шығарады.

Артықшылықтары: - екі камераны кезегімен қолдану нәтижесінде жуу процессті үздіксіз өткізуін қамтамасыз етуге болады;

- дротты кептіру операциясын да осы қондырғыларда құрғақ ауа ішіне жіберу арқылы өткізуге болады;

- өнімділігі жеткілікті жоғары;

- қондырғының эксплуатациясы қарапайым.

Кемшіліктері:

- судың шығысы үлкен;

- жуу тазалығы (эффективтігі) жеткілікті емес.

2) Жуудың ультра-дыбыстық тәсілі станинада орналасқан горизонтальді ваннадан, тиеуіштен, шынжырдың транспортерден, душтайтын форсункалардан және таза дротты қабылдағыштан тұратын қондырғыда орындалады. Түтіктерді горизонтальді түрде басқарылатын валдың үлестіруші жұлдызшаларға жіберуін реттеуі жоғарғы және төменгі

бағыттағыш тиеуіштер көмегімен жүреді. Ванна түбіне ультрадыбыстың жиілігі 22 кГц-ке тең толқындарды шығаратын ПМП-2,5 типті 4 магнитострикциялық ультрадыбыс таратушылар бекітілген. Ваннада судың деңгейін 400 мм биіктікте біртекті ұстайды.

Жуу келесі түрде орындалады: калибрлеуден өткен дротты төменгі бағыттауыш тиеуішке жатқызып бір-біреуден жұлдышаларға домалатып жібереді. Содан соң түтіктер транспортер көмегімен ваннаның ішінде ультрадыбыс таратушылардың үстінен өтіп 2 минут бойы ультрадыбыстың әсеріне судың ішінде ұшырайды. Ваннадан шығатын жерінде түтіктердің (дроттың) қуыстарына ыстық судың қысым астында душтайтын ағысын жібереді. Ол түтіктердің ішіндегі ультрадыбыс әсерінен қатпарланған ластарды жуып кетіреді.

Жуылған дрот 270°C температурада 5 минут бойы бөлек ауалық кептіргіштерде жүреді.

3) Контактлы-ультрадыбыстық тәсілі жуудың эффективтігін едәуір жоғарылатады, себебі шыны дрот ультрадыбыс таратушылармен тиіп әрекеттескенде (олар тікелей тығыз таратушылармен тиіп жүреді) түтіктер жоғары жиіліктегі механикалық вибрацияға ұшырайды. Түтіктердің ваннада жылжуы жоғарыда айтылғанға ұқсас жүреді, әрбір топ түтіктерге ультрадыбыс 7 сек. Бойы әсер етеді.

2-ші және 3-ші тәсілдердің артықшылықтары:

- осы тәсілдердің ластардан тазартуы едәуір эффективті болады (әсіресе 3-ші тәсілде);
- олар жеткілікті тез жүреді, яғни олардың өнімділігі жоғары;
- осы тәсілдерде (әсіресе 3-ші де) бірден шыны дроттың бракеражы жүреді, яғни шынының ішінде микрожарықтары, ауа көпіршіктері бар түтіктер ультрадыбыс және механикалық вибрация әсерінен жарылып сынады.

Кемшілігі: осы тәсілдер жуылған шыны дротты кептіру үшін бөлек аппараттың болуын талап етеді.

Жуу мен кептіруден соң дроттарды бауларға жинап (байлап) екі ұшынан шаңнан сақтау үшін қағазбен (соңғы кезде қолдануға картон ұсынған) орайды.

III. Ампулаларды дроттан жасау. Ампулаларды қолдану мақсатына, оларды толтыру тәсіліне, ампулалайтын препараттардың қасиеттеріне (ерітінділер, тұтқыр сұйықтықтар, ұнтақтар) байланысты ампулаоаларды 0,3-тен 50 мл- көлемде жасайды. Олардың формасы және капиллярлардың диаметрі әртүрлі болады.

Сонымен бірге ампулалардың барлық түрлері роторлы шыны формалайтын автоматтарда (жартылай автоматтарда) жасалынады. Қазір автомат ИО-8 «Тунгсрам» кең қолданылады (Венгрия).

Роторда жоғарғы және төменгі патрондардың 16 жұп айналып тұрады. Шыны түтіктерді алдын-ала тиеуші барабанға салады.

Ампулаларды жасау 6 позицияда жүреді:

1-ші позициясы: тиеуші барабаннан түтік шектейтін тіреуішке дейін салынады. Жоғарғы патрон түтікті қысып 6 позиция толық өткенше бір деңгейде ұстайды. Осы кезде төменгі патрон шток пен роликке (тіреліп) сүйеніп төменгі копирмен жылжиды.

2-ші позициясы: Төменгі патрон копирмен көтеріліп түтіктің астыңғы ұшын қысып алады. Осы кезде патрондардың екеуі де (төменгі және жоғарғы) бірдей жылдамдықпен өз осы бойынша айналып тұрады. Бір мезетте айналып тұрған түтікке жалыны жалпақ қыздырғыш жақындап шыныны жұмсарғанша қыздырады.

3-ші позициясы: Қыздырғыштар өткірленеді, осы кезде төменгі патрон копир арқылы төменге жылжиды. Соның нәтижесінде түтікте капилляр түзіледі (Жұп патрондар бірдей жылдамдықпен айналып тұрады).

4-ші және 5-ші позицияларда: Капиллярдың үстіңгі жағына жалыны өткір қыздырғыш жақындап капиллярды кесіп бөледі, бір мезетте келесі ампуланың түбі дәнекерленеді (түзіледі);

5-ші және 6-шы позицияларында: төменгі патронның цангасы ашылады, жасалынған ампула қиғаш орналасқан арықшамен қабылдағыш-жинағышқа барады. Түбі дәнекерленген қалған түтік жоғарғы патрон ашылғанда шектейтін тірекке дейін түседі. Осы кезде автомат жұмысының циклі қайта басталады.

Осы тәсілдің кемшіліктері:

- шыныда ішкі кернеулер түзіледі;
- ампуланың ішінде қыздырылған ауа (яғни кеңейген түрде) болған кезінде ампула герметикалық дәнекерленеді капиллярды өткір жалынмен кесу кезінде. Сол себептен ампулалар суыған соң олардың ішінде вакуум түзіледі. Сонда ампулалардың капиллярларын ашқанда (ұштарын кескенде) түзілген шыны шаң ампуланың ішіне сорылады, ал осы шаңнан ампулаларды тазарту қиын болады.

Осыған байланысты соңғы кезде вакуумсыз ампулаларды жасау үшін 4-ші позицияда капилляр кесілген кезде іске тағы да бір жалыны жалпақ қыздырғыш қосылады. Ол ампуланың корпусын қыздырады, осы кезде оның ішіндегі ауа кеңейіп шыны балқытылған түрде болған жерде (капиллярды кесу орнында) өткір ағыс түрде сыртқа шығып кішкентай тесік қалдырады. Сонда ампулалар суыған кезде олардың ішінде вакуум түзілмейді.

II саты. Ампулаларды толтыруға дайындау

Бұл саты келесі операциялардан тұрады: ампулалардың капиллярларын ашу, ампулаларды кассеталарға жинақтау, күйдіру, сыртын жуу, ішін жуу, кептіру мен стерилизациялау, ампулалық шынының сапасын бағалау.

I. Капиллярларды ашу екі операциядан тұрады:

- кесетін инструмент көмегімен (дисклі пышақпен) айналып тұрған ампуланың бірдей биіктікте капиллярдың сыртқы бетіне рискасыздық (кесік) түсіру;
- сызылған (кесілген) жерден капиллярдың ұшын сындырып алу.

Осы операцияда Резепиннің жартылай автоматы қолданылады. Ампулалармен толтырылған кассетаны тиеуші бункерге орналастырады. Ампулалар біртіндеп бункерден айналмалы теру барабанның тесіктеріне барады. Барабан әр ампуланы бөлек (жеке) айналмалы дискіге (немесе қайраққа) капиллярға кесік (сызық-риск) түсіру үшін жақындатады. Барабан мен қайрақ арасында резиналық диск орналасады. Ол кері қарай айналу нәтижесінде ампуламен тиісіп оны айналдырады. Сонда сызық капиллярға айналым бойынша түседі. Содан соң капиллярдың ұшы екі айналып тұрған ұрғыш дискілер әсерінен сынып, ампула қабылдағышқа барады. Капиллярларды ашу операциясын ленталық және роторлы типті жартылай автоматтарда орындайды. Өнімділігі 10000-20000 амп./сағ. (ампулалардың көлеміне байланысты) болады.

II ампулаларды кассеталарға жинақтау.

Кассеталар 6-бұрышты домалақ тесіктері бар алюминий балқымалардан жасалынған жалпақ дискілер түрде болады. Тесіктерге ампулалар капиллярлармен төмен қарап орналасады. Кассеталарда тесіктердің саны жиналатын (салынатын) ампулалардың көлеміне байланысты әртүрлі болады: егер ампуланың көлемі 1 немесе 2 мл. Болса – тесіктердің саны 1000 болады; егер 5, 10, 20 мл болса – тесіктердің саны 300-ден 500-ге дейін. Әдетте, ірі көлемдік ампулалар (20, 25, 50 мм) кассетаға қолмен салынады. Майда ампулаларды кассеталарға жинақтау үшін Резепин машинасы қолданылады. Оның жұмыс істеу принципі келесіде: капиллярлары ашылған ампулалар бункерде жиналады. Машинада «гребенка» деп

аталатын қондырғысы бар. Ол ампулалар горизонтальді түрде капиллярлары алдына қарай бункерден түсетін ұяшықтардан (паз) тұрады. Гребенкадағы ұяшықтардың саны кассетаның бір қатарындағы тесіктердің санына сай болу керек. Ампулалар 1-ші «гребенкадан» екінші 90° бойынша үдемелі-қайтымды қозғалыс жасайтын «гребенкаға» өтеді. Соның көмегімен ампулалар капиллярлары төмен қарап вертикальді түрде кассетаға салынады. Содан соң «гребенкалардың» астындағы транспертерда тұрған кассета тағы да бір қатарға алға қарай жылжиды, содан соң цикл қайталанады. Машинаның өнімділігі 20 000 амп./сағ.

III. Ампулаларды күйдіру. Ампулаларды жасағанда олардың қыздыруы мен суытуы біркелкі емес болғандықтан ампуланың термиялық тұрақтылығына және механикалық беріктігіне әсер ететін шынының ішінде қалдық кернеу түзілетіні туралы жоғарыда айтылған. Олардың мәнін төмендету үшін (кері әсерін жою үшін) ампулаларды технологиялық жабдықтарды жасалынған тоннельді пештерде күйдіреді. Капиллярлары жоғары қарап тұрған ампулалармен кассеталарды лотоктарға салып тиеуші столға жібереді. Ары қарай лотоктар шынжырлы (роликті) конвейер көмегімен лотоктар баяу тоннельді пештен өтеді.

Осы кезде олар кезегімен қыздыру, ұстамдау және суыту камералардан өтеді. ШИВ-2 типті инфра-қызыл сәулелерді таратушылары бар газды қыздырғыштар орнатылған қыздыру камерасында ампулалар шыныны жұмсартатын температураға дейін (440-620°С дейін шынының маркасына байланысты) тез қыздырылады. Сондай температурасы бар ұстамдау камераны лотоктар 7-10 минут арасында өтеді. Осы уақыт бойынша шыныдағы ішкі қалдық кернеулер жойылады, органикалық ластар толық күйеді, ал шыны шаңның бөлшектері балқып ампула қабырғаларына енеді. Содан соң лотоктар фильтрленген ауа жіберілетін суыту камерасына барады. Суыту камерасы басқаларымен салыстырғанда ең ұзын болады, сол себептен оны зоналарға бөледі. I-ші зонада ампулалар 200°С-қа дейін қыздырылған ауамен 30 минут бойы баяу суыйды. Бұл ампуланың сыртқы және ішкі беткейлерінің бірыңғай сууын қамтамсыз етеді. II-ші зонада ампулаларды 5 минут арасында 60°С-қа дейін ауамен суытады. Содан соң лоток пештен шығады.

Ампулаларды күйдіру сапасын поляризациялық-оптикалық әдіспен бақылайды.

IV. Ампулалардың сыртын жуу. Бұл да операцияампулалардың ішін жуу операциямен қатар жауапты болып саналады, себебі ампулаларды вакуумдік тәсіл арқылы ерітіндімен толтырғанда ампуланың сыртындағы ластар кюветадағы ерітіндіге және сонымен бірге ампуланың ішіне өту мүмкін.

Күйдірген соң ампулалардың сыртқы және ішкі бетінде жуу кезінде оңай кететін механикалық ұстау, адсорбция және адгезия нәтижесінде қалған ластар болады.

Ампулалардың сыртын жуу үшін ампулалар салынған кассеталарды ваннаның ішіндегі тіректерге қойып ыстық құбырдан алынған фильтрленген немесе тұзсыздырылған сумен душтайды. Су ағын қысымның әсерінен кассета айналып тұрады, сонда ампулалардың сырты барлық жағынан жуылады.

V. Ампулалардың ішкі бетін жуу операциясы келесі тәсілдермен орындалады: вакуумдық, ультра-дыбысты, термиялық, бу-конденсациялық және шприцтік.

1. Шприцтік тәсіл, негізінде, үлкен көлемдік (ірі) ампулаларды жуу үшін қолданады (10 мл-ден жоғары). Осы тәсілде капиллярлары төмен қарап тұрған ампулалардың ішіне қуыс инелер кіргізіледі. Солар арқылы кезегімен ампуланың ішіне қысым астында ыстық тұзсыздырылған су, содан соң дистилляцияланған су, ал соңында бу жіберіледі.

Осы тәсілдің кемшіліктері:

- жуу эффективтігі (тазалығы) жоғары емес, себебі қысым астында суды ампуланың ішіне жібергенде оның түбі интенсивті жуылады, ал қабырғалар судың еркін ағып шығу нәтижесінде жақсы жуылмайды. Жуудың эффективтігін жоғарылату үшін бір мезетте ультра-дыбыспен әсер етеді.

- инелерді ампулалардың капиллярларына дәл кіргізу және бірдей гидродинамикалық режим сақтау үшін ампулалардың өлшемдері дәл болу, капиллярлардың диаметрі бойынша қатаң калибрлену және ось бойынша қатаң талаптарға сай болу керек.

- өнімділігі жоғары емес.

2) Жуудың вакуумдік тәсілдері. Оларға қарапайым вакуумдық, турбовакuumдық,бу-конденсациялық және құйын тәріздес тәсілдері жатады.

а) Қарапайым вакуумдық тәсіл. Капиллярлары төмен қараған ампулаларымен кассетаны вакуум-жуғыш жартылай автоматтың суы бар кюветасына орналастырады: капиллярлар суға толық батып тұру керек. Автоматтың қақпағын герметикалық жабып бір мезетте аппараттың және ампулалардың ішіндегі ауасын толық дерлік сорып алады. Вакуумның 500-600 мм сынап бағ. (қалдық қысым 0,2 атм. Дерлік болғанда) тереңдігіне жеткенде аппараттың жұмыс камерасына қысымы 1 атм.-ға тең болған фильтрленген ауаны жібереді. Осы кезде аппараттың ішіндегі (1 атм.) және ампулалардың ішіндегі (0,2 атм.) қысым айырмашылығының нәтижесінде су тез (яғни, күшпен, қысыммен) ампулалардың ішіне барып ішкі бетіндегі ластарды жуып кетіреді. Содан соң аппараттың ішінде қайтадан вакуум түзгенде ампулалардағы су кюветаға қайта ағып аппараттан шығады. Содан соң кюветаны таза ыстық сумен толтырады. Осы операцияны 10-14 рет қайталайды. Осы тәсілдің эффективтігі төмен болғандықтан оны басқа тәсілдермен құрастырып жүргізеді.

б) Турбовакuumдық тәсілін вакуумды бірден жою және вакуумды сатылы түрде түзу нәтижесінде едәуір эффективті деп санайды. Процесс АСУТП бар (технологиялық процессті автоматты басқару жүйесі) турбовакuumдық автоматта жүреді. Циклді капиллярлары кюветаның суына (60°С) батырылғанша ампулалары бар кассетаны аппараттың ішіне орналастырып және тұзсыздандырылған су жіберіп бастайды. Содан соң аппараттың ішінде сатылы түрде вакуум түзіп бірден ауалық клапан ашып ішіне стерильді ауа жібереді. Су ампуланың ішіне турбулентті фонтан тәріздес ағында күшпен барып ластарды жуып кетіреді. Содан соң қайтадан аппараттың ішінде тез вакуум түзеді, сонда су жоғары жылдамдықпен ампула мен капиллярдан, сонымен бірге жұмыс камерадан ағып шығады. Ласты бөлшектер ампула мен капиллярлардың қабырғаларында тынып үлгермеу үшін ластары бар суды тез аластату маңызды болады. Циклды 4-8 рет қайталайды, содан соң ампулаларды осылай ұқсас дистилляциялық сумен шаяды. Брак (яғни сынған, жарылған ампулалардың саны) осы тәсілде үлкен болады: 10-20% құрайды.

в) Жуудың бу-конденсация тәсілі АП-30 жартылай автоматтар және АП-25А автоматты линия көмегімен кең жүргізіледі. Бұл тәсіл вакуумдық тәсілмен ұқсас, бірақ аппаратта вакуум араластырғыш конденсаторда будың конденсацияға ұшырау нәтижесінде түзіледі. Бұл тәсіл ғылым Ф.А.Конев ұсынған. Оның артықшылықтары: процесс тез (10-30 сек. Арасында) және эффективті болады. Капиллярлары төмен тұрған ампулалармен кассетаны бір деңгейде тұрғызып герметикалық жабылған камераға бу жібереді. Бу ампулалардағы ауаны ығыстырып шығарады. Содан соң кассета ампулалардың капиллярлары кюветадағы суға батқанша төмен жылжиды. Осы кезде ампуланың корпусы (пулькасы) салқындап суыйды, оның ішіндегі бу конденсацияға ұшырайды, ұқсас процесс камераның ішінде де жүреді. Соның нәтижесінде ампуланың ішінде (және камерада да) вакуум түзіледі және ампула сумен толады. Вакуумды жою үшін аппараттың ішіне ауа емес бу қысым астында


конденсатор арқылы жіберіледі. Сонда сырттағы будың әсерінен және ампуланың ішінде вакуум болғандықтан ампуладағы су бірден (бір лезде дерлік) 80-90°С температурада қайнап буға айналады, соның нәтижесінде су ампуладан тез ығыстырылып шығады. Сол кезде ампулалардың және жұмыс камераның ішінде қысым жоғарылайды (көтеріледі) Содан соң конденсаторда будың үстіне шашыратып салқын су жібереді, соның нәтижесінде су мен будың араласуына байланысты конденсатор-мұздатқышта интенсивті түрде конденсация өтеді. Осыған байланысты аппараттың жұмыс камерасында да бу конденсацияға ұшырайды. Қайтадан ампулалардың корпустары суып, олардың ішіндегі бу конденсацияланады. Қысым бірден өзгергенде (буды қысым астында жібереді) гидравликалық соққы өтеді, сонда су ампуланың ішіне турбулентті фонтан тәріздес ағын түрде кіреді. Әдетте бір циклда, яғни судың бір порциясында, 4-9 гидравликалық соққы жасалынады. Осындай циклдердің 4-5 сан болу керек. Соңғы 1-2 циклда ампулаларды ыстық дистилляцияланған сумен шайып, суды толық ағызып кептіреді және стерилизациялайды. 1-2 мл. Көлемдегі ампулалар үшін аппараттың өнімділігі – 27 000 амп./сағ.

3) Ультра-дыбысты тәсіл. Ампулаларды вакуум астында сумен толтырып, капиллярларын төмен қаратып түбінде магнитострикциялық ультра-дыбысты таратушылар орнатылған вакуум-жуғыш аппаратқа кассетамен салып. Судың температурасы 40-60°С, ампулалар көлемінің 2/3 бөлікке сумен толып тұру керек, ультрадыбыспен 2 рет 10 және 20 секунд бойы) әсер етеді. Ампулалардан сды ағызып шығаруы кассетаны пневматикалық көтеру арқылы ультрадыбыспен 2-ші рет әсер ету кезінде жүреді. Көлемі үлкен (ірі) ампулаларды жуу үшін контактылы-ультрадыбысты тәсіл де қолданылады.

4) Жуудың вибрациялық тәсілі. Ластардың көбісі ампуланың қабырғаларына толық балқымаған, сақтау кезінде бөлініп ерітіндіге өтетін шыны бөлшектер түрде болады. Ампулаларды жуу үшін вибрациялық тәсілді Конев Ф.А. көмекшілермен ұсынған. Вакуумдық тәсіл көмегімен ампулаларды алдын-ала сумен толтырып капиллярларын төмен қаратып вибратормен тығыз бекітілген тірекке кассетаны орналастырады, содан соң вибраторды іске қосады. Вибрация әсерінен ластар капиллярлар зонасына түсіп сумен бірге сыртқа шығады.

5) Жуудың термиялық тәсілін Тихомирова Ф.А.Коневпен бірге ұсынған. Сумен толтырылған ампулаларды капиллярларын төменге қаратып аппараттың қыздыру зонасына орналастырады. Оның температурасы судың қайнау температурасынан жоғары болады. Ампулалардағы су қайнап кетеді. Ампуланың ішінде түзілген будың қысымына байланысты механикалық ластар сумен бірге сыртқа шығады. Ампуладағы судың бастапқы температурасы 60-80°С, қыздыру зонаның температурасы 300-400°С. Жуудың ұзақтылығы – 5 мин.

Ү. Ампулаларды кептіру және стерилизациялау. Қолданған тәсілмен жуылған ампулалардың тазалығын таңдамалы түрде көзбен тексеріп бір мезетте кептіреді және стерильдейді. Оны кептіргіш құрғақ жылу арқылы істейтін шкафтарда 120-130°С температурада 15-20 минут бойы жүргізеді. Әдетте осы шкафтар екі бөлменің арасындағы қабырғада орнатылған болады. Стерильді ампулаларды содан соң ампулаларды инъекциялық ерітінділермен толтыратын және дәнекерлейтін бөлмеде түсіреді.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 93беті	

V. Әдебиет:

негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
8. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
9. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

10. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
11. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
12. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
13. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
14. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
15. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
16. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
17. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
18. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Шаншуға арналған ДТ-лердің ағзаға енгізу жолдары
24. Жуудың вибрациялық тәсілі.
25. Ампулаларды толтыруға дайындау

№ 9 дәріс

I. Тақырыбы: Инъекциялық ерітінділерді дайындау. Дәрілік заттардың еруі. Фильтрлеу. Инъекциялық ерітінділерді тұрақтандыру жолдары.

II. Мақсаты: Студенттерді инъекциялық ерітінділерді дайындау және дәрілік заттарды еріту, фильтрлеу әдістерімен таныстыру.


III. Дәріс тезистері:

Стерильді ерітінділерді микробтық ластануы минимальды болуын қамтамасыз ететін жағдайларда, яғни арнайы дайындалған тазалығы 2-ші классқа сай болған бөлмелерде дайындайды. ДЗ-тарды еріту үшін фарфорлы, шыны немесе эмальденген реакторлар және бактар қолданылады, яғни құтылардың материалы ерітіндінің қасиеттеріне әсер етпеу және оны лақтамау керек. Сол себептен әр жеке ерітіндіні дайындау үшін жұмыстың алдында мұқият жуып дистилляцияланған сумен шайылған жеке реакторларды қолданады.

«Инъекциялық ерітінділерді дайындау» сатысының жалпы технологиясы келесі операциялардан тұрады: еріту, ерімейтін механикалық қоспаларды фильтрлеу арқылы бөліп алу, тұрақтандыру, керекті жағдайда ерітін қоспалардан және пирогенді заттардан тазарту, стерильді фильтрлеу.

Дз-тардың қасиеттеріне байланысты кейбір операциялар болмау мүмкін мысалы, изотандау, консерванттарды енгізу ж.т.б. Дз-тарды еріту үшін міндетті түрде апирогенді (яғни инъекцияға арналған) суды қолданады. Оның айдап алудан соң сақтау мерзімі 24 сағаттан аспау керек. Жеңіл тотығатын заттарды еріту алдында бос О₂ толық аластату үшін суды тағыда қайнатады немесе инертті газбен барботаж өткізу арқылы өндейді, кейбір жағдайда осы тәсілдерді құрастырады. Барботаждың алдында инертті газды міндетті түрде стерильді фильтрлейді. Дз-тарды еріту операциясы араластыруда жүргізеді, кейбір жағдайда араластырудың орнына барботаж қолданылады. Ертінділерді масса-көлемдік әдіспен дайындайды. Осы кезде ДЗ-ты масса бойынша, ал еріткішті - керекті көлемге дейін алады, себебі ағзаға енгізгенде дәріні көлем бойынша шприц көмегімен дозалайды. Құрамында Дз-тың мөлшері 5%-ке дейін болған ерітінділерде оларды массалық және көлемдік әдістермен дайындағанда концентрациялардың айырмашылығы маңызды емес. Ал концентрлі ерітінділерді екі әртүрлі әдіспен дайындағанда концентрациялар айырмашылығы өте маңызды болады, сол себептен қолданып жүрген ережелерді қатан сақтау қажет.

Дз-тарға ерекше талап қойылады-олар: МФ ССРО, ФС, ВФС және басқа НТҚ талаптарына сай болу керек. Кейбір Дз-ға МФ ССРО бойынша олардың тазалығына жоғары талаптар қойылады. Олар "инъекцияға арналған сортқа" жату керек. Оларға MgSO₄, CaCl₂, кофеин-бензоат Na, эуфиллин, гексаметилентетрамин, NaHCO₃, Na гидроцитраты, Na цитраты, Са глюконаты ж.т.б. жатады. Глюкоза мен желатинге МФ ССРО бойынша қосымша талап қойылады – олар апирогенді болу керек, себебі олар микроорганизмдердің дамуына керекті орта болып саналады. Жоғарыда аталған заттарды қосымша тазалық бойынша тексереді (бақылайды): мысалы, глюкозаны пирогенді заттар болмауын тексереді; CaCl₂-тің спирттегі ерігіштігін және құрамында Fe мөлшерін бақылайды; гексаметилентетраминде аминдер болмау керек; кофеин – бензоат Na-де органикалық қоспалар болмау керек, яғни оның ерітіндісінде 30 минут бойы қыздырғанда тұнба пайда болмау керек немесе ол

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 95беті

лайланбау керек; $MgSO_4$ ерітіндісінде Mn^{+} - иондары болмау керек; инъекцияға арналған эуфиллинде этилендиаминнің мөлшері жоғары болу керек (14-18%-тің орнына 18-22% болу керек) және т.б.

Қосымша бақылауды тазалық бойынша $NaHCO_3$, $NaCl$, KCl , Na ацетаты, Na бензоаты, тиамин бромиді, тиаминнің хлориді ж.т.б жүргізу талап етіледі.

Еріту және филтрлеуден соң келесі операция тұрақтандыру болады, себебі ерітінділерге қойылатын маңызды талаптардың біреуі олардың тұрақтылығы болады. Осы қасиетіне байланысты ерітінділерді 2 топқа бөлуге болады: 1) ампулалау кезінде тұрақтандыруды талап етпейтін Дз-тардың ерітінділері (олардың саны аз); 2) ыдыраудан (деструкциядан) тұрақтандыруды және қорғаудың басқа түрлерін талап ететін Дз-тардың ерітінділері. Тұрақтандырусыз ампулаларға құйылатын 1-ші топқа келесі Дз-тардың сулы ерітінділері жатады:

а) Бемеградтің және цианкоболаминнің ерітінділері. Оларды изотандау мақсатымен $NaCl$ -тің 0,9%-тік ерітіндісінде ерітеді;

б) Кальций глюконаттың ерітіндісі. Оны ампулалаудың алдында 3 сағат бойы кері конденсаторы бар қондырғыда Ca оксолаттың қоспаларынан босату үшін қайнатады, себебі Ca оксолатты аластатпаса ол стерилизациялаудан соң ампуланың ішінде тұнбаға түсуі мүмкін;

в) Эуфиллин ерітіндісін дайындау үшін этилендиаминнің мөлшері жоғары болған бастапқы затты алады, ал апирогенді суды CO_2 -газды аластату үшін тағыда қайнатады, себебі эуфиллин ерітінділерінде, осылай дайындалмаса, этилендиаминнің мөлшері төмендейді және тұнба түзілуі байқалады.

г) Гексаметилентетрамин ерітінділерін асептикалық жағдайда термиялық стерилизациялаусыз дайындайды, себебі температура көтерілгенде ол формальдегид пен амиакқа дейін ыдырайды.

д) $CaCl$, $MgSO_4$, $NaCl$ ж.т.б. ерітінділері тұрақсыздандырусыз дайындайды.

2-ші топтың ерітінділері міндетті түрде тұрақтандыруды талап етеді, себебі олар термиялық стерилизациялау процесс кезінде және сақтағанда ыдырау мүмкін. Тұрақтандырғыштарды, тұрақтандыру физикалық және технологиялық тәсілдерді таңдау ерітінділердің ыдырауын (деструкциялауын) туғызатын реакциялардың механизмдеріне негізделеді. Әдетте осындай Дз-тардың сулы ерітінділері а) гидролизге және б) тотығуға; в) аутоототығуға ұшырайды.

А. Дз-тар сулы ерітінділердің гидролизі және оны болдырмау жолдары

Гидролиз дегеніміз әртүрлі заттар мен судың арасында өтетін иондар алмасу реакция болады. Әдетте гидролизге заттардың табиғаты бойынша әртүрлі топтардың тек қана сулы ерітінділері ұшырайды: тұздар, эфирлер, ақуыздар, көмірсулар, амидтер ж.т.б. Соның арасында реакциялардың маңызды түрлерінің біреуі - тұздардың гидролизі. Оның жылдамдығы мен дәрежесіне келесі факторларлар әсер етеді: а) тұздың химиялық табиғаты; б) температура; в) тұздың концентрациясы; г) ерітіндінің рН мәні ж.т.б.

а) Тұздың химиялық табиғаты оны құрайтын компоненттерімен (қышқыл және негізбен) сипатталады. Тұздың компоненттері неғұрлым әлсіз болса, соғұрлым гидролиздің өнімдері диссоциацияға әлсіз ұшырайды және соғұрлым гидролиздің дәрежесі жоғары болады. Сондықтан гидролизге бір компоненттісі немесе екеуіде әлсіз болған тұздар ұшырайды. Күшті негізден және күшті қышқылдан түзілген тұздардың мысалы $NaCl$, ерітінділері гидролизге ұшырамайды және де олардың ортасы (рН мәні) нейтральды болады.

б) рН мәні. Тұздардың ерітінділеріндегі H^+ және OH^- иондардың концентрациясын өзгерту арқылы гидролиз процессін басқаруға болады, яғни оны күшті жағына бағыттауға болады

в) Температура. Температура жоғарылаған сайын судың диссоциациялану дәрежесі бірден өседі және H^+ және OH^- иондардың концентрациясы ерітіндіде жоғарылайды. Осыған байланысты осы иондардың тұздың иондарымен гидролиздің әлсіз диссоциациялайтын өнімдер түзілуімен байланысу мүмкіндігі де өседі.

г) Тұздың концентрациясы. Ерітіндіні сумен сұйылтқанда гидролиз күшейеді, егер тұздың бір компоненттісі күшті электролиттерге жатса.

Гидролиз түрлері

Гидролиздің 3 түрі бар:

I. Күшті негізден және әлсіз қышқылдан түзілген тұздардың судағы гидролизі:

Мысалы: $BA + H^+ + OH^- \rightleftharpoons B^+ + OH^- + HA$

Сулы ерітіндіде тұз BA толық дерлік B^+ және A^- иондарға диссоциацияланады, судың молекуласына ұқсас $HONH^+ \rightleftharpoons H^+ + OH^-$. B^+ пен OH^- иондардың әрекеттесуі судың диссоциациялану тепе-теңдігін бұзбайды, себебі BOH иондарға толық диссоциацияланатын негіз ретінде болады. Ол H^+ пен A^- иондардың әрекеттесуі әлсіз диссоциаланатын қышқылдың түзілуіне келтіреді. Гидролиздің осы түрі жүргенде ерітіндіде H^+ иондардың концентрациясы азаяды және OH^- иондардың концентрациясы өседі, сонда ерітіндінің рН мәні жоғарылайды.

Гидролиздің осы түрін басу үшін ерітіндіге $NaOH$ -тің 0,1 н ерітіндісін немесе $NaHCO_3$ -ты қосу арқылы әлсіз сілтілі орта тұзу керек. Гидролиздің осы түріне, мысалы, Na нитриттің, Na тиосульфиттің, кофеин-бензоат Na -дің, никотин қышқылының сулы ерітінділері тез ұшырайды. Барбитур қышқылының Na тұздары да CO_2 - газ әсерінен жеңіл гидролизге ұшырайды, осы кезде суда ерімейтін тұнбаға түсетін олардың қышқылдық түрлері түзіледі.

$NaOH$ -тың 0,1 н ерітіндісімен Na нитриттің (1л-ге 2мл қосу арқылы), кофеин-бензоат Na -дің (1л-ге 4 мл қосу арқылы) ерітінділерін тұрақтандырады. $NaHCO_3$ -ты (құрғақ түрде) Na тиосульфаттың (1л-ге 20г қосу арқылы), никотин қышқылдың (7г) ерітінділеріне қосады. Барбитур қышқылдың Na тұздарын, м-лы, гексаналды $NaOH$ -тің 0,05-0,25%-тік ерітіндісін қосу арқылы, тиопентал Na -ді - Na_2CO_3 -тың 5-6% ерітіндісін қосу арқылы тұрақтандырады.

II. Әлсіз негізден және күшті қышқылдан түзілген тұздар ерітінділердің гидролизі.

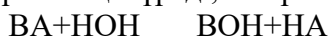
Осы топқа алколоидтер тұздарының және синтетикалық азотты негіздердің ерітінділері жатады; м-лы атропин сульфаты, скополамин гидробромиді, стрихнин нитраты, омнопон, новокаин ж.т.б. Тұздың және судың диссоциациялану кезінде аз диссоциацияланатын $B^+ + OH^-$ негіз түзіледі. Соның нәтижесінде ерітіндіде H^+ иондардың концентрациясы жоғарылап ортаның рН мәні төмендейді. Осы ерітінділерде H^+ иондардың концентрациясын қышқылдың ерітіндісін қосу арқылы жоғарлату, яғни тепе-теңдікті солға жылжыту, гидролизді басады.

Бірақ ескерту керек: ерітіндінің рН мәні шынының сілтілену кезінде де байқалады. Термиялық стерилизациялау кезінде бұл процесс күшейеді, ол тұздың гидролизінің маңызды күшеюін де туғызады, соның нәтижесінде ерітіндіде қиын еритін негіздердің жиналуына келтіреді. Егер әлсіз негіздерден және күшті қышқылдардан түзілген тұздардың судағы ерігіштігі төмен болса, сонда ортаның рН мәнінің маңызды емес жоғарылауы тұнбаның түзілуіне келтіреді, м-лы, стрихнин нитратының папаверин гидрохлоридінің, наркотиннің,

омнопонның ерітінділерінде тұрақтандырусыз тез тұнбалар пайда болады. Кейбір жағдайларда бос негіз тұнбаға түспейді, себебі суда еритін өнімдер түзіледі. Осы кезде көзбен көрінетін өзгерістер болмайды, бірақ дәрінің фармакологиялық активтілігі төмендейді, себебі дәрілік зат гидролизге ұшырайды. Оларға морфин гидрохлоридтің, апоморфин гидрохлоридінің, адреналин гидрохлоридінің ж.т.б. ерітінділері жатады.

Осы топтың сулы ерітінділерін тұз (хлорсутекті) қышқылының 0,1н ерітіндісін пайдаланады. Тұрақтыруға арналған қышқылдың мөлшері препараттың қасиеттеріне тәуелді болады. Тұрақтандырғыштың нормасы 1 л ерітінді үшін жиірек 10 мл болады, м-лы, стрихнин нитраттың дибазолдың дикаинның ерітінділері үшін. Морфин г/хлоридтің 1-5%-тік ерітінділеріне 10-20мл HCl-ның 0,1 Н-дік ерітіндісі 1л-ге қосылады.

III. Әлсіз негізден және әлсіз қышқылдан түзілген тұздардың гидролизі. Осы кезде гидролизге ұшырағанда әлсіз негіздің және әлсіз қышқылдың аз диссоциацияланатын молекулалары түзіледі, сол себептен гидролиз тұздардың басқа топтарымен салыстырғанда едәуір толық жүреді, ал ортаның (ерітіндінің) рН мәні нейтральды болады:



Осы тұздардың гидролизін болдырмау үшін тек БАЗ қосады. Фармацияда гидролиздің осы түрі сирек кездеседі: дикаиннің ерітіндісін-0,5% твин-80-мен тұрақтандырады, барбамил ерітіндісіне 5% твин-80 қосады, этаминал Na-дің ерітінді ПЭГ-мен тұрақтандырады, кейбір жағдайда полисорбаттар қосылады.

IV. Органикалық қосылыстардың (эфирлер ж.т.б.) гидролизі. Гидролиздің осы түрінде органикалық қосылыстар су әсерінен екі немесе бірнеше зат түзілуімен жүреді. Гидролиздік ыдырауға жиірек көміртек атом басқа атомдармен қосылу байланыстар (-C R-) ұшырайды. Дз-дың көбісінде күрделі эфирлі, амидті, лактонды, гликозидті ж.т.б. сулы еріткіштерде жеңіл гидролизге ұшырайтын байланыстар бар. Мысалы, новокаин нейтральды әлсіз сілтілі ерітінділерде тез сілтілі гидролизге ұшырайды. Күрделі эфир ретінде ол диэтиламинолэтанол мен п-аминобензой қышқылын түзіп ыдырайды. Спазмолитин сулы ерітінділерде диэтиламиноэтанол мен дефенил-сірке қышқылды түзіп гидролизденеді. Скополомин гидробромидтің сілтілі гидролизінде троп қышқылы және скополин амина-спирті түзіледі. Сол себептен оларды тұрақтандыру үшін ортада қышқылды реакция түзу керек. Осы ерітінділерге HCl-дың 0,1 н ерітіндісін қосу ұсынады.

Жүрек гликозидтерді тұрақтандыру үшін буферлі ерітінділерді қолданады, әдетте оларды еріткіш ретінде пайдаланады.

Ортаның рН мәнін өзгерту - гидролизден Дз-ды қорғаудың жалғыз тәсілі емес. Соңғы уақытта химиялық реакциялардың кинетикасына БАЗ-дың әсерін зерттеуде көп жұмыстар жүргізуде. Дз-тың және БАЗ-тың арасындағы әрекеттесу нәтижесінде химиялық реакциялардың жылдамдығы өзгереді. Бұл құбылыс Дз-дың гидролизін басуға қолданылады. Мысалы, БАЗ-дың қолдануы жергілікті анестетиктердің, антибиотиктердің ісікке қарсы препараттардың ж.т.б. тұрақтылығын жоғарлатады. Мысалы, окситетрацилиннің сулы ерітіндісін тек 2 тәулік сақтауға болады, ал пропиленгликоль қосқанда ол 2 жыл бойы тұрақты болады.

Бірақ БАЗ-дың қолдануы әр жеке жағдайда ғылыми дәлелденген болу керек, себебі HCl-ның 0,1н ерітіндісін немесе NaOH-тің 0,1 н ерітіндісін қосу арқылы ортаның рН мәнін өзгерту препараттардың терапевттік активтілігіне әсер етеді, осыған ұқсас БАЗ-тар да дәрілердің эффектісіне әсер етеді. Мысалы, ерітіндіге HCl-ның 0,1н ерітіндісін қосып ортаның рН мәнін 8,4-тен 3,2-ге дейін төмендеткенде новокаиннің активтілігі 8 есе төмендейді.

Тұрақтандырудың технологиялық тәсілдері

1) Жеңіл гидролизденетін заттардың сулы ерітінділерінің тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін ампулалық шынының НС-3 маркасын қолданады.

2) Термиялық стерелизацияны басқа ерітінділерді аяйтын тәсілдерге (мысалы, стерильді фильтрлеуге) алмастыру.

Б. Жеңіл тотығатын заттардың ерітінділерін тұрақтандыру

Жеңіл тотығатын заттарға аскорбин қышқылы, адреналин гидротартраты, этилмофин г/хлориді, викасол, новокаинамиді, этазол-На, фенотиазиннің туындылары ж.т.б. жатады.

Осы заттардың инъекциялық ерітінділерін дайындау процесінде судағы және ерітіндінің үстіндегі ауадағы бос О₂ әсерінен препараттардың тотығуы жүреді, әсіресе термиялық стерелизациялау кезінде. Тотығу реакциялардың жүру нәтижесінде физиологиялық активті емес, ал кейбір жағдайда - зиянды, токсикалық өнімдер түзіледі. Кейбір жағдайда ерітіндінің түсі өзгереді, немесе тұнба түседі ж.т.б. көзге көрінетін өзгерістер өтеді

Тотығу реакциялардың динамикасы бір қатар факторларға тәуелді болады: ортаның рН мәніне, бос О₂ мөлшеріне, жарыққа, температураға ж.т.б. Тотығу нәтижесінде ДЗ-дың ыдырауын келесі жолдармен болдырмау мүмкін:

- ортаның оптимальды рН мәнін таңдап табу;
- жарықтан қорғау шынының (НС-1 маркасын қолдану);
- суда еріген бос О₂ мөлшерін азайту, яғни ерітінділерді дайындау және ампулалау операцияларын инертті газдардың немесе су буының ағынында жүргізу;
- стерелизациялау жағдайларын өзгерту, мысалы, процесстің ұзақтылығын азайту немесе температурасын төмендету; кейбір жағдайда термиялық стерелизацияның орнына химиялық стерелизацияны немесе стерильді фильтрлеуді жүргізу;
- тұрақтандырғыштарды-антиоксиданттарды ерітінділердің құрамына енгізу.

Дәрінің құрамына антиоксиданттарды енгізу тәсілі кең қолданылады. Әсер ету механизміне байланысты оларды 3 топқа бөлуге болады:

а) тура антиоксиданттар немесе тотықсыздандырғыштар. Оларға құрамында күкірті бар бейорганикалық (Na сульфит, Na метабисульфит, Na бисульфит) және органикалық (тиомочевина, ронгалит, унитиол, цистеин, тиогликоль қышқылы) қосылыстар, алкогольдер мен энолдар (хлорбутанол, аскорбин қышқылы), фенолдар (гидрохинон, пиррогаллол) жатады. Олардың әсер ету механизмі келесіде: ерітіндідегі ДЗ-пен салыстырғанда олардың едәуір жылжымалы сутек атомы болады. Антиоксиданттардан бос радикалдарды түзуге керекті энергия дәрілік затты тотығуға шығындалатын энергиясынан едәуір аз болады. Антиоксиданттардан түзілген бос радикалдар бос О₂-мен байланысып едәуір тұрақты өнімдерді береді. Осы тұрақты пероксидті өнімдердің ыдырау кезіндегі бөлінген энергиясы Дәрілік зат пероксидтердің ыдырау кезіндегі энергиядан едәуір аз болады. Сондықтан бұл энергияның мөлшері тотығудың жаңа тізбекті реакцияларын қоздыруға жетпейді.

б) Кері катализаторлар немесе жанама антиоксиданттар. Оларға тотығу процесстің катализаторлар ретінде болатын ауыр металлдардың иондарымен берікті суда еритін комплексті қосылыстарды түзетін заттар жатады. Осыған байланысты олар, негізінде, тотығудан ДЗ-тарды қорғамайды, олар тек ауыр металлдар иондардың катодиздейтін әсерін басады. Оларға ӘДТА (этилен диамин тетра – сірке қышқыл) және оның Na тұзы (трилон Б), 8-гидросихинолин, тетацин – кальций және т.б. жатады. Олар І-ші топтың заттарын (антиоксиданттарын) қосымша енгізуді талап етеді.

в) майлы ерітінділерге арналған антиоксиданттар. Оларға бутилокситолуол (БОТ), бутилоксианизол (БОА), ионол, 2-токоферол, пропилгаллат, кверцетин және т.б. жатады, сонымен бірге олардың синергизм құбылысын туғызатын қоспалары жатады. Олардың эффективтілігі маңызды дәрежеде майдаң тотығу нәтижесінде түзілген гидропероксидтердің және басқа өнімдердің бастапқы концентрациясына тәуелді болады. Осы антиоксиданттарды майға енгізіп оны 180°С температурада 30 минут бойы содан соң стерилизациялайды. Соның нәтижесінде гидропероксидтер толық дерлік ыдырап, содан соң осы майда ерітілген ДЗ-тың тұрақтылығы бірнеше есе жоғарылайды.

В. Консерванттарды қосу арқылы дайындалатын ерітінділер.

Осы топқа гидролизге және ауто-тотығуға бейімді (склонные) препараттар жатады: Мысалы: жүрек гликозидтердің препараттары (целанид, конваллотоксин, эризимин, строфантин, коргликон), эрготалдың алколоидтері (эрготалин гидротартраты) және т.б. Аутоотығу – бұл өздігінен заттың тотығу процесі. Олардың ерітінділерін гидролиз бен аутоотығудан қорғау үшін стерилизациялау температурасын төмендетеді және (немесе) оны жүргізу уақытысын қысқартады, ал олардың стерильдігін сақтау үшін (себебі осындай стерилизациядан соң тірі споралар қалып кету мүмкін) бактериостатикалық консерванттарды қосады: парабендерді (нипагин, нипазол), этил спиртінің, глицеринді, хлорбутанолгидратты, фенолды және т.б. Олардың мөлшері осы дәрілік түрлерге қолдануға рұқсат етілген нормаларға сай болу керек (яғни аспау керек). Бірақ келесіні ескерту қажет: этил спиртінен басқа консерванттарды қан тамырларға енгізілетін (в/в, в/а және т.б.) ерітінділердің, сонымен бірге ағзаға бірден 10 мл-ден жоғары көлемде енгізілетін дәрілердің құрамына қосуға болмайды.

Г. Құрастырылған қорғауды талап ететін ДЗ-дың ерітінділері. Бірқатар заттардың ерітінділерін тек жоғарыда аталған қорғау тәсілдерімен тұрақтандыруға болмайды. Осындай жағдайларда құрастырылған қорғауды қолданылады. Осы кезде тұрақтандыру тәсілдердің құрастыру түрлері (варианттары) әртүрлі болады, мысалы:

а) Сульфацил Na –дің 30% -тік ерітіндісін NaOH-тің 0,1 н. ерітіндісін рН мәні 7,5-8,5-те тең болғанша және Na метабисульфитті (1 л-ге 3 г) қосу арқылы тұрақтандырады;

б) Адреналин гидрохлоридтің 0,1%-тік ерітіндісін гидролизден HCl-ның 0,1 н ерітіндісін қосып қорғайды. Содан соң NaCl-тің 0,8% ерітіндісімен изотондайды. Тотығудан қорғау үшін 0,1% мөлшерде Na метабисульфит қосады және 0,5% мөлшерде хлорбутанолгидрат консервант ретінде енгізеді. Ампулалауды сары түсті шыныдан жасалынған ампулаларға асептикалық жағдайда жүргізеді.


в) морфин г/хлоридтің 1%-тік ерітіндісін HCl-ның 0,1 н. ерітіндісімен тұрақтандырып инертті газдың ағынында ампулалайды;

г) аскорбин қышқылының 5%-тік ерітіндісін NaHCO₃-пен тұрақтандырады, антиоксидант ретінде сусыз Na Сульфиттің немесе Na-метабисульфиттің қосып CO₂-аздың ағынында ампулалайды.

Д. Өте тұрақсыз заттардың ерітінділерін тұрақтандыру.

Оларды будың немесе инертті газдардың ағынында (азот, аргон, CO₂-газ) ампулалайды. Жиірек оларды шприцтік тәсілмен ампулаларға бөлшектейді: сол кезде ампулаларды қуыс инелер арқылы инертті газбен ішіндегі ауаны ығыстыру үшін үрлейді. Ерітіндінің өзінде инертті газбен қанықтырады.

Ерітінділерді газбен қорғауын ампулаларды вакуумдік тәсілмен де толтырғанда жүргізуге болады. Осы жолды Ф.А.Конев пен И.Н.Курченко ұсынған. Бұл кезде ДЗ-ты барботаж арқылы инертті газбен (мысалы, CO₂) қаныққан инъекцияға арналған суда ерітеді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 100беті	

Керекті көлемге дейін ерітіндіні жеткізген соң оны CO₂-газдың астында келесі құтыға фильтрлейді. Осы құтыдағы CO₂ – газ жібереді. Фильтрленген ерітіндіні вакуум-аппаратқа жіберіп оның ішінде вакуум түзеді. Ампулаларды ерітіндімен толтыру үшін аппараттың ішіндегі вакуумді CO₂–газ жіберу арқылы жояды. Содан соң толтырылған ампулалармен кассетаны капиллярларын жоғарыға қаратып келесі аппаратқа орналастырады. Оның ішіне CO₂ –газ беріп капиллярларда тұрып қалған ерітіндіні CO₂ –газдың қысым арқылы ампуланың ішіне итереді. Содан соң капиллярлардың сыртын душ көмегімен жуып, 5-6 рет вакуум түзіп (оны CO₂ –газбен жояды) соңғы рет CO₂ –газды 2 атм. қысымда аппаратқа береді. Осы қысым астында ампулаларды 2 минут бойы ұстап, қысымды жояды, содан соң оларды дәнекерлеуге жібереді. Ампулаларды аппараттан шығарған соң 2 минут арасында тез дәнекерлеу керек. Дәнекерлеген соң ампуладағы ерітіндінің үстінде 90%-тен кем емес CO₂ – газдың мөлшері болу керек. Ампуланың ішіндегі CO₂ –газдың мөлшері болу керек. Ампуланың ішіндегі CO₂ –газдың деңгейі тұрақты болу үшін дәнекерлеу кезінде ампулалар салынған бункерге де CO₂ –газ жіберіледі. Папаверин г/хлоридтің, спорынья алколоидтердің, тиамин хлоридтің, глюкоза мен аскорбин қышқылының ерітінділерін CO₂ – газбен қорғау іс-тәжірибеде эффективті болатыны байқалды. Осы қорғаумен дайындалған препараттың сақтау мерзімі 1,5-2 жылға дейін ұзартылады.

Бумен қорғауды Ф.А.Конев ұсынған. Ампулалау автоматты линияда осы тәсілді қолданғанда бірнеше операциялар құрастырылған (біріккен) түрде жүреді. Ашылған, күйдірілген ампулаларды ультрадыбысты таратушымен қамтамасыз етілген сумен толтырылған құтыға капиллярларын төмен қаратып орналастырады. Содан соң ампулаларды сумен толтырып ультра дыбыспен эсер етеді. Содан соң душ арқылы ампулалардың сыртын жуып, суды ағызып шығарады. Содан соң ампулалардың ішін бу-конденсациялық тәсілмен жуады. Ампуланың ішінен суды ағызып шығарған кезінде оларға вибрациямен эсер етеді. Жуылған және бумен стерилизациялаудан соң ампулаларды бу-конденсациялық тәсіл арқылы дәрілік ерітіндімен толтырады. Бұл әдіс бумен қорғауды талап ететін ерітінділерді ампулалау үшін эффективті болып саналады.

Жалғасы:

Сыртқа және ішке қолданылатын препараттармен салыстырғанда ССРО МФ XI басылымы бойынша инъекциялық ерітінділердің тазалығына қойылатын талаптар едәуір жоғары: механикалық қоспалардың қатаң түрде болмауы, стерильдігі, апирогендігі, тұрақтылығы. Сондықтан фильтрлер мен фильтрлеуші материалдарға да қойылатын талаптар қатаң болады, мысалы, фильтрлеуші материалдар келесі қасиеттерге ие болу керек:

- a. бөлшектер мен микроорганизмдерді ұстап қалудың жоғары дәрежесін қамтамасыз ететін құрылысқа ие болу керек;
- b. ерітіндінің ішіне талшықтардың және механикалық қоспалардың шығуын болдырмау үшін, фильтрлеу процессіндегі қысымның жоғарылауына және төмендеуіне төзімді болу үшін, гидравликалық соққыға шыдамды болу үшін фильтрлеуші материалдар жоғары механикалық беріктікке ие болу керек;
- c. термиялық стерилизациялауға тұрақты болу керек;
- d. фильтрленетін ерітіндінің физико-химиялық қасиеттерін және құрамын өзгертпеу керек;
- e. ерітіндідегі ДЗ және КЗ-тармен, сонымен қатар еріткішпен әрекеттеспеу керек;
- f. биологиялық, яғни физиологиялық инертті болу керек.

Қазіргі уақытта бөліп алатын бөлшектердің өлшемдеріне байланысты фильтрлеудің келесі түрлері бар:

а) алдын-ала (долбарлы) фильтрлеу, осы тәсілде өлшемдері 50 мкм-ден үлкен қатты бөлшектер ұсталынады:

б) ұсақ (тонкое) фильтрлеу өлшемдері 50-ден 5 мкм-ге дейін болған бөлшектерден және ірі микроорганизмдерден тазартуға мүмкіндік береді;

в) микро-фильтрлеуде (стерилизацияны қамтамасыз ететін фильтрлеуде) өлшемдері 5-тен 0,02 мкм-ге дейін болған бөлшектер және барлық микроорганизмдер ұсталынады;

г) ультра-фильтрлеуді өлшемдері 0,1-ден 0,001 мкм-ге дейін яғни еріткіш молекулалардың өлшемдерінен 10 есе үлкен болған молекулаларды және микро-бөлшектерді аластату үшін қолданады. Оны 1-5 кг/см² қысым айырмашылықта жүргізеді:

д) гипер-фильтрлеу (кері-осмос) – оны сұйықтықтарды молекулалық деңгейде тазарту үшін қолданылады, яғни ерітіндіден молекулалық массасы 500-ден төмен және өлшемдері 0,001-ден 0,0001 мкм-ге дейін болған молекулалардан тазарту үшін.

Бөлшектерді ұстап алу механизміне байланысты фильтрлердің 2 (екі) түрі бар: мембраналық және тереңдік.

Мембраналық фильтрлеу.

Мембраналық фильтрлеуші қабырғалар және мембраналық фильтрлеуге арналған фильтрлер (қондырғы ретінде) атаулары әртүрлі болған әтүрлі фирмалармен шығарылады: «Миллипор» - Франция; «Sartorius» - ФРГ; «Gelman» - США; «Синпар» - Чехия; «Владипор» - Россия.

Мембраналық қабырғалар, әдетте, поралар өлшемдерінің жоғары біртектілігімен сипатталынатын және ерітіндіге миграция арқылы өтіп кететін бөлшектер мен талшықтардың жоқтығымен сипатталынатын (структураға) құрылысқа ие болған гомогенді полимерлі материалдардан жасалынады. Дағдыдағыдай, полимерлі пленканың 1 см² беттік ауданында өлшемдері диаметрі 0,22-0,45 мкм-ге тең болған бірнеше миллион поралар болады. Олардың диаметрі полимердің түріне тәуелді. Поралардың суммалық ауданы фильтрлеуші қабырғаның жалпы ауданынан 80% құрайды.

Мембраналардың өздері келесіге бөлінеді:

а) нағыз торлы (тор түрдегі) мембраналар, олардың қалыңдығы 5-10 мкм-ге тең болады. Оларды тағы да «ядерлі» деп атайды, себебі оларды берік полимерлі материалдардан (лавсан, поликарбонат) пленка жасап ядерлі реакторды ядерлі бөлшектермен бомбалайды. Содан соң түзілген іздерін поралар пайда болу үшін арнайы еріткіштермен өңдейді. Мембраналық қабырғаларда түзілген поралар цилиндр тәріздес және беттік ауданда біртекті таралған болады.

Қазіргі уақытта фармацевттік іс-тәжірибеде шет елдерде акрилонитрил мен винилдихлоридтің сополимерінен жасалынған тор типті мембраналар кең қолданады (шығарушы фирмалар «Nuclepore» және «Gelman».

Ресейде оларға ұқсас фильтрлеуші мембраналар полиэтилентерефталат негізінде зерттеп шығарылған.

б) Мембраналық тереңдік фильтрлерді органикалық еріткіштердің қоспасында ерітілген полимерлі материалды оптикалық тегіс бетке құю жолымен дайындайды. Қатаң белгіленген термодинамикалық жағдайда еріткіштер ұшып кетіп бір-біріне қосылған поралардың, қабыршақ тәріздес қуыстардың, микрокапиллярлардың жүйесін түзеді. Олар механикалық бөлшектерді және микроорганизмдерді көп қабатты елеуішке ұқсас ұстап қалады. Осы кезде қосымша адсорбция жүреді. Поралардың өлшемдері 8-0,025 мкм-ге тең болады.

Осы түрдің мембраналық фильтрлерін жасау үшін целлюлозаның туындылары (целлюлозаның ацетаты және нитроцеллюлоза), полиамидтер, поликарбонаттар, политетрафторэтилен, полиуретандар, фторопласт қолданады. Ресейде «Владипор» деп аталған мембраналық фильтрлердің 10 номері целлюлоза ацетатынан өлшемдері әртүрлі пластиналар немесе дискілер түрде шығарылады.

Бірақ іс-тәжірибеде келесі белгіленген: тереңдік типті мембраналық фильтрлер арқылы фильтрлеу кезінде поралардың абсолютті диаметріне сай келетін бөлшектердің толық 100%-ті ұсталынбайды. Сол себептен мембраналардың комбинациясын (мысалы, 2 қабатын) қолданылады. Сонымен бірге алдын-ала долбарлы фильтрлеуді, ал содан соң стерильдейтін фильтрлеуді жүргізеді.

Мембраналық фильтрлерді стерилизациялау

Осы келесі тәсілдермен орындайды:

1) құрғақ ыстықпен 120-130°C температурада 20-30 минут бойы стерилизациялау арқылы;

2) қысым астындағы су буымен 120°C температурада 30-40 минут бойы автоклавта қыздыру арқылы;

3) этилен тотығымен химиялық стерилизациялау арқылы;

4) 10-15-20 минут бойы қайнату арқылы.

Тереңдік фильтрлер

Оларда бөлшектер мен микроорганизмдер материалдың қиылысқан жерлерінде және қабыршақтарда механикалық жолымен ұсталынады, немесе материалда адсорбциялану нәтижесінде ұсталынады. Тереңдік фильтрлеуші материал ретінде мақта-талшықты материалдары (мақта, дәке), шыны, фарфор ұнтақтарынан немесе талшықтарынан қыздыру арқылы пластинка түрде біріктірілген фильтрлері, целлюлозалық-асбесттік фильтрлері, полимерлі талшықтардың материалдары қолданады.

Фильтрлердің екі түрін де (мембраналық және тереңдік) құрастыру перспективті болады, себебі мембраналық фильтрлердің бетінде өлшемдері 40 мкм-ден (үлкен емес) аспайтын ерітіндідегі қатты бөлшектер тек 0,1%-тен жоғары емес мөлшерде ұсталынады.

Фильтрлер мен фильтрлеуші қондырғылардың түрлері

Инъекциялық ерітінділерді дайындау сатысында ойдағыдай нұрт-және друк-фильтрлер қолданады. Ең қарапайым фильтрлердің бірі «грибок» фильтрі болып саналады (слайд №1). Оның жұмыс істеу принципі келесіде: фильтрленетін ерітінді құбыр арқылы баққа жіберіледі. Содан соң «грибок» (воронка тәріздес) фильтр ерітінді құйылған баққа батырылынады. Ерітінді вакуум әсерінен фильтр «грибок» бетіндегі фильтрлеуші материалдан өтіп құтыға барады.

Сонымен қатар фильтр ХНИХФИ кең қолданады (слайд №2). Ол корпустан, тығыз бірнеше қабат дәкемен орамдалған перфорирленген (яғни майда тесіктері бар) құбырдан тұрады. Патрубок (3) арқылы жоғары қысыммен стерильді ауа жібереді. Ерітінді (5) патрубокқа барып, дәкенің қабаттары және түтіктің тесіктері арқылы түтіктің ішіне өтіп төменгі патрубок арқылы қабылдағышта жиналады. Содан соң фильтратты ампулаларды толтыратын аппаратқа жібереді.

Қысым астында істейтін Сальников және Зейтц фильтрлері де белгілі. Олардың ішінде ерітінді арнайы асбесттік пластинкалар арқылы өтіп фильтрленеді.

4. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:
негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Дәрістер.
16. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
17. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
18. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

6. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Инъекциялық ерітінділерді тұрақтандыру.
2. Фильтрлеу. Фильтрлер және фильтрлеуші материалдар
3. Ампулаларды толтыру және дәнекерлеу

Дәріс № 10

I. Тақырыбы: Ампуланы толтыру және дәнекерлеу. Құрылғылар. Ампуладағы, флакондағы, шприц-тюбиктердегі ерітінділерді стерильдеу. Дайын өнімнің сапасын бағалау. Стерильді серия туралы түсінік. Ампуланы этикеткалау және таңбалау.

II. Мақсаты: Студенттерге дайын өнімнің сапасын бағалау, стерильді серия туралы, ампуланы этикеткалау және таңбалау жолдарын таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Бұл саты келесі операциялардан тұрады: ампулаларды ерітіндімен толтыру, капиллярлардан ерітіндіні аластату, капиллярлардың сыртын жуу (душ арқылы), ампулаларды дәнекерлеу, дәнекерлеу сапасын бақылау, ампулаларды стерилизациялау; стерильденген ампулалардың бракеражын жүргізу.

1. Ампулаларды ерітіндімен толтыру және келесі операциялардың барлығын (бракераждан басқа) асептиканың барлық ережелерін сақтап тазалығы 1-ші классқа сай болған бөлмелерде жүргізеді. Ампулаларды толтыру нақты көлемі қолданған кезде шприцпен керекті дозасын қамтамасыз ету үшін әрқашанда номиналды көлемнен жоғары болу керек. ССРО МФ XI бас. бойынша тұтқыр емес және тұтқыр ерітінділермен ампулаларды толтыру нормалары бекітілген (см. учебн., т. 2. Ампулаларды ерітіндімен толтыру келесі тәсілдермен орындалады: шприцтік, вакуумдық және бу-конденсациялық.

а) Ампулаларды толтырудың шприцтік тәсілі:

Ампулалар кептіру және стерилизациялаудан соң автоматтың транспортері арқылы толтыруға жіберіледі. Бұл операция бір мезетте 3 немесе 6 хром-никельді болаттан, күмістен, синтетикалық материалдардан жасалынған қуыс инелер-шприцтер көмегімен орындалады. Инелер конвейерде тұрған ампулалардың ішіне кіріп, оларды ерітіндінің керекті көлемімен толтырады. Ампулаларды жеңіл тотығатын ерітіндімен толтыруы газбен қорғау принципі бойынша жүреді: біріншіде қуыс ине арқылы ампуладан ауаны ығыстыру үшін инертті газ жібереді, содан соң ерітіндіні, содан соң тағы да инертті газ жіберіп ампулаларды тез дәнекерлейді. Осы тәсілдің артықшылықтары:

- толтыру дәлдігі $\pm 2\%$;

- ампулалардың капиллярлары ерітіндімен ластанбайды, бұл жағдай әсіресе қою және тұтқыр ерітінділерге өте маңызды болады;

Кемшіліктері:

- тәсілдің өнімділігі төмен;

- көбінесе ірі көлемдік ампулаларға қолдануға қолайлы болады, себебі олардың капиллярлары ось және диаметр бойынша калибрленген болу керек.

Ампулаларды бірден осы автоматта капиллярларын созу арқылы дәнекерлейді. Толтырылған және дәнекерленген ампулалар қабылдағыш бункерде жиналады.

2) Толтырудың вакуумдық тәсілі. Оның өнімділігі өте жоғары, бірақ дозалау дәлдігі төмен (ауытқуы $\pm 15\%$). Ампулаларды вакуумдық тәсілмен толтыруға арналған аппараттың жұмыс істеу принципі ампулаларды вакуумдық тәсілмен жууға арналған аппараттың жұмыс істеу принципіне ұқсас, бірақ айырмашылығы келесіде: ампулаларды ерітіндімен толтыру кезінде вакуумның дәрежесін (яғни аппараттан ауаның сорылу дәрежесін) қатаң түрде бақылайды. Осы тәсілде қолданылатын жартылай автоматтардың бірнеше түрі бар. Олардың

біреуінің жұмыс істеу принципі келесіде: аппараттың жұмыс камерасына капиллярлары төмен тұрған ампулаларды кассетамен орналастырады. Пневмомембраналық клапандарды кезегімен қосу нәтижесінде камерада алдымен вакуум түзіледі, кюветаға ерітінді жіберіледі, содан соң стерильді ауамен вакуум жойылады. Камерадан ауаны сынап бағасының 530 мм-ге дейін (яғни 0,2 атм-ға дейін) сорып алуы инъекциялық ерітіндінің есептелген мөлшерін ампулаларға дозалау мүмкіндік береді. Ерітіндіні де кюветаға камерада вакуум болған кезде жібереді. Содан соң камераға фильтрленген стерильді ауа жіберіп ампулаларды ерітіндімен толтырады.

3) Ампулаларды бу-конденсациялық тәсілмен толтыруды Ф.А.Конев ұсынған. Ол келесі жолымен орындалады: бу-конденсациялық тәсілмен жуылған ампулаларды соңғы рет бумен толтырады. Содан соң әр ампуланың капиллярын 1 ампуланы толтыруға ерітіндінің дәл көлемі құйылған ұяшық-дозаторға батырады. Ампуланың корпусы салқындау нәтижесінде оның ішінде вакуум түзіледі, соның әсерінен ерітінді ұяшықтан-дозатордан ампулаға барады. Осы процесстің оптимальды параметрлер анықталған: яғни ампулаларды жуып болған соң олардан суды толық ығыстыру үшін оларды қыздыру зонада 300°C температурада 25 секунд бойы ұстау қажет; содан соң оларды толтырудың алдында 25°C температурада қыздыру зонадан тыс ауаның бос циркуляциясымен 30 секунд дерлік бойы ұстау керек; ампулаларды ерітіндімен толтыру уақытысы – 3 секунд. Толтыру дәлдігі жоғары, ауытқуы±2%.

2) Келесі операцияны ампулаларды вакуумдық және бу-конденсациялық тәсілдермен толтырған соң міндетті түрде жүргізеді. Бұл операция – толтырылған ампулалардың капиллярларын өңдеу, себебі олардың ішінде ерітінді қалады. Ол дәнекерлеу кезінде күйі, кебуі мүмкін, ал күйген өнімдер ерітіндіге өтіп механикалық қоспалар түрде оны ластайды. Капиллярлардан ерітіндіні келесі тәсілдермен босатады:

- вакуум-аппараттың ішінде капиллярлары жоғары қараған ампулалармен кассетаны орналастырады, содан соң капиллярлардағы ерітіндіні вакуум әсерінен сорып сыртқа шығарады. Тәсілдің кемшіліктері: а) ерітіндінің ампуладағы дозалану дәлдігі бұзылады, себебі капиллярдағы ерітінді сыртқы шығады; б) соның нәтижесінде капиллярдың сыртқы беті ластанады;


- стерильді ауа немесе инертті газдың қысымымен капиллярдағы ерітіндіні ампуланың ішіне басып кіргізу: осы кезде дозалау дәлдігі бұзылмайды, бірақ капиллярлар ішінде де, сыртында да лас болып қалады және апирогенді сумен душтауды талап етеді;

- капиллярларды бу ағынымен өңдеу: бу қысымының (және жоғары температурасының) әсерінен капиллярдағы ерітінді ішке ағып кетеді, ал капиллярдың сырты конденсатпен жуылады.

3. Ампулаларды капиллярларын дәнекерлеу. Оны 4 (төрт) тәсілмен жүргізеді:

- а) газ жанғыштар көмегімен капиллярлардың ұштарын балқыту арқылы;
- б) капиллярларды қыздырып созу арқылы;
- в) электрқыздыру арқылы;
- г) балқытылған полимерлі массамен пітеу.

1-ші тәсілмен ампулаларды дәнекерлеу АП-6М типті жартылай автоматтарда жүреді. Олар ленталы типті Резепин машинасына ұқсас болады. Ампулалар горизонтальды түрде бункерден ленталық транспортердің ұяшықтарына түседі. Керекті кезде капиллярларды апирогенді сумен бүркіп алады. Содан соң ампулалардың капиллярлары жылыту мен кептіру зонасынан өтіп газ жанғыштар әсер ететін зонасына барады. Ленталық транспортер жылжығанда ампулалар жылжымайтын (бункердің қасында бекітілген) тірекпен үйкелісіп өз

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 106беті

ось бойынша айналады. Сол кезде газ жанғыштардың жалынында капиллярлар біркелкі балқып дәнекерленеді. Содан соң дәнекерленген ампулалар қайтадан оларды кассеталарға жинақтайтын машинаға барады.

2-ші тәсіл. Ампулаларды мембраналық дозаторлар көмегімен шприцтік тәсіл арқылы толтыруға арналған 54/ типті автоматтарда сонымен бірге ампулалардың капиллярларын созуымен дәнекерлеу жүреді.

Толтырылған ампула роликтерге қысылып, айналады. Осы кезде газ жалыны капиллярдың дәнекерленетін орнын қыздырады, ал сығылған ауаның ағындары капиллярдың балқып бөлінген ұшын сорып алады, яғни капиллярдың ұшын пневматикалық жолымен созып алады.

3-ші тәсілді өртке және жарыққа қауіпті ерітінділермен толтырылған ампулалар үшін қолданады, яғни ашық отты жалынды қолдануға болмайтын жағдайда. Ампула транспортер арқылы жылжығанда оның капиллярларын төменнен электр нихром қыздырғышқа кіргізеді. Осы кезде ампула айналып тұрады, шыны қыздыру нәтижесінде жұмсарады және дәнекерленеді. Капиллярдың ішін ауамен созып дәнекерлейді.

4-ші тәсіл сирек қолданады, тек сол жағдайларда, егер ампуланың ішінде отқа немесе электр токқа, яғни термиялық тәсілге төзімсіз дәрілер болса. Балқыған полимерлі масса ретінде, мысалы, поливинилбутирол қолданады. Оны қыздырып жұмсарған пленка түрде кассетадағы ампулалардың капиллярларының үстіне салады. Капиллярлардың ұштары полимермен бітеледі, ал қалған пленканы кассетадан алып тастайды:

4. Дәнекерлеудің сапасын бақылау. Осы операцияны барлық (100%) дәнекерленген ампулалар үшін жүргізеді. Осы операция үш тәсілмен орындалады:

- вакуумдық тәсіл, ССРО МФ XI бас. бойынша едәуір үнемді деп саналады. Дәнекерленген ампулаларды капиллярларын төмен қаратып вакуумдық камерасы орналастырады, содан соң камера вакуум түзеді, сол кезде нашар дәнекерленген ампулалардан ерітінді толық немесе жартылай ағып шығады. Көлемнің өзгеруін көзбен көріп анықтайды. Жарамсыз ампулаларды ерітіндіні регенерациялауға жібереді. Бұл тәсіл ерітінділердің көбісіне жарайды;

- жоғары қысымды қолдану арқылы. Дәнекерленген ампулаларымен кассетаны боялған (мысалы, метилен көкпен) сумен толтырылған камераға толық батырып қояды, содан соң аппараттың ішінде 20-25 мин. бойы сығылған ауа жіберіп жоғары қысым түзеді. Боялған су жоғары қысым әсерінен нашар дәнекерленген ампулалардың ішіне кіреді, сонда осы ампулаларды көзбен көріп оңай бөліп алуға болады:

- оптико-визуальды тәсіл: ол 20-5 мгц-ке тең болған жоғары жиілікті электр аймағының әсерінен ампуланың ішіндегі газды ортаның жарқырауын көзбен қарауға негізделген. Ампуланың ішінде қалдық қысымның мәніне байланысты жарқырауының әртүрлі түстері байқалады. Анықтауды 20°C температурада жүргізеді.

5. Стерилизациялау. Толтырылған, дәнекерленген және герметикалығы бойынша бақылаудан өткен ампулаларды стерилизациялауға жібереді.

Стерилизация – (лат. Sterilis) – кез-келген объекте өмірге бейімді микроорганизмдердің барлығын және олардың спораларын толық жою немесе аластату процессі. Сонымен бірге стерилизацияланатын заттардың физико-химиялық және фармакологиялық қасиеттері өзгермеу керек.

Стерилизациялаудың механикалық, физикалық және химиялық тәсілдері бар.

Механикалық стерилизациясы стерильдейтін фильтрлеу арқылы орындалады (оның сипаттамасы өткен лекцияда берілген).

Стерилизациялаудың физикалық тәсілдеріне:

- а) жылулық, яғни термиялық тәсілдер жатады;
 - құрғақ ыстықпен, яғни ауалық стерилизация;
 - автоклавта будың жоғары қысымы астында;
 - 100°С температурада будың ағынымен;
 - тиндализация, яғни бөлшекті стерилизация;
- б) жоғары жиіліктегі токтармен (ТВЧ) стерилизациялау;
- в) ультра-күлгін (УФ) сәулелермен стерилизациялау;
- г) сәулелермен, яғни радиациялық стерилизациялау жатады.


Стерилизацияның химиялық тәсілдеріне:

- а) газдармен стерилизациялау;
- б) консерванттарды қосу арқылы стерилизациялау жатады.

Ауалық, яғни құрғақ ыстықпен стерилизациялау температурасы 180-200 °С ыстық ауамен ауалық стерилизаторларда орындалады. Оның эффективтілігі температураға және процесстің ұзақтылығына тәуелді. Бұл тәсіл термиялық тұрақты ұнтақ тәріздес ДЗ-тар үшін, минералды және өсімдік майлар, қатты майлар, ланолин, вазелин, балауыздар, ыдыс және металлдан, шыныдан, фарфордан жасалынған бұйымдар және т.б. үшін қолданылады.

ДЗ-тардың ерітінділерін, әсіресе сулы, ауаның нашар жылу өткізгіштігіне байланысты осы тәсілмен стерилизациялауға болмайды. Мысалы, 100-120°С температураға дейін қыздырылған ауа ерітіндінің стерилизациялау температураға дейін қыздыруын қамтамасыз етеді, сол себептен осы кезде ұзақ қыздыру керек. Бірақ ДЗ-тардың ерітінділердің көбісі ұзақ қыздыруда ыдырайды. Мысалы, флаконға құйылған және 120°С-қа дейін кептіргіш шкафқа орнатылған Na Cl-тің ерітіндісі бір сағаттан кейін тек 60°С-қа дейін жылиды. Ол едәуір жоғары температурадағы ыстық ауа флаконның ішіндегі және сыртындағы қысымдар айырмашылығына байланысты флаконның сынуын, сонымен бірге флаконның ішіндегі ДЗ-тың ұзақ қыздыруының нәтижесінде ыдырауын туғызу мүмкін.

Қысым астында бумен автоклавта стерилизациялау. Бұл тәсілде жоғары температураның және ылғалдың әсері құрастырылған болады. Соның нәтижесінде ақ уызды заттардың коагуляциясы 56°С температурадан басталады. Фарм. іс-тәжірибесінде қаныққан су буымен қысым астында 120°С температурада автоклавта стерилизациялау сенімді, тез өтетін және үнемді тәсіл ретінде кең қолданылады. Осы жағдайларда микроорганизмдердің тек вегетативті формалары (түрлері) емес, сонымен бірге споралық түрлері жойылады. Стерилизациялау ұзақтылығы препараттың физико-химиялық қасиеттеріне және ерітіндінің көлеміне байланысты 30 минуттан аспау керек (слайд №5). Бұл тәсіл қысым астында істейтін булы стерилизаторларда (автоклавтарда) жүргізіледі. Соның ішінде өндірісте АП-7, АП-18 типті Крупин камералары кең қолдануын тапты. Крупин камерасы екі бөлменің арасындағы қабырғасына бекітіледі, оның екі есігі бар, әр бөлмеге бөлек ашылатын. Есіктердің екі есіктің бірден ашылуын болдырмау үшін автоматты бақылау қондырғысы бар, себебі камераның бір есігі тазалығы 1-ші классқа сай бөлмеге қарай ашылады, ал екінші есігі тазалығы 3-ші классқа сай болған бөлмеге қарай стерилизациялаудан өткен толтырылған және дәнекерленген ампулаларды түсіру үшін ашылады. Аппараттың корпусы оның ішіндегі жұмыс камерасында бу конденсацияға ұшырау үшін бу «көйлек» арқылы «қатаң» бумен қыздырылады. Содан соң аппараттың ішіне ауаны толық ығыстыру үшін (себебі ауа жылуды нашар өткізеді) «өткір» бу жібереді. Стерилизациялау уақытысын есепке алу манометр бойынша керекті қысымға жеткенде бастайды. Әдетте, осы стерилизаторлар автоматты бақылау приборлармен қамтамасыз етіледі. Сонымен бірге камераның әртүрлі 4 орында

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 108беті	

максималды термометрлерді орналастырып олардың көрсеткіштерін тіркейді. ССРО МФ XI басылымында стерилизациялау режимін бақылау үшін балқу температурасы белгілі заттарды қолдануға ұсынған, мысалы бензой қышқылдың балқу t° -расы $+122-124^{\circ}\text{C}$, сахарозаның балқу температурасы $+180^{\circ}\text{C}$.

Будың ағынымен стерилизациялау қаныққан су буымен 100°C температурада жүргізіледі. Бу ағыны микроорганизмдердің тек вегетативті формаларын өлтіру қажет болғанда қолданылады. Егер объекте микроорганизмдердің споралары болса, бұл тәсіл эффективті болмайды. Бу ағынымен стерилизациялау ВКО-16, ВКО-50, ВКО-75 және т.б. типті стерилизаторларда жүргізеді. Алдымен стерилизатордан 15 минут бойы бу көмегімен ауаны ығыстырып шығарады, содан соң стерилизациялау уақытысының есебін бастайды. МФ XI бас. бойынша бу ағынымен стерилизациялаудың ұзақтылығы 30-60 минут болу керек.

Тиндализация (бөлшекті стерилизация). Бұл тәсілде тұрақсыз ДЗ-тардың ерітінділерін суда $60-65^{\circ}\text{C}$ температурада 5 рет 1 сағат бойы немесе $70-80^{\circ}\text{C}$ температурада 3 рет 1 сағат бойы әр 24 сағат сайын қыздырады. Қыздырудың арасындағы интервалдарда ерітінділерді споралар өсіп кету үшін $+25-37^{\circ}\text{C}$ температурада 24 сағат бойы ұстайды. Ұстауды 3-5 рет өткізу споралардың барлығының өсуіне және содан соң қыздырғанда микроорганизмдердің өлуіне жеткілікті болады. Бірақ бұл тәсіл ұзақ болады.

Ультра-күлгін (УК немесе УФ) – сәулелермен стерилизациялау. УК-сәулелер-микроорганизмдердің вегетивті және споралық түрлерін (формаларын) өлтіру қабілеті бар күшті фактор болып саналады.

УК-радиация - бұл ұзындығы 300 нм-ден төмен болған күн сәулелердің көзге көрінбейтін қысқа толқындары. УК-радиация тірі клеткалардың ферментті жүйелерінің фото-химиялық бұзылуын тудырады, сонымен бірге улы органикалық асқын тотықтардың түзілуін тудырып клетканың протоплазмасына әсер етеді. Едәуір күшті стеридизациялық қабілетке ұзындығы 254-257 нм-ге тең болған толқындар ие. Стерилизацияда УК-сәулелермен әсер ету дозасы және ұзақтылығы маңызды болады.

Споралармен салыстырғанда микроорганизмдердің вегетивті формалары УК-сәулелердің әсеріне едәуір сезімтал болады, спораларға әсер ететін УК-сәулелердің дозасы клеткалармен салыстырғанда 10 есе жоғары болу керек.

Фарм. өнеркәсіпте УК-сәулелер таратушы ретінде БУВ типті арнайы лампалар қолданылады. Оларды бөлмелердің ауасын, көмекші материалдарды, жұқа қабатта 10 см-ден жоғары емес түтіктер арқылы жіберілетін дистилляциялық суды стерилизациялау үшін пайдаланады.

Ионизациялайтын сәулелермен (сәулелермен) стерилизациялау, яғни радиациялық стерилизациялау эффективті тәсіл болып саналады және фармацевтикада тек бір рет қолданылатын бұйымдар үшін кең пайдаланылады: гигроскопиялық мақта, полимерлі және пластмассты бұйымдар, жарақатты тану құралдар. Соңғы уақытта бұл тәсілді биологиялық препараттар, кейбір антибиотиктер үшін қолданады. Қазіргі уақытта бұл тәсілді көз дәрілік пленкалар (ГЛП), тұздары бар инфузиялық ерітінділер және т.б. үшін қолдану мүмкіндігі зерттелуде. сәулелермен стерилизациялау үшін кобальттың Co60 және Co137 изотоптары, сонымен бірге линейлы жылдамдатқыштар (жеделдеткіштер) арқылы түзілетін жедел (жылдам) электрондар қолданылады. Жеткілікті дозасы – 2,5 микрорадий.

Фильтрлеу арқылы стерилизациялау жылулық ($+30^{\circ}\text{C}$ -тан жоғары) және радиациялық әсерлерге сезімтал ДЗ-тардың ерітінділері үшін қолданылады, яғни стерильді микропоралық (тереңдік немесе мембраналық) филтрлер арқылы ультрафилтрлеу жүргізіледі. Осы кезде ерітіндіден микроорганизмдер мен пирогендер толық аластатылынады – бұл үлкен

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 109беті

артықшылық, себебі басқа тәсілдерде микроорганизмдер өліп ерітіндіде қалып кетеді. Стерильді фильтрлеу керамикалық, шынылық және талшықты материалдардан жасалынған фильтрлер көмегімен орындалады.

Керамикалық фильтрлер (бактериальды свечалар) фарфордан жасалынған бір ұшы ашық қуыс цилиндр түрде болады. Оларды қолданудың екі варианты бар:

а) сұйықтықты қысыммен цилиндрдің ішіне жібереді, сонда ол поралық қабырғалар арқылы өтіп, стерильді құтыда жиналады;

б) немесе керісінше ерітінді сырттан цилиндрдің ішіне поралар арқылы өтіп ашық ұшынан стерильді құтыға ағып шығады (слайд №6,7,8).

Әр керамикалық фильтрді тек атау бір болған ерітінділерге қолданады.

Талшықты материалдардан жасалынған фильтрлерге Зейтцтің және Сальниковтың бактериальды фильтрлері жатады.

Шыны фильтрлер – шыны майда бөлшектерді немесе шыны талшықтарды қыздырып біріктіру арқылы алынған пластинкалар түрде болады. Олардың пораларының өлшемдері әртүрлі болады. Стерильді фильтрлеу үшін поралардың өлшемдері 0,7-1,5 мкм-ге тең болған №5 фильтр қолданылады.

Мембраналық фильтрлер туралы лекцияның басында айтылған.

Химиялық стерилизациялау резинадан, полимерден, шыныдан, коррозияға тұрақты металлдардан жасалынған бұйымдар және кейбір дәрілік препараттар мен ДДТ-лер үшін дезинфекциялық газдар, булар және ерітінділер көмегімен орындалады.

а) 1-ші тәсілі – ДДТ-лердің құрамына консерванттарды қосу. Консерванттар сонымен бірге шаншуға арналған ерітінділерге де қосылады (қосуға болмайтын жағдайлар туралы өткен лекцияда айтылған). ДДТ-дің құрамына тек МФ Х бас. бойынша қолдануға рұқсат етілген бактеристатикалық консерванттар енгізіледі. Олардың ішінде жиі қолданылатыны: нипагин мен пиазол, хлорбутанол-гидрат, этанол, глицерин, фенол және т.б.


Көмекші материалдарды, инструменттерді, түтіктерді, жабдықтарды, ыдыстарды өңдеу үшін бактерицидті консерванттар (яғни дезинфекциялық ерітінділер мен ұнтақтар) қолданылады, мысалы, хлорамин А және Б, сутек асқын тотығы, формальдегид және формалин ерітіндісі және т.б.

б) газды стерилизациялау газды стерилизаторларда (камераларда) кезегімен вакуум және газдармен жоғары қысым түзіп жүрізіледі. Әсер етуші газ ретінде этилен тотығы немесе оның әртүрлі флегматизаторлармен (метил бромиді, көміртек қос тотығы, фреондар және т.б.) қоспалары. Содан соң өнімді 2-4 рет стерильді ауамен өңдейді. Ерітінділерді стерильдеу үшін этилен тотығы 400-500мг/л концентрацияда жеткілікті боады. Процесстің температурасы 43-45°С-қа тең болады, газ әсерінде ұстау уақытысы – 6 сағат.

Сонымен, стерилизациялау тәсілдерімен сіздерді таныстырып, қыздыруға тұрақты ДЗ-тардың ампулаларға құйылған ерітінділердің көбісін автоклавта +110+120°С температурада 10-30 минут бойы жиірек стерилизацияланатынын ескерту тиіс. Ал термиялық тұрақтылығы төмен ДЗ-тардың ерітінділері 100°С температурада бу ағынымен немесе тиндализация арқылы стерилизацияланады.

Ампулалардың бракеражы

Термиялық стерилизациялаудан соң әлі ыстық ампулаларды метилен көкпен боялған салқын (20±1°С) суға тез салу және 1 минут бойы ұстау арқылы олардың бүтіндігін (герметикалығын) бақылайды. Ампулалар суда суып, олардың ішіндегі қысым төмендейді, сонда ампула герметикалық емес болса (яғни қабырғаларында жарықтар болса), боялған су ампуланың ішіне кіреді. Бұл жағдай жарамсыз ампулаларды теріп алуға (бракераж жасауға)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 110беті	

мүмкіндік береді. Содан соң ампулаларды ыстық сумен душ арқылы шайып алады. Өте майда жарықтарды айқындау (обнаружить) үшін бұл операцияны АП-18М типті стерилизаторда жүргізеді. Осы аппаратта ампулаларды стерилизациялап болған соң оның камерасына метилен көктің немесе басқа басқа бояғыштың сулы ерітіндісін жіберіп, жоғары қысым түзеді. Осы аппаратта қысым айырмашылығы едәуір жоғары, сондықтан бақылау да төзімділеу болады. Бояғыштың ерітіндісі содан соң стерилизациялық камерадан ағызып, ампулаларды душ көмегімен шайып, олардың ішінен жарамсызын көзбен қарап (визуальды) теріп алады.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:
негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Ампулаларды толтыру және дәнекерлеу
2. Ампулаланған ерітінділерді стерилизациялау

Дәріс № 11

I. Тақырыбы: Инфузиялық ерітінділер. Олардың технологиялық ерекшеліктері. Зауыт өндірісінің стерильді суспензиялары және эмульсиялары. Көз дәрілік түрлері, олардың технологиясы мен орауышының ерекшеліктері.

II. Мақсаты: Студенттерді ферменттеу жабдығымен, биореакторлардың түрлерімен, биообъектілерді культивациялау үдерістерін аппаратуралық ресімдеудің жалпы принциптерімен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Ампулаланған ерітінділердің сапасын бағалау.

Бракераждан өткен ампулалардың содан соң МФ XI бас. қойылатын талаптар бойынша сапасын бағалайды. Осы кезде:

а) механикалық бөлшектер мен ластардың болмауын тексеруді барлық (100%) дайындалған ампулалар үшін жүргізеді.

АҚШ және Жапонияның фармакопояларында мембраналық фильтрлеуден соң микроскоп арқылы 1 мл ерітіндіде көрінетін механикалық бөлшектердің жіберілетін өлшемі және саны анықталған, сонда ерітіндінің 1 мл-де диаметрі 10 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 50-ден аспау керек, ал диаметрі 25 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 5-тен аспау керек.

Ұлыбританияның фармакопоясы бойынша инъекциялық ерітіндінің тазалығын талдауға кондуктометрия әдісі ұсынған. Ол бойынша ерітіндінің 1 мл-де өлшемі 2 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 1000 аспау керек, ал диаметрі 5 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 100-ге дейін жіберіледі.

Кондуктометрия – (ағыл. conductivity – электро өткізгіштік және метрия - өлшеу) – бұл талдаудың электрохимиялық әдісі, ерітіндінің электрлік өткізгіштігін өлшеуге негізделген және тұздардың, қышқылдардың, негіздердің, ерітінділердің концентрациясын анықтау, сонымен бірге кейбір өнеркәсіптік ерітінділердің құрамын бақылау үшін қолданылады.

Осы елдерде сонымен бірге механикалық бөлшектердің (ластардың) өлшемдерін және санын анықтайтын фотоэлектрлі әдіс қолданылады. Осы әдіс бойынша ерітіндінің 1 мл-де диаметрі 2 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 500-ге дейін жіберіледі, ал өлшемі 5 мкм-ден үлкен бөлшектердің саны 80-нен аспау керек.

ТМД елдерінде механикалық қоспалар бойынша бақылау әр елдің Денсаулық сақтау Министрлігімен бекітілген сәйкес инструкциялар және ССРО МФ XI бас. берілген әдістемелер арқылы жүргізіледі.

Бойко ұсынған прибор белгілі. Оның ішінде әр ампуланы аралық сұйықтыққа орналастырып жарықтың жалпақ (плоско) - параллельді сәуле шоғырын өткізеді. Осы тәсілде көрінбейтін зоналар жойылады және бөлшектердің оларды қоршайтын сұйықтықтың фонында көрініс контрастысы жоғарылайды. Соның нәтижесінде өлшемдері 1-10 мкм-ге тең болған майда бөлшектерді айқындауға мүмкін болады. Бойко приборы лампадан, реттелінетін саңылаулы диафрагмадан және проекциялық объективтен тұрады.

б) Ерітінділердің стерильдігін бақылау. Теория бойынша стерилизациялаудан соң объектінің ішінде өмірге бейімді микроорганизмдер болмау керек. Бірақ іс-тәжірибеде стерилизациялаудың өнім серияның 100%-тік стерильдігін қамтамасыз ететін бірден-бір әдісі жоқ. Үлгінің стерильдігі бойынша талдауын микробиологиялық әдіспен жүргізеді. Бірқатар елдердің фармакопоялары бойынша, соның ішінде ССРО МФ IX, X, XI бас., стерильдігін бақылау сенімдігін анықтайтын факторлар регламенттелінеді. Бұл факторларға келесі жатады:

- бақылауға (талдауға) алынған үлгінің көлемі;
- үлгіні талдау әдісі: қоректі ортаға тікелей егі немесе мембраналық фильтрлеуді қолдану;
- қоректі (культуралды) ортаның құрамы;
- инкубацияның ұзақтылығы;
- инкубацияның температуралық режимі;
- өнімнің бір сериясынан алынған үлгілердің саны;
- ерітіндідегі дәрілік және көмекші заттардың антимикробтық әсерінің болуы немесе болмауы.

Дәрілік және көмекші заттардың антимикробтық әсерінің болуы немесе болмауы арнайы тест-микроорганизмдер көмегімен анықталады.

Егер заттардың антимикробтық әсері болмаса талдау үшін қоректі ортаға егу әдісі қолданылады.

Қоректі орта ретінде 1) тиогликольді және 2) Сабуро орталар қолданылады. Сәйкес температураларда инкубацияның ұзақтылығы – 14 тәулік. Үлгілерді қарап шығу – күнделікті болу керек. Егер бірде бір пробиркада немесе Петри табақшасында микроорганизмдердің өсуі байқалса, бақылауды қайталайды. Стерильдік бойынша стерилизаторға бір көлемде бір мезетте тиелген өнімнің әр сериясы (партиясы) тексеріленеді.

Стерильді серия туралы түсініктеме. Стерильді серия (немесе партия) ретінде стерилизатордың ішінде 1 тиеу арқылы стерилизацияланған өнім болып саналады, егер бұл сериядан алынған бірде-бір үлгілердің ішінде микроорганизмдердің өсуі байқалмаса.

Егер тест - микроорганизмдер көмегімен жүргізілген талдау бойынша дәрілік немесе көмекші заттардың антимикробтық әсері анықталса, олардың стерильдігін тексеру үшін инактиваторларды пайдаланады, мысалы, сульфаниламидтер үшін пара-аминобензой қышқылын, ал пеницилиндер мен цефалоспориндер үшін пенициллиназа деген ферментін және т.б.

Антимикробты әсер ететін ДЗ-тардың инактиваторлары жоқ болғанда соңғы жылдарда олардың стерильдігін бақылау үшін мембраналық фильтрлеу әдісін қолданады, әсіресе ДЗ-тардың антимикробы әсері өте күшті болса, сонымен бірге ерітінділердің үлкен көлемдерін бақылауда. Осы әдісте стерилизациядан өткен 30 ампуланы тандап алады, оларды 10-дан 3 топқа бөледі: 10 данадан екі топты бақылауға, ал 3-ші топты - салыстыру үшін қолданады. Ампуладағы ерітіндіні фильтрлеу үшін диаметрі 47 мм-ге тең және поралардың өлшемдері $0,45 \pm 0,02$ мкм-ге тең болған мембраналық фильтрлермен қамтамасыз етілген қондырғыны

қолданады. Фильтрлерді алдын-ала 20 мин. бойы $121\pm 1^\circ\text{C}$ температурада стерилизациялайды. Содан соң ерітіндіні стерильді мембрана арқылы фильтрлейді. Қолданған мембрананы екі бөлікке кесіп, 1-ші бөлігін тиогликольды ортаға, ал 2-ші бөлігін Сабуро ортаға салады. Фильтрдің бөліктері салынған орталарды 7 тәулік бойы күнделікті қарап шығуда инкубациялайды, содан соң стерильді партия (серия) туралы қорытынды жасайды.

Ұнтақтардың (мысалы, құрғақ антибиотиктердің) стерильдігін бақылау үшін оларды алдын-ала инъекцияға арналған суда ерітіп, фильтрлейді, ал фильтрді еріткіштің 3-5 порциясымен өткізу арқылы жуып, ары қарай жоғарыда берілген схема бойынша істейді.

Стерильдіктің гарантиясы (кепілдігі) жоғары болу үшін ерітінділерді дайындау сатысында (III саты) және ампулалау сатысында (V-ші саты) бақылау қажет, сонымен бірге инъекцияға арналған судың стерильдігін тексеру керек.

в) Ерітінділердің апиригендігін анықтау. Бірқатар елдердің фармакопоялары, соның ішінде СССР МФ апиригендік көрсеткіш бойынша көлемі 5 мл-ге тең және одан да жоғары болған ерітінділерді міндетті түрде бақылау жүргізуге ұсынады (См. ГФ СССР XI изд., т.2, стр. 183-185). Бақылауды қояндардың құлақтағы тамырға ерітіндіні енгізу арқылы жүргізеді. Ерітіндіні алдын-ала $+37^\circ\text{C}$ температураға дейін жылытып, тамырға 2 минут арасында енгізеді. 6 сағат бойы әр 30 минут сайын дене температурасының өзгеруін бақылайды. Температураның жіберілетін өзгеруі (жоғарылауы немесе төмендеуі) $\pm 0,2^\circ\text{C}$.

г) Ерітінділердің тұрақтылығын анықтау. Бұл көрсеткішті ерітіндідегі ДЗ-тардың сапалық және сандық құрамы бойынша анықтайды. Талдауды міндетті түрде стерилизациялаудың алдында, стерилизациялаудан соң және сақтаудың әртүрлі мерзімдерінде ССРО МФ, ВФС және басқа НТҚ сәйкес жүргізеді. Концентрациялардың ауытқулары $\pm 3\%$ -тен аспау керек.

д) Ампулаларды толтыру көлемін нормалау. Ашылған ампулаларда ерітінділердің көлемін калибрлейтін шприц немесе өлшейтін цилиндр (ірі көлемдік – 20, 25, 50 мл – ампулалар үшін) көмегімен анықтайды.

Толтыру көлемі бойынша ауытқулар:

- көлемі 5 мл-ден төмен ампулалар үшін $\pm 5\%$;
- көлемі 5 мл-ден жоғары ампулалар үшін $\pm 3\%$.

Ауытқулардың мәні ерітінділердің тұтқырлығына да тәуелді болады.

Ампулаларды маркирлеу (безендіру) және орамдау.

Бұл саты келесі операциялардан тұрады:

а) ампулаларды маркирлеу (безендіру) екі жолмен орындалады:

- ампуланың бетіне жазу түсіру;
- әр ампуланың сыртына этикетка жабыстыру;

б) ампулаларды картон немесе полимерлі орауышқа салу;

в) егер орауыштар полимерлі ұяшықты контурлы бұйым түрде болса оларды картон пеналдарға салу;

г) картон орауыштарды немесе пеналдарды картон коробкаларға 10, 20, 50 данадан салып орамдау.

Этикеткалау (маркирлеу) және орамдауға қолданылатын машиналар мен автоматтар туралы, олардың құрылысы мен жұмыс істеу принципі туралы сіздерге 3-ші курстан белгілі.

VIII. Жарамсыз ампулалардағы ерітінділерді регенерациялау. Технологиялық процесстің әртүрлі операциясында теріп алынған жарамсыз ампулаларды бөлек лотоктарға жинап, ерітіндіні регенерациялауға (егер мүмкіндігі бар болса) жібереді. Ерітіндіні

ампулалардан вакуум астында сорып алып, тексереді, содан соң фильтрлеп технологиялық процеске қайтарады.

Шаншуға арналған басқа дәрілік түрлері.

1. Инъекцияға арналған лиофилизациялаған (лиофильденген) препараттар, яғни ұнтақтар. Осы топқа сулы ерітінділері өте тұрақсыз болған ДЗ-тар жатады, мысалы, антибиотиктер, кейбір ферменттер (лидаза және т.б.), гормондар, вакциналар және т.б. Олардың инъекцияға арналған ерітінділерін ағзаға енгізудің тура алдында дайындайды. Препаратты бөлек флакондарда (немесе ампулаларда) шығарылатын еріткіште ерітеді. Леофильденген препараттарды майда флакондарда, сирек ампулаларда шығарады (см. лекцию «Сушка в фарм. пр-ве», - сублимационная сумка).

2. Инъекцияға арналған суспензиялар екі топқа бөлінеді, олар тек бұлшық етке енгізіледі:

- майлы суспензиялар:

а) «Бийохинол» - яғни хинин йодвисмутаттың шабдалы майдағы суспензиясы;

б) «Бисмоверол» - моно-висмут шарап қышқылының негізгі тұздың шабдалы майдағы суспензиясы.

Олар препаратты стерильді, фильтрленген майға асептикалық жағдайда диспергирлеу арқылы дайындалады. Ерекше стерилизациялауды олар талап етпейді, себебі олар өздігінен стерильденетін препараттарға жатады, сондықтан осы препараттарды олардың бірнеше дозасын бірден ауызы кең құтыларға құйып шығарады. Ағзаға енгізу алдында оларды «су моншасында» 30-35°C температураға дейін жылытады.

- сулы суспензиялар:

а) «Метазид» - бұл туберкулезге қарсы препараттың 10%-тік суспензиясы. ДЗ-ты асептикалық жағдайда КМЦ-ның 0,5%-тік ерітіндісіне дисперлеу арқылы қосып, косервант ретінде хлорбутанолгидрат 0,8% мөлшерде енгізеді. Бөлшектердің дисперстігі 3-15 мкм-ге тең болады. Бұлшық етке енгізіледі.

б) «Цинк-инсулиннің суспензиясы – оны Na цитратын, NaCl, ZnCl₂-дің қосып тұрақтандырады, рН мәні 7,1-7,5; консервант ретінде фенолды 0,25-0,30% мөлшерде қолданады. 5 және 10 мл-ден флакондарға бөлшектеп, резиналық тығындармен тығындап, алюминий қақпақтарын айналдырып бекітеді (под обкатку). Мұздатуға болмайды. Сақтау жағдайы +1 +10°C. Бұлшық етке енгізіледі.

3) Инъекцияға арналған эмульсиялар, әдетте, М/В (М/С) типті болады, мысалы:

- фенестериннің (қатерлі ісікке қарсы препарат) 10%-ті эмульсия (М/С). Фенестеринді күнбағыс майда ерітіп, инъекцияға арналған сумен араластырады. Эмульгатор ретінде миль лецитин (6,5%) және полисорбат (0,3%) қоспасын қолданады. Ультра-дыбысты диспергирлеу кезінде бөлшектердің өлшемдері 1-3 мкм-ге дейін кішірейеді, бір мезетте сұйықтықтың стерилизациясы өтеді. Жасалынған эмульсия реверзибельді болады, яғни тұрақты болады, сондықтан оны тамырларға да енгізуге болады.

Суспензиялар мен эмульсияларда бөлшектердің өлшемдері олардың инеден өтуіне мүмкіндік беру керек.

Инфузиялық ерітінділер

Қанның көп мөлшерде жоғалуына, шокқа, сулы-тұзды және қышқылды-сілтілі баланстары ағзада бұзылуына байланысты түзілген әртүрлі патологиялық жағдайларда қан арнасына (русло) қан алмастырғыш сұйықтықтарды едәуір үлкен мөлшерде (көлемде) енгізу

қажеттілігі туады. Қан алмастырғыш сұйықтықтардың арасында ең қарапайым NaCl–тің изотонды ерітіндісі саналады. Ол жағымды гемодинамикалық әсер көрсетеді.

Қан алмастырғыш (инфузиялық) ерітінділерге жалпы талаптармен қатар арнайы талаптарда да қойылады: изотондық, изоиондық, изогидрлік, белгілі тұтқырлық пен ионды күші.

Изотондық – бұл ерітіндінің осмос қысымының ағзадағы сұйықтықтардың (қанның) осмос қысымына тең болуы.

Изоиондық – бұл ерітіндідегі калий, натрий, магний хлоридтің мөлшері мен катынастың қан (сыворотка) –ның сәйкес көрсеткіштеріне тең болуы.

Изогидрлік – бұл ерітіндінің рН мәнінің қан плазмасының рН мәніне тең болуы (рН=7,36). Ерітіндінің рН мәнінің тұрақтылығы карбонатты ($\text{NaHCO}_3 + \text{CO}_2$), фосфатты (біріншілік+екіншілік фосфаттар) және ақ уызды жүйелер түрде буферлер қосыумен қамтамасыз етіледі. Осы буферлердің арқасында қанның реакциясын өзгерту қиын болады. Олар ортаның рН мәнін өзгертуге бағытталған әсерлердің бәрін өзіне қабылдап оларды әлсіздетеді.

Ерітінділердің иондық күші изогидрлікке және изоиондыққа тәуелді болады.

Инфузиялық сұйықтықтардың тұтқырлығын қан тұтқырлығына теңестіру үшін олардың құрамына ЖМҚ-тар, ақ уызды заттар қосылады. Ал физиологиялық ерітінділер және қан алмастырғыштар қанға ұқсас клеткаларды қоректендіру және керекті тотықтырғыш-тотықсыздырғыш потенциалды түзу үшін олардың құрамына, әдетте, глюкоза енгізіледі.

Қазіргі уақытта инфузиялық ерітінділерді 6 (алты) топқа бөлетін келесі жіктелуі қолданылады:

1-ші топ. Сулы-тұзды және қышқылды-сілтілі тепе-теңдікті реттейтін ерітінділер: Оларға NaCl-изотонды ерітіндісі, Рингер, Рингер-Локк, Дисоль, Трисоль, Квартасоль, Лактасоль, Хлосоль, Ацесоль және т.б. басқа ерітінділер жатады.

Мысалы: Трисоль: $\text{NaCl} - 5,0$
 $\text{KCl} - 1,0$
 $\text{NaHCO}_3 - 4,0$

Инъекцияға арналған су 1 мл-ге дейін. Misl. Sterilisetur!

Дисоль: $\text{NaCl} - 6,0$
Na ацетат – 2,0
(NaCH_3COO)

Инъекцияға арналған су 1 мл-ге дейін. Misl. Sterilisetur!

Хлосоль: $\text{NaCl} - 4,75$
 $\text{KCl} - 1,50$
 $\text{NaCH}_3\text{COO} - 3,60$


Инъекцияға арналған су 1 мл-ге дейін. Misl. Sterilisetur!

Ацесоль: $\text{NaCl} - 5,0$
 $\text{KCl} - 1,0$
 $\text{NaCH}_3\text{COO} - 2,0$

Инъекцияға арналған су 1 мл-ге дейін. Misl. Sterilisetur!

Квартасоль: $\text{NaCl} - 4,75$
 $\text{KCl} - 1,50$

$\text{NaHCO}_3 - 1,00$
 $\text{NaCH}_3\text{COO} - 2,60$

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 116беті	

Инъекцияға арналған су 1 мл-ге дейін. Misl. Sterilisetur!

Олардың технологиясы: Барлық компоненттерді инъекцияға арналған суда кезегімен ерітеді. NaHCO_3 – ты ерітіндінің құрамына ең соңғы кезеңінде CO_2 -газдың жоғалуын болдырмау үшін жабық құтыда араластырусыз қосады.

Осы ерітінділерді инфузия ретінде (қан тамырларға құю арқылы) бірқатар ауыр инфекциялық ауруларды (холера, дизентерия, пищевые токсико-инфекции және т.б.) емдеу үшін қолданады. Олар сулы-тұзды (электрометті) шығындарды қайта толтырады және үлкен көлемде тамыр арқылы ағзаға енгізілгенде қанның қышқылды-сілтілі жағдайын нормаға келтіреді, себебі олардың құрамында осындай маңызды иондар: Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- болады.

Рингер, Рингер-Локк ерітінділердің құрамында қосымша CaCl болады, оларды құсық, іш өту (интоксикация, токсикалық диспепсия, холера, операциядан соң жағдайда және т.б.) нәтижесіндегі ағзаның сұйықтықтардың көп мөлшерде жоғалуында қолданады.

I-ші топтың ерітінділері маңызды кемшілікке ие болады: олардың тұтқырлығы жеткілікті емес болғандықтан, олар ағзадан тез бөлініп шығады. Сол себептен соңғы уақытта ерітінділердің тұтқырлығын қанның тұтқырлығына жақындату үшін олардың құрамына адам қанын, плазмасын, синтетикалық және табиғи ЖМҚ, гетерогенді ақ уыздарды қосады, мысалы, Петров сұйықтығын, ЦОЛИПК серотрансфузин дайындағанда. Оларды келесі жолмен дайындайды: тұздарды кезегімен инъекцияға арналған суда ерітіп, фильтрлеп, флакондарға 200 және 400 мл-ден бөлшектеп, тығындап, қақпақтарын айналдырып бекітеді, содан соң 120°C температурада 12-15 мин. бойы стерилизациялайды. Тура қолдану алдында Петров сұйықтыққа – консервирленген адам қанын 10% мөлшерде, ал ЦОЛИПК серотрансфузинге – 4:1 қатынаста адам қанының сывороткасын қосады.

II-ші топ. Гемодинамикалық және шокқа қарсы ерітінділер (немесе қан алмастырғыштар). Гемодинамикалық ерітінділерге келесі жатады:

Полиглюкин – жартылай гидролизге ұшыраған декстранның 6%-тік ерітіндісі. Ерітіндіге изотонды концентрацияға дейін NaCl -ін қосады. Флакондарға 400 мл-ден бөлшектеп шығарады. Өте көп қан жоғалғанда, операцияға немесе күйікке байланысты болған шоктарда қолданылады.


Реополиглюкин – жартылай гидролизге ұшыраған декстранның 10%-тік коллоидты ерітіндісі. Еріткіш ретінде NaCl -тің изотонды ерітіндісі қолданылады. Флакондарға 400-мл-ден бөлшектеп шығарады.

Травмаға және күйікке байланысты болған шокқа қарсы, қан тамырлар және пластикалық терапияда, жасанды қан айналу аппаратты қолданып жүрекке операция жасағанда ағзаға енгізіледі.

Синкол да осы топқа жатады (Полиглюкиннің аналогі). Ол гидролизге ұшырамаған декстран қолданып дайындалады. Декстран – бұл қызылшаның қантынан микробиологиялық синтезбен алынған глюкозаның полимері ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$)_n. Декстран крахмалдан молекулалық тізбектердің ұзындығымен және глюкоза молекулаларының бір-бірімен байланысу тәсілімен (яғни L-гликозидты байланыстар 1:6 позицияда болады) ерекшелінеді.

Желатиноль де осы топқа жатады. Ол жартылай бөлінген медициналық (ас) желатинаның 8%-тік коллоидті ерітіндісі. Плазма алмастыратын құрал флакондарда 450-мл-ден шығарылады. Өткір және созылмалы нефрит болған кезде қолданылады.

Осы топтың шокқа қарсы ерітінділер өздері 3 кіші топтарға бөлінеді:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 117беті	

а) қарапайым шокқа қарсы препараттар. Олардың құрамына тұздар, глюкоза және 96%-тік этанол кіреді, мысалы, ЦОЛИПК сұйықтығы:

NaCl – 7,0 г.

KCl – 0,2 г.

MgSO₄ – 0,04 г.

Глюкоза – 54,2 г.

Этанол 96%-тік – 80 мл.

Вейбель тұрақтандырғышы – 3,3 мл.

Инъекцияға арналған суды 1 мл-ге дейін. Misl. Sterilisetur!

б) құрамына тұздар, глюкоза, 96%-тік этанол, бромидтер және наркотиктер кіретін күрделі шокқа қарсы ерітінділер 2-ші кіші топ құрайды, мысалы, Асратян сұйықтығы: ол бөлек шығарылатын және тура қолданудың алдында бір-біріне қосылатын 2 ерітіндіден тұрады:

Ерітінді А

NaCl – 8.0 г

NaBr – 0,75 г

NaHCO₃ – 0,6 г

Апирогенді су 500 мл-ге дейін

M.Ster-ur!

Ерітінді Б

Уретан – 0,6 г

Барбитал 0,15 г

CaCl₂ -1,5 г

Глюкоза – 17 г.

Этанол 96% - 15 мл

Апирогенді су 50 мл-ге дейін

M.Ster-ur!

в) құрамына глюкоза, этанол, бромидтер, наркотиктер және қан плазмасы кіретін сұйықтықтар күрделі шокқа қарсы ерітінділердің 3-ші тобын құрайды, мысалы, Беляков-Петров ерітіндісі:

NaBr – 1,0 г

Кофеин – 0,2 г

Морфин – 0,01 г

Плазма – 40 мл


Синкол – 400 г

M.Ster-ur!

Соңғы топтың ерітінділерінде синкол мен плазманың болуына байланысты бұл ерітінділер қан тамырларда ұзақ циркуляцияланады, бірақ олардың де кемшілігі бар – олардың құрамына бұзылған зат алмасуды нормаға келтіретін заттар, яғни тұздар, кірмейді.

Оларды изотонды ерітінділерге ұқсас дайындайды. Этанолды стерилизациялаудан өткен ерітіндіге қосады. Егер ерітіндіні бірден ампулаларда дайындаса, спиртті дәнекерлеудің алдында ерітіндіге қосады.

III топ. – Дезинтоксикациялық қан алмастырғыштар. Оларға гемодез және полидез жатады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 118беті	

Гемодез – төмен молекулалық (молек массасы 12000-5000) поливинилпирролидонның (ПВП-ның) 6%-тік ерітіндісі. Еріткіш ретінде ЦОЛИПК тұзды инфузинге жақын мөлшерде NaCl, KCl, CaCl және MgCl – тердің қоспасының ерітіндісі қолданылады. ПВП-ды судың жартылай мөлшерде ерітеді. Содан соң тұзды ерітіндісін және ПВП-ның ерітіндісін біріктіріп, 1000 мл-ге дейін жеткізіп флакондарға 100, 250 және 400 мл-ден бөлшектеп, тығындап, 110°С температурада 45 минут бойы стерилизациялайды. Қолдануы: өткір асқазан-ішекті аурулардың токсикалық түрлерінде детоксикациялау үшін. Әсер ету механизмі: ПВП қанда циркуляцияланатын токсиндерді байланыстырып ағзадан шығарады.

Полидез – бұл төмен молекулалық поливинил спиртінің (ПВС) NaCl-тің изотондық ерітіндідегі 3%-тік ерітіндісі. Ол перитонит, панкреатит, холецистит, күйіктер, сепсис және т.б. болған кезде қолданылады.

Ү тобы – Парентеральды қоректендіруге арналған препараттар. Ақ уыздар зат алмасуға жеңіл қосылып, олар жақсы сіңіріледі, сол себептен оларды ауыз арқылы қоректендіру болмайтын жағдайларға байланысты пайда болған әртүрлі ауруларда құнды парентеральды қоректі құрал ретінде қолдануға болады. Оларға құрамына аминокышқылдар кіретін ақ уыздардың гидролизаттар жатады. Олар ағзада азотты тепе-теңдіктің қайта қалпына келтіруін қамтамасыз етеді. Оларға гидролизин, казеиннің гидролизаты, аминокөпептид, аминокровин, пептид және т.б. препараттар жатады. Олар технологиясына байланысты органопрепараттардың аминокышқылдар тобына жатады, яғни инъекцияға арналған максимальды тазартылған суммарлық (жаңа галенді) препараттарға жатады.

Ү-ші тобы – оттегінде (O₂) тасымалдау функциясын орындайтын қан алмастырғыштар. Олардың құрамына, әдетте, O₂-ні тасымалдағыш ретінде 2 валенттік темір (Fe⁺²) кіреді.

ҮІ тобы - әсері құрастырылған қан алмастырғыштар. Олар жоғарыда аталған инфузиялық ерітінділер топтарының 2-3 функциясын бірден орындайды.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет: **негізгі:**

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

6. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Ампулаланған дәрілік түрлердің сапасын бағалау
2. Шаншуға арналған басқа дәрілік түрлер
3. Инфузиялық ерітінділер мен сұйықтықтар
4. Өнеркәсіптік өндірісте дайындалатын көзге арналған дәрілік түрлер
5. Стерильды ДТ-ге арналған орауыштардың түрлер.

Дәріс № 12


I. Тақырыбы: Биофармация. Био-фармацевтикалық терминдер. Дәрілік заттардың тиімділігіне әсер ететін фармацевтикалық факторлар.

II. Мақсаты: Студенттерді био-фармацевтикалық терминдермен, дәрілік заттардың тиімділігіне әсер ететін фармацевтикалық факторлармен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Биофармация – бұл фармацевтік технологияның маңызды саласының бірі, атап айтқанда дәрілер технологиясының теориялық негізі.

Биофармация дербес ғылыми бағыт ретінде ХХ ғасырдың 50 жылдарының соңы мен 60 жылдарының басында қалыптасқан. “Биофармация” термині алғаш рет 1961 жылы АҚШ-ның ғылыми фармацевтік әдебиетінде жазылып, халықаралық термин ретінде мойындалды.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 120беті	

Бұрынғы кеңес одағында биофармация бойынша алғашқы жұмыстарды А.И. Тенцова және И.С. Ажгихин жариялады.

Биофармацияның пайда болуы және оның фармацевтік ғылымнан бөлек дербес салаға бөлінуі фармацияның, фармакологияның, іс-тәжірибелік медицинаның, биохимияның және т.б. ғылымдардың алға дамуына байланысты. Қазіргі уақытта бірде-бір дәрілік зат алдын-ала жүргізілген биофармацевттік зерттеулерсіз дәріхана немесе өнеркәсіптік өндіріске енгізілмейді.

Дәрілерді қолданудың әртүрлі аспектілерін көптеген елдерде жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижесінде дәрілік препараттардың терапевтік эффективтігі, сонымен бірге кейбір жағдайда пайда болған бірқатар қиындықтардың деңгейі мен сипаты бірнеше факторларға тәуелді болады. Соның ішінде дәрілік препараттардың тек қана олардың фармакологиялық тобы және химиялық құрылысы емес, сонымен бірге бұрында дәрінің әсеріне қарай индифферентті деп саналған факторлар: дәрілік зат физикалық жағдайы (дисперстік дәрежесі, полиморфты модификациясы); көмекші заттардың табиғаты және мөлшері; дәрі түрі және ағзаға енгізу жолы; дайындау технологиясы және т.б.

БИОФАРМАЦИЯ НЕГІЗДЕРІ. НЕГІЗГІ ТҮСІНІКТЕР

Ертеде әртүрлі кәсіпорында дайындалған, құрамында препараттың бірдей дозалары бар, бірдей дәрілік түрлерде шығарылатын дәрілер терапевтік әсерді бірдей деңгейде (дәрежеде) көрсетеді деп есептеген. Науқастардың шағымдары бойынша сәйкес емес болып көрінген жағдайлардың барлығын ағзаның жекеленген ерекшеліктеріне, науқастардың психо-эмоционалдық мінезіне, сонымен бірге жарнаманың әсеріне жатқызуға тырысқан.

Бірақ, өткен ғасырдың 50 жылдарының соңы мен 60 жылдарының басында бірнеше зерттеуші бір мезетте және бір-біріне тәуелсіз осы уақытқа дейін есепке алынбаған факторларға байланысты дәрілердің терапевтік әсерінің дәрежесіндегі едәуір маңызды айырмашылығын көрсететін, мұқият түрде тексерілген эксперимент нәтижелерін хабарлады. Мысалы, препараттың ұнтақтау дәрежесі де кейбір жағдайларда оның биологиялық белсенділігін және сонымен бірге оның жанама улы әсерін бірнеше есе күшейтетіндігі немесе төмендететіндігі белгілі болған. Сонымен дәрілердің терапевтік эффективтілігіне технологиялық процестің орындалу жағдайлары мен құрал-жабдықтарды таңдауда немқұрайлы емес. Мысалы, Нью-Йорктың бір ауруханасында науқастарға дәрілік заттардың дозасы бірдей, бірақ екі әртүрлі фирмаларда шығарылған бисгидроксикумарин

таблеткаларын антикоагулянт ретінде берген. Осы кезде бір фирмада шығарылған таблеткалардың белсенділігі екінші фирмада шығарылған таблеткалардың белсенділігімен салыстырғанда 2 еседен де жоғары екендігі байқалған. Химиктер жедел бисгидроксикумарин таблеткаларының құрамын тексерген кезде екі фирмадан да шығарылатын таблеткалардағы препараттың сандық мөлшерінен ауытқулар таппаған. Бұл бірінші эксперимент түрінде айқындалған жағдай болды. Кейінірек осыған ұқсас құбылыс антибиотиктердің көбісінде (тетрациклин, левомецетин, эритромицин және т.б.), стероидті гормондарда, сульфаниламидтерде және басқа препараттарда айқындалған. Осылайша, дәрілердің “Терапевтік эквивалентсіздігі” (адекватсыздығы) термині пайда болды. Бұл құбылыс тек дайындау тәсілдерімен немесе қолданылатын көмекші заттардың әр түрлілігімен ерекшелінетін, құрамында препараттың мөлшері бірдей болатын, фармакопеяның немесе басқа да нормативтік-техникалық құжаттар (НТҚ) талаптарына сай бірдей дәрілік түрлер терапевтік эффект көрсеткен жағдайда сипаттайды.

Ғылым ретінде биофармация мазмұнын дұрыс түсіну үшін келесі терминдерді түсініп, есте сақтау керек:

Дәрілердің терапевтік әсері – бұл препаратты оның фармакологиялық тобына сәйкес бағытталған әсері.

Дәрілердің терапевтік эффективтілігі (терапевтік эффект) – бұл препараттың терапевтік әсерінің дәрежесі. Ол фармацевтік, физиологиялық және биохимиялық факторларға тәуелді. Биофармация дербес ғылым ретінде бөлініп шыққан соң, оған тағы да жаңа терминдер енгізілді:

Химиялық эквиваленттер – бұл құрамында дәрілік заттың дозасы бірдей, фармакопояның және басқа да НТҚ талаптарына, физико-химиялық стандарттарға толық жауап беретін бірдей дәрілік түрде шығарылатын, бірақ әртүрлі тәсілдермен немесе әртүрлі кәсіпорындарда жасалынған дәрілер.

Биологиялық эквиваленттер – бұл препараттың абсорбциялануын (оның биологиялық тиімділігін (БТ)) бірдей дәрежеде қамтамасыз ететін химиялық эквиваленттер. Препараттың абсорбциялау дәрежесін оның биологиялық сұйықтықтарда (қан, лимфа, несеп және т.б.) мөлшері бойынша анықтайды.

Терапевтік эквиваленттер – бұл емдеу кезінде екі бірдей аурудың симптоматикасының адекватты өзгерістерін туғызатын химиялық эквиваленттер.

Дәрілердің терапевтік адекватсыздығы (эквивалентсіздігі) құбылысы дайын дәрілік заттар сапасына фармацевтік факторлар әсерінің биологиялық маңызы туралы биофармацевтік концепциясының негізі болды.

Дәрілердің терапевтік адекватсыздығының пайда болуы ертеде көмекші заттар, препарат модификациясы, машиналар мен автоматтар, орауыштар және т.б. тауарлық, технологиялық және экономикалық сапасын қамтамасыз ету үшін таңдалуына байланысты болған. Яғни биофармация фармациядан дербес ғылым ретінде бөлініп шыққанға дейін клиникадан, фармакологиядан алыс болған және дәрілер тек оның физико-химиялық қасиеті және тауарлық сипаттамасы: белгілі салмағы, түсі, исі, әсер етуші зат мөлшері, сыртқы түрі (беріктігі және т.б.), орауышы және т.б. бойынша қарастырылған.

Терапевтік адекватсыздықтың пайда болу себебіне жеке субстанцияның (дәрілік зат) өзі әр түрлі фирмаларда шығарылуы, яғни, қазіргі уақытта Польша, Индия, Израил және Испанияда шығарылатын диклофенак натрийдің 7 субстанциясы және ТМД мемлекеттерінен алыс шет елдерде шығарылатын құрамында белсенді ингредиент ретінде диклофенак натрий бар 100-ден астам препараттар белгілі. Сондықтан қазіргі уақытта фармацевтік нарықта шығарылатын дәрілік заттардың (дженериктер) ұлғаюына байланысты олардың эффективтілігін және қауіпсіздігін стандартпен салыстырғанда дәлелдеу мәселесі едәуір өзекті болып жатыр.

Ал оригиналды препарат ретінде оның өндірісінің лицензиясына және эксклюзивті технологиясына патентті құқығы бар компаниямен (өндіруші-кәсіпорын) шығарылатын дәрі болып саналады.

Фармацевтік нарықта дженериктер санының өсуіне байланысты, әр түрлі фирмаларда шығарылатын фармацевтік өнімдерді бір-бірімен алмастыру туралы үлкен мәселе тұр. Бұл кейбір дженериктердің фармацевтік эквиваленттігі (яғни химиялық эквиваленттік, сонымен қатар стандартқа сәйкес адекваттылық) терапевтік эквиваленттілікті әр уақытта көрсете бермейді. Мысалы, ТМД фармацевтік нарығына түсетін верапамил гидрохлорид таблеткасының ерігіштігін зерттеу нәтижелері олардың БТ әр түрлі екендігін көрсетеді.

Фармакологиялық белсенді препараттың дәрілік түрін жасау оларды ағзаға енгізу жолына, сол немесе басқа көмекші затты дұрыс таңдауда, белгілі технологиялық операциялар мен сатыларды дұрыс жүргізуге және әр түрлі технологиялық қондырғыларды қолдануға негізделген.

Биофармацевттік кезеңге дейін барлық фармацевттік факторлар (көмекші заттардың табиғаты мен мөлшері, технологиялық құрал-жабдықтардың түрі және т.б.) есепке тек экономикалық (арзандығы, қол жеткізу мүмкіндігі, энергия шығынының төмендігі) және технологиялық (сыртқы түрі, механикалық беріктігі, ерігіштігі және т.б.) көзқарастан алынған. Сонымен көмекші заттарды, машиналар мен аппараттарды және т.б. таңдау дәрілік түрдің керекті тауарлық және технологиялық сапасын қамтамасыз етуіне байланысты болған, соның нәтижесінде дәрілердің терапевттік адекватсыздығы пайда болды. Осы феноменді фармацияның жаңа саласы – биофармация түсіндіреді.

Биофармация – бұл дәрілік және көмекші заттардан тұратын күрделі физико-химиялық жүйе ретіндегі дайын дәрілік құралдың терапевттік эффективтілігіне фармацевттік факторлардың әсерін зерттейтін ғылым.

Биофармацияның негізгі міндеті – терапевттік эффективтілігі максималды және жағымсыз жанама әсері минималды болатын жаңа дәрілік түрлер жасап шығару.

Қазіргі уақытта дәрілердің терапевттік эффективтілігіне әсер ететін негізгі факторларды 3 үлкен топқа бөледі:

- физиологиялық факторлар;
- биохимиялық факторлар;
- фармацевттік факторлар.

Биофармация сонымен қатар ағзадағы дәрілік препараттардың абсорбциялануын, олардың ұлпалар мен ағзаларда таралуын, биотрансформациясын (метаболизм) және препараттардың немесе олардың метаболиттер түрінде ағзадан элиминациялану (шығарылу) процестерін және осы процестерге дәрілердің физико-химиялық қасиеттерінің әсерін зерттейді.

Физиологиялық факторларға науқастың жасы, жынысы, ағзаның жалпы жағдайы, жасушалық мембрана жағдайы, созылмалы аурулардың болуы және т.б. жатады. Олар дәрілік заттардың енгізу орнындағы жасуша мембраналары арқылы сіңірілу жылдамдығына және абсорбцияланған препараттардың (немесе олардың белсенді метаболиттерінің) ағзадағы ұлпалары мен қанда таралу жылдамдығына әсер етеді.

Биохимиялық факторлар (зат алмасу процестерінің, ағзадағы биохимиялық реакциялардың жылдамдығы, мүшедегі, ұлпадағы, ас қорыту сөлдеріндегі ферменттердің сандық және сапалық құрамы) дәрілік заттардың биотрансформациясын және олардың (немесе олардың метаболиттерінің) бүйрек, ішек-қарын трактысы (ІҚТ), өкпе, тер бездері арқылы элиминациясының жылдамдығына әсер етеді.

Препараттардың физико-химиялық қасиеттеріне (ерігіштігі, тұрақтылығы және т.б.), сонымен олардың ағзаға сіңірілу жылдамдығына бір қатар фармацевттік факторлар әсер етеді. Осы факторлардың әрбір жағдайларға әсерін биофармацевттік зерттеулерсіз бір де бір дәрі шығарылмайды.

Барлық фармацевттік факторлар 5 топқа бөлінеді:

- а) дәрілік заттың химиялық табиғаты (тұз, негіз, N-форма, қарапайым және күрделі эфирлер және т.б.);
- б) дәрілік және көмекші заттардың физикалық жағдайы (бөлшектердің дисперстік дәрежесі, полиморфтық модификациясы және т.б.);

в) көмекші заттардың табиғаты мен мөлшері;
г) дәрілік түр және оны ағзаға енгізу жолы;
д) технологиялық процестің сипаты (технологиялық операциялардың тәсілдері және технологиялық жабдықтардың түрлері).

Ағзада дәрілердің жылжуын (транспортын) әртүрлі топ факторларының әсерін келесі схема түрінде көрсетуге болады (схема 1):

А 1 саты Б 2 саты В 3 саты Г 4 саты Д 5 саты

А – бастапқы дәрілік түрдегі препарат мөлшері;

1-ші саты – дәрілік түрден дәрілік заттың босап шығуы (либерация);

Б – дәрілік түрден қолдану орны бойынша босап шыққан препарат мөлшері;

2-ші саты – қолдану орны бойынша босап шыққан препараттың сіңірілуі (абсорбция, резорбция);

В – сіңірілу орны бойынша биологиялық сұйықтықтардағы препарат мөлшері;

3-ші саты – препараттың ұлпалар мен мүшелерде таралуы;

Г – ағза ұлпалары мен мүшелеріндегі препарат мөлшері;

4-ші саты – ағза ұлпалары, мүшелері және биологиялық сұйықтарындағы препараттың биотрансформациясы (метаболизм);

Д – ағзадан шығарылған препарат немесе оның метаболиттерінің мөлшері;

5-ші саты – ағзадан әртүрлі жолдармен препарат немесе оның метаболиттерін шығару.

1-ші сатыда дәрілік түрлерді қолдану орнында дәрілік заттың бөлініп шығуының жылдамдығына және толықтығына әсер ететін фармацевттік факторлардың маңызы ерекше болады.


2-ші сатыда дәрілік түрлерді енгізу орнындағы биологиялық сұйықтықтарда препараттың мөлшері фармацевттік факторлармен қатар физиологиялық факторларға да (науқастың жасына, жынысына және т.б. байланысты болатын кілегей қабаттардың, тері беткейінің, бұлшық ет ұлпаларының құрылысы мен физиологиялық жағдайы) тәуелді болады.

3-ші сатыда физиологиялық және биохимиялық факторлардың зат алмасу деңгейі, жасушалардағы судың мөлшері, олардың ферменттік белсенділігі және т.б. маңызы ерекше болады.

4-ші сатыда дәрілік заттардың биотрансформация жылдамдығын анықтайтын биохимиялық факторлар (ағзадағы ас қорыту сөлдері мен ұлпаларының сандық және сапалық ферменттік құрамы) ерекше орын алады.

5-ші сатыда препарат және оның метаболиттерінің бөлініп шығу жылдамдығы физиологиялық және биохимиялық факторларға елеулі деңгейде тәуелді.

Сонымен, дәрілік заттардың ағзада жылжуына (транспортына) және оның емдік белсенділік көрсетуіне әсер ететін жоғарыда аталған факторлардың комплексінің әсерін зерттеу биофармацияның негізгі мазмұны (құрамы) болып саналады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 124беті	

Бірақ, биофармация ешқандай жағдайда фармакологияның орнын алмастырмайды, себебі биофармация дәрілік препараттардың терапевтік әсерін және қолдану орындарын зерттейтіндігін ескеру қажет.

Биофармация фармакокинетикамен бірге дәрілік препараттардың терапевтік әсерінің дәрежесін, яғни терапевтік эффективтігін зерттейді. Сонымен, биофармация фармакокинетикамен бірге “дәрілік зат – дәрілік түр” жүйесінің және терапевтік адекватты дәрілік түрлерді зерттеп шығару мақсатымен қарастырады. Бірде-бір жаңа препараттың қолдануына, егер оған рационалды дәрілік түр ұсынбаса, егер оның негіздермен, еріткіштермен, толықтырғыштармен және басқа көмекші заттармен байланыстыру мәселесі шешілмесе, егер дәрілік түрді өндіру едәуір жетілдірілген технологиялық тәсілдер және дәрілік препаратты дайын өнімде және тірі ағзада талдаудың адекватты әдістері табылмаса, рұқсат етілмейді.

Биофармацевттік зерттеулер келесі бағыттарда жүргізіледі:

- дәрілік препараттың ағзада тасымалдануын (сіңірілуі, ұлпаларда таралуы, препарат биотрансформациясы, оның метаболиттерінің бөлініп шығуы) зерттеу;
- дәрілердің терапевтік эффективтілігіндегі фармацевттік факторлардың маңызын зерттеу;
- дәрілердің биологиялық тиімділігін және оның анықтау әдістерін зерттеу;
- дәрілік заттардың (немесе оның белсенді метаболиттерінің) мөлшерін биологиялық сұйықтықтарда (қан, несеп және т.б.) анықтау әдістерін зерттеу;
- дәрілік препараттардың фармакокинетикасын және қандағы басқа биологиялық сұйықтықтардағы немесе мүшелердегі әсер етуші заттардың мөлшеріне байланысты терапевтік эффективтілік көрінісінің тәуелділігін зерттеу. Бұл бағыт бірнеше пәндер аумағында (биофармация, клиникалық фармакология, фармакология) дамиды.

Келтірілген мәлімет биофармацевттік зерттеулердің аумағын кеңейтіп, биофармацияны ғылым ретінде кең спектрлігін көрсетеді.

ФАРМАЦЕВТІК ФАКТОРЛАР

Шығарылатын дәрілік түрлердің терапевтік эффективтілігіне әсер ететін негізгі фармацевттік факторлардың 5 тобы жоғарыда көрсетілген.

Рационалды дәрілік түрлерді зерттеп жасағанда олардың құрамында, биологиялық сұйықтықтарда немесе жасуша мембраналарында дәрілік заттың еритін түрлерін қолданады, себебі егер препарат жасуша мембраналарының липидтерінде немесе физиологиялық сұйықтықтарында (мысалы, ас қорытатын сөлдерде және т.б.) ерімесе немесе нашар еритін болса, сонда ол ағзада жасуша мембраналары арқылы сіңірілмейді және соған сәйкес керекті терапевтік әсер көрсетпейді.

а) Дәрілік заттың химиялық табиғаты немесе дәрілік заттың жәй химиялық модификациясы

Биофармация аталған факторларды зерттеуге көп көңіл бөледі, себебі дәрілік препараттың химиялық модификациясы оның терапевтік эффективтілігін жоғарлатумен бірге оның дозасын немесе қабылдау санын азайтуға, препараттың тұрақтылығын жоғарлатуға мүмкіндік береді.

Дәрілік заттардың жәй химиялық модификациясы ретінде бір дәрілік препараттың әртүрлі химиялық жағдайларын (түрлері): әртүрлі катиондардың немесе аниондардың тұздары, негіздері, қышқылдары, комплексті қосылыстары, эфирлері және т.б. пайдаланылуын түсінеді, бірақ, дәрілік заттың әртүрлі қосылыстарында фармакологиялық әсеріне жауап беретін дәрі молекуласының бөлігі толық сақталуы қажет. Сонымен бірге препараттың әртүрлі химиялық қосылыстарындағы терапевтік эффективтілігі бірдей болмайды.

Мысалы, бензилпенициллиннің натрий, калий және новокаин тұздары ағзаға бірдей дозада (әсер ету бірлігі) енгізілгенде фармакокинетика бойынша әр түрлі нәтижелерді көрсетеді, яғни олар бір-бірінен қанға сіңірілу жылдамдығы бойынша, қан плазмасындағы препараттың концентрациясы бойынша және ағзада бөлініп шығу жылдамдығы бойынша өзгешеленеді. Сонымен бірге бензилпенициллин Н-формасында өте нашар ерігіштігіне байланысты қанға сіңірілмейді. Осындай нәтижелер эквивалентті мөлшерде феноксиметилпенициллиннің калий және кальций тұздарын, сонымен қатар Н-формада антибиотиктерді пероралды ұсынғанда байқалады.

Бұдан басқа өнеркәсіпте бір дәрілік заттың әр түрлі химиялық модификацияда шығарылуы әр түрлі ауруларды емдеуде олардың емдеу курсымен шектеледі. Мысалы, ангинаны емдеуде бензилпенициллиннің натрий тұзын қолданса, пневмонияны емдеуде осы препараттың калий тұзы, ал созылмалы инфекциялық ауруларда оның новокаинді тұзы қолданылады. Сондықтан препаратты рецепт бойынша босататын дәріханалық мекеме қызметкерлері осы мәселені есте ұстауы қажет. Яғни фармацевт дәрігердің рұқсатынсыз препараттың бір химиялық модификациясын басқаға алмастыруға құқығы жоқ.


Дәрілік препараттың әртүрлі химиялық модификациясын қолданған жағдайда оның фармакологиялық белсенділігі дәрілік заттың алғашқы түрінің мөлшеріне есептеу арқылы бағаланылады. Мысалы, левомецитиннің натрий сукцинатында белсенді заттың – левомецитин – мөлшері 65%-дан аспайды.

Дәрілік заттың жәй химиялық модификациясы препараттың ерігіштігіне және тұрақтылығына, сонымен қатар ағзаға сіңірілу жылдамдығына әсер етеді. Мысалы, негіз түрдегі алкалоидтар хинин әр түрлі тұздарға: сульфат, хлорид, бромид алмастырылуы мүмкін. Олардың ерігіштігі 1:800; 1:34 және 1:16 қатнаста, сондықтан да осы тұздардың сіңірілу кинетикасы әр түрлі, яғни ең жақсы хинин бромиді ериді, ең қиын еритін хинин сульфаты болып саналады.

Биофармация дәрілік препараттардың химиялық модификациясының олардың фармакокинетикасына, фармакологиялық белсенділігіне, сонымен қатар жанама жағымсыз эффектердің пайда болу қауіптілігіне ерекше назар аударады.

Мысалы, Буров сұйықтығының тек бір орын алмасқан алюминий ацетаты ерітіндісінің ғана антисептикалық әсері бар екендігін ескере отырып, Буров сұйықтығын электроэнергияның үлкен шығынына қарамастан электрохимиялық тәсілмен алу тиімді.

Кейбір жағдайларда препараттың молекуласына қосымша ионды енгізгенде немесе оның бір ионын басқа ионға алмастырғанда препараттың фармакологиялық әсері де өзгеруі мүмкін. Аскорбин қышқылындағы сутек ионын натрий ионына алмастырғанда, натрий аскорбинаты “С” витаминінің қасиеттерін сақтайды. Бірақ сонымен бірге оның жаңа қасиеттері пайда болады: аскорбин қышқылымен салыстырғанда натрий аскорбинатының ағзадағы электролитті балансты өзгерту қабілеті едәуір жоғары және натрий аскорбинатта қант диабеті бар науқастардың инсулярлы аппаратының қызметін басатын қабілеті пайда болады. Осыған қарай келесі қорытынды жасауға болады: технологиялық немесе

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 126беті	

экономикалық көз-қарастан тиімді болса да, дәрілік заттың молекуласында кез-келген ионды өздігінен басқаға алмастыруға болмайды.

Препараттың химиялық модификациясын өзгерту оның фармакологиялық белсенділік деңгейіне елеулі әсер етуі мүмкін. Изоникотин қышқылының жаңа туындысы – оксазидтің туберкулезге қарсы белсенділігі изониазидпен салыстырғанда 4 есе жоғары, ал улылығы 10 есе төмен.

Дәрілік заттардың сіңірілуі олардың ерітіндіге өткеннен кейін дәрілік препарат түріне және ағзаға енгізу жолына тәуелді емес. Осылайша препараттың ерітіндіге өту жылдамдығы (еру жылдамдығы) және ағзаға сіңірілу жылдамдығы препараттың химиялық модификациясына елеулі деңгейде тәуелді. Бұл кезде бір препарат әр түрлі химиялық модификацияда ионизациялану дәрежесі әр түрлі, яғни қышқыл немесе сілті болуы мүмкін.

Дәрілік заттың ионизациялану дәрежесі де оның липоидті барьер арқылы (асқазан мен ішектің шырышты қабығы) өтуіне әсер етеді. Препараттар қышқылды немесе сілтілі түрде болған жағдайда олардың АІТ-ның әр түрлі аумағында ерігіштігі және сіңірілуі әр түрлі болады. Қышқыл түрде болатын препараттар (димедрол, амидопирин және т.б.) ішекте, ал сілтілі түрде болатын препараттар асқазанда жақсы сіңіріледі. Орталық рН-на байланысты олар иондалған немесе иондалмаған түрде болады. Сутек ионының концентрациясы дәрілік заттың ерігіштігіне, ағзаға таралу коэффициентіне, сонымен бірге ағзадағы мембраналық потенциал мен беттік белсенділікке де әсер етеді.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабакты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:

негізгі:

негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.

12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Терапевтік эквиваленттер дегеніміз не?
2. Химиялық эквиваленттер дегеніміз не?
3. Биофармация негіздері. негізгі түсініктер

Дәріс № 13


I. Тақырыбы: Дәрілік заттардың терапевтикалық эффективтілігіне олардың химиялық модификациясы мен физикалық жағдайының әсері және оларды басқару мүмкіндіктері

II. Мақсаты: Студенттерге дәрілік заттардың терапевтикалық эффективтілігі мен олардың химиялық модификациясы және физикалық жағдайының әсерлері туралы түсінік беру.

III. Дәріс тезистері:

Жоғарыда айтылғандай, дәрілердің терапевтік эффективтілігіне, оның ағзадағы фармакокинетикасына физиологиялық факторлар да әсер етеді. Дәріні дұрыс қолдану, қолдану жиілігін және курстық емдеу ұзақтығын анықтау үшін кейбір негізгі физиологиялық факторларды білу қажет. Бірақ та бұл кезде олар әр бір адамның жеке ерекшелігін есепке алмастан ағзадағы дәрілердің фармакокинетикалық жалпы заңдылықтар туралы тек түсінік береді.

Науқастың жасы. Әдетте нәрестелерге сульфаниламидтер және кейбір басқа препараттарды беруге болмайды. Ал жасы үлкенірек балаларға берілетін сульфаниламидтердің дозаларын дене салмағының 1 кг-на есептеп береді, сонда осы есептелген доза үлкен адамның дозасынан жоғары болады. Бұл жағдайды тек фармакокинетика мәліметтері түсіндіреді. Нәрестелерде осы препараттардың элиминациясы өте баяу жүреді, ал 1 жастан жоғары қарай балалар ағзасынан препараттардың бөлініп шығу

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 128беті

жылдамдығы бірден өсіп, үлкен адамдағы жылдамдығынан едәуір жоғары болып кетеді. Содан соң бала өскен сайын бұл мән баяу төмендеп 20 жасқа дейін нормаға келеді.

Науқастың жынысы. Препараттың ағзадан жартылай бөлініп шығу кезеңі еркектермен салыстырғанда әйелдерде ұзақтау болады, соған сәйкес препаратты бірдей дозада бір рет қабылдағанда оның концентрациясы әйелдердің қанында едәуір жоғары болады. Бұл жағдай әйелдердің ағзасында майлы ұлпалар массасының жоғары болуына байланысты, себебі майлы майлар “Депо” қызметін атқарады. Сонымен бірге дәрілік заттың фармакокинетикасына жүктілікте әсер етеді, яғни препаратты бірдей дозада қабылдағанда жүкті әйелдің қанында бірдей салмақтағы жүкті емес әйелмен салыстырғанда дәрінің концентрациясы 3 есе төмен болады, себебі оның ағзадан бөлініп шығу жылдамдығы едәуір жоғары болады.

Науқастың дене салмағы. Фармакологияда препараттардың дозасын дене массасының бірлігіне есептеу іс-тәжірибеде кеңінен қолданылып келе жатыр, бірақ бұл дұрыс емес, себебі неғұрлым дене салмағы жоғары болса, соғұрлым майлы ұлпалардың салмағы жоғары болады, ал оған байланысты препараттың ағзадан бөлініп шығуы соғұрлым баяу жүреді. Сондықтан толық дене адамдарда препараттың бірдей дозасында арық адамдармен салыстырғанда токсикалық реакциялар болуының қауіптілігі жоғары болады.

Тамақты қабылдау мерзімі. Тамақтың құрамы (рН ортасы, консистенциясы, температура) және мөлшері ең алдымен препараттың ағзаға сіңірілу кинетикасына елеулі әсер көрсетеді, әсіресе дәрі ағзаға АІТ арқылы жоғары да айтылғандай сіңетін болса. Дәріні ағзаға басқа жолдармен енгізгенде (теріге жаққанда, шаншу арқылы, пластыр және т.б.) тамақтың әсері жанама түрде болуы мүмкін, яғни тамақтандырудан соң қан ағынында шамалы өзгерістер болады. Тамақтанудан соң дәріні бірден қабылдау оның сіңірілуін және ұлпаларда таралуын бәсеңдетеді. Аш қарынға дәріні қабылдау да қажет емес, яғни дәрілік зат тез сіңірілгенде оның жанама әсерлері (кейде улылық) елеулі, қанда оның концентрациясы бірден көтеріледі.

Күш жұмсау жұмысы. Күш жұмсау жұмысын шектеген кезде препараттың ағзаға сіңірілуі баяулайды, бірақ бұл кезде оның ағзадан бөлініп шығуы жылдамдайды. Сондықтан төсек режимінде жатқан науқастарға енгізілетін препарат дозаларын көбейту ұсынылады.


Стресс. Ол тек АІТ арқылы қабылданатын дәрілердің сіңірілу жылдамдығына әсер етеді. Стрестен соң жай жағдаймен салыстырғанда дәрінің концентрациясы қанда 2-3 есе жоғары болады. Ағзадан дәрінің бөлініп шығуына стресс әсер етпейді.

Артериялық қысым. Оның жоғарлауы препараттың жартылай мөлшерде ағзадан бөлініп шығу кезеңін елеулі қысқартады. Ал қысым төмендегенде терапевтік эффект ұзақтылығы жоғарылайды.

Циркадты ритм. Ол препаратты тәуліктің әртүрлі уақытында қабылдауын есепке алады (7, 11, 19, 23 сағатта). Кешке қабылданған (19 және 23 сағатта) препараттар азанғы қабылдаумен салыстырғанда ағзаға тез сіңіп, ағзадан тез бөлініп шығады, сондықтан барлық медициналық процедуралар күннің алғашқы жартысында жүргізілуі қажет.

Патологиялық жағдайлар. Оларға бауырдың, бүйректің аурулары, қалқанша без дисфункциясы, жүрек жұмысының бұзылуы, кисталық фиброздар, полиартрит, маскүнемдік және т.б. жатады. Олардың әсері әр жеке жағдайда, яғни әр жеке препараттың фармакокинетикасы үшін өте ерекшеленген болуы мүмкін, бірақ жиірек препараттың жартылай мөлшерінің бөлініп шығу кезеңі ұзарады.

Осылайша, жаңа дәрілік құралдар жасауда биофармацевттік зерттеулермен қатар фармакокинетикалық зерттеулерді жүргізу қажет, яғни олар аталған препараттың

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 129беті	

қолдануының және қолдануға қарсы көрсеткіштерін, қолдану жиілігін, емдеу курсының ұзақтығын және т.б. анықтауға мүмкіндік береді.

Осы тараудың қорытындысында, фармакокинетикалық зерттеулердің іс-тәжірибеде қолданылуы көп жақты екендігін айту қажет.

Біріншіден, препараттардың фармакокинетикасын зерттеу дәріні ағзаға енгізудің оптимальды жолын және емдік іс-тәжірибеде қолдануға аралған рациональды дозаларын анықтауға мүмкіндік береді.

Екіншіден, фармакокинетикалық зерттеулер препараттардың қолдануына және қолдануға қарсы көрсеткіштерін дәлелдеуге мүмкіндік береді. Мысалы, гематоплацентарлы барьерден жақсы өтетін препараттарды жүкті әйелдерге байқап беру қажет. Ағзадан бүйрек арқылы шығарылатын немесе бауырға жиналатын микробтарға қарсы препараттар тек несеп жолдарының немесе өт жолдарының сәйкес инфекциясын емдеуге қолданады. Менингтпен ауырғандарға қаннан жұлын сұйықтығына жеңіл өтетін препараттарды беру қажет және т.б.

Үшіншіден, фармакокинетикалық зерттеулердің нәтижелері препараттардың әсер ету механизмін жақсы түсінуге мүмкіндік береді.

Төртіншіден, фармакокинетика ғылым ретінде зерттеулерді ағзада таралуының керекті заңдылықтарға ие болуын, сонымен бірге белсенділігі едәуір жоғары немесе кең болған жаңа препараттарды іздеструге зерттеулерді бағыттауға мүмкіндік береді.

Сонымен, фармакокинетика рациональды дәрілік түрлерді зерттеп шығарумен және жаңа дәрілік препараттардың ізденісімен байланысты болады.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:
негізгі:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чушов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
16. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
17. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Дәрілерді тұрақтандыру проблемасы.
2. Дәрілердің әсерін ұзарту проблемасы.

Дәріс № 14

I. Тақырыбы: Көмекші заттардың табиғаты мен мөлшерінің дәрілік түрге әсері және оны енгізу тәсілі, дәрілік заттардың тиімділігі бойынша фармацевтикалық технология және оларды басқару мүмкіндіктері

II. Мақсаты: Студенттерге дәрілік заттардың тиімділігі және басқару мүмкіндіктері үшін фармацевтикалық технологияның (дайындық әдісі, технологиялық жабдықтың түрі) енгізудің (пероральді, парентеральді, энтеральді) дәрілік формасы мен тәсілдерімен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

Биофармацевттік зерттеулер нәтижесінде препараттың биологиялық тиімділігіне дәрілік және көмекші заттардың физикалық күйі елеулі деңгейде әер ететіндігі көрсетіледі. “Физикалық күй” термині – беттік қасиеттерге тәуелді, яғни еру процессінің фазалық алмасудың, сіңірілудің және т.б. интенсивтілігімен анықталатын заттардың физикалық қасиеттерінің жиынтығын қамтиды. Фармацевттік факторлар топтарының ішінде препараттың қасиетіне және олардың терапевттік эффективтілігіне елеулі деңгейде әсер ететін полиморфизм және дәрілік заттардың дисперстілік деңгейі едәуір маңызды.

Полиморфизм. Бұл термин химиялық құрылысы бірдей болған кейбір заттардың әртүрлі формада болатын кристалдарды түзу қабілетін сипаттайды. Бір заттың әр түрлі формадағы кристалдары полиморфты модификациялар деп аталады. Бірдей болған бір заттың полиморфты модификацияларының физикалық қасиеттері, ерігіштігі, балқу

температурасы, тотығуға және басқа деструктивті процестерге тұрақтылығы әртүрлі болады. Сондықтан полиморфтік жағдайға дәрілік түрдегі препараттың тұрақтылығы, оның ағзаға сіңу және босап шығу жылдамдығы және терапевтік эффективтілігі тәуелді. Көпшілігінде заттардың тұрақтылығы төмен кристалды модификациялары биологиялық сұйықтықта тез ерігіштігі және тез сіңірілуімен сипатталады.

Полиморфизмнің қарапайым мысалы – бұл көміртектің полиморфты модификациялары: көмір, алмаз және графит.

Полиморфизм – бұл жиі кездесетін құбылыс. Органикалық, соның ішінде дәрілік заттардың үштен бір бөлігінің көбісінде екі немесе одан да көп кристалды модификациялары болады. Оларды және т.б. грек әріптерімен немесе I-, II-, III-, IV және т.б. рим сандарымен белгілейді. Әдетте алғашқы әріптер және сандар ең тұрақты модификацияларды көрсетеді, мысалы -модификация. Полиморфизм құбылысы әсіресе стероидтердің, сульфаниламидтердің, барбитураттардың, салицилаттардың және т.б. арасында жиі кездеседі. Мысалы, ацетилсалицил қышқылы кристалдарының 6 полиморфты модификациясы сфера, ине, куб және т.б. түрде; прогестерон-5, какао майы-3 және кальций карбонаты-3 полиморфты модификацияда кездеседі.

Дәрілік заттардың әр түрлі полиморфты модификацияларының түзілуі едәуір маңызды дәрежеде оларды алу жағдайларына тәуелді: технологиялық тәртіпке, ортаның құрамына, рН мәніне, кристалдану жылдамдығына және т.б. Сондықтан, осы факторларды қолдана отырып тұрақтылығы жеткілікті, ерігіштігімен ағзаға сіңірілуі жақсы полиморфты модификацияларды алуға болады.

Бір заттың әр түрлі полиморфты модификациясының пайда болуына әсер етуші, терең зерттелген факторларға температура, еріткіш табиғаты, қоспалардың түрі, қысым және т.б. жатады. Әсіресе кристалдардың құрылысына маңызды еріткіш табиғатының әсері болады, себебі ол кристалдың физикалық құрылысының өзгеруіне әсер көрсетеді. Мысалы, мочевиная сулы ерітіндіден қырлары анық шектелген пластинка немесе бағана түрінде, ал этил спиртінен – жіңішке өткір инелер түрінде, ал басқа органикалық еріткіштерден көбісінде өрмекшінің торы сияқты талшықтар түрінде тұнбаға түседі. Пикрин қышқылы сулы ерітіндіде жапырақ түрінде, ал эфирлі ерітіндіде ромб тәрізді бағана түрінде тұнбаға түседі.

Еріткіштің құрамындағы әр түрлі қоспалар кристалдардың әр түрлі адсорбциялануына, олардың өсуін әр түрлі бағытта өзгертуі мүмкін, бұл алынатын заттардың беттік қасиеттерінде елеулі әсер етеді.

Осы құбылысты пайдалана отырып, дәрілік заттың қажетті физикалық (ерігіштік, балқу температурасы), химиялық (тұрақтылық), физико-химиялық (дымқылдану) және фармакологиялық (тез немесе ұзартылған әсер) қасиеттері бар полиморфты модификациясын алуға болады.

Заттардың әр түрлі полиморфты модификацияларының түзілуі тек қана оны субстанция түрде алған (бөліп шығарған, тазалаған, кептірген т.б.) кезінде емес, сонымен бірге одан дәрілік түр жасау кезінде: ұнтақтау, сұйық және жұмсақ дәрілік негіздерге енгізу, түйіршіктеу, престоу, стерильдеу кезінде де болу мүмкіндігін ескеру керек. Мысалы, суппозиторий өндірісінде какао майының балқу температурасы (+30-34 0C), дұрыс емес (ұзақ) қыздырғанда ол қолдануға жарамсыз, балқу температурасы төмен (+200C) немесе жоғары (+700C) болатын полиморфты модификациясына өтуі мүмкін.

Дәрілік заттардың бір полиморфты модификациядан басқа полиморфты модификацияға айналуына көмекші заттардың табиғаты да елеулі әсер етеді.

Препараттар (субстанция түрінде, сонымен қатар дәрілік түрде) полиморфты өзгерістерге белгілі температурада, ылғалдылықта сақтау кезінде, жарық немесе басқалардың қатысында өзгеруі мүмкін. Осы факторларды зерттеу қазіргі дәрілік түрді жан жақты биофармацевттік бағалау үшін қажет.

Дәрілік заттардың полиморфты модификациясынан алда айтылғандай олардың екі маңызды сипаттамалары: әсер эффективтілігі (ерігіштігі, сіңірілуі) және тұрақтылығы тәуелді, бірақ осы көрсеткіштер көпшілігінде бір-біріне кері пропорционалды. Препараттардың тұрақтылығы төмен полиморфты модификациялары биологиялық сұйықтықтарда көп және тез ерігіштігімен, ал соған сәйкес ағзада жақсы сіңірілуімен сипатталады. Мысалы, рибофлавиннің метостабильді түрі 1200 мг/л концентрацияда, ал тұрақты тек 60 мг/л концентрацияда, яғни 20 есе төмен ереді. Преднизолонның полиморфты -модификациясы -түріне қарағанда 14 есе жылдам ереді және тері астына енгізгенде стероидтардың қанға түсуін 1,7 есе тез қамтамасыз етеді. Басқа да препараттардың метостабильді полиморфты модификацияларына: ацетилсалицил қышқылына, ампицилинге, левомицитин стеаратына, инсулинге және т.б. бұл қасиет тән.

Дәрілік заттардың полиморфизмі, олардың физико-химиялық қасиет өзгешеліктерінің негізі болып, терапевтік адекватсыздық себептерінің бірі болып саналады. Дәрілік заттардың полиморфизмінің терапевтік маңызын көрсететін мысал ретінде инсулиннің модификациялары болуы мүмкін. Тұндырылған инсулин мырыш хлоридпен әрекеттесуі нәтижесінде түзілген комплекс түрде болады. Сонымен бірге осы комплексті тұндырған ортаның рН мәніне байланысты препарат аморфты немесе кристалды модификация түрде болады. Аморфты цинк (мырыш) – инсулин тез әсер етеді, бірақ әсер ету ұзақтығы қысқа болады. Оның кристалды модификациясы ағзаға баяу сіңіріледі, сондықтан ұзартылған әсерді қамтамасыз етеді. Инъекцияда осы екі модификацияларды қиыстырғанда, ағзаға гормонның реттелген түрде енуін және әсер етуінің жеткілікті ұзақтылығын қамтамасыз етуге болады.

Дәрілік заттардың полиморфты өзгерісі: препараттардың тез инактивациясының, дайын дәрілердің физикалық көрсеткіштер өзгерісінің, бір дәрілік түрдегі ингредиенттердің химиялық сийымсыздығының және т.б. себебі болып табылады.


Осы мысалдарды қарастырып, келесі қорытындыны жасауға болады: дәрілік препараттың сол немесе басқа полиморфты модификацияларын пайдалану, оның ағзаға абсорбциялану және терапевтік белсенділік дәрежесіне әсер етуге болады, сонымен бірге дәрілік заттың әсер ұзақтығында өзгертуі мүмкін. Бұл жағдай клиникалық іс тәжірибеде өте маңызды:

- біріншіден, қолданып жүрген препараттардың эффективтілігін жоғарлату көзқарастан;

- екіншіден, эффективті дозаны азайту нәтижесінде дәрілік препараттың жанама әсерлерін төмендету мүмкіндігі көзқарастан;

- үшіншіден, экономикалық көзқарастан дәрілік заттың шығыны төмен болады.

Дәрілік зат бөлшектерінің өлшемдері немесе дисперстік дәрежесі тек технологиялық (ұнтақ тәріздес материалдардың сусымалдылығына, араласу біркелкілігіне, жұмсақ негіздерде таралу біртектілігіне, дозалау дәлдігіне және т.б.) көзқарастан ғана емес, сонымен қатар бөлшектердің беттік қасиеттеріне, яғни ерігіштігіне, тұрақтылығына, статикалық зарядтардың болуына, ағзаға сіңірілу жылдамдығына және т.б. әсер етеді. Сондай-ақ, неғұрлым дисперстік дәрежесі жоғары болса, соғұрлым препараттар (әсіресе аз немесе қиын еритін) биологиялық сұйықтықтарда тезірек еріп, тезірек ағзаға сіңеді. Бұл әсер бірінші рет

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 133беті

сульфаниламидті препараттарда, содан соң стероидтарда, ацетилсалицил қышқылының туындыларында, антибиотиктерде және т.б., кейінірек – тырыспаға қарсы, несеп айдаушы, жансыздандырушы, туберкулезге қарсы, диабетке қарсы, кардиотоникалық заттарда дәлелденген. Мысалы, ацетилсалицил қышқылының бөлшектерін әдеттегіден 30 есе майдалау (микронизация), оның анальгетикалық әсерін 2 есе жоғарлатады. Бұл құбылыс ерігіштігі өте төмен заттар (левомецитин, фенацитин, гелменттерге қарсы, рентгеноконтрасты препараттар және т.б.) үшін жиі қолданылады. Гризеофульвин бөлшектерін әдеттегіден 4 есе майдалау препарат дозасын 2 немесе 3 есе төмендетеді. Кальциферолдың сіңірілуі және емдік әсері тек бөлшектердің өлшемдері 10 мкм-ден төмен болған жағдайда басталатыны сенімді түрде анықталған. Сондықтан, препараттардың микронизациясы таблеткадағы, капсуладағы және т.б. дәрілік заттар дозасын 2 есе төмендетуге ғана емес, сонымен қатар олардың ағзада сіңірілуін жақсартуға мүмкіндік береді.

Бірақ, дәрілік заттардың ұнтақталу дәрежесі әр жеке жағдайда ғылыми дәйектеліп, іс-тәжірибелі анықталуы қажет. Себебі кейбір жағдайда ұнтақтау дәрежесі өте жоғары болса, дәрілік препараттардың фармакологиялық әсері бірден төмендеуі немесе толық жоғалуы (инактивациялануы) мүмкін. Бұл аралық және молекула ішіндік байланыстардың үзілуіне (пенициллин, эритромицин және т.б.), немесе биологиялық сұйықтықтардағы су, ас қорыту сөлдерінің дәрілік заттармен қатынасын беттік ауданының бірден жоғарылау нәтижесінде препараттың гидролизге ұшырау процесін жылдамдатуға негізделген. Егер де препарат тотығу деструкциясына бейім болса және оның ұнтақталу дәрежесі неғұрлым жоғары болса (ауадағы ылғалмен, бос оттегімен жанасу беткейі), оның тұрақтылығы соғұрлым төмен.

Дисперстік дәрежесінің жоғарылауы кейбір дәрілік препараттардың жанама әсерлерін күшейтеді. Сондықтан нитрофуран туындыларын (фуродонин, нитрофурантоин және т.б.) дәрілік түрлердің құрамына олардың улылық әсерін төмендету үшін тек ірі бөлшектер түрде енгізуге ұсынады.

Осылайша, жоғарыда айтылғандарға қарай отырып, дәрілік заттардың физикалық күйі (полиморфты модификациялары, дисперстік дәрежесі) дәрілердің терапевтік адекватсыздығына себеп болады. Яғни, дәрілік заттардың физикалық күйі бұл сақтау кезінде тұрақтылығы жоғары және жағымсыз әсері минимальды жоғары эффективті дәрілік құралдар алу үшін қолданылатын фармацевтік фактор. Әрбір жағдайда дәрілік зат оның физикалық күйі көзқарасынан тұрақтылығы, ерігіштігі, сіңірілуі, оптимальды дозасын таңдауда және жағымсыз жанама әсерлерін төмендетуде мұқият зерттелуі тиіс.

в) Көмекші заттардың табиғаты мен мөлшері

Биофармацевтік зерттеулер дәрілік препараттың терапевтік эффективтілігіне көмекші заттардың табиғаты мен мөлшері фармацевтік факторлардың арасында ең маңызды және күрделі әсер көрсететіндігін белгіледі.

Бұл фактор дәрілік заттардың физико-химиялық қасиетіне, фармакокинетикасына және сол арқылы препараттың терапевтік эффективтілігіне әсер етеді.

Биофармацевтік кезеңге дейін “Көмекші заттар” термині екі бастапқы (алдыңғы) жағдайға негізделген:

- ағзаға және дәрілік заттарға қарағанда индифференттігі;
- олардың түр қалыптастыру қабілеттігі.

Көмекші заттардың екінші қасиеті соңғы уақытқа дейін дәрілік түрлерді жасау технологиясының тәртібін таңдауда негізгі жағдай болып саналған. Бірақ табиғи және синтетикалық көмекші заттардың арасында ағзаға және дәрілік препаратқа қарай фармакологиялық және химиялық абсолютті индифферентті бірде-бір зат жоқ. Дәрінің терапевтік эффектісіне көмекші заттардың табиғатымен қатар олардың мөлшері де маңызды әсер етеді. Бұл әсер әр түрлі жағдайда әр түрлі болуы мүмкін.

Дәрілік түр әсер етуші және көмекші заттардың күрделі физико-химиялық жүйесі болып саналады.

Сонымен бірге, “Көмекші зат” деп аталатын заттар кейбір жағдайда дәрілік препараттардың қызметін, ал белгілі дәрілік заттар – көмекші заттардың функциясын орындауы мүмкін. Мысалы, маннит нағыз көмекші зат (солубилизатор) күре тамырға ерітінді түрде енгізгенде диуретикалық әсерді қамтамасыз етеді, ал шырынның құрамында – іш айдайтын құрал ретінде кіреді. Ал, мысалы, витамин Е (α-токоферол) майлы ерітінділерде антиоксидант ретінде қолданылса, ал амидопирин, анальгин, хинин бір қатар дәрілік препараттардың ерігіштігін арттыру және олардың әсерін ұзарту үшін пайдаланылады. Осының барлығы фармацияда қолданылатын заттарды дәрілік және көмекші деп бөлуге (градация) шартталғанын көрсетеді. Яғни, қандай да болсын көмекші заттардың индифференттілігі туралы айтуға мүлдем болмайды деп тағы да ескерту қажет.

Дәрілердің терапевтік әсеріне көмекші заттардың табиғаты мен мөлшерінің әсер ететіндігін тағы да ескертеміз.

Көмекші заттардың әсері әр түрлі жағдайда бір қатар бағыттарда байқалуы мүмкін, соның ішінде;

- олардың дәрілік заттармен физико-химиялық немесе химиялық (адсорбция, дегидратация, комплекстердің түзілуі және т.б.) әрекеттесуге ұшырау мүмкіндігі. Соның нәтижесінде дәрілік препараттың фармакологиялық белсенділігі төмендеуі, толық жоғалуы немесе улылық әсерге алмасуы мүмкін; дәрілік препараттың сіңірілу жылдамдығы баяулап немесе жоғарылап кетуі

мүмкін; сақтау кезінде дәрілік препараттың тұрақтылығы өзгеруі мүмкін;

- көмекші заттардың қабылданған тамақтың құрамындағы компоненттермен әрекеттесуі және соған байланысты дәрілік препаратқа әсер етуі мүмкін;

- дәріні пайдаланған жерде мүшенің қызметіне әсер етуі (АТ, қан тамыры, тері астындағы клетчатка және т.б.) және соның нәтижесінде дәрілік препараттың фармакокинетикасына әсер етуі мүмкін;

- дәрілік препараттардың сіңірілуіне әсер ететін ішектің пайдалы микрофлорасына кері әсер ету қауіптігі, мысалы (консерванттар).

Биофармация көзқарасынан көмекші заттарды тек олардың арзандығы, қол жеткізу мүмкіндігі және дәрілік түрлерге керекті технологиялық қасиеттер беру қабілетіне ғана байланысты таңдауға болмайды. Соңғы уақытта әдебиеттерде жана дәрілік түр жасауда көмекші заттардың рациональды құрамын таңдауда математикалық модельдеу мәліметтері бар. Бірақ әр жеке жағдайда алдын-ала көмекші заттардың препараттың терапевтік белсенділігіне әсерін жеткілікті дәл айтуға және модельдеуге мүмкіндік жоқ, яғни көмекші заттар әсерінің бағытын тек қана тәжірибелік жолмен анықтауға болады. Сондықтан, әр жеке жағдайда қандай да болмасын көмекші заттардың қолдану мүмкіндігі арнайы зерттеулерді талап етеді. Осындай зерттеулердің міндеті – дәрілік түрдің технологиялық қасиеттері мен сыртқы түрін ғана емес, сонымен бірге, ерекше маңызды болатын препараттың жеткілікті

тұрақтылығын, максимальды биологиялық тиімділігін және оған тән фармакологиялық әсер спектірін қамтамасыз ететін рациональды көмекші заттарды таңдау.

Көмекші заттардың табиғаты. Көмекші заттар табиғатының дәрілік препараттардың сіңірілу жылдамдығына және толықтығына, сонымен бірге олардың терапевтік эффективтілігіне әсер ететін көптеген мысалдар белгілі. Әдетте жиі қолданылатын желатин, крахмал, полиэтиленоксид (ПЭО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), целлюлозаның туындылары, бейиогенді ББЗ-тар бірқатар препараттармен әрекеттесіп аз еритін немесе іс жүзінде ерімейтін комплекстерді түзуі мүмкін. Дәрілік заттардың көмекші заттармен немесе композиция құрамындағы басқа дәрілік заттармен эвтектикалық қоспа түзуі, яғни дәрілік түрдегі негізгі препараттың ерігіштігін алдын ала белгісіз (аномальды) өзгертуге әкеліп соғуы мүмкін. Мысалы, таблеткалар құрамында тайғанақ және байланыстырғыш зат ретінде, ал суппозиторийлер және шырындар құрамында қоюлатқыш ретінде қолданылатын ПЭО-4000 барбитураттармен және фенацетинмен, кейбір сульфаниламидтермен және т.б. препараттармен берік, қиын еритін, ағзаға өте баяу сіңірілетін және іс жүзінде емдік әсер көрсетпейтін комплекстер түзеді. Бірақ, барбитал натрий және басқа барбитураттарға ПЭО-4000 қосқанда, ол аталған дәрілік заттардың терапевтік эффектісіне әсер етпейді.

Көмекші зат ретінде қолданылатын сызықты немесе тізбекті құрылысы бар жоғары молекулалы қосылыстардың дәрілік түрлерден дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығына әсер ету механизмі әлі толық зерттелмеген. Көпшілігінде препараттардың сіңу жылдамдығының ұлғаюы байқалады. Мысалы, циклодекстриндер таблеткадан кортизон ацетаты және диазолиннің, ерітіндіден дексаметазонның және жағар майдан синафланнның биологиялық тиімділігін елеулі ұлғайтатындығы (1,5-2 есе) экспериментальды дәлелденген. Бұл кезде кортизон ацетаты және диазолин таблеткалары асқазанның кілегейлі қабықшасын едәуір аз тітіркендіреді. Синафлан жағар майларын дайындауда циклодекстрандар қолдану препарат құрамын 2 есе төмендетуге мүмкіндік береді. Бұл кезде жағар майдың фармакологиялық белсенділігі прототиппен салыстырғанда елеулі жоғары болады.


Поливинилпирролидон (ПВП) қатысында левомецетиннің антимикробтық белсенділігі бірден төмендейді, ал керісінше салициламидтің, преднизолонның, гризеофульвиннің сіңірілу жылдамдығы және терапевтік эффективтігі жоғарылайды. Протамин-цинк-инсулин препаратына ПВП қосу дәрілік түрдің ұзартылған эффектісін қамтамасыз етеді.

Лактоза тестостеронның сіңірілу жылдамдығын жоғарлатады, ал пентобарбиталдың сіңірілуін баяулатады және изоназидтің белсенділігін төмендетеді.

Көптеген табиғи және синтетикалық ББЗ-тар әр түрлі жолдармен ағзаға енгізілетін дәрілік заттардың сіңірілуін жылдамдатады, мысалы сапониндер АІТ-да глюкоканың сіңірілуін, лаурил-сульфат-натрий строфантиннің, пенициллиннің, гризеофульвиннің сіңірілу жылдамдығын жоғарлатады.

Көмекші заттарды дәйектеусіз қолдану жиі жағдайда дәрілік препараттардың тұрақтылығының бұзылуына әкеледі, мысалы құрамында стероидтері бар таблеткаларға магний тотығын немесе үш силикатын қосқанда, ампулдағы В1 витаминінің ерітіндісіне антиоксидант (натрий сульфит, натрий метасульфит және т.б.) қосқанда олардың тұрақтылығы бірден төмендейді. Стеарин қышқылы, оның кальций және магний тұздары, кальций карбонаты, кальций силикаты, судың өте аз мөлшерде болғанда да ацетилсалицил қышқылын 60%-ға дейін дерлік салицил қышқылына дейін ыдырауға алып келеді, ал салицил қышқылы асқазан кілегейлі қабықшасын өте күшті тітіркендіреді.

Егер де дәрілік түрлер (таблетка, драже, пилюля) құрамында өсімдік және жануарлар табиғатындағы экстракциялық препараттар болатын болса, онда толықтырғыш ретінде

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 136беті

табиғи балшық минералдарды (ақ балшық, тальк және т.б.) мүлдем қолдануға болмайды, себебі препараттар минералдарда адсорбцияланып іс-жүзінде ағзада десорбцияланбайды және сондықтан емдік әсер көрсетпейді.

Қолданатын көмекші заттардың табиғаты дәрілік препараттардың сіңірілуінде, әсіресе дәрілерді пероральді қолданғанда әсер етеді. Мысалы, егер драждеп қапталған таблеткалар үшін қолданатын жалтыратушы мастика құрамында желатин болса таблетка асқазанда ыдырайды, ал егер табиғи немесе синтетикалық шайырлар болса дәрілік заттың таблеткадан босап шығуы ішекте жүреді.

Көмекші заттардың табиғатын дұрыс таңдауда дәрілік түрлердің ағзаға енгізу жолдарын ескеру қажет. Мысалы, гидрофильді негіздер вагинальды суппозиторийлер дайындау үшін қолданылмайды.

Дұрыс таңдалмаған көмекші заттардың табиғаты дәрілік түрдегі дәрілік заттардың басқа полиморфты модификацияларының пайда болуына әкеледі.

Көмекші заттардың мөлшері. Қолданылатын көмекші заттардың мөлшерін дұрыс таңдаудың маңыздылығы зор. Егер дәрілік түрлерде көмекші заттардың үлестік салмағы едәуір жоғары және олар дайын препараттың қажетті физико-химиялық қасиеттеріне әсері маңызды болса, онда бұл дәрілік түрлерден дәрілік заттардың босап шығу, еру және ағзаға сіңірілу жылдамдықтарына көмекші заттардың әсері елеулі байқалады. Оларға құрамында күшті әсер ететін препараттары немесе витаминдері және т.б. бар жағар майлар, суппозиторийлер, таблеткалар жатады. Бұл кезде аталған дәрілік түрлердің фармакокинетикалық көрсеткіштеріне көмекші заттардың табиғаты ғана емес сонымен қатар мөлшері де әсер етеді. Дәрілік түрдегі көмекші заттардың пайыздық үлесінің ұлғаюынан диффузиялық процестердің қарқындауы төмендейді, себебі көптеген қолданылатын негіздер, толықтырғыштар, сұйылтқыштар (балшық және балшықты минералдар, көмірсутекті негіздер, ПЭО, полисахаридтер және т.б.) жоғары адсорбциялық қабілетпен сипатталады. Мысалы, ГХМ-5Т негізінде дайындалған суппозиторийлерден эфедрин гидрохлориді диализінің жылдамдығын анықтауда аз мөлшерде су немесе ДМСО және ДМФА белгілі еріткіштерін қосу (бұл кезде негіздің массасы да ұлғаяды) препараттың диффузия жылдамдығын өзгертеуі мүмкін. Таблеттелетін қоспаға оның технологиялық қасиеттерін жақсартатын көмекші заттарды қосқанда келесіні ескеру керек: гранулятта тальк, каолин, бентонит мөлшері 3%-дан; аэросил мөлшері 10%-дан; стеарин қышқылы, кальций және магний стеараты, твин-80, ПЭО-4000 мөлшері 1%-дан аспау қажет, себебі олар көп мөлшерде асқазан АІТ-ның кілегейлі қабықшаларына елеулі тітіркендіргіш әсер көрсетеді. Сонымен бірге олар кейбір алкалоидтарды, гликозидтерді және тағы да басқа өсімдік препараттарын адсорбциялауы мүмкін. Соның нәтижесінде аталған препараттардың ағзада сіңірілуі баяулап немесе толық тоқтауы мүмкін.

Сонымен қатар, дәрілік түрлерді қолдану мақсатына тәуелді көмекші заттардың мөлшерінің маңыздылығы елеулі болады. Мысалы, фармацевтік технологияда адсорбциялық-гидрофильді вазелин-ланолинді негіз 9:1 және 6:4 екі қатынаста дайындалады. 9:1 қатынас көз жағар майларының вазелин-ланолинді негізін дайындау үшін қолданады, себебі негізде ланолин мөлшері көп болуы көз жасы сұйықтығының жоғары дәрежеде адсорбциялануына әкеліп соғады, ал бұл көз жағар майларының комфорттылығын төмендетеді. Осы уақытта, егер жағар май теріге жағуға арналған болса, онда вазелин-ланолинді негіз 6:4 қатнаста орынды болады.

Қолдануға рұқсат етілген дәрілік түрдегі консерванттардың концентрациясы мен мөлшеріне әсіресе қатаң шектеулер қойылады, себебі олар патогенді микроорганизмдерге

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 137беті

ғана емес, сонымен қатар АІТ-ның пайдалы микрофлорасына және макроорганизм клеткаларына да индиферентті емес.

Сонымен, әр жеке жағдайда көмекші заттардың табиғаты мен мөлшерін дұрыс таңдау қазіргі фармацевтік технологияның күрделі және өзекті мәселесі болып саналады. Бұл мәселені теориялық дәйектелген және мұқият жүргізілген биофармацевтік зерттеулерсіз шешуге мүлдем болмайды. Осы мәселе көмекші және дәрілік заттардың ассортиментінің көбеюіне байланысты күннен күнге қиындап отыр. Тамақ өнеркәсібінде қолдануға рұқсат етілген көмекші заттар барлық уақытта фармацевтік технологияда қолданыла бермеуі мүмкін, себебі олар кейбір көрсеткіштер бойынша оларға қойылатын талаптарға жауап бермейді, сонымен қатар дәрілік препараттардың бір қатарымен сиымсыз болуы мүмкін, немесе олардың тұрақтылығы төмен болады.

г) Дәрілік түр және оны ағзаға енгізу жолы

Биофармацевтік зерттеулердің эксперименттік мәліметтері дәрінің терапевтік эффектісі, сонымен бірге ағзада жағымсыз реакциялардың пайда болу дәрежесі дәрілік түрге және оны ағзаға енгізу жолына тәуелділігін дәлелдеді.

Қазіргі заман фармациясында дәрілік түр туралы түсініктеме маңызды түрде өзгерді. Соңғы уақытқа дейін дәрілік түр туралы түсінік елеулі түрде маңызды емес позицияда қарастырылған. Осыған байланысты дәрілік түр түсінігі негізінен, тек қана технологиялық және тауарлық талаптарына сәйкес болу көз-қарасынан қарастырған, яғни дәрілік түр бұл қолдануға азды-көпті ыңғайлы, сәйкес қасиеттерге ие болған (масса, өлшем, механикалық беріктік, ыдырағыштық, консистенция, препарат дозасы, сыртқы түрі, органолептикалық қасиеттері және т.б.) дәрілік заттардың түрі. Мысалы, МФ Х басылымда және басқа әдебиеттерде дәрілік түрлерге келесі анықтамалар берілді: “Түйіршіктер (гранулалар) – бұл ішке қолдануға арналған домалақ, цилиндр тәріздес бөлшектер түрінде шығарылатын дәрілік түр” немесе “Жағар майлар – бұл сыртқа қолдануға арналған жұмсақ консистенциялы дәрілік түр”. Сонымен, келтірілген мысалдарда дәрілік түрлерді тек технологиялық және тауарлық қасиеттері, кейбір жағдайда, шамамен қолдану тәсілі көрсетілген: ішке, сыртқа, бірақ қолдану жолы дәл көрсетілмеген.

Биофармация көз-қарасынан дәрілік түр оның құрамындағы дәрілік заттың белсенділігіне едәуір маңызды әсер көрсетеді. Дәрілік түр қасиеттердің барлық жинағымен (тек қана дәрілік затпен емес) ағзадағы белгілі процестерге әсер етеді және ол фармакотерапияның құрлымдық бірлігі болып саналады. Сонымен бірге, дәрілік түр кейбір жағдайларда дәріні ағзаға енгізу жолын (қолдану тәсілін) белгілемейтіндігін ескеру қажет. Мысалы, престелген таблеткаларды пероральды, сублингвальды, вагинальды және имплантациялық жолмен қолдануға болады. Сол сияқты суппозиторийлерді (ректальды, вагинальды) ерітінділерді (сыртқа, ішке және шаншуға арналған), эмульсиялар және суспензияларды (сыртқа және ішке), дәрілік пленкаларды (дерматологиялық, көз, стоматологиялық) қолдануға болады. Фармацевтік технологияның жетілуі дәрілік түрлер ассортиментін елеулі кеңейтті. Мысалы, қазіргі уақытта дайындалатын дәрілік пленкалар қолдануы бойынша көз, интраокулярлы, дерматологиялық, стоматологиялық, трансдермальды терапевтік жүйелер және т.б. болып бөлінеді, ал бұл дәрілік түрлерге қойылатын талаптарды жаңа жағынан қарастыру қажет деп біледі.

Биофармация дәрілік түрді – ағзаға дәрінің максималды терапевтік эффектісін қамтамасыз етіп, сонымен бірге жағымсыз жанама әсерін минималды, қолдануға ыңғайлы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 138беті	

және сақтау кезінде тұрақты болатын препараттың фармакологиялық рациональды түрі ретінде белгілейді.


Биофармацевттік зерттеулер дәрілік заттың дәрілік түрден босап шығу, еру, ағзаға сіңірілу және ағзадан бөлініп шығу процесстеріне анық, есепке алынатын әсер ететіндігін көрсетті. Мысалы, құрамында бірдей концентрацияда глицирам енгізілген көпіршік түзетін аэрозоль және эмульсиялық негізде дайындалған жағар майды қарастырамыз. Қолдануы бірдей (сырт тәнге), яғни дерматиттерді емдеу үшін теріге жағылатын дәрілік түрлер. Препараттың аэрозольден ағзаға 2-3 есе тезірек сіңірілуі және терінің функциональды жағдайының қайта қалпына келу тенденциясы едәуір жоғары екендігі анықталды.

Бір препаратты ағзаға пероральды тәсілмен әртүрлі дәрілік түрлерге енгізу туралы (шырын, таблетка, капсула) бір қатар мысалдарды келтіруге болады. Соған сәйкес, әртүрлі дәрілік түрлерде препараттың ағзаға сіңірілу дәрежесі және оның терапевтік тиімділігі әртүрлі болады.

Сонымен бірге бір мезетте дәріні ағзаға енгізу жолы да өте маңызды. Ректальды жолмен ағзаға енгізілген дәрілік заттар қан ағынында шамамен 7-10 минуттан кейін анықталады. Дәрілік заттар бауырға бармайды және ас қорыту сөлдері ферменттерінің химиялық әсеріне ұшырамайды. Салыстыру үшін пероральды қолданған препарат қанда орташа айтқанда 25-30 минуттан кейін байқалады, сонымен бірге дәрілік заттың бір бөлігі АІТ-ғы ас қортатын сөлдер ферменттерінің әсерінен ыдырайтындығын ескеру қажет. Мысалы, ас қорытатын түтіктің шырышты қабаттарындағы полисахаридтер (муцин және т.б.) жоғары тұтқырлыққа және өзіне сәйкес ерекшеленген химиялық құрылымына байланысты көптеген дәрілік заттардың сіңірілуіне кедергі жасайды, себебі жиі жағдайда олармен қиын еритін комплекстер түзіледі. Осындай дәрілік заттарға стерптомицин, төртіншілік аммонили негіздердің тұздары, көптеген гипотензивті препараттар жатады. Өттің пигменттері мен қышқылдары кейбір препараттардың ерігіштігін жақсартып, басқа препараттармен (стероидтар, неомицин, канамицин және т.б.) қиын диффузияланатын комплекстерді түзіп, олардың ағзаға сіңірілуін бірден тежейді, ал кейбір жағдайда (нистатин, полимиксин М және т.б.) белсенділігін жояды. Осы кезде препараттың рН мәні үлкен роль атқарады. Реакциясы сілтілі препараттардың (амидопирин, хинин және т.б.) сіңірілуі органың рН мәні жоғарылаған сайын, яғни ректальды енгізген кезде қарқындайды. Сондықтан суппозиторийлермен салыстырғанда бірдей терапевтік эффект қамтамасыз ету үшін таблеткалардың құрамындағы амидопириннің дозасын 2 есе жоғарлату керек. Оймақгүл (дигиталис) препараттарының дозалары таблеткалармен салыстырғанда ректальды және шаншуға арналған дәрілік түрлерде елеулі төмен болады. Осындай жағдай фурагин, фуразолидон, бутацион, индометацин, витамин В15 препараттарында байқалады. Бұл пероральды қабылданатын дәрілік заттардың дәрілік түрлердегі дозаларының жоғарлауына алып келеді, ал ол экономикалық көз қарастан тиімсіз.

Жаңа дәрілік түрлер жасауда пероральды қабылдаған соң препараттың қандағы концентрациясы парентеральды және ректальды енгізумен салыстырғанда төмен болғанымен, ол едәуір тұрақты және препараттың қанда циркуляциялануы ұзақ болатынын есте ұстау керек.

Препараттың тез сіңірілуін қамтамасыз ететін препаратты бұлшық етке енгізу әр бір жағдайда дұрыс емес екендігі туралы белгілі жағдайлар бар. Гиалуронидазаны бұлшық етке енгізумен салыстырғанда ректальды жолмен енгізу препараттың биологиялық тиімділігін 1,5 есе жоғарылататыны экспериментальды түрде дәлелденген. Бұл кезде, “Суппорин М” негізінде дайындалған суппозиториймен салыстырғанда витепсол немесе қатты кондитерлік

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 139беті	

майда дайындалған суппозиторийлерден препараттың жақсы босап шығуы байқалған. Осылайша, фармацевтік факторлар (дәрілік түр, ағзаға енгізу жолы, көмекші заттардың табиғаты) комплексінің әсері анықталған.

Мүшенің зақымдалған патологиялық процессіне дәрілік зат қан-транспорттық жүйесі арқылы жеткізілетіні белгілі. Бірақ та, дәрілік зат клеткадан (енгізу жеріндегі ұлпа) негізгі транспорттық жүйеге (қан) жету үшін жүретін жол ағзаға дәрілік затты енгізу жолына тікелей тәуелді.

Сонымен бірге, дәрілік түр және оны ағзаға енгізу жолы науқастардың психо-эмоциональды күйіне елеулі әсер ететінін ескеру қажет. Мысалы, дәрілік ерітіндіні балалар және қарттар іс-тәжірибесінде ағзаға пероральды емес парентеральды (шаншуға) енгізу стресс жағдайға әкелуі мүмкін, ал бұл дәрінің терапевтік эффектісін жоғалтады.

Биофармацевтік зерттеулер ағзада препараттың пайда болатын жанама жағымсыз эффектілерінің реакциялары және деңгейі дәрінің түріне байланысты екенін көрсетеді. Стероидты гормондары бар таблеткаларды ұзақ уақыт қабылдағанда препараттар АІТ-ның кілегейлі қабықшаларының липоидті барьері арқылы өте баяу диффузияланады. Соған байланысты асқазан мен ішектің кілегейлі қабықшаларының сыртқы қабаттарында экзогенді стероидтардың елеулі концентрациясы (препараттың келесі дозасы есебінен) түзіліп, сол деңгейде ұзақ сақталады. Ал осы гормондар жалпы әсер мен қатар жергілікті әсерінің кең спекторлығы, соның ішінде тамырларды тартатын және т.б. әсерге ие. Соның нәтижесінде бұл жасушада мембраналық өткізгіштікті және зат алмасуды бұзып, атрофиялық процестеріне алып келеді, яғни 7-30%-ға дейін жағдайларда асқазан және ішек ойық жаралары түзіледі, дисперсия, дуоденит, гастрит пайда болады. Осы құбылыстар қарт адамдарда немесе АІТ-ның созылмалы аурулары бар науқастарда әсіресе қауіпті. Бұл құбылыстарды индометациннің, левомепромазиннің, аминозиннің, амидопириннің, бутадиионның, натрий салицилатының, ацетилсалицил қышқылының, резерпиннің және т.б. таблеткалары мен дражелері туғызуы мүмкін. Осы асқынуларды болдырмау үшін ұзақ емдеуге арналған препараттарды суппозиторийлер немесе шаншуға арналған дәрілік түрлер ретінде пайдалануға ұсынылады.

Кейбір жағдайларда дәрілік түрлерді ағзаға енгізу жолы оның фармакологиялық әсерін толық өзгертуі мүмкін. Мысалы, алда айтылғандай шырындар құрамында маннит іш айдайтын әсер көрсетеді, ал күре тамырға енгізгенде – ол диуретик ретінде әсер етеді. Магний сульфатының ерітіндісі шаншуға арналған ерітінді түрінде гипотензивті және диуретикалық әсер көрсетеді, ал пероральды қолданғанда – іш жүргізетін препарат.

Сонымен, препараттардың оптимальды белсенділігін олардың дұрыс ғылыми дәйектелген рациональды дәрілік түрлерін қолданғанда қамтамасыз етуге болатыны күмән келтірмейді.

д) Өндірістік факторлар (технологиялық операциялардың тәсілдері және технологиялық құрал-жабдықтардың түрлері)

Бастапқы дәрілік және көмекші заттарды дәрілік түрлерге алмастыру процессі – бұл ең алдымен дисперстік жүйе ретіндегі дәрілік түрлердің тұрақтылығына ғана емес, сонымен бірге оның құрамындағы белсенді компоненттердің тұрақтылығына әсер ететін технологиялық процесс. Өндірістік процесстер сонымен қатар дәрілік заттардың дәрілік түрлерден босап шығу жылдамдығына, ағзаға сіңірілу қарқындылығына және соңғы нәтижеде препараттың терапевтік тиімділігіне елеулі әсер етеді.

Едәуір жиі жүргізілетін операцияларға ұнтақтау, араластыру, кептіру, еріту жатады. Сонымен қатар көптеген препараттардың жеке технологиясы басқа бір қатар ерекше тәсілдермен және операциялармен сипатталады, олар: қыздыру, балқыту, экстракциялау, буландыру, түйіршіктеу, престоу, стерильдеу және т.б. Осы өндірістік процесстер дәрілік заттарда полиморфты өзгерістер туғызу мүмкіндігімен қатар осы операциялардың кез-келгені әр түрлі тәсілмен әр түрлі машиналар мен аппараттарды қолдану арқылы орындалуы мүмкін. Ол препарат дозасы тең бірдей дәрілік түрлердің терапевтік эффектісінде маңызды айырмашылықтар туғызады. Дайын дәрілік түрлердің сапасына машиналар мен аппараттарды дайындаған материалда (болат, мыс, керамика, пластмасса және т.б.), сонымен қатар біріншілік орамдау материалы да маңызды әсер етеді. Осы аталған факторлар дәрілердің терапевтикалық адекватсыздығына әкелуі мүмкін.

Ұнтақтау. Дәрілік заттардың ерігіштігіне және олардың ағзаға сіңірілуіне препараттың ұнтақтау дәрежесінің (дисперстік дәрежесі) әсері туралы жоғарыда айтылған. Әдетте фармацевтік өндірісте ұнтақтау операциясын дәріні дайындаудың технологиялық дәйектелген процесстерін (еріту, экстракциялау, түйіршіктеу, бір келкі араластыру) қамтамасыз ету үшін немесе тауарлық өнімді алу үшін (жинақтар, ұнтақтар, сепшелер) кеңінен қолданылады. Сонымен қатар ұнтақтау тәсілі және ұнтақтағыш машиналар түрінің де маңызы зор. Ұнтақталған өнімді үздіксіз ұнтақтау аумағынан шығарып тұрғанда гранулометриялық құрамы едәуір бір келкі өнім алуға болатындығы белгілі (мысалы, “Эксцельсиор” диірмені және т.б.). Екі барабанды диірмендердің (шарлы және стерженьді) жұмысын салыстырғанда, бөлшектердің өлшемдері бойынша едәуір бір текті өнім стерженьді диірменде алынатыны белгілі. Бұл препараттың сіңірілу жылдамдығына және толықтығына маңызды әсер етеді. Ұнтақтау дәрежесі бір келкі болғанда қандағы препараттың концентрациясының ауытқулары елеусіз болады.

Кептіру. Осы операцияның нәтижесінде өнімнің технологиялық қасиеттері (сусымалдылығы, гигроскопиялығы, біркелкілігі және т.б.) маңызды түрде өзгеруі мүмкін, яғни дәрілік заттардың беттік қасиеттері өзгереді, адсорбцияға немесе ыдырауға қабілеті пайда болуы мүмкін. Сонымен бірге, препарат тұрақтылығының бұзылуы, полиморфты модификациялардың түзелу қауіптігі пайда болады. Кейбір жағдайларда дәрілік заттар (антибиотиктер, ферменттер, кейбір гормондар, табиғи өсімдік препараттары) температураны елеусіз өзгерткенде немесе кептіру ұзақтылығын ұлғайтқанда ыдырап немесе инактивацияланып кетуі мүмкін. Сондықтан фармацевтік өндірісте кептірудің көптеген әр түрлі тәсілдері қолданылады: сорбция, шашыратып кептіру, жалған қайнау қабатында кептіру, сублимация және т.б.

Кептіру операциясы дәрілік түрлердің құрылымды-механикалық қасиеттерін: түйіршіктердің шытынауы; таблеткалардың, дражелердің бетіндегі қабықшаларының жарылуы; капсула бүтіндігінің бұзылуы; ампула және флакон шыныларының ішкі беткейіндегі қорғаныс қабығының бұзылуын өзгертуі мүмкін. Бұл препараттың тұрақтылығына және оның фармакокинетикалық көрсеткіштеріне әсер етеді.

Эмульгирлеу. Бір фазаны екінші фазада эмульгирлеу тәсілі де (механикалық немесе ультра-дыбысты) эмульсиялардағы дәрілік заттардың дисперстік дәрежесіне, агрегаттық тұрақтылығына, ағзаға сіңірілуіне және терапевтік тиімділігіне маңызды әсер етеді. Мысалы, ультра-дыбыс көмегімен дайындалған эмульсиялардың дисперстігі жоғары, сақтау және тасымалдау кезінде агрегативті тұрақтылығы жоғары болғанымен, бұл тәсілді кейбір жағдайларда қолдануға болмайды. Яғни бір қатар препараттардың (стероидтар, кейбір


антибиотиктер және т.б.) ультра-дыбыс әсерінен ыдырауға, тотығуға, толық инактивациялануға бейімділігі жоғарылайды.

Экстракциялау. Клеткалық құрылысы бар шикізаттардан биологиялық белсенді заттарды сығындылау бөлме температурасында, қыздырғанда немесе салқын жерде, араластырумен, вибрациямен немесе статикалық жағдайларда жүргізілуі мүмкін. Экстрактивті заттарды сығындауда дұрыс таңдалмаған технологиялық әдіс немесе технологиялық режим экстракциялық препараттардың терапевтік адекватсыздығының себебі болып табылады.

Биофармацевтік қатынас жағынан таблеткалар өндірісіндегі технологиялық процестердің әсері едәуір көп зерттелген болып саналады, себебі бұл дәрілік түрлер басқа дәрілік түрлерге қарағанда көптеген артықшылықтарға ие және кеңінен қолданылады. Әсіресе мұқият зерттеулерге түйіршіктеу, престеу, түйіршіктерді кептіру, таблеткаларды қабықшалармен қаптау және т.б. технологиялық операциялар ұшырайды.

Түйіршіктеу. Қазіргі уақытта фармацевтік өнеркәсіпте таблеткалардың өндірісінде оларды алдын-ала түйіршіктеусіз дайындау тенденциясы байқалды. Бірақ та фармацевтік өнеркәсіпте таблеттелуші массаның түйіршіктерін алу бұрынғысынша кеңінен қолданылуда. Дәрілік заттар түйіршіктеу арқасында жаңа беттік қасиеттерге ие болады. Түйіршіктеуді екі әдіспен: ылғалды және құрғақ түйіршіктеу арқылы жүргізілетіні белгілі. Мұндағы әр бір әдіс әр түрлі технологиялық тәсілдермен: ылғалданған массаны елеуіштен ысқылау, шашырата кептіру, құрылысты түйіршіктеу, брикеттеу, компактау, зат бөлшектерін бір-бірімен балқыту және т.б. жүргізіледі. Дағдыдағыдай, түйіршіктеудің барлық түрлері, әсіресе ылғалды түйіршіктеу дәрілік түрден препараттың босап шығуының және ағзаға сіңірілуінің баяулауына алып келуі мүмкін. Температуралық режим, әрбір операцияның ұзақтығы, ылғалдайтын компоненттің табиғаты мен мөлшері және басқа факторлар белсенді препараттың полиморфты модификациясының пайда болуына алып келуі мүмкін және соған сәйкес таблетка түрінде шығарылатын дәрілік препараттың терапевтік адекватсыздығына, сонымен қатар препараттың таблеткада сақталуына елеулі әсер етеді. Мысалы, ылғалды түйіршіктеу резерпиннің 14%-ға дейін, ацетилсалицил қышқылының 60%-ға дейін жоғалуына алып келді, пеницилиннің және бірқатар басқа препараттардың толық ыдырауын туғызады. Технологиялық процесс барысында, ылғал түйіршіктерді кептіру кезіндегі температураның жоғарылауы гидролиз, тотығу, комплекс түзу және т.б. өзгерістерді препаратта туғызуы мүмкін. Мысалы, бір таблетканың құрамына кіретін амидопирин мен анальгинді престеуден кейін таблеткалардың цементтеліп қалуын болдырмау үшін бөлек түйіршіктейді.

Престеу. Таблеттейтін машиналардың әр түрлі түрлерін (КТМ және РТМ) қолдану механикалық беріктігі, ыдырағыштығы, дозалау дәлдігі, дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы және олардың ағзаға абсорбциялану жылдамдығы бойынша өзгешеленетін таблеткалардың жасалуына алып келеді. Биофармацевтік кезеңге дейін престеу қысымы, қысу ұзақтылығы мен әдісі (соғу немесе қысу) престелінетін массаны қасиеттеріне байланысты таңдалған, яғни олар таблеткада бөлшектердің бірігуінің жеткілікті беріктігін ғана қамтамасыз етуі керек болған. Осы операцияны тек қана технологиялық позициядан қарастырудың дұрыс емес екендігін биофармацевтика дәлелдеп көрсетті. Престеу қысымының мәні мен түрі таблетканың АІТ-да өзгеруіне, дәрілік заттардың полиморфтық өзгерістерге ұшырау мүмкіндігіне, дәрілік заттардың ағзадағы фармакокинетикалық көрсеткіштеріне маңызды әсер етеді. Бірқатар жағдайларда таблеткалардың ыдырау уақытын престейтін қысымның мәніне және таблеткалардың механикалық беріктігіне тіке пропорциональды деп

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 142беті	

санауға болады. Мысалы, престоу қысымы әр түрлі болған жағдайда алынған аспирин таблеткалары зерттелді. Зерттеулер нәтижесінде келесі жағдайлар анықталды, яғни престоу қысымы неғұрлым жоғары болса, соғұрлым ацетилсалицил қышқылының ірі агломераттары жиі түзіледі, ал агломераттар қатты болғандықтан таблеткалардың ыдырау уақыты ұзарады және дәрілік заттардың ерігіштігі төмендейді.

Дұрыс емес тандалған престоу қысымы берілген препаратқа сәйкес болған жанама әсерінің күшеюінің себебі болуы мүмкін.

Инъекциялық ерітінділерді дайындау кезінде еріту режимі, араластыру тәсілі, фильтрлеу, ампулалау және стерильдеу тәсілдері өте маңызды әсер көрсетеді. Сонымен бірге қолданылатын құтылардың (ампула және т.б.) құрал-жабдықтардың материалдары да және т.б. факторлар ампулаланған препараттың тұрақтылығы мен фармакологиялық қасиеттеріне маңызды әсер етеді.

Сонымен , дәрілік құралдарды зерттеп шығару кезде әр жеке жағдайда препараттардың терапевтік адекваттығын қамтамасыз ету үшін жоғарыда қарастырылған барлық фармацевтік факторлардың әсерін есепке алу өте маңызды болады.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет:
негізгі:

19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
20. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
21. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
22. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.


қосымша:

қазақ тілінде

15. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
16. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
17. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

18. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
19. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
20. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
21. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 143беті	

22. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.

23. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.

23. Дәрістер.

24. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

25. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.— Шымкент.— 2003.— 166 с.

26. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Өндірістік факторлар
2. Дәрілік түр және оны ағзаға енгізу жолы

№ 15 дәріс

I. Тақырыбы: Биологиялық биоқолжетімділікті зерттеу. Қолданылатын әдістер, құрал-жабдықтар. Фармакокинетиканың элементтері. Препараттардың ағзада тасымалдануы. Фармакокинетикалық зерттеулерді практикалық қолдану.

II. Мақсаты: Студенттерді дәрілік түрден дәрілік заттарды еріту және босату жылдамдығын бағалау әдістері мен құралдары, фармакокинетиканың элементтері, дәрі-дәрмектің организмге сіңуіне және оның шығарылуына әсер ететін факторлармен таныстыру.

III. Дәріс тезистері:

ДӘРІЛІК ТҮРДЕН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ БОСАП ШЫҒУ ЖЫЛДАМДЫҒЫ МЕН ТОЛЫҚТЫҒЫН АНЫҚТАУ

Дәрілік түрден дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы мен толықтығына фармацевтік факторлардың әсерін зерттеу дағдыдағыдай “in vitro” тәжірибелерінде жүргізіледі.

“in vitro” тәжірибелері келесі әдістермен орындалады:


- агар пластинкаларындағы тікелей диффузия әдісімен (негізінен, жұмсақ дәрілік түрлер үшін: жағар майлар, линименттер, суппозиторийлер);

- Кривчинский бойынша жартылай өткізгіш мембрана арқылы диализ әдісімен;

- қатты дәрілік түрлерге арналған “ерігіштік бойынша тест” әдісімен .

Тікелей диффузия әдісі келесі нұсқау бойынша орындалады:

Петри табақшаларында ойықшалары бар агар пластинкалары дайындалады. Агарға дәрілік заттар мен боялған өнім түзетін индикаторлар қосылады. Ойықшаларға зерттелінді дәрілік түр (жағар май) салынып, 370 С температурада термостатта сақтайды және белгілі

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 144беті	

уақыт аралығында боялған аумақтардың диаметрін өлшеп, жағар май немесе суппозиторийлерден дәрілік заттың диффузиялану дәрілік зат деңгейін анықтайды. Бірақ та бұл әдіс негізінен сандық емес, сапалық әдіс болып табылады.

Боялған аумақ ауданы немесе боялған агар деңгейінің биіктігі бойынша босап шыққан препарат концентрациясын анықтаудағы әрекеттер дәл нәтиже бермейді. Кривчинский бойынша жартылай өткізгіш мембрана арқылы диализ әдісінің дәлдігі жоғары болып табылады. Бұл әдісте жұмсақ дәрілік түрден дәрілік зат жартылай өткізгіш мембрана арқылы диффузияға ұшырап диализдік ортаға өткен дәрілік заттың мөлшерін, белгілі бір уақыт аралығында үлгі алып, анықтайды. Мембрана ретінде целлофан, силиконды, полиамидті, ақ уызды (коллаген), этилцеллюлозалы және басқа да пленкалар қолданылады. Диализдік орта ретінде су, физиологиялық және буферлік ерітінділер және т.б. қолданылады.

Қатты дәрілік түрлерге арналған “ерігіштік бойынша тест” (таблетка, драже) “Эрвека” (ФРГ) фирмасының “айналмалы кәрзеңке” приборында жүргізіледі. Прибор және әдістеме әлемнің көптеген фармакопояларында соның ішінде ТМД елдерінде қабылданған. Прибор және анықтау әдістемесімен МФ XI басылым (2 том, 1990 ж., “Таблетка” мақаласы, 154-160 бет) танысуға болады. Аталған жағдайда таблетканың ыдырағыштығы емес, дәрілік түрден сұйықтықтың белгілі көлеміне өткен бүтін немесе ыдыраған дәрілік түрден дәрілік заттың мөлшері анықталады. Кәрзеңкеге 1 таблетканы салып, кәрзеңкені диализді ортаға (су, буферлік еріткіштер, 0,1н хлорсутек қышқылының ерітіндісі, 0,1н күйдіргіш натрий ерітіндісі, пепсин ерітіндісі) батырып, араластырғышты қосып, 370С температурада термостаттың су моншасында ұстайды. Кәрзеңкенің айналу жылдамдығы 80 айн./мин. үлгіні әрбір 5 минут сайын алып, диализат көлемін таза ерітіндімен толтырып отырады. Үлгіден препарат мөлшерін анықтап, нәтижелерін пайыз түрінде көрсетіп, уақытқа тәуелділік графикте “ерігіштік қисығы” белгілейді. Жеке үлгілер нәтижелерін қосу 30 минут ішінде таблеткадағы бар және босаған дәрілік заттардың деңгейі туралы түсінік береді. Ерігіштік жылдамдықты анықтау бір сериялы таблеткалардың 6 үлгісінде жүргізіледі.

Таблеткалардан дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын оларды еріту арқылы анықтау препараттың физиологиялық жағынан қолайлы жағдайға – ағзаға оңай абсорбцияланатын ерітінді түрге – айналу туралы едәуір бағалы мәлімет береді.

“in vitro” тәжірибелерінде аталған әдістемелерді қолдану дәрілік заттың диффузиялану жылдамдығы және оның диализатқа диффузияланған мөлшері сіңірілу жердегі (орнындағы) препараттың концентрациясына, яғни еріген препараттың мөлшеріне пропорционалды болады деген болжауға негізделген. Оны Фик заңымен көрсетуге болады:

;

мұндағы: - диффузия жылдамдығы;
 К - диффузия константасы;
 F - мембрана ауданы;
 C1-C2 - мембрананың екі жағындағы (сыртқы және ішкі) препараттың концентрациясы.

Қазіргі уақытта “in vitro” тәжірибелерін жүргізуге арналған жаңа приборлар жасалып шығарылған. Оларда уақыттың берілген интервалдар арасында препараттың еру жылдамдығы автоматты түрде анықталады. Осындай приборлардың артықшылығы келесіде: оларға АІТ-дағы жағдайларға өте жақын (ұқсас) зерттеуді жүргізу үшін жағдайды түзеді.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 145беті	

Осындай типті приборларда тірі ағзада өтетін процестерге ұқсас препараттың сіңірілу жағдайларын имитациялауға көп көңіл бөлінеді.

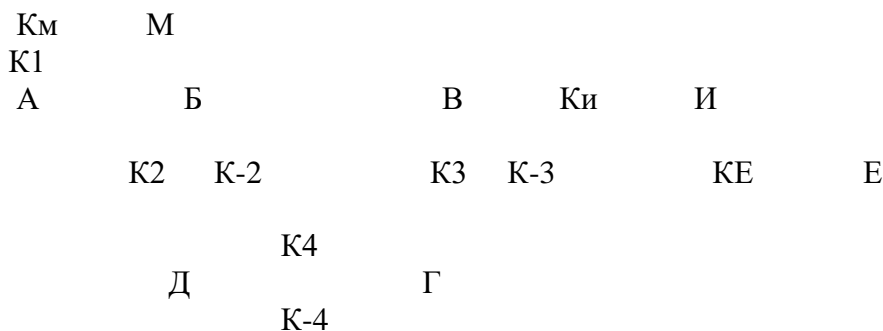
Тарау 4. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭЛЕМЕНТТЕРІ

Биофармация дәрілердің терапевтік тиімділігіне фармацевтік факторлардың әсерін ғана емес, сонымен қатар олардың ағзада тасымалдануын зерттейді. Осымен биофармацияның арнайы бөлімі – фармакокинетика айналысады, яғни ол биофармациямен бірге “Дәрілік зат – дәрілік түр” жүйесінің және тірі ағза арасындағы байланыс туралы толық түсінік береді.

Фармакокинетика – дәрінің ағзада жылжуын зерттейтін ғылым, яғни биофармацияның бір саласы болып табылады. “Дәрілердің тасымалдануы” немесе “Дәрілердің жылжуы” деген түсінік келесі сатыларды қамтиды, атап айтқанда: дәрілік препараттың ағзаға абсорбциялану (сіңірілу) процесі, оның мүшелер мен ұлпаларда таралуы, биотрансформациялануы (метаболизмге ұшырауы) және дәрілік заттың (және/немесе оның метаболиттерінің) ағзадан бөлініп шығуы (элиминация). Осылайша, фармакокинетика ешқандай жағдайда фармакологияның функцияларын атқармайды, яғни дәрілердің фармакологиялық әсерін зерттемейді.


Фармакокинетиканың негізгі мақсаты – дәрілік заттың немесе оның метаболиттерінің қанда, ағзаның басқа биологиялық сұйықтықтарында, ұлпаларда және мүшелердегі сандық және сапалық өзгерістерін зерттеу. Бұл кезде биофармация өзгермелі факторлар топтарын дәрілердің ағзада тасымалдануына күшті әсер (физиологиялық және биохимиялық) ететінін айрықша бөліп көрсетеді.

Дәрілердің ағзада тасымалдану схемасын келесі түрде көретуде болады (схема 2):



Мұндағы:

- А - бастапқы дәрілік түрдегі препарат мөлшері;
- Б - сіңірілу орнындағы (мысалы АІТ) препараттың мөлшері, яғни дәрілік түрден босап шыққан дәрілік заттың мөлшері;
- В - қандағы препарат мөлшері;
- Г - ұлпадағы препарат мөлшері;
- Д - ағзаның басқа сұйықтықтарындағы препарат мөлшері;
- И - несеппен бөлініп шыққан препарат мөлшері;
- Е - басқа сыртқа шығаратын мүшелері арқылы ағзадан бөлініп шыққан препарат мөлшері;
- М - метаболизмге ұшыраған дәрілік препараттың мөлшері;
- К1 - дәрілік заттың дәрілік түрден босап шығу жылдамдығының константасы;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 146беті	

- К2 - дәрілік заттың ағзаға сіңірілу жылдамдығының константасы;
 К3,К4 - дәрілік заттың ағзада таралу жылдамдығының константалары;
 Ки,Км,Кс - ағзадан препараттың бөлініп шығу жылдамдығының константалары.

Алда дәрілік заттардың дәрілік түрлерден бөлініп шығуы және осы процестің толықтығына және жылдамдығына әсер ететін факторлар қарастырылған. Енді біз дәрінің ағзадағы жылжуын (транспорт), сонымен қатар әрбір сатыда осы процестер жылдамдығына әсер ететін факторларды қарастырамыз.

а) Дәрілік заттардың сіңірілуі

Сіңірілу (абсорбциялану - ағылшынша, резорбциялану - немісше) – бұл жүйелік дәрілік эффектінің пайда болуына әсер ететін қажетті жағдай болып саналады. Сіңірілу – дәрілік заттың дәрілік түрден босап шыққан (либерация) дененің шеткі беткейлерінен қанға немесе лимфаға түсу процесі. Оның орындалуына екі шарт қажет:

- препарат дәрілік түрден босап шығуы қажет;
- препарат сіңірілу беткейіне жетуі керек (яғни абсорбциялану орынға дейін диффузиялануы).

Дәрілік заттардың ары қарай тасмалдануы пассивті (диффузия және конвекция) және активті (ағза ұлпалары мен жасушаларының қызметі арқылы) жолмен жүреді. Дәрілік түрден дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы (кинетикасы) фармацевттік факторлар немесе олардың комплексіне тәуелді болса, дәрінің ары қарай жылжуы (транспорт) ағзаға дәріні енгізу жолына және физиологиялық факторлар тобына (АІТ-ның кілегейлі қабықтарының, ұлпаларының, мүшелерінің түріне, құрылысына және жағдайына; тері, ұлпа, мүшелерінің жасушалық мембраналарының түріне, құрылысына және жағдайына; науқастың жасы мен жынысына, созылмалы аурулардың болуына, тағамның құрамы мен қабылдау ретіне және т.б.) тәуелді болады.

Ағзаға дәріні күре тамыр арқылы енгізген кезде сіңірілу туралы айтуға болмайды, себебі препарат тікелей қанға ерітілген түрде түседі.

Препаратты парентеральды жолмен (бұлшық етке, тері астына және т.б.) енгізгенде оның сіңірілу жылдамдығы дозасына, ерітіндінің концентрациясына, сіңірілу жүретін орынның беттік ауданына, препарат енгізген жердің қанмен қамтамасыз етуіне, дәрілік заттың диффузиялану қабілетіне және т.б. факторларға тәуелді. Бұлшық ет ұлпаларынан дәрілік зат ерітінділері қанға жақсы өтеді және 5-10 минуттан кейін қанда препараттың терапевттік концентрациясы пайда болады. Дәрілік заттарды парентеральды енгізуде суда жақсы еритін препараттар жақсы сіңіріледі. Сонымен қатар препараттардың майлы ерітінділерден, суспензиялардан және эмульсиялардан қанға жақсы өтуі мүмкін.

Жергілікті қолданылатын препараттар үшін сіңірілу жылдамдығының жоғары болуы қажетсіз. Бірақ-та, дәрілік заттардың тері арқылы сіңірілуі оларда қан айналымының жай жүру себебінен өздігінен төмендейді.

Дәрілік заттардың аэрозольді түрлері ауыз қуысының, жұтқыншақтың, жоғары тыныс жолдарының шырышты қабаттарының үлкен беткейлерінде таралу есебінен қанға жеткілікті түрде тез сіңіріледі.

Дәрілік заттарды ректальды енгізу жолы кеңінен қолданылады. Тік ішектің веналық қаны төменгі және орта геморройдалды вена жүйесі бойынша жалпы қан айналымға бауыр барьерінсіз тікелей түседі. Бұл жағдай дәрілік зат молекуласының деструкциясын

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 147беті

төмендетеді. Екінші жағынан, тік ішектің шырышты қабаты суда еритін, сонымен қатар майда еритін дәрілік заттарды жақсы сіңіреді. Сондықтан per rectum арқылы енгізілген дәрілерде оларды енгізуден соң 5-15 минутта қанда минимальды терапевтік концентрация түзіледі.

Дәрілерді пероральды жолмен қабылдау кеңінен қолданылатын болғандықтан дәрілік заттардың АІТ-ның шырышты қабаты арқылы сіңірілу процесіне ерекше назар аудару керек. Дәрілік заттардың АІТ-сы арқылы сіңірілуі едәуір күрделі процесс. Осы процесстің препараттың ерігіштігіне тәуелділігін алдын-ала дәл анықтауға болмайды. Бұл туралы “Дәрілік түр және оны ағзаға енгізу жолдары” бөлімінде айтылған. Дәрілік заттардың толық емес абсорбциялануы олардың асқазанның қышқыл ортасында немесе ішектің сілтілі ортасында тұрақтылығының төмендеуімен түсіндіруге болады. АІТ-да астың болуы да дәрілік препараттардың сіңірілу жылдамдығын тежейді. Сондықтан парентеральды енгізу жолымен салыстырғанда пероральды қабылданатын дәрілік препараттардың сіңірілу жылдамдығы мен толықтығы төмен болады.

Дәрілерді ағзаға парентеральды және ректальды енгізу жолымен салыстырғанда пероральды жолмен қабылданған препараттардың қандағы концентрациясы төмен болса да, ол ұзақ уақыт бір деңгейде тұрақты болады, ал препарат қанда едәуір ұзақ айналады.

Сіңірілу орнында (АІТ) еріген дәрілік зат концентрациясы үнемі төмендейді, себебі препараттың еріген бөлшегі жасуша мен плазмаға енеді. Абсорбциялану ауданында дәрілік зат концентрациясының төмендеуіне препараттың еруі және сіңірілу жылдамдығының жоғарлауы көп немесе аз деңгейде әсер етеді.

Схемада көрініп тұрғандай дәрілік түрден препараттың босап шығу жылдамдығы мен толықтығы K_1 константа мәнімен анықталады. Дәл осы көрсеткіш қандағы және ұлпадағы препарат мөлшеріне және оның ағзадан бөлініп шығуына, ал сонымен бірге ағзадағы дәрінің өзіне тән фармакологиялық белсенділігінің дәрежесі мен деңгейіне елеулі әсер етеді.

Әсіресе препарат қатты дәрілік түрде (таблетка, драже) және дәрі ауыз қуысы арқылы немесе ректальды қолданса, сіңірілу процесстің алдында жүретін еру процесстері оларды жиі шектейді,

Еріген препарат мөлшерінің жоғарлауынан диффузия жылдамдығы жоғарлайды, демек неғұрлым дәрілік түрден препараттың босап шығуы қарқынды болса, соғұрлым ол толық сіңіріледі. Көптеген эксперименталдық зерттеулер дәрілік түрден ерітіндіге дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы дәрілерді дайындау негізінде жатқан фармацевтік факторларға тәуелді өте үлкен диапозонда өзгереді.

Дәрілік заттың еруі оның сіңірілу ауданында белгілі концентрациясын тудырады. Осының нәтижесінде оның диффузиясы басталады – сіңірілу негізінде концентрация градиенттерінің есебінен еріген заттардың бос жылжуы, яғни диффузия жүреді.

Сіңірілу орнында дәрілік зат элементарлы мембранамен – субклеткалық заттардың негізгі компонентімен тікелей қатысуға ұшырайды. Элементарлы мембрана, Davson және Danielli бойынша – липидті молекулалардың екі қабатынан тұрды. Олардың зарядталмаған ұштары бір-біріне қарап тұрады, ал зарядталған ұштары мембрананың сыртқы беткейіне бағытталған.

Зарядталған ұштарында ақ уызды молекулалардың тізбектері адсорбцияланған болады. Дәрілік зат мембранаға еніп, оның материалына қосылады. Ол үшін су/липид бөлетін шектен өткенде дәрілік заттардың молекулалары су молекулаларымен өзінің сутекті байланыстарды үзуіне мәжбүр босауы. Мембраналардың кернеуін жеңіп алған соң, дәрілік зат қанға немесе лимфаға түседі.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 148беті

Дәрілік заттардың мембрана арқылы енуінің бірнеше механизмі белгілі.

“Пассивті” диффузия – бұл еріген зат молекулаларының концентрациялар градиенті (айырмашылығы) бойынша диффузиялану. Бұл кезде клеткалық мембрана типтері елеулі маңызды.

Тип 1: Саңылаулары бар мембрана. Дәрілік заттың молекулалары үшін мембрананың құрылысы өткізбейтін болады. Бұл кезде ультрамикроскопты, сумен толтырылған поралары бар мембраналар арқылы молекулалардың тасымалдануы еріткіштің жылжуымен бірге жүреді (конвективті диффузия). Тасымалдану мөлшері мен бағыты мембрананың екі жағындағы (ішкі және сыртқы) гидростатикалық немесе осмостық қысым айырмашылығына байланысты болады. Осы кезде саңлауларда катиондар мен аниондардың тасымалдануына әсер ететін электрлі зарядтар болу мүмкіндігін ескеру керек.

Тип 2: Саңлаулары жоқ мембрана. Тек молекулярлық диффузия болуы мүмкін. Бұл кезде мембраналардың липидті негізіне байланысты биологиялық мембраналар арқылы тек липофилді заттардың ионизацияланбаған молекулалары диффузиялану қабілетіне ие болатынын ескеру қажет, ал ионизацияланған молекулалар осындай мембрана арқылы өте алмайды.

Тип 3: Мембрана алда айтылған екі тип мембраналарының құрылысы мен қасиетін қиыстырады, яғни саңлаулары бар, сонымен қатар қабаттары жартылай өткізгіш. Бұндай мембраналар дәрілік зат молекулаларын тасымалдау үшін өте әмбебап. Саңлауларда электр зарядтарының болуы немесе болмауы мүмкін. Осы зарядтар арқылы электролит емес молекулалар диффузияланады. 1-типті мембраналарға қарағанда саңылаулары салыстырмалы ірі болуы мүмкін және молекулярлық массасы салыстырмалы үлкен молекулаларды өткізеді. Осындай саңлаулары бар мембраналар көпшілігінде бүйрек түйнектерінде (почечные клубочки) болады.

“Жеңілденген” диффузия тасымалдауыштар қатысымен, әлсіз химиялық байланыстар есебінен жүреді. Олардың жылдамдығы электрохимиялық градиенттер көрсеткішімен анықталады.

“Активті” тасымалдану – бұл тасымалдағыш көмегімен және метоболизмнің энергия шығынымен өтетін зат молекулаларының концентрациялар градиентіне кері тасымалдануы. Заттардың бұндай тасымалдануы саңылаусыз мембраналарда жүреді. Бұл процесс механизмі толық зерттелмеген. Дәрілік заттардың (гормондар, ферменттер және т.б.) ірі және қиын еритін молекулаларының активті тасымалдануы клетка ішінде мембрана өзінің қозғалысы көмегімен және олардың айналасында ультрамикроскоптық көпіршіктердің (вакуоль) түзілуінен жүреді. Зат молекулаларын белсенді ұстап алу және олардың плазматикалық мембрана арқылы тасымалдаудың осындай механизмі пиноцитоз деп аталады.

Дәрілік заттардың сіңірілу жылдамдығы және дәрежесі препараттың шырышты қабықшамен жанасу уақытына да тәуелді (яғни тамақпен бірге дәрілік заттың асқазаннан ішекке өту уақытына немесе ішектен сыртқа шығу уақытына).

Жоғарыда аталғандармен қатар препараттың кинетикасына тамақ қабылдауы, ішкен судың мөлшері, бір мезетте басқа дәрілерді қабылдауы, стресс, үрей және т.б. АІТ-ның моторикасына (қимылдауына) маңызды әсер көрсетеді. Ағзадағы препараттың сіңірілу жылдамдығына созылмалы аурулар да қосымша әсер етуі мүмкін.

б) Дәрілік заттардың ағзада таралуы

Осы процесс ретінде дәрілік препараттың тасымалдағыш сұйықтықтарға (қан, лимфа) ғана емес – дистрибуция (Distribution), сонымен қатар бүкіл ағзаның ұлпа, мүшелерінде таралуы – инвазия (Invasion) жатады.

Дәрілік заттар бір немесе бірнеше жартылай өткізгіш мембраналардың қарсылығын жеңіп, жалпы қан ағынына түсіп, тамырлы жүйе арқылы бүкіл ағза бойынша тарайды. Бұл кезде қанға әртүрлі жолмен түскен дәрілік заттар қанда еріген күйде, немесе бос күйде, немесе қанның формалық элементтерімен, ақ уыздармен, липопротеидтермен байланысқан күйде болады. Қан тасымалдаушы капиллярларда дәрілік зат ұлпалардың жасушалармен қатысып, ағзаның ұлпалар мен сұйықтықтардағы препараттың концентрациялар арасындағы белгілі тепе-теңдік түзілгенше мүшелерге бірте-бірте енеді. Ең қарқынды қан алмасу өмірлік маңызды мүшелерде (жүрек, бауыр, бүйрек, өкпе, ми) жүреді, демек бұл мүшелерге дәрілік зат тез және едәуір көп мөлшерде түседі.

Таралу жылдамдық константасының КЗ (схеманы қараңыз) мәні үлкен (ол таралуы қайтымды процесс) деп сипатталады. Қандағы дәрілік препарат басқа мүшелер мен ұлпалардың дәрілік препараттарымен диффузиялық тепе-теңдікте болады. Соның нәтижесінде препараттың қандағы концентрациясының өзгеруі ағзаның ұлпалары мен мүшелеріндегі препарат концентрациясының өзгеруіне әкеледі. Әр дәрілік зат ағзаның сұйықтықтар мен ұлпаларда белгілі модельге сәйкес тарайды, ал ол модель өз кезегінде препараттың дозасына және өткен уақытына тәуелді. Терапевтік эффект көрсету үшін дәрінің ағзаға сіңірілуі және тарау нәтижесінде қанда түзілетін концентрацияның деңгейі белгілі (жеткілікті) болуы керек. Дәрінің әсер ету ұзақтылығы препараттың қандағы мөлшері терапевтік концентрацияда сақталу уақытына тәуелді.

Препараттың қандағы фармакокинетикасының негізгі параметрлері:


- препараттың қандағы концентрациясының максимальды деңгейі (шыңы);
- шыңға жету уақыты;
- қандағы препарат концентрациясының төмендеу жылдамдығы мен сипаты;
- препараттың қанда терапевтік концентрация деңгейінде циркуляциялау ұзақтылығы.

в) Дәрілік заттардың биотрансформациясы (метаболизм)

Препараттың сіңірілуімен және ұлпаларда, мүшелерде таралуымен бірге бір мезетте дәрілік зат концентрациясының үздіксіз төмендеуі жүреді. Ол препараттың “депоға” жиналуына, қанның ақ уыздармен байланысуына, сорбциялануына, инактивизациялануына және элиминациялануына байланысты болады. Бұл кезде дәрілік заттар ағзада өзгермеген немесе метаболиттер түрінде шығарылады. Метаболиттер – бұл биотрансформацияның өнімдері. Олар әдетте едәуір полярлы, соның нәтижесінде олар ағзаның биологиялық сұйықтықтарында жақсы еритін болады.

Биотрансформация (немесе метаболизм) – бұл әр заттың ағзада ұшырайтын, кейбір кезде сіңірілу және таралумен бірге жүретін, химиялық өзгерістердің жинағы. Көп жағдайда биотрансформациялану нәтижесінде бастапқы затпен салыстырғанда белсенділігі төмен немесе белсенділігі толық жойылған метаболиттер түзіледі. Дәрілік заттардың биотрансформациялануын детоксикацияның жеке жағдайы ретінде қарастырады. Осы кезде ағзадан несеппен, сілекеймен, термен, өтпен және т.б. жеңіл бөлініп шығатын өнімдер (метаболиттер) түзіледі.

Препараттардың ағзадан биотрансформациялану сипатына бір қатар факторлар әсер етеді соның ішінде: адамның жасы, жынысы, ағзаның жеке ерекшеліктері, аурудың түрі

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 150беті

(жедел немесе созылмалы түрі), тамақ қабылдауы, басқа дәрілік препараттарды қабылдауы және т.б. Мысалы, нәрестелердің (жаңа туылған балалардың) уақытша ферментопатиямен сирек емес болатын улылық және кейбір жағдайларда әдеттегідей емес дәрілік заттардың әсерін түсіндіруге болады. Ересек адамдардың тұқым қуалаушылыққа байланысты жасырын ферментопатия (ферменттің болмауы, оның мөлшерінің төмендеуі, типті емес ферменттің түзілуі) кейбір науқастардың дәрілік затқа беретін реакцияларындағы маңызды айырмашылықтардың (ауыр уланулар, әдеттегідей емес жанама құбылыстар және т.б.) негізінде жатады. Кейбір дәрілік препараттар басқа дәрілердің биотрансформациялануын басуы және соған байланысты олардың терапевтік тиімділігін және фармакологиялық әсерінде өзгертуі мүмкін. Немесе кейбір жағдайда дәрілік зат бауырдағы немесе ағзаның басқа ұлпаларында ферменттер мөлшерінің ұлғаюына әкеліп, өзінің биотрансформациялануын немесе басқа дәрінің биотрансформациясын жылдамдатуы мүмкін.

г) Ағздан дәрілік заттардың немесе олардың метаболиттерінің бөлініп шығуы

Ағзада дәрілік заттардың тасымалдануының соңғы сатысы – оның өзінің және/немесе оның метаболиттерінің қаннан және ұлпалардан бөлініп шығуы. Бұл процесс элиминация деп аталады. Ол 3 жолмен орындалады.

1. Бүйрек арқылы экскреция – көптеген дәрілік заттар және олардың метаболиттері ағздан несеп арқылы бөлінеді;

2. Бүйректен тыс экскреция, яғни экстраренальды экскреция (бауыр және АІТ арқылы) дәрілік препараттардың кейбір топтары ағздан өткен (антибиотиктер), сүтпен, сілекеймен, термен, көз жасымен бөлініп шығады;

3. Альвеолярлы (өкпе арқылы) жолмен ұшқыш заттар (эфир, спирт, басқа жалпы анестетиктер) ағздан бөлініп шығады.

Ағздан дәрілік заттардың бөлініп шығу жылдамдығы физиологиялық факторлар әсерінен қатты өзгереді және несеппен КИ басқа жолдармен КЕ және КМ (схеманы қараңыз) бөлініп шығу жылдамдығының константасымен анықталады.

Тарау 5. ДӘРІЛЕРДІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

Дәрілердің терапевтік адекватсыздығы анықталған соң дәрілерді дайындау процестерді, сонымен қатар олардың сапасын бақылауды қарастыруда елеулі өзгерістер өтеді. Дәрілердің тауарлық сипаттамасын (сыртқы түрі, физико-химиялық қасиеттері және т.б.) сонымен бірге әсер етуші заттардың сандық мөлшерін анықтау нәтижесінде дәрілік түрлердегі препараттың белсенділігінің мүмкін болатын өзгерістері туралы мәліметтерді алуға болмайтыны белгіленді. Толық мәлімет алу үшін әсер етуші заттың “Тиімділігін” білуі қажет. Осы термин дәрілік түрден ағзаға дәрілік заттың қандай бөлігі (қанша мөлшерде) сіңірілетіннін көрсетеді.

Биологиялық тиімділік анықталады:

а) препараттың қандағы салыстырмалы мөлшері ретінде (яғни сәйкес қабылданған дәрілік түрдегі дәрілік заттың жалпы мөлшерімен салыстырғанда);

б) препараттың қанда пайда болу жылдамдығы ретінде.

Сонымен биологиялық тиімділіктің (БТ) тесті дәрінің терапевтік ефективтілігін бағалау критеріі болып саналады. Осы тест дәрілік түрдегі дәрілік заттың белсенділігіне кейбір бөлек фармацевтік факторлардың немесе олардың қосындысының әсер ету дәрежесін көрсетеді. БТ бірқатар маңызды сұрақтарға жауап береді, соның ішінде:

- дәрілік препараттың жалпы дозасының қандай бөлігі (қанша мөлшерде) ағзаға сіңірілді;

- сіңірілу қандай жылдампен жүреді;

- дәрілік препарат ағзадан қандай жылдамдықпен және қалай шығарылады.

Дәрінің БТ келесі жағдайларда анықтайды (зерттейді):

- жаңа дәріні (жаңа препарат немесе жаңа дәрілік түр) зерттеп шығару кезінде;

- дәрінің сапасын үздіксіз бақылау ретінде;

- құрамында бірдей дозада бір дәрілік препаратты бар әртүрлі кәсіпорындарда жасалынған дәрілік түрлерді салыстырып бағалау үшін.

БТ-тің өлшемі ретінде зерттелетін дәрілік түрден ағзаға сіңген дәрілік заттың мөлшерінің және стандартты дәрілік түрде тең дозада берілген ағзаға сіңген дәрілік заттың мөлшерінің қатынасы болып саналады:

БТ , мұндағы:

A – зерттелетін дәрілік түрден сіңірілген дәрілік заттың мөлшері;

B – стандартты дәрілік түрден сіңірілген дәрілік заттың мөлшері.


БТ-тің абсолютті және салыстырмалы түрін ажыратады. Егер стандартты дәрілік түр ретінде тамырға енгізуге арналған ерітінді қолданылса, абсолютті БТ туралы айтуға болады. Күре тамырға енгізілетін инъекция едәуір анық нәтижелерді көрсетеді. Себебі дәрінің барлық дозасы бірден қан айнарудың үлкен шеңберіне барады. Сонда препараттың БТ іс-тәжірибеде 100% болады.

Бірақ едәуір кең таралған салыстырмалы БТ-ті анықтау болды. Ол тиімді болып саналады. Осы кезде стандарт ретінде ішке қабылданатын ерітіндіні қолданады. Егер препарат суда ерімесе немесе сулы ерітінді түрде тұрақсыз болса, онда жақсы сипатталынатын және ағзаға жақсы сіңірілетін ішке қолдануға арналған басқа дәрілік түрлер пайдалануы мүмкін, мысалы, микронизацияланған препараттың суспензиясы немесе желатинді капсулаға салынған микронизацияланған препарат.

БТ бойынша зерттелетін дәрілік түрлер жақсы сипатталуы керек (Фармакопегияның немесе басқа НТҚ талаптарына сай сапалық және сандық сипаттамалары, тіркелген сериялардың номерлері, шығару мерзімі және сақтау жағдайы болуы тиіс). Дәрілік түрлердің сапасын бағалау бойынша алдын-ала сынақтар жүргізілуі керек.

Әлемдік денсаулық сақтау мекемесі БТ міндетті түрде зерттеуді талап ететін дәрілік препараттардың бірқатар тобтарын белгіледі, себебі олардың ерігіштігінің нашар болуы немесе олардың әсер етуінің жоғары ұзақтылығына сонымен қатар дәрілерді қабықшамен қаптауға байланысты дозаның және ағзаның реакциясының арасындағы тәуелділіктің тік қисығына ие. Оларға стероидты гормондар, жүрек гликозидтері, гипогликемиялық әсер ететін препараттар, тырысуға қарсы препараттар, кумариндер, химио-терапевтік препараттар, антикоагулянттар, кейбір антибиотиктер және т.б. жатады.

Қазіргі уақытта адамға қарай дәрінің БТ алдын-ала дәл анықтауға арналған (мүмкіндік беретін) сенімді әдістер жоқ. “In vitro” тәжірибелерінде тек қана дәрілік заттың зерттелінетін

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 152беті

дәрілік түрден модельді ортаға бөлініп шығу жылдамдығын және толықтығын (дәрежесін) анықтауға, ал “in vivo” тәжірибелерінде ағзаға тері немесе шырышты қабықша арқылы сіңірілген дәрілік заттың мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді.

“In vitro” және жануарларда жүргізілетін “in vivo” тәжірибелері пайдалы мәліметтер береді. Бірақ бұл мәліметтер адамдарда жүргізілген “in vivo” тәжірибелерде олардың корреляциясы дәлелденсе, бағалы болады. Сондықтан дәрілердің БТ анықтау әдетте сау адамдарда (ерікті адамдарда) немесе осы дәріні қажет ететін және стационарда жатқан науқастарда жүргізіледі.

Тарау 6. ДӘРІЛЕРДІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ТИІМДІЛІГІН АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

Дәрілердің БТ анықтаудың 2 негізгі әдісі бар:

- фармакодинамикалық;
- фармакокинетикалық.

Бірінші әдіс (фармакодинамикалық) – дәрілік заттың немесе оның белсенді метаболиттерінің ағзадағы фармакодинамикалық (биохимиялық) реакциялар жылдамдығын өлшеуге негізделген. Ағзаның жеке ерекшеліктеріне (пайда болған және жасырын ферментопатия және т.б.) байланысты аппаратуралық безендіруде күрделі болып келеді, сондықтан өте сирек қолданылады.


Екінші әдіс (фармакокинетикалық) дәрілік заттың бір реттік дозасын немесе бірнеше реттік қайталанған дозаларын қабылдаған соң дәрілік заттың қандағы концентрациясының уақытқа байланысты тәуелдікті немесе дәрілік заттың және/немесе оның метаболиттерінің ағзадан бөлініп шығу жылдамдығын өлшеуге негізделген.

Фармакокинетикалық әдіс бойынша дәрілердің БТ анықтау кезінде бір қатар жағдайларды сақтау керек, соның ішінде ең маңызды келесі болады:

- а) талдау жүргізу үшін биологиялық сұйықтықтардың сынамаларын алу уақытын дұрыс таңдау;
- б) сынамаларды алу жиілігі.

Сынамаларда препарат концентрацияларын анықтайды. Әдетте сынамаларды таңдап алу үшін күре тамырдың немесе артериялық қаны немесе несеп қолданылады. Бірақ кейбір дәрілік түрлердің (жағар майлар, пластырлер және т.б.), БТ дәрілік заттың нағыз әсер ету орнында анықтау тиіс болады, мысалы тері беткейіне жағылатын дәрілер.

Биологиялық сұйықтықтардағы дәрілік препараттардың (немесе оның метаболиттерінің) мөлшері бойынша мәліметтерді кестеге енгізіп, препараттың уақытқа байланысты кинетиканың тәуелділік графигін сызып, фармакокинетикалық әдістер көмегімен дәрілердің БТ есептейді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 153беті

Препараттың ағзаға сіңірілу дәрежесі, сонымен бірге оның биологиялық сұйықтықтарда пайда болу уақытысы келесі көрсеткіштердің жинағымен сипатталады:

- препараттың биологиялық сұйықтарда жылжуын тіркейтін графиктегі қисықтың астындағы ауданмен (SA, SB);
- препараттың биологиялық сұйықтықтардағы максимальды концентрациясымен (CA, CB);
- препараттың максимальды концентрацияға жету уақытымен ($t_{0.5A}$, $t_{0.5B}$).

Мұндағы:

МЭК1 – препараттың қандағы минимальды эффективті концентрациясы;

МЭК2 – препараттың қандағы максимальды эффективті концентрациясы;

CB – стандартты дәрілік түрді қабылдаған соң дәрілік препараттың қандағы максимальды концентрациясы;

CA – зерттелетін дәрілік түрді қабылдаған соң дәрілік препараттың қандағы максимальды концентрациясы;

$t_{0.5A}$ – стандартты дәрілік түрді қабылдаған соң дәрілік препараттың қандағы максимальды концентрацияға жету уақыты;

$t_{0.5B}$ – зерттелетін дәрілік түрді қабылдаған соң дәрілік препараттың қандағы максимальды концентрацияға жету уақыты.

Бірақ, графиктегі қисықтың астындағы аудан зерттеу уақыт бойынша препараттың биологиялық сұйықтықтардағы тек қана жалпы мөлшерін көрсетеді, ал БТ туралы жеткілікті мәлімет бермейтіндігін міндетті түрде ескеру қажет. Сонымен бірге, осы көрсеткіштерге физиологиялық, патологиялық (эндогенді және экзогенді) осындай өзгермелі факторлар әсер етеді. Зерттеулердің дәлдігін жақсарту үшін барлық өзгермелі факторларды есепке алу керек.

Ең басында дәрілік заттың сіңірілу толықтығының критеріі ретінде препаратты ағзаға зерттелетін және стандартты дәрілік түрлерде енгізгенде оның қандағы салыстырмалы деңгейі болған. Осы кезде препараттың қандағы максимальды концентрациялары салыстырылатын болған. Бірақ дәрінің сіңірілуін осы жолмен бағалау бірқатар себептерге байланысты дұрыс болмайды, мысалы:

1) көбіне препараттардың биологиялық әсерінің деңгейі (яғни терапевтік эффективтілігі) олардың қандағы максимальды концентрациясына ғана емес, сонымен бірге дәрі концентрациясының минимальды терапевтикалық деңгейден жоғары болу ұзақтығына да тәуелді болады;

2) дәрілік зат концентрациясының максимумға жету уақытын анықтау дұрыс емес болуы мүмкін – себебі ол эмперикалық жолмен анықталған, яғни талдау үшін қан сынамасы препарат концентрациясының төмендеуі кезінде алынуы мүмкін болады;

3) максимум кезінде препараттың қандағы деңгейінің мәні титрлеу кездегі қателіктерге байланысты өте дәл емес болуы мүмкін.

Осы себептерге байланысты препараттың сіңірілу процесін бөлек нүктелермен емес, толық фармакокинетикалық қисықпен сипаттайтын болды.

Бұл кезде дәрілердің салыстырмалы БТ анықтау үшін зерттелетін және стандартты дәрілік түрлерде енгізген соң анықталған қисықтардың астындағы аудандардың қатынасын қолдану дұрыс болады.

Сонымен бірге фармакокинетикалық зерттеулер кейбір жағдайда болатын құбылысты көрсетті, яғни препараттың ағзаға толық сіңірілген кезінде де оның қандағы концентрациясы минимальды эффективті концентрацияға жетпеуі мүмкін (қиын еритін препараттар), егер оның сіңірілу жылдамдығы элиминациялау жылдамдығынан едәуір төмен болса. Берілген диаграммада 1, 2, 3 қисықтардың астындағы аудандар бірдей болуы мүмкін, бірақ 1 препараттың бірдей дозадағы әртүрлі дәрілік түрлердің фармакокинетикасы әртүрлі, осыған байланысты осы айырмашылықтар терапевтік адекватсыздықтың себебі болуы мүмкін. Сондықтан минимальды терапевтикалық концентрацияның деңгейінің үстіндегі фармакокинетикалық қисықтардың астындағы аудандарды салыстыру дұрыс болады. Бірақта дәрілердің БТ осылай бағалау объективті емес болып саналады, себебі әртүрлі жолмен енгізілетін (мысалы? пероральды және ректальды т.б.) препараттардың сіңірілу жылдамдығы әртүрлі, ал оған тек фармацевтік факторлар ғана емес, сонымен бірге физиологиялық факторлар да әсер етеді.

Дәрілердің БТ анықтау, сонымен қатар дәрілік түрлерден дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы және толықтығына фармацевтикалық факторлардың әсер етуінің зерттелуі алда айтылғандай “in vitro” және “in vivo” тәжірибелерінде жүргізіледі. “In vitro” тәжірибелерін жүргізу алда айтылған “in vivo” тәжірибелері келесі әдістермен жүргізіледі:

- тері арқылы енгізілген дәрілердің ағзадағы реакциясын тіркеу;
- жергілікті сіңірілген дәрілік түрді сіңірілу зонасының тереңдігі мен диаметрін анықтау (гистологиялық талдау);
- биологиялық сұйықтықтардағы (қан, несеп және т.б.) сіңірілген препарат немесе оның метаболиттерінің мөлшерін анықтау.

Дәрілік затты тері арқылы енгізудегі ағза реакциясын тіркеу тек реттік дозаны қабылдау арқылы енгізілетін дәрілік түрлерде (жағар майлар, пластырлер, суппозиторийлер және т.б.) жүргізіледі. Мұнда жүрек қан тамыр жүйесі жағынан (артериялық қысымның жоғарлауы немесе төмендеуі, пульстың өзгеруі), тыныс алу, рефлекторлық реакциялар (көз қарашықтарының тарылуы немесе кеңеюі), яғни ағзаның спецификалық анық байқалған және жақсы зерттелген реакциялары тіркеледі. Мысалы, кортикостероидтары бар жағар майларды қолданғанда алғашқы 6-8 сағат бойына тамырлардың тарылуы анық байқалады. Бұл кезде көз қарашығының тарылуын тіркеуге болады, ал бұл құбылыс 24 сағат бойында жойылады. Жағар майларды қайта қолданғанда препараттың тамыр тарылтушы әсері көзге көрінетіндей байқалмайды.

Жергілікті сіңірілген дәрілік түрдің сіңірілу зонасының тереңдігі мен диаметрі гистологиялық зерттеуде көпшілігінде лабораториялық жануарларды (қоян, тышқан) қолданады. Осы әдіс бойынша жануарларға дәрілік түрді енгізген соң 30 минут ішінде жануарлар өлтіріліп гистологиялық талдауға алынатын тері немесе шырышты қабатының микрокеспелері (микросрезі) алынады. Препараттың (немесе оның метаболиттерінің) тері немесе шырышты қабат арқылы сіңірілуін анықтауға негізделген әдіс көмегімен оның сіңірілу кинетикасы туралы мәлімет алуға мүмкіндік береді. Әдіс келесіге негізделген: жағар майдың немесе пероральды енгізілген препараттың қажетті мөлшерін енгізген соң белгілі уақыт аралығында биологиялық сұйықтықтардың (қан, несеп, лимфа, сілекей және т.б.) сынамаларын алып, физико-химиялық әдіс (титрлеу, спектофотометрия және т.б.) көмегімен препарат мөлшерін анықтайды. Алынған мәліметтер бойынша биологиялық сұйықтықтағы

препарат концентрациясының уақытқа тәуелділік қисығының графигін құрастырып, зерттелген дәрілік түрдің фармацевтік, физиологиялық және биологиялық факторлар әсерінің фармакокинетикасын сипаттайды.

Клиникаға дейінгі зерттеулерде “in vivo” тәжірибелері жануарларда, дәрілердің БТ клиникалық зерттеулер жоғарыда айтылғандай сол аталған дәріні қажет ететін сау адамдарда (ерікті) немесе стационарда жатқан науқастарда жүргізіледі.

Дәрілердің БТ анықтау үшін “in vivo” тәжірибелері зерттелетін препарат қасиеттеріне, оның фармакологиялық әріне және таңдалған рациональды дәрілік түрлер келесі әдістер бойынша анықталады:

- бір реттік дозаны қабылдау арқылы дәрінің БТ зерттеу;
- қайталанған дозаларды қабылдау арқылы дәрінің БТ зерттеу.

Бір реттік дозаны қабылдау арқылы дәрінің БТ зерттеу

Көбіне БТ дені сау ерікті адамдарда тек қана бір реттік дозаны қабылдаған соң препараттың биологиялық сұйықтықтарда (қан, лимфа, несеп және т.б.) мөлшерін анықтау нәтижелері бойынша зерттейді. Қолданылатын ерікті адамдар тәжірибе алдында бір апта бойына ешқандай дәрі қабылдамауы керек. Әдетте 20-40 жастағы ер кісілер қолданылады. Бұл әдістің негізгі артықшылығы келесіде: дәрінің тек қана бір реттік дозасын қабылдағанда ерікті адамдардың денсаулығының төмен дәрежеде дәрінің әсеріне ұшырайды. Бірақ осы әдістің кемшілігі, препараттың қандағы кеонцентрациясы бойынша қисықты құру үшін ең аз болғанда үш нүкте қисықтың көтерілетін және сонша да қисықтың төмендейтін тармағында алуы керек. Ал ол үшін биологиялық сұйықтықтар сынамаларын көп санда алынуы қажет. Бұл жағдай тәжірибеге қатысқан адамдарға ыңғайсыздық туғызады, сонымен бірге күре тамырдан немесе артерияан сынама алғанда қосымша стресс тудырады.

Дәрілердің БТ анықтаудың бұл әдісі препараттың бір мезетте мүмкін болатын жанама әсерлерін анықтауға мүмкіндік береді.

Қайталанған дозаларды қабылдау арқылы дәрінің БТ зерттеу

Бөлек жағдайларда, кейбір ұзақ қолдануға арналған препараттардың БТ дұрыс бағалау үшін зерттеулерді қайталанған дозаларды пайдалану арқылы жүргізеді. Бұл әдісті тек қана клиникаларда қолданады, яғни дәрінің ефективтілігін оның биологиялық сұйықтықтардағы мөлшері бойынша тексеру арқылы препаратпен науқасты емдеу осы тәжірибеде жүргізіледі. Осы әдісте талдау үшін сынамаларды препарат қанда тұрақты концентрацияға жеткен соң ғана алуға мүмкін болады. Әдетте ол препараттың 5-10 дозасын қабылдаған соң болады және ол препараттың ағзада болу жартылай кезеңіне тәуелді.

Сонымен талдауға қанның сынмаларын алу препараттың дозаларын қабылдау арасындағы бір интервальдың арасында аяқтауға мүмкін және соған байланысты қан сынамалардың санын да азайтуға болады, яғни дәрінің белгілі максимальды концентрацияда – тек ғана үш сынама алу керек. Препараттың қанда жеткілікті жоғары концентрациясы, ол талдауды жүргізуді жеңілдетуі және анықтаудың дәлдігін жоғарлатуы осы әдістің тағы бір артықшылығы.

Бірақ осындай зерттеулерді “in vivo” тәжірибеде ерікті адамдарда жүргізу қиындықтарға және этикалық сұрақтарды шешімге байланысты осы әдісті көптеген дәрілік түрлердің сапасын және олардың тұрақтылығын бағалау үшін қолдануға болмайды. Осындай бағалауға қарапайым, тез өтетін, дәлдігі жоғары, зерттеулерді модельдерде көп рет қайталауға мүмкіндік беретін “in vitro” әдістері мен әдістемелері қажет. Бірақ жоғарыда

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 156беті

айтылған “in vitro” әдістері негізінде, дәрілік түрлерден дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы мен толықтығын анықтауға мүмкіндік береді. Сонда негізгі көрсеткіш ретінде дәрілік түрдегі дәрілік заттың ерітіндіге өткен мөлшері болып саналады. Ал асқазан ішек трактысының шырышты қабатының липоиды барьері арқылы қанға өткен препарат мөлшері, яғни ферментативтік ыдырау және т.б. әсерінен сіңірілген препарат мөлшері елеулі аз болуы мүмкін.


Қазіргі уақытта отандық және шетелдік фармацевтік фирмалар белгілі уақыт аралығында еріген препарат жылдамдығын “in vitro” тәжірибелерінде автоматты анықтауға арналған арнайы приборлар кеңінен қолданылады. Бұл приборлардың артықшылығы – зерттеулер жүргізу кезіндегі шарттар АІТ-ның шарттарына өте ұқсас. Осындай приборларда тірі ағзадағы дәрі өтетін процестерге ұқсас препараттың сіңірілу шартын имитациялауға үлкен мән беріледі.

Мысалы, “in vitro” тәжірибелерінде дәрілердің БТ анықтау үшін “Сарториус”, “Резомат-1”, “Резомат-2” приборлары қолданылады.

Мысалы, “Резомат-1” приборы еру камерасынан тұрады, оның ішінде сулы фаза липидті еріткішпен (хлороформмен) гидростатикалық тепе-теңдік жағдайда болады. Сулы фазаның рН мәні 1,2-ден 7,8-ге дейін өзгеріп тұрады. Бұл АІТ-ғы әр түрлі бөлімдерінің рН мәнін, ал липидті еріткіш препараттың липидті мембраналар арқылы сіңірілуін имитациялауға мүмкіндік береді. Зерттелетін дәрілік түрді сулы фазаға енгізеді. Дәрілік зат дәрілік түрден сулы фазаға үздіксіз бөлініп шығып, еріп тұрады. Содан соң осмостық қысым әсерінен арнайы фильтрлеуші материал арқылы өніп, липидті фазамен қатысады. Дәрілік заттың бірінші және екінші фазалардағы мөлшері оның дәрілік түрден босап шығу, еру және ағзаға сіңіру процесстерді сипаттайды. Дәрілік заттың екі фазада таралуын шектейтін қабаттың тез айналуына байланысты болады. Оны магнитті араластырғыш көмегімен жүргізеді. Липидті фазада препарат концентрациясының ұлғаюы ағзаға прогрессивті сіңірілуге шамамен сәйкес болады. Тәжірибеде сұйықтықтардағы дәрілік заттың мөлшерін үздіксіз немесе уақытын берілген интервалдар бойынша спектрофотометриялық әдіспен анықтайды. Сынамаларды алған кезде прибордағы сұйық ортаның көлемін таза еріткішпен керекті көлемге жеткізеді. Дәрілік препараттың сулы фазадан үздіксіз хлороформды фазаға өтуіне байланысты бірінші фаза (сулы) АІТ-ғы препараттың үздіксіз сіңірілу процесіне ұқсас негізгі динамикалық қасиеттерін сақтап тұрады. Сулы фазада рН мәнінің бірте-бірте өзгеруі ағзаның АІТ-да дәрінің асқазаннан он екі елі ішекке, содан соң аш ішекке қарай жылжуын имитациялайды.

“Резомат-2” приборы еріткіш ортаның мәжбүрлік конвекциялау принципі бойынша істейді, яғни еріткіш ортадан үздіксіз оның ішінде еріген дәрілік затты алыстатады. Бұл прибор ішінде арнайы липидті жартылай өткізгіш мембраналы (фильтрлеуші материал ретінде) қолдануына байланысты едәуір жоғары дәрежеде дәрілік заттардың абсорбциялану процесін едәуір толық имитациялауға мүмкіндік береді.

“Сарториус” фирмасы – Германияда фармацевтік өнімді өндіруші екінші ірі кәсіпорын – екі модельден тұратын қондырғыны шығарды. Осы қондырғының бірінші моделінде қатты дәрілік түрлердегі (таблетка, драже) дәрілік заттардың еруі жылдамдығы зерттелді. Ол үшін АІТ-нің жұмыс істеу шарттары имитацияланады. Камераға құйылған жасанды асқазан сөлі (рН 1,2) 30 минуттан соң жасанды ішек сөліне (рН 6,5) айналады. Жасанды ішек сөлінің рН мәнін камерада эксперимент уақытында рН мәнін сәйкес 7,8-ге дейін өзгертуге болады. Тәжірибе кезінде жасанды ас қортатын сөл, зерттелетін дәрі және белгілі санда полиакрилді

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 157беті	

домалақтары бар камера өзінің горизонтальды осі арқылы айналып тұрады, яғни асқазан мен ішектің перистальтикалық қозғалыстарын имитациялайды.

Екінші модель – сіңірілу моделі липоидті қабырғамен екі бөлікке бөлінген диффузиялық камерадан тұрады. Липоидті қабырға ретінде арнайы жартылай өткізгіш мембраналық фильтр қолданылады. Фильтр инертті негізден (“Сарториус” мембраналық фильтрі) тұрады, оның поралары рН мәні белгілі және құрамы сәйкес болатын сұйық липидті фазамен толтырылған. Осы қондырғы фильтрлердің екі түрімен қамтамасыз етіледі: дәрілік заттың асқазаннан және ішектен сіңірілуін зерттеу үшін. Камераның бірінші бөлігіне оның ішіне зерттелетін дәрілік зат еритін 100 мл жасанды асқазан немесе ішек сөлін, ал екінші бөлігіне – 300 мл жасанды плазма (рН 7,5) құйылады.

“Сарториус” приборының ең маңызды артықшылығы: липоидті барьер асқазан және ішек қабырғаларында дәрілерге қарай өтетін “Пассивті” диффузияға ұқсас өткізгіштікке ие. Дәрілік заттың жасанды плазмаға диффузиялану кезінде диффузия жылдамдығының константасын анықтайды, ол дәрілік заттың сіңірілу жылдамдығының константасына пропорционалды болады (сурет 1).

Екі модельдің арқасында “Сарториус” қондырғысында дәрілік заттың қатты дәрілік түрден босап шығу жылдамдығы мен толықтығын, яғни фармацевттік тиімділігін сонымен бірге дәрілік заттың еру және сіңірілу жылдамдығын анықтауға болады.

Егер “in vitro” тәжірибелерінде алынған нәтижелер мен корреляцияланатын нәтижелерді кез-келген әдіс және прибор беретін болса, оларды бағалы деп сонда ғана санауға болатындығын айрықша атап көрсету қажет.

IV. Иллюстрациялық материал: Сабақты өткізу үшін келесі материалдық - техникалық қамтамасыз ету қолданылады: ноутбук, мультимедиялық проектор, экран.

V. Әдебиет: **негізгі:**

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
5. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.


қосымша:

қазақ тілінде

6. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2008. – 346 б.
7. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Шымкент.– 2002.–172 с.
8. Ділбарханов Р.Д., Сағындықова Б.А. – Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 1998.–128 б.

орыс тілінде

9. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
«Фармацевттік өндірістің технологиясы» кафедрасы	04-48/11 2024-2025 60 беттің 158беті	

11. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
13. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
14. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
15. Дәрістер.
16. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
17. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
18. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

Электрондық ресурстар:

<http://www.studmedlib.ru>,

ЛОГИН ibragim123, ПАРОЛЬ Libukma123

<http://lib.ukma.kz>

VI. Бақылау сұрақтары (кері байланыс):

1. Дәрілердің биологиялық тиімділігі
2. Фармакокинетикалық әдіс бойынша дәрілердің БТ анықтау
3. Бір реттік дозаны қабылдау арқылы дәрінің БТ зерттеу
4. Қайталанған дозаларды қабылдау арқылы дәрінің БТ зерттеу