

"Астана медицина университеті" КеАҚ

ӘОЖ: 615.014.21:615.453.6.23:577.161.22

ХПК: А61К9/20, А61К9/46, А61К33/10

Сәду Аяулым Қабдуқызы

**ҚҰРАМЫНДА КАЛЬЦИЙ КАРБОНАТЫ МЕН Д ВИТАМИНІ БАР
КӨПШІТІН ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ**

7М10104 – «Фармация»

Медицина ғылымдарының магистрі дәрежесін алу үшін
диссертациялық жұмыс

Ғылыми жетекшісі:

б.ғ.к., доцент Атимтайқызы А.

Ғылыми кеңесші:

аға оқытушы Абдіқалықов.Р.Д.

Рецензент:

фарм.ғ.к., қауымдастырылған профессор, инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының меңгерушісі Кожанова К.К.

Астана 2024 ж.

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕ	3
АНЫҚТАМА	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	5
КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕРДІҢ ТІЗІМІ	6
КІРІСПЕ	7
I КАЛЬЦИЙ ТҮЗДАРЫ БАР ДӘРІЛІК ЖӘНЕ ПАРАФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫ ЗЕРТТЕУДІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ	10
1.1 Кальций карбонаты бар дәрілік препараттарды зерттеудің қазіргі жағдайы.....	10
1.2 Кальцийдің ағзадағы рөлі.....	15
1.3 Көпіршитін дәрілік қалыптардың сипаттамасы.....	20
1.4 Көпіршитін дәрілік қалыптар технологиясындағы көмекші заттар...	21
1.4 Көпіршитін дәрілік қалыптарды алу технологиясы.....	26
2 ЗЕРТТЕУДІҢ НЫСАНДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	28
2.1 Зерттеу нысандары.....	28
2.2 Зерттеу әдістері.....	28
3 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҚҰРАМЫНДА КАЛЬЦИЙ БАР ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ АССОРТИМЕНТІНЕ ЖЕКЕ МАРКЕТИНГГТІК ШОЛУ	31
3.1 Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізімінен құрамында кальций бар дәрілік препараттарға шолу жасау.....	31
4 ҚҰРАМЫНДА КАЛЬЦИЙ КАРБОНАТЫ МЕН Д ВИТАМИНІ БАР КӨПІРШІТІҢ ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ ҚҰРАМЫ МЕН ТЕХНОЛОГИЯСЫ	40
4.1 Кальций карбонатының физика-химиялық және технологиялық көрсеткіштері	40
4.2 Негізгі және қосалқы заттардың құрамын таңдау.....	41
4.3 Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткаларды арудың технологиялық схемасын әзірлеу	45
5 КАЛЬЦИЙ КАРБОНАТЫ МЕН Д ВИТАМИНІ БАР КӨПІРШІТІҢ ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ САПА	

	СПЕЦИФИКАСЫН ӘЗІРЛЕУ	51
5.1	Сапаның негізгі көрсеткіштерін анықтау және стандарттау.....	51
5.2	Сапалық және сандық анықтау әдістерін әзірлеу	52
	
5.2.1	Д витаминің анықтау.....	55
	
5.2.2	Кальций карбонатың анықтау.....	55
	ҚОРЫТЫНДЫ	60
	ПАЙДАЛАНҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	61
	НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР	

Дипломдық жұмыста келесі нормативтік - құқықтық құжаттарға сілтемелер қолданылған:

«Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы» Қазақстан Денсаулық сақтау министрінің м.а 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ – 15 бұйрығы.

Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7- шілде № 360-VI ҚРЗ Кодексі.

ICH Q8 (R2) «Pharmaceutical Development» - Current Step 4 version dated August 2009

ҚР мемлекеттік стандарты 1617-2006. Дәрілік заттар өндірісі. Тиісті өндірістік практика. – Астана, 2006.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. Т.1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008. - 547 б.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. Т.2. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008. – 549 б.

European Pharmacopoeia. 1-th edition: Council of Europe, 2007.

European Pharmacopoeia. 1-th edition: Council of Europe, 2014.

ENV/MC/CHEM(98)17 OECD: «Principles on Good Laboratory Practice», 1998.

АНЫҚТАМА

Биологиялық белсенді қоспа - қазіргі заманғы медицинаға салыстырмалы түрде айтқанда жақын уақытта енген термин. Дегенмен, жаңа дәуірге дейін Египетте, Қытайда, Тибетте, Индия мен Шығыстың басқа да елдерінде көбінесе табиғи түрінде қолданылатын өсімдік, жануарлар ұлпаларынан, минералды шикізаттан дайындалған арнайы өнімдерді адамның әр түрлі ауруларын алдын-алу мен емдеу жүйелері қалыптасқан.

Остеопороз - организмдегі фосфор-кальций алмасуының бұзылуынан болатын пародонт және бет, жақ сүйек ауруында кездесетін тканьдерінің сиреуі.

Кальцитриол (Д витаминінен синтезделеді) - стероидты сипаттағы жануарлардың Двитаминнің белсенді түрі. Сигнал молекуласы ретінде жұмыс істейді. Организмдегі фосфат пен кальций алмасуын реттейді.

Кальцитонин - парафолликулярлық жасушаларда (С жасушаларында) түзілетін қалқанша безінің гормоны, кальций-фосфор алмасуының маңызды реттегіштерінің бірі.

Сусымалдылық - материалдың механикалық күш әсер етпей-ақ өзінше ысырылып, қозғалу қабілеті. Сусымалылық мысалы ретінде күмнің сусымалылығы жоғары екендігін атауға болады.

Себілмелі масса - қатты ұнтақты заттар бөлшектерінің, материалдардың өз ауырлық күшінің әсерінен төгілу (ағу) қабілеті.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

- БТ – биологиялық тиімділік
- БЗ – белсенді заттар
- ББЗ – биологиялық белсенді заттар
- ББҚ – биологиялық белсенді қоспа
- БҚ – биологиялық қоспалар
- ҚЗ – қосымша заттар
- ДЗ – дәрілік зат
- ДҚ – дәрілік қалып
- ДП – дәрілік препарат
- ЖМҚ – жоғары молекулалы қосылыстар
- ИК – инфра қызыл
- МЦ – метилцеллюлоза
- НҚ – нормативті құжат
- ПВП – поливинилпирролидон
- ПЭГ – полиэтиленгликоль
- УК – ультра күлгін

КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕРДІҢ ТІЗІМІ

Кесте – 1.	Дәрілік заттар мен биологиялық белсенді қоспалар арасындағы айырмашылықтар.....	11
Кесте – 2.	Құрамында кальцийі бар өнімдер және олардың мөлшері.....	16
Кесте – 3.	Балалар мен жасөспірімдерге арналған энергия мен қоректік заттардың физиологиялық қажеттіліктерінің нормалары.....	17
Кесте – 4.	Магистрлік диссертацияда пайдаланылған негізгі дәрілік және қосалқы заттар.....	28
Кесте – 5.	Отандық нарықта құрамында кальцийі бар дәрілік және парафармацевтикалық құралдарды өндіруші елдер.....	31
Кесте – 6.	Отандық нарықта құрамында кальций, витамин Д бар дәрілік және парафармацевтикалық құралдарды өндіруші елдер.....	35
Кесте – 7.	Көпіршитін таблеткаларға арналған үлгілі түйіршіктердің құрамы.....	41
Кесте – 8.	Кальций карбонаты мен Д витамині бар түйіршіктері мен үлгілі таблеткалардың технологиялық бағалау нәтижелері.....	44
Кесте – 9.	Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың құрамы.....	45
Кесте – 10.	Жүктеме нормалары.....	45
Кесте – 11.	Әсер етуші зат қосылған көпіршитін таблетканың оңтайлы құрамы.....	46
Кесте – 12.	Кальций карбонаты және Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың сапа нормалары.....	51
Кесте – 13.	Аскорбин қышқылының құрамын анықтау нәтижелері	54
Кесте – 14.	Д витаминнің құрамын анықтау нәтижелері.....	55
Кесте – 15.	Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткалардағы кальций карбонатының құрамын анықтау нәтижелері.....	56
Кесте – 16.	Сызықтық корреляция коэффициентінің мәні.....	57
Кесте – 17.	Дәрілік түрдегі кальций карбонатының құрамын анықтау нәтижелері, тәжірибелік жолмен және регрессия теңдеуі бойынша алынған.....	58
Кесте – 18.	Әдістеменің дұрыстығының нәтижелері.....	58
Сурет – 1.	Көпіршитін таблетканың түр қалыпы	20
Сурет – 2.	ҚР реестр бойынша құрамында кальций және Д витамині бар дәрілік заттардың отандық және импорттық өнімдері.....	35
Сурет – 3.	Құрамында кальцийі бар дәрілік заттардың негізгі өндірушілерінің үлес салмағы.	36
Сурет – 4.	Кальций карбонатының ұнтағы.....	41
Сурет – 5.	Түйіршіктерді алу кезеңі.....	43
Сурет – 6.	Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткаларды өндірудің технологиялық схемасы.....	50
Сурет – 7.	Құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблетканың ыдырауы.....	57
Сурет – 8.	Регрессия теңдеуі.....	58

Кіріспе

Жұмыстың өзектілігі:

Қазіргі уақытта жалпы күшейтетін және иммуномодуляциялық әсердің тиімді емдік-профилактикалық құралдарын іздеу және әзірлеу сыртқы ортаның қолайсыз факторларының әсерінен туындаған аурулар санының өсуіне, теңгерімсіз тамақтану аясында жүйке-психикалық жүктемелер мен стресстік жағдайлардың күшеюіне байланысты өзекті тақырып болып табылады. Дүние жүзінде екі миллиардтан астам адам витаминдер мен минералды компоненттердің жетіспеушілігінен зардап шегеді, соның ішінде бұл ең алдымен кальцийге қатысты. Денедегі кальцийдің жетіспеушілігі балалардың өсуінің баяулауына, сүйек тіндерінің кеуектеріне және нәтижесінде жиі сынықтарға әкеледі, сонымен қатар әлсіреуге және тіпті жүрек қызметінің бұзылуына ықпал етеді. Бұл әсіресе сыртқы ортаның қолайсыз жағдайлары денеде, әсіресе балаларда макро және микроэлементтердің, витаминдердің жетіспеушілігіне қатысты. Бұл жағдайдың алдын алу және емдеу әдістерінің бірі-фармакотерапиялық жол және тиісті дәрілік және парафармацевтикалық препараттарды қолдану. Бүгінгі таңда құрамында кальций бар дәрілік және парафармацевтикалық композициялардың кең ассортименти бар.

Сонымен қатар, әдебиеттерде кальций карбонаты пероральді қабылдаған кезде жақсы сіңірілмейтіні жиі айтылады, сондықтан көмекші компоненттер ретінде дәстүрлі композицияларға лимон қышқылы мен оның тұздарын қосу ұсынылады.

Құрамында кальций бар препараттардың ең қолайлы дәрілік формалары туралы мәселені қазіргі уақытта танымал көпіршітін таблеткалардың пайдасына шешуге болады, олар белсенді компоненттердің тез ерігіштігі мен жоғары сіңімділігін қамтамасыз ете алады. Көпіршітін таблеткалардың артықшылықтарына портативтілік, мөлшерлеу дәлдігі, дәрілік заттардың жағымсыз органолептикалық қасиеттерін түзету мүмкіндігі жатады.

Жоғары биологиялық қолжетімділікті қамтамасыз етумен қатар, бұл препараттар жақсартылған дәмдік қасиеттерге ие және барлық жас топтары оңай қабылдайды. Сондықтан, құрамында лимон қышқылы мен Д витамині бар био-сіңімді кальций мен микроэлементтер кешені бар отандық түзетілген дәрі-дәрмек жасау мәселесі өте өзекті.

Зерттеудің мақсаты: Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардың құрамын, технологиясын және сапа спецификациясын жасау.

Зерттеу объектісі: Құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалар.

Зерттеу міндеттері:

1. Көпіршітін таблеткалардың белсенді ингредиенттерінің физика-химиялық қасиеттерін зерттеу;
2. Құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардың құрамы мен технологиясын әзірлеу;

3. Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың сапа спецификасын әзірлеу.

Зерттеу материалы: дәрілік заттар: кальций карбонаты және Д витамині.

Қосымша заттар: лимон қышқылы, натрий гидрокарбонаты, полиэтиленгликоль 6000, аспартам, хош иістендіргіштер.

Зерттеу әдістері: физикалық, химиялық және физико-химиялық әдістер.

Зерттеу жаңалығы:

- алғаш рет көпіршитін таблеткалардың белсенді ингредиенттерінің физико-химиялық қасиеттері зерттеледі;
- алғаш рет құрамында кальций карбонаты және Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың құрамы мен технологиясы дайындалады;
- жасалған препараттың сапа спецификациясы әзірленеді.

Практикалық маңыздылығы: Әзірленген сапа сипаттамалары және құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткаларды дайындау технологиясы препараттың нормативтік – техникалық құжатының жобасына енгізу үшін ұсынылады (УТНҚ).

Зерттеу базасы: «Астана медицина университеті» КеАҚ, Сарыарқа к., 33

Күтілетін зерттеу нәтижелері:

- алғаш рет көпіршитін таблеткалардың белсенді ингредиенттерінің физико-химиялық қасиеттері зерттелетін болады;
- алғаш рет құрамында кальций карбонаты және Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың құрамы мен технологиясы дайындалатын болады;
- жасалған препараттың сапа спецификациясы әзірленетін болады.

Зерттеу базасы: "Астана медицина университеті" КеАҚ фармацевтикалық пәндер кафедрасы.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы: Магистрлік жұмыс компьютерде басылған 67 беттік мәтінде жазылып шықты, оның ішінде 8 сурет және 17 кестеден, сонымен қатар 1 қосымшадан құрылған. Жұмыс кірсіпеден, 5 тараудан, қорытындыдан және 77 әдебиеттер тізімінен тұрады.

Бірінші тарауда әдеби шолу жүргізілді. Әдеби шолуда кальций карбонаты бар дәрілік препараттарды зерттеудің қазіргі жағдайы аталып өтті. Сонымен қатар біздің зерттеу объектіміз болып саналатын құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткалар туралы мәлеметтер жиналды.

Екінші тарауда зерттеу жұмысының негізі, бізге мәлім әдістерге шолу жасалды.

Үшінші тарауда Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізімінен құрамында кальций бар дәрілік препараттарға маркетингтік шолу жасалынды.

Төртінші тарау құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың құрамы мен технологиясы жасалынды.

Бесінші тарауда жүргізілген үлкен зерттеу жұмысының нәтижелері

жинақталды.

Қорытындыда негізгі кезеңдер сипатталды.

Диссертацияны апробациялау: «АМУ» КеАҚ Фармацевтикалық пәндер кафедрасында өткізілді.

Диссертация тақырыбы бойынша 1 мақала және 1 тезис жарияланды.

- Ташкент фармацевтикалық институты ұйымдастырған "Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы" тақырыбында профессор С.Н.Аминовтың құрметіне өткізілген IV Халықаралық ғылыми - практикалық конференциясына тезис жарияланды (4 қазан 2023 жыл) – 278 бет.
- ҚР Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, фарм.ғ.д., фармацевтикалық пәндер кафедрасының профессоры Арыстанова Танагуль Акимбаевнаның 70 жылдық мерейтойына арналған «Заманауи фармация: білім берудегі жана тәсілдер және өзекті зерттеулер» атты III Халықаралық ғылыми-практикалық конференция жинағында мақала жарияланды (27 қазан 2023 жыл) – 169-171 бет.

1 ТАРАУ КАЛЬЦИЙ ТҰЗДАРЫ БАР ДӘРІЛІК ЖӘНЕ ПАРАФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫ ЗЕРТТЕУДІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

1.1 Кальций карбонаты бар дәрілік препараттарды зерттеудің қазіргі жағдайы

Соңғы 15-20 жылда қоршаған ортаның қолайсыз факторларының әсерінен ағзаның табиғи төзімділігінің әлсіреуімен, сондай-ақ теңгерімсіз және ұтымсыз тамақтану аясында жүйке-психикалық жүктемелер мен стресстік жағдайлардың жоғарылауымен байланысты аурулардың саны едәуір өсті. Мұның себебі-өмір сүру қарқынының едәуір артуы, әлеуметтік проблемалар, ақпараттық толқулар, экологияның нашарлауы, синтетикалық тағамдық қоспалардың пайда болуы және дәстүрлі тағамдардан бас тарту, сәулеленудің әртүрлі түрлерінің әсері (электромагниттік, радиациялық) және тағы басқалар. Осыған байланысты дәріханалардағы дәрі-дәрмек номенклатурасы бірнеше ондаған есе өскенімен, өмір сүру ұзақтығы қысқаруды жалғастыруда. Қазіргі кезеңде тағамдық қоспалар арқылы биокоррекция қажеттілігін әлемнің көптеген жетекші фармакологтары дәлелдейді. Тағамдық қоспалар табиғи биологиялық белсенді заттардың концентраттары ретінде, оларды маңызды қоректік заттармен (биологиялық тұрғыдан жоғары құнды ақуыздармен немесе жеке аминқышқылдарымен және олардың кешендерімен, май қышқылдарымен, дәрумендермен, минералдармен және микроэлементтермен және т. б.), сондай-ақ адам ағзасының жеке мүшелері мен жүйелерінің физиологиялық функцияларын реттейді [15,45].

Соңғы жылдарда қоршаған ортаның қолайсыз факторларының әсерінен дененің табиғи төзімділігінің әлсіреуімен, сондай-ақ теңгерімсіз және ұтымсыз тамақтану аясында жүйке-психикалық жүктемелер мен стресстік жағдайлардың жоғарылауымен байланысты аурулардың саны едәуір өсті [8]. Мұның себебі – өмір сүру қарқынының едәуір артуы, әлеуметтік проблемалар, ақпараттық толқулар, экологияның нашарлауы, синтетикалық тағамдық қоспалардың пайда болуы және дәстүрлі тағамдардан бас тарту, сәулеленудің әртүрлі түрлерінің әсері (электромагниттік, радиациялық және т.б.) және т.б. Осыған байланысты дәріханалардағы дәрі-дәрмек номенклатурасы қаншама есе өскенімен, өмір сүру ұзақтығы қысқаруды жалғастыруда. Оның шешімі – қазіргі заманғы биосіңімдігі жоғары дәрілік препараттар [9].

Биологиялық белсенді қоспалар ұғымы диетология мен фармакология арасындағы шекаралық білім саласында пайда болды. Бұл жаңа ғылыми және практикалық бағыт фармаконутрициология деп аталды. Ел халқының көп бөлігі көптеген аурулардың алдын алу, көмекші емдеу және оңалту үшін биологиялық белсенді қоспаларды пайдаланады. Бұл дәрілік препараттардың тобына фитопрепараттар, кейбір гомеопатиялық препараттар, витаминдер мен минералдар кешендері кіреді. Алайда, ББҚ термині ХХ ғасырдың 80-ші

жылдарының соңында ғана пайда болды, ал 1994 жылы АҚШ Конгресі ББҚ саласындағы заңнаманы бекітті [10].

Биологиялық белсенді қоспалар дәрілік заттар қатарында емес, бірақ олар емдік-профилактикалық әсердің кең спектріне ие. Олар дәрілік заттар тізіліміне кірмейді. Дәрілік препараттардан айырмашылығы, ББҚ елеулі жанама әсерлерге ие болмауы мүмкін, сонымен қатар құрамында улы, күшті және есірткі заттар кездесуі мүмкін [11]. Биологиялық белсенді қоспалар мен дәрілік заттар арасындағы негізгі айырмашылықтар 1-кестеде келтірілген [12].

Кесте 1 – Дәрілік заттар мен биологиялық белсенді қоспалар арасындағы айырмашылықтар

Салыстыру параметрлері	Дәрілік заттар	Биологиялық белсенді қоспалар
1	2	3
Қолдану мақсаты	Аурудың алдын алу, диагностикасы, емдеу	Денсаулықты нығайту, аурулар мен диеталық терапия қаупін азайту мақсатында тамақтануды оңтайландыру
Қолдану көрсеткіштері	Нақты нозологиялық қалып	Көмірсу, май, ақуыз, витамин және басқа метаболизм түрлерін оңтайландыру, органдар мен жүйелердің функционалдық жағдайын жақсарту
Мөлшері	Фармакологиялық әсеріне байланысты	Ингредиенттің күнделікті тұтынуы негізінде анықталады
Жанама әсерлер	Анықтамада нақты көрсетіледі	Жалпы мінездемесі бар
Биологиялық тиімділік	Клиникалық зерттеулер арқылы анықталады	Анықтама жоқ
Тіркеу реті	Хаттама екі бөлімнен тұрады: 1) клиникалық; 2) зертханалық	Құжаттардың клиникалық немесе зертханалық бөлігі анық көрсетілмеген. Тіркеу мерзімі бойынша шамамен 4 есе жылдам.

Өндірісі	GMP ережелері арқылы жүзеге асырылады	Тамақ өнімдеріне қойылатын гигиеналық талаптарға сәйкес жүзеге асырылады
-----------------	---------------------------------------	--

Кесте 1- жалғасы

Тиімділік	Фармакологиялық әсер етуі арқылы анықталады	Ингредиенттердің (нутрацевтика) әрекеті туралы әдеби мәліметтер негізінде
Сапасын бақылау	НҚ талаптарына сай	Санитарлы-эпидемиологиялық есеп бойынша
Қауіпсіздік	Медициналық-биологиялық зерттеулер кешені, «доза-реакция» тәуелділігін белгілеу	«Доза-реакция» қисығы жоқ
Стандартизация	ҚР МФ әдістері	USP-дің «Dietary Supplement Ingredient» бөлімі
Дәрілік қалып	Таблетка, капсула, суспензиялар, инъекцияға арналған ерітінділер, суппозиторийлер	Таблетка, капсула, сұйық дәрілік қалыптар, кремдер
Құрамы	Монопрепараттар мен көп компонентті ДЗ	Көп компонентті препараттар

Парафармацевтикаға арналған биологиялық белсенді қоспалар негізінен табиғи компоненттер – дәрілік өсімдіктер мен табиғи минералдардың сығындылары негізінде жасалады, олар адам ағзасын көптеген аурулардан қорғайтын ерекше қасиеттерге ие [13]. Бұндай қоспаларды қолдану арқылы көптеген аурулардың алдын алуға және жеңілдетуге, ағзаны токсиндерден, пестицидтерден және консерванттардан қорғауға, артық салмақтан арылуға болады. ББҚ көп жағдайда оларды ағзаға жақсы сіңіру үшін тамақпен бірге қабылданады. Қоспалардың күнделікті мөлшері, әдетте, күннің бірінші жартысында қабылданады, осылайша белсенділіктің жоғарылауы ұйқыға кедергі келтірмейді [14].

ББҚ қоректік заттардың концентраттары болып табылады және олардың фармакологиялық және физиологиялық белсенділігі арқылы емдік - профилактикалық әсер етеді [46, 108].

Соңғы уақытта адамдардың едәуір бөлігінде стресстік, экологиялық, радиациялық, дәрілік табиғат факторларының әсерінен иммунитет көрсеткіштерінің төмендеуі байқалады. Әр түрлі этиологиядағы онкологиялық, радиациялық, бактериялық және вирустық аурулармен ауыратын ЖҚТБ-ны жұқтырғандардың саны өсуде, аурулардың ауырлығы күшейіп, оларды емдеу ұзақтығы артып келеді. Сондықтан жаңа биологиялық белсенді заттарды іздеу және олардың негізінде адам денсаулығын нығайту үшін профилактикалық және дәрілік препараттарды жасау үнемі өзекті болып табылады [52,56, 111].

Өздеріңіз білетіндей, қоректік заттар біздің өміршеңдігімізді қолдайды. Дененің қалыпты жұмысын сақтау үшін 600-ге жуық қоректік компоненттер қажет [37, 102]. Адам ағзасы олардың бірнешеуін ғана синтездейді. Барлық басқа қоректік заттар ағзаға негізінен тамақпен бірге келеді. Бірақ тіпті жоғары сапалы тағам ағзаға қажетті витаминдер мен минералдардың жетіспеушілігінен қорғамайды. Аталған заттардың жетіспеушілігі иммунитеттің төмендеуіне, шаршаудың жоғарылауына, сондай-ақ бірқатар ауыр ауруларға әкелуі мүмкін [3, 46].

ББҚ қолдану арқылы көптеген аурулардың алдын алуға және жеңілдетуге, ағзаны токсиндерден, пестицидтерден және консерванттардан қорғауға, артық салмақтан арылуға болады [24, 41].

ББҚ көп жағдайда оларды ағзаға жақсы сіңіру үшін тамақпен бірге қабылданады. ББҚ күнделікті мөлшері, әдетте, күннің бірінші жартысында қабылданады, осылайша белсенділіктің жоғарылауы ұйқыға кедергі келтірмейді. [62,63,105]

Азық-түлікке арналған диеталық қоспалардың сұранысқа ие топтарының бірі-бұл элементтің ағзаның бірқатар өмірлік жүйелерінің қалыпты жұмыс істеуі үшін маңыздылығына байланысты кальций бар тағамдар [121, 135,136].

1.2 Кальцийдің ағзадағы рөлі

Кальций – ағзадағы ең көп таралған элемент. Денедегі кальцийдің 99%-ы қаңқа сүйектерінде, шамамен 1%-ы барлық мүшелерде, тіндерде және дене сұйықтықтарында шоғырланған. Кальцийдің құрылымдық материал ретіндегі рөлі ғасырлар бойы белгілі. Тарихқа дейінгі адам да остеопорозбен ауырған [1].

Адам ағзасындағы маңызды минералдардың бірі – кальций. Бұл минерал 300-ден астам биологиялық белсенді реакцияларға қатысады. Кальций тұздарын қамтитын дәрілік заттар (ДЗ) көптеген мыңдаған жылдар бойы медицинада қолданылып келеді. Барлығы ересек адамның денесінде шамамен 1000-1500 мг кальций (Ca) бар [2].

Қазіргі ғылыми дәлелдер кальций тапшылығы остеопороздық процеспен шектелмейтін егде жастағы және кәрілік аурулардың кең ауқымының дамуына

әкелуі мүмкін екенін көрсетеді. Остеопороздан басқа патогенетикалық ерекшеліктерге байланысты «кальций тапшылығы» деп аталатын бірқатар аурулар қазіргі уақытта омыртқаның дегенеративті ауруларын (остеохондроз/спондилоз) және буындарды (остеоартрит), сондай-ақ артериосклерозды қарастырады. Адам ағзасында кальций екі формада болады – бұл иондалған (бос) және ақуыздарымен байланысты (негізінен альбуминдермен) кальций [3].

Кальцийдің ағзаға енуінің негізгі жолы – алиментарлы жол. Сүт, сүт өнімдері, балық, ет, жемістер, көкөністер, шөптерді тұтыну арқылы біз кальцийдің күнделікті мөлшерін қабылдаймыз [4]. Иондалған және басқа молекулалармен байланысқан күйде болатын кальций көптеген дене жасушаларының функционалдық белсенділігінің, соның ішінде бірқатар негізгі гормондардың, ферменттердің және ақуыздардың секрециясының негізін құрайтын маңызды физиологиялық процестерді реттеуге қатысады. Адам ағзасында шамамен 1000 мг кальций бар, оның 99% қаңқада гидроксипатит түрінде және 1% жасушадан тыс сұйықтық пен жұмсақ тіндерде болады [5]. Жасушадан тыс сұйықтықтағы кальций мөлшері қатаң гормоналды бақылауда және өте тұрақты. Сонымен қатар, кальций иондарының концентрациясына қан сарысуындағы ақуыздардың мөлшері үлкен әсер етеді, ал кальцийді байланыстыратын негізгі ақуыз альбумин болып табылады. Ұрыққа кальцийдің түсуі ананың денесінің кальциймен, Д витаминімен қанықтылығына байланысты. Жүктіліктің соңғы кезеңінде ұрықтың ағзасына кальцийдің ену жылдамдығы артады, демек, сүйектердің минералдану жағдайы жүктілік жасына байланысты болады. Туылғаннан кейін кальцийдің көзі емшек сүті болып табылады, ал жасанды тамақтандырылған нәрестелер үшін бейімделген сүт қоспасы қолданылады. Емшек сүтімен бала 300 мг-ға дейін кальций алады [6].

Өмірдің әртүрлі кезеңдерінде дені сау ересек адамның кальцийге деген қажеттілігі тәулігіне 1000-1500 мг кальций элементін құрайды. Сонымен қатар, күнделікті рационда 1-2 стакан сүт пен 100 г сүзбе тұтынылған жағдайда 600-800 мг кальцийден аспайды, бұл осы элементтің шамамен 500 мг тұздарын қосымша енгізуді қажет етеді. Сонымен қатар, ересек адамда тамақтан келетін кальцийдің жартысынан азы ішекте сіңеді, тек тез өсу кезеңінде балаларда және жүктілік пен лактация кезеңінде әйелдерде кальцийдің сіңуі артады, ал егде жастағы адамдарда кальцийдің сіңуінің айтарлықтай төмендеуі байқалады [7].

Кальций – біздің ағзамыздағы ең маңызды макроэлементтердің бірі, ол өмірлік маңызды биоэлементтердің санын қамтиды. Оның көп бөлігі қаңқада кездеседі. Кальций – адам ағзасында басқа иондарға қарағанда көп мөлшерде кездесетін минерал. Орташа алғанда, адам ағзасында шамамен 1 кг кальций бар, оның 99% қаңқада, 0,87 г бұлшықетте және 0,41 г теріде кездеседі [15]. Сүйек тіндері мен тіндік сұйықтық арасында кальций алмасуы үнемі жүреді. Денеде кальций аниондармен (лактат, бикарбонат, цитрат және т.б.)

біріктірілген ақуыздармен байланысқан бос түрінде (иондалған) болады. Иондалған кальций қандағы оның жалпы мөлшерінің шамамен 50% құрайды және кальций алмасуының ең ақпараттандыратын көрсеткіші болып табылады [16].

Қалыпты физиологиялық жағдайларда кальций алмасуы бірнеше бағыттардан тұрады:

1. жіңішке ішекте сіңу және қанға ену (кальций байланыстыратын ақуыздың қатысуымен);
2. қанмен тасымалдау және қаңқадағы шөгінділер (минералдану);
3. босату, сүйектен қанға жұмылдыру;
4. жұмсақ тіндерге (жүйке, бұлшықет және т. б.) ену және олардан қанға шығу;
5. қаннан ішектің люменіне секреция және нәжіспен жою (кальцийді ағзадан шығарудың негізгі жолы);
6. несеппен секреция және бүйрек түтікшелеріндегі кері реабсорбция (несеппен шығарылатын кальцийдің 20-30% - дан аспайды) [17].

Денедегі фосфор-кальций алмасуы көп компонентті гормоналды жүйемен реттеледі, оның маңызды компоненттері: Д витамині және оның белсенді түрі 1,25-диоксивитамин Д (кальцитриол), паратироид гормоны, тиреокальцитонин, сондай-ақ өсу гормоны, жыныстық гормондар, пролактин, инсулин және т. б. осы реттегіштердің өзара әрекеттесуінің арқасында Са қатынасының тұрақтылығын сақтауға болады.

Кальцийдің адам ағзасына рөлі мен маңызы:

- Кальций сүйектер мен тістердің беріктігіне жауап береді;
- Кальций метаболизмге және қанның ұюына әсер етеді;
- Ол жүйке импульсін бұлшықетке беруге жауапты;
- Кальций қосылыстары ағзаның инфекцияларға және басқа да қолайсыз факторларға төзімділігін арттырады [18-19].

Кальцийдің жеткіліксіз жеткізілуі ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін, ең қауіптілерінің бірі – сүйек тығыздығы мен беріктігінің төмендеуі және остеопороздың дамуы, бұл сыну қаупінің жоғарылауына әкеледі. Кальций жетіспеушілігінің басқа жағымсыз әсерлеріне тістердің, шаштың және тырнақтың нашарлауы, бұлшықеттерде құрысулардың пайда болуы және олардың жиырылуының бұзылуы (тонустың төмендеуі), қанның ұю процестері мен иммундық жүйенің бұзылуы мүмкін. Балалық шақта кальцийді жеткіліксіз қабылдау әсіресе қауіпті – бұл баланың өсуі мен дамуының тежелуіне, аяқ-қолдар мен омыртқаның деформациясына (қисаюына) және дұрыс емес қалыптың пайда болуына әкелуі мүмкін. Қазіргі уақытта сүйек тінінің төмен минералды тығыздығы 29-59% аралығында, ал қаңқаның жетілу қарқынының баяулауы және сүйек тінінің жеткіліксіз минералдануы мектеп оқушыларының 70%-ы тіркеледі [20].

Денені жеткілікті кальциймен қамтамасыз етумен қатар, оның ассимиляциясына көптеген факторлар әсер ететінін ескеру қажет. Кальцийдің сіңуіне әсер ететін негізгі фактор - Д витамині – ол кальцийдің аш ішек қабырғасы арқылы белсенді тасымалдануын қамтамасыз етеді. Д витамині болмаған кезде пассивті сіңіру арқылы тағаммен қабылданған кальцийдің тек 10-15% сіңірілетіні көрсетілген. Фосфор кальцийді сіңіруде маңызды рөл атқарады. Кальцийдің сіңуіне ақуыз тағамдары, лимон қышқылы және лактоза да ықпал етеді [21].

Кальцийдің ең жақсы тағамдық көздері – бұл қоректік заттардың физиологиялық қажеттілігін 50-60% қанағаттандыратын сүт және сүт өнімдері. 500 мл сиыр сүті адамның күнделікті кальцийге деген қажеттілігін толығымен қамтамасыз етеді. Балалардың күнделікті рационында сүт өнімдерінің жетіспеушілігі сөзсіз кальций тапшылығына әкеледі, метаболикалық бұзылулардың біртіндеп дамуына ықпал етеді. Ет, балық, нан, жарма және көкөністердегі кальций мөлшері шамалы және қалыпты тұтыну деңгейінде адамның қажеттілігін жаба алмайды [22].

Кесте 2 – Құрамында кальцийі бар өнімдер және олардың мөлшері

Кальций мөлшері, мг	Азық-түлік өнімдері
1	2
100 мг жоғары	Ірімшік, сүт, айран, сыр, үрмебұршақ, ақжелкен, жасыл пияз
51-100	Қаймақ, жұмыртқа, қарақұмық, бұршақ, сәбіз, сазан
25-50	Сары май, скумбрия, алабұға, тары, арпа жармасы, 2-ші сортты ұн наны, қырыққабат, жасыл бұршақ, шалғам, қызылша, өрік, шие, кара өрік, жүзім, апельсин, құлпынай

Лактоза кальцийдің сіңуін арттырады. Бұл деректер нәрестелер үшін алынған. 10-нан астам лактозаға төзбеушілігі бар адамдарда остеопороздың жоғары таралуы лактозаның кальцийді сіңіру әсеріне емес, сүт өнімдерін аз тұтынумен байланысты болып табылады.

Тағамдық талшық пен қымыздық қышқылы кальцийдің сіңуін төмендетеді. Гемицеллюлоза кальцийдің сіңуін тежейді.

Фитин қышқылы (өсімдіктердің құрамдас бөлігі) кальцийді байланыстырады.

Тағамдағы фосфор деңгейі де, кальций/фосфор қатынасы да адамдардағы кальцийдің сіңуіне әсер етпейді. Керісінше, фосфордың көп мөлшерін тамақпен

ұзақ, үздіксіз қабылдау гиперпаратиреонизмге және сүйектің қайталама резорбциясына әкеледі.

Кальцийдің күнделікті қажеттілігі жасына қарай өзгеріп, жасөспірім мен қарттықта максималды мәндерге жетеді. Себебі, 11-18 жас аралығында қаңқаның қарқынды өсуі байқалады, бұл кальцийдің көп шығынын қажет етеді, ал 60 жастан кейін кальцийдің сіңуі төмендейді және сүйек резорбциясы процестері сүйек түзілу процестерінен басым бола бастайды. Әйелдерде сүйек тығыздығы мен беріктігінің төмендеуі 40-50 жастан кейін басталуы мүмкін, аналық без функциясының төмендеуіне байланысты болып табылады. Аналық без шығаратын әйел жыныстық гормондары кальцийдің оң тепе-теңдігін сақтауда маңызды рөл атқарады. Сондықтан менопаузальдық остеопороз қазіргі уақытта өте өзекті мәселе болып табылады, ал кальций препараттарын Д витаминімен бірге қолдану кальцийдің жақсы сіңуін қамтамасыз етеді, сонымен қатар, менопаузальдық остеопороздың алдын алу және емдеу схемаларының ажырамас бөлігі болып табылады [23].

Кейбір жағдайларда кальцийге деген қажеттілік артуы мүмкін. Мысалы, ауыр физикалық жұмыс кезінде және қоршаған ортаның жоғары температурасында термен кальцийдің жоғалуы элементтің барлық жоғалуының 30%-на жетуі мүмкін, сонымен қатар, әдетте нәжіспен 70-80% және зәрмен шығарылады. Сондай-ақ, жүктілік пен лактация кезінде кальций шығыны айтарлықтай артады.

Кальцийді тұтынудың ұсынылатын тәуліктік нормасы:

- Белгіленген қажеттілік деңгейі тәулігіне 1000 мг құрайды;
- Ересектер үшін нақтыланған физиологиялық қажеттілік – тәулігіне 1 000 мг, 60 жастан асқан адамдар үшін – тәулігіне 1200 мг құрайды;
- Жүкті әйелдер (жүктіліктің 2-ші жартысы) – тәулігіне 1300 мг құрайды;
- Бала емізетін аналар үшін (1-12 ай) – тәулігіне 1400 мг құрайды [24].

Кесте 3 – Балалар мен жасөспірімдерге арналған энергия мен қоректік заттардың физиологиялық қажеттіліктерінің нормалары

№	Көрсеткіш	Жас топтары										
		0-3 ай	4-6 ай	7-12 ай	1-2 жас	2-3 жас	3-7 жас	7-10 жас	11-14 жас		14-18 жас	
									ҰЛ	ҚЫЗ	ҰЛ	ҚЫЗ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Кальций, мг	400	500	600	800		900	1100	1200			

Тәулігіне 2400 мг-ға дейін жеткізуді қамтамасыз ететін кальций қоспаларын қабылдаудың жағымсыз әсерлері сипатталмаған. Темірдің сіңуі бұзылуы мүмкін. Күнделікті 2400 мг-нан астам кальций қабылдау бүйрек функциясын бұзуы мүмкін, тастардың пайда болуына ықпал етеді. Кальций қоспасы сау ересектерде тастардың пайда болу қаупінің жоғарылауына әкелмейді, бірақ бұл абсорбциялық немесе бүйрек гиперкальциуриясы, бастапқы гиперпаратиреоз және саркоидозы бар науқастарда ықпал етуі мүмкін [25].

Кальций организмдегі бірқатар маңызды функцияларға тән:

- сүйек, дентин және тіс эмальының түзілуі;
 - жасушаның трансмембраналық потенциалын, жүйке және жүйке-бұлшықет өткізгіштігін реттей отырып, бұлшықеттің жиырылу процестеріне қатысу;
 - қанның ұю каскадын бақылай отырып, коагуляцияның оңтайлы жағдайларын қамтамасыз ету;
 - тамыр қабырғаларының өткізгіштігін реттеу;
 - дененің қышқыл-негіз балансын сақтау;
 - бірқатар ферменттерді белсендіру және кейбір эндокриндік бездердің қызметі (мысалы, вазопрессиннің әсерін күшейту — тамырлардың тонусын реттейтін гормон);
 - қабынуға қарсы, стресске қарсы, десенсибилизациялайтын, аллергияға қарсы әсер;
 - қысқа мерзімді есте сақтау және оқыту дағдыларын қалыптастыруға қатысу;
 - апоптозды және жасушалардың транскрипциялық аппаратын белсендіру
- [26].

Кальций қатысатын функциялардың көпшілігі жасушаішілік деңгейде жүзеге асырылады, сондықтан оның қан сарысуындағы және жасушадан тыс сұйықтықтардағы құрамы оның жасуша мембраналары мен органеллаларындағы мөлшеріне байланысты. Кальцийдің мұндай кең физиологиялық функциялары организмнің өсуіне, дамуына, ионның ағзаға жеткіліксіз және артық түсуімен пайда болатын қоршаған орта жағдайларына бейімделуіне айтарлықтай бұзылуларды анықтайды.

Сонымен қатар, кальцийдің артық болуы (гиперкальцемиа) кальциноздың дамуына әкелуі мүмкін, мысалы, жұмсақ тіндерде, ішкі мүшелерде және тамырларда минералды шөгінділер пайда болады. Гиперкальциемиа, әдетте, ауыр ауруларға байланысты пайда болады, мысалы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, қатерлі ісіктер және сүйек тінінің метастаздары, қан мен қалқанша безінің аурулары және т.б. [27].

Ішекте кальцийді сіңірудің 2 әдісі бар. Біреуі – негізінен 12 елі ішекте жүргізіледі. Кальцийдің белсенді сіңуіне дененің физиологиялық жағдайы (жүктілік және лактация), Д гиповитаминозы, жас мөлшері әсер етеді.

Кальцийді сіңірудің тағы бір жолы – пассивті және Д витаминіне тәуелсіз және аш ішекте болады. Бұл жағдайда сіңірілетін кальций мөлшері оның рациондағы құрамына байланысты болып табылады. Кальцийдің сіңуінің көп бөлігі (күніне 4–8% мг) мықын ішікте болады.

Кальций несеппен және ішек секрециясымен бірдей мөлшерде шығарылады. Тері арқылы кальцийдің жоғалуы күніне шамамен 15 мг құрайды, дегенмен ол қатты терлеу кезінде айтарлықтай артады. Күніне шамамен 150 мг кальций ішек шырыны мен өт секрециясы кезінде ішектің люменіне түседі, бірақ шамамен 30% кальцийдің ең аз нәжіс шығаруы тәулігіне 100 мг болатындай сіңеді. Кальцийдің несеппен шығарылуы тәулігіне 100-ден 240 мг-ға дейін және сау адамдарда өте өзгермелі. Оның 99,8%-ы реабсорбцияға ұшырайды. Дене кальцийінің негізгі бөлігі сүйекте болғандықтан, қаңқа кальцийдің негізгі қоймасы болып табылады. Кальцийдің теріс тепе-теңдігі оны сүйектен қауіпсіз түрде жұмылдыруға әкеледі. Болашақта қаңқа кальцийінің созылмалы сарқылуы остеопороздың дамуына ықпал етеді [28].

Денедегі кальцийдің қызметі қаңқаны ұстап тұру ғана емес. Макроэлемент – өте маңызды жасушаішілік делдал. Егер барлық кальцийдің 99% сүйектерде болса, қалған пайызы қан айналымы жүйесінде, жасушадан тыс сұйықтықта, бұлшықеттерде және тіндерде болады. Ол қан тамырларының кеңеюіне, бұлшықеттердің жұмысына, гормондардың түзілуіне ықпал етеді, биологиялық сигналдарды жібереді [29].

Кальцийдің ағзадағы биохимиялық рөлі келесідей:

- Бірқатар ферменттер мен ферментсіз ақуыздардың кофакторы (ақуызға жатпайтын қосылыс). Яғни, ферменттік жүйенің жұмысын қолдау;
- Жүйке импульстарының берілуіндегі делдал;
- Сүйек тінінің минералды компонентінің түзілуі;
- Тромбоциттердің желімделуін және қанның ұюын қамтамасыз ету;
- Тамыр қабырғасының қалыпты өткізгіштігін қолдау.

Кальций балансы үш гормонмен реттеледі:

1. Паратгормон (ПТГ);
2. Кальцитриол (Д витаминінен синтезделеді);
3. Кальцитонин.

Кальцитонинді қалқанша безі шығарады және сүйектің ыдырау процесін тежейді. Басқа екі гормон бір-бірімен тығыз байланысты. Олардың қалыпты қызметі мен жеткілікті мөлшерімен кальций қанға сіңіп, сүйектерге енеді. Сондықтан кальцийді Д витаминімен қатар қабылдау маңызды [30].

1.3 Көпіршітін дәрілік қалыптардың сипаттамасы

Дәрілік препарат енгізудің пероральды жолы қарапайымдылығына, пациенттердің жеткілікті жоғары сәйкестігіне, шығындар мен тиімділік арақатынасына және қолайлы дәрілік қалып таңдау икемділігіне байланысты ең ыңғайлы және кең таралған [31]. Таблеткалар мен капсулалар ең көп таралған

ДҚ болып табылады. Алайда, әртүрлі мәліметтерге сәйкес, пациенттердің 26%-дан 50%-на дейін оларды жұту қиынға соғады. Қатты дозаланған ДҚ, сонымен қатар, баяу сіңуімен және кешіктірілген әсер етуімен ерекшеленеді. Ал, сұйық ДҚ тұрақтылықтың жеткіліксіздігін көрсетуі мүмкін. Сол себепті де, лайықты балама бірқатар маңызды артықшылықтары бар көпіршитін дәрілік қалып ұсынуға қабілетті [32].



Сурет 1 – Көпіршитін таблетканың түр қалыпы

Биологиялық тиімділіктің өсуі үшін дәрілік қалыптарды еріту немесе дисперсиялау процестерін жеделдету арқылы жасалған тез еритін дәрілік қалыптарға төмендегілер жатады, олар таблеткалар, капсулалар, ұнтақтар, түйіршіктер, микросфералар, суппозиторийлер және басқалар. Тез еритін ДҚ арасында көпіршитін дәрілік қалыптар (таблеткалар, ұнтақтар, түйіршіктер) ерекше орын алады. Бұл жағдайда белсенді заттың еруі немесе дисперсия процестерін жеделдету супер қоспытқыш ретінде әрекет ететін көмірқышқыл газының бөлінуімен қышқыл-негіз реакциясының нәтижесінде қол жеткізіледі. Көмірқышқыл газы асқазан-ішек жолдарының сіңіру қабілетін, қозғалтқыш және секреторлық белсенділігін күшейтеді, белсенді заттың биологиялық тиімділігінің жоғарылауына ықпал етеді. Препаратты қабылдағанға дейін буферлік ерітіндіде еритіндіктен, асқазан-ішек жолдарының тітіркенуін азайтуға және жақсы төзімділікке ықпал ететін көпіршитін дәрілік формалар асқазанның бетімен тікелей байланысы жоқ. Фармакологиялық әсердің көріну жылдамдығы мен толықтығына, қолданудың ыңғайлылығына, дозалау дәлдігіне және түзетілген дәміне байланысты пациенттердің көпіршитін ДҚ қабылдауға жоғары міндеттемесі байқалады [33].

Көпіршитін таблеткалар – бұл құрамында қышқылдар мен карбонаттар немесе гидрокарбонаттар бар таблеткалар, олар көмірқышқыл газын шығару үшін бір-бірімен суда тез әрекеттеседі. Олар дәрі-дәрмекті қабылдағанға дейін

суда ерітуге немесе диспергирлеуге арналған. Еритін көпіршитін таблеткалар суда дәрілік және қосалқы заттардың мөлдір ерітіндісін, ал дисперсті таблеткалар ұсақ дисперсті суспензияны құрайды. Таблетканың белсенді компоненттерінің дисперсиясын және еруін тездету үшін, сондай-ақ алынған ерітіндіге «газдалған сусынның» жағымды органолептикалық қасиеттерін беру үшін газдың бөлінуі қажет [34].

«Көпіршитін таблеткалар» дәрілік түрінің артықшылығы – дәрілік заттарды ерітінді түрінде немесе ұсақ дисперсті күйде қабылдау болып табылады, бұл пероральды қабылдауға арналған таблеткалармен салыстырғанда сіңу жылдамдығын, толықтығын және аз тітіркендіргіш әсерін, сондай-ақ қолданудың ыңғайлылығын, әсіресе педиатриялық және гериатриялық практикада қамтамасыз етеді.

Көпіршитін таблеткалардың жұмыс принципі органикалық карбон қышқылдары (лимон қышқылы, шарап қышқылы, адипин қышқылы) мен ас содасы (NaHCO_3) арасындағы реакцияға байланысты белсенді және қосалқы заттардың тез бөлінуі болып табылады. Бұл реакция тұрақсыз көмір қышқылын (H_2CO_3) түзеді, ол бірден суға және CO_2 көмірқышқыл газына ыдырайды. Газ супер қопсытқыш ретінде әрекет ететін көпіршіктер түзеді. Бұл реакция тек суда жүргізілуі мүмкін. Бейорганикалық карбонаттар іс жүзінде органикалық еріткіштерде ерімейді, бұл реакцияны басқа ортада мүмкін емес етеді.

Технологиялық тұрғыдан алғанда, тез еру реакциясы қатты және сұйық дәрілік қалып арасында жүреді. Дәрілік затты жеткізудің мұндай жүйесі қатты дәрілік қалыптардың (асқазандағы белсенді заттың баяу еруі және бөлінуі) және сұйық дәрілік қалыптардың (судағы химиялық және микробиологиялық тұрақсыздық) кемшіліктерін болдырмаудың ең жақсы тәсілі болып табылады. Суда еріген көпіршитін таблеткалар тез сіңуімен және емдік әсерімен сипатталады, олар ас қорыту жүйесіне зиян келтірмейді және белсенді заттардың дәмін жақсартады [35].

1.3 Көпіршитін дәрілік қалыптар технологиясындағы көмекші заттар

Көпіршитін дәрілік формалар-бұл сумен әрекеттескенде газды, әдетте көмірқышқыл газын шығаратын, тез еритін және қабылдауды жеңілдететін дәрілер. Мұндай формалар көбінесе белсенді ингредиенттердің биожетімділігін жақсарту және ыңғайлылықты арттыру үшін қолданылады. Осы мақсаттарға жету үшін әртүрлі көмекші заттар қолданылады.

Негізгі көмекші заттар:

Қышқылдар:

Лимон қышқылы мен шарап қышқылы- көпіршитін таблеткаларда қолданылатын ең көп таралған қышқылдар. Олар көмірқышқыл газын шығару үшін карбонаттармен немесе бикарбонаттармен әрекеттеседі.

Лимон қышқылы сонымен қатар жағымды дәм береді және ерітіндінің рН деңгейін реттейді.

Карбонаттар мен бикарбонаттар:

Натрий гидрокарбонаты (ас содасы) және натрий карбонаты көбінесе көмірқышқыл газын шығару үшін қышқылдармен әрекеттесетін сілтілі компоненттер ретінде қолданылады.

Бұл заттар ерітіндінің рН деңгейін реттеуде және препаратты тұрақтандыруда да рөл атқарады.

Тұрақтандырғыштар:

Поливинилпирролидон (ПВП) және гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) белсенді ингредиенттерді тұрақтандыру және олардың ерігіштігін жақсарту үшін қолданылады. Бұл заттар Қышқылдар мен карбонаттар арасындағы ерте реакцияның алдын алуға көмектеседі.

Тәтті заттар:

Сахароза, глюкоза, фруктоза, сондай-ақ аспартам және сахарин сияқты жасанды тәттілендіргіштер көпіршітін таблеткалардың дәмін жақсарту үшін қолданылады. Бұл компоненттер ерітіндінің дәмін жақсартады және пациенттің емделуге деген ұмтылысын арттырады.

Хош иістендіргіштер мен хош иістендіргіштер:

Препараттың органолептикалық қасиеттерін жақсарту үшін әртүрлі табиғи және жасанды хош иістер қосылады. Мысалдарға апельсин, лимон және жидек сияқты жеміс хош иістері жатады.

Антиоксиданттар:

Белсенді ингредиенттердің тотығуын болдырмау үшін аскорбин қышқылы мен токоферол қосылады, бұл препараттың тиімділігін сақтауға көмектеседі.

Ерігіштігін жақсарту үшін пісіру ұнтақтары мен агенттер:

Таблетканың суда еруін тездету үшін Полиэтиленгликоль (ПЭГ) және маннитол қолданылады.

Бұл заттар ерітіндідегі белсенді ингредиенттердің біркелкі және жылдам бөлінуіне ықпал етеді.

Көмекші заттар дәрілік заттардың тиімділігін, тұрақтылығын және жағымды органолептикалық қасиеттерін қамтамасыз ете отырып, көпіршітін дәрілік формалар технологиясында шешуші рөл атқарады. Бұл оларды пациенттер арасында танымал етеді және фармацевтика өнеркәсібінде кеңінен қолдануға ықпал етеді.

Қажетті физика-химиялық, технологиялық және биофармацевтикалық көрсеткіштердің жиынтығын қамтамасыз ету үшін көпіршітін ДҚ құрамына 10-нан астам қосымша заттар тобы кіреді. Оларға қопсытқыштар (ыдыратқыштар), толтырғыштар (сұйылтқыштар), үйкеліске қарсы заттар (сырғанау, майлау, адгезияға қарсы және пленка түзгіштер), тұрақтандырғыштар, көбіктендіргіштер, дәм, түс және иіс корригенттері,

белсенді заттар босату процесінің реттегіштері кіруі мүмкін, сонымен қатар, қолдану жолына байланысты бір қосымша зат әртүрлі мақсаттарда қолданылуы мүмкін [36].

Көпіршитін дәрілік қалыптардың негізгі компоненті жалпы массаның 80%-95% алатын газ түзетін қоспадан тұрады. Қышқыл компоненті ретінде құрғақ органикалық қышқылдар (алма, лимон, фумар, шарап, аскорбин, адипин), қышқыл ангидридтер (лимон, глутамин және сукцин қышқылдары) және қышқыл тұздар (қышқыл цитрат және натрий сульфиті, натрий дигидрофосфаты, натрий дигидропирофосфаты).

✓ Көпіршитін дәрілік қалыптар өндірісінде, лимон қышқылы, әдетте суда жақсы ерігіштігіне, жағымды дәміне және кең қол жетімділігіне байланысты қолданылады, бірақ өндіріс пен сақтау процесінде оның жоғары гигроскопиялығын ескеру қажет.

✓ Алма қышқылы суда жақсы ериді, гигроскопиялық және жұмсақ дәм бере алады, бірақ лимонға қарағанда қымбатырақ болып табылады.

✓ Шарап қышқылы кеңінен қол жетімді, суда жақсы ериді, тартылған дәмі мен айқын гигроскопиясы бар.

✓ Аскорбин қышқылы суда жақсы ериді және лимон мен шарап қышқылдарына қарағанда гигроскопиялық емес, бұл көпіршитін ДҚ өндірісінде артықшылық береді, бірақ қыздыру және тотығу арқылы оңай ыдырайды.

✓ Фумар және адипин қышқылдары да гигроскопиялық қасиетке ие емес, бірақ суда нашар ериді, сондықтан оларды аз мөлшерде қолдануға болады [37-38].

Жеткілікті механикалық беріктігі бар және жабысқақтығы жоқ түйіршікті алуға мүмкіндік беретін лимон және шарап қышқылдарының қоспасын пайдалану туралы деректер бар. Қышқыл ангидридтерді қолданған кезде өндіріс процесінде суды қолдану алынып тасталады, өйткені бұл ангидридтің қышқылға айналуына әкеледі.

Натрий гидрокарбонаты (NaHCO_3) көпіршитін таблетка құрамының 90%-ында кездеседі. NaHCO_3 қолданған жағдайда стехиометрия белсенді заттың табиғатына және құрамындағы басқа қышқылдарға немесе негіздерге байланысты дәл анықталуы керек [39]. Мысалы, егер белсенді зат қышқыл тұзуші болса, онда таблетканың ерігіштігін жақсарту үшін NaHCO_3 нормасынан асып кетуге болады. Алайда, NaHCO_3 -тің өзекті мәселесі – натрийдің жоғары мөлшері, бұл қан қысымы мен бүйрек аурулары бар адамдарға қарсы көрсетілімдерге жатады [40].

Көпіршитін қоспаның негізгі компоненті – сілтілі және сілтілі жер металдарының карбонаттары немесе гидрокарбонаттары және олардың қоспалары. Натрий гидрокарбонатының газ түзу қабілеті жоғары, қол жетімді, Гигроскопиялық емес және суда жақсы ериді, бірақ оның ағындылығы нашар және престеу қиындықтарын тудыруы мүмкін, қышқыл компонентімен ылғалдың минималды мөлшерімен әрекеттеседі, бұл өндіріс кезінде

ылғалдылықты ерекше бақылауды қажет етеді. Сусыз натрий карбонаты суда да жақсы ериді және көбінесе ылғалды сіңіру қабілетінің арқасында газ түзілу реакциясының ерте басталуына жол бермейді. Натрийді тұтынуды шектеу қажет болған жағдайда гидрокарбонат пен калий карбонаты қолданылады, бірақ олар қымбатырақ және алынған құрамға жағымсыз сабын дәмін береді.

Көпіршитін таблеткаларда толтырғыштар 5%-дан 30%-ға дейін болады және көбінесе лактозамен ұсынылады, сонымен қатар, құрамына маннитол, сусыз глюкоза қосылады [41].

Түйіршіктер мен күрделі ұнтақтарды пресстеу кезінде байланыстырғыш заттарды енгізу түйіршіктер мен таблеткалардың оңтайлы технологиялық қасиеттеріне қол жеткізу, дозалау дәлдігін арттыру үшін қажет. Көпіршитін түйіршіктер мен таблеткаларды алу кезінде байланыстырғыш заттарды таңдау екі жағдайды бір уақытта қамтамасыз ету қажеттілігінен туындайды. Ол үшін әртүрлі молекулалық массалардың ПВП және оның винилацетаты бар сополимерлері, колликут, целлюлоза туындылары, декстраттар, глюкоза, лактоза, сорбит, маннитол сәтті қолданылады. Түйіршікті сұйықтық ретінде тазартылған су, этанол, ацетон, метилен хлориді қолданылуы мүмкін.

Қатты дәрілік қалыптардың еруін немесе ыдырауын жақсарту үшін қопсытқыш заттар композицияға енгізіледі, бұл сұйық ортаға енген кезде таблеткалардың механикалық деструкциясын және белсенді заттардың тез бөлінуін қамтамасыз етеді. Дезинтегранттар рөлінде әртүрлі маркалы ПВП пайдаланылады. Бұл супердезинтегранттардың 0,5-тен 5%-на дейін түйіршіктердің ішіне түйіршіктелгенге дейін немесе одан кейін (опаландыру арқылы) қосылады. Неғұрлым нақты оңтайлы мөлшер тәжірибелік жолмен анықталады [42].

Таблеткаларды алу сатысында түйіршіктің шығымдылығын арттыру және оны тиеу шұңқырынан матрицалық ұяларға сіңіруді жеңілдету, үйкелісті азайту, матрицаның соққылары мен қабырғаларына таблетка массасының жабысуына әкеліп соғады, пресстеу кезінде энергия шығынын оңтайландыру және пресс-құралды барынша тиімді пайдалану үшін үйкеліске қарсы қосымша заттар қолданылады. Олардан көпіршитін таблеткалардың мөлдір ерітінділерін алу үшін глицин, фумар қышқылы, силикондалған натрий бензоаты, молярлық массасы 4000 г/мольден 6000 г/мольге дейінгі ПЭГ, сондай-ақ қосымша консерванттар ретінде әрекет ететін калий мен кальций сорбаты қолданылады.

Көпіршитін түйіршіктер мен таблеткаларды дайындау және сақтау микробтық ластану тұрғысынан бірқатар артықшылықтармен сипатталады: пресстеу (таблеткалар) және кептіру (түйіршіктер) технологиялық процестерінің шарттары көбінесе микроорганизмдердің өліміне себеп болады, ал төмен ылғалдылық олардың өсуіне жол бермейді. Бұған қоса, ДП қаптамасы қатты дәрілік қалыптар микробтардың ластануынан қорғауды қамтамасыз етеді. Дәрілік қалыптағы микробтық контаминацияны болдырмау үшін өндіріс жағдайларын тазалыққа бақылау маңызды рөл атқарады [43].

ДП-ны деструкциядан, ал ДҚ-ты қоршаған ортамен өзара әрекеттесуден қорғау үшін тұрақтандырғыштар қолданылады. Олар микробиологиялық (антисептиктер мен консерванттар: бензой және сорбин қышқылдары), физика-химиялық (ПВП, аэросил, твин-80, МЦ, желатоза, Na-КМЦ, ішкі ылғал сіңіргіштер: сусыз натрий сульфаты, магний цитраты, натрий карбонаты), сондай-ақ ДП химиялық қасиеттері (рН тұрақтандырғыштары: борат және фосфатты буферлік жүйелер, натрий бикарбонаты, лимон қышқылы; антиоксиданттар: натрий сульфиті, токоферолдар, аскорбин қышқылы, унитиол, бутилоксианизол-галлат; антикатализаторлар-комплекс түзгіштер: ЭДТА, трилон-Б).

Түсі, дәмі мен иісін жақсарту үшін түзеткіш заттар қатты дәрілік қалыпты препараттар құрамына қосылады. Түс корригенттері дайын ДП-тың тауарлық түрін жетілдіру үшін, сондай-ақ ДП-тың ерекше қасиеттерін (уыттылықтың жоғары деңгейі, ұйықтататын және есірткі құралдарының тобына жататындығы) көрсету үшін пайдаланылады. Кейбір бояғыштар жарыққа сезімтал белсенді заттарды одан әрі тұрақтандыруға қабілетті. Фармацевтикалық технологияда қолданылатын бояғыштар келесі топтарда ұсынылған:

- 1) минералды пигменттер (АҚ – титан диоксиді, темір оксиді);
- 2) синтетикалық бояғыштар (көк – индиго, сары – тартразин, қызыл – қышқыл қызыл 2с, тропеолин, эозин);
- 3) табиғи бояғыштар (хлорофилл, каротиноидтар) [44].

Эфир майлары, ментол, ванилин, цитраль, жеміс эссенциялары, жеміс шырындарының концентраттары сияқты газдалған дәрілерді еріту арқылы алынған сусынның иісін түзету үшін композицияға иіс корригенттері енгізіледі. Тәттілендіргіштер (сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, маннитол, сахарин) көпіршитін ерітіндінің дәмін түзету үшін қолданылады.

Қосымша заттар химиялық тұрғыдан индифферентті, биологиялық зиянсыз, қол жетімді, микробиологиялық тазалық талаптарына сай болуы және ДП тиісті фармакологиялық әсерінің басталуына жағдай жасауы тиіс. Оңтайлы қосымша заттар кешені өндіріс процесінің технологиялылығын қамтамасыз ете алады, ДҚ-қа қажетті құрылымдық-механикалық және физика-химиялық қасиеттер береді, осылайша мәліметтер базасына оң әсер етеді. Нақты қосымша заттарды таңдау және олардың мазмұнын анықтау әр жағдайда арнайы зерттеу мен негіздеуді қажет етеді. Көпіршитін таблеткаларды алу технологиясына қосымша заттар ерекше маңызды үлес қосады, өйткені олардың мөлшері (20-25 мм) және массасы жеткілікті үлкен (2-4 г), бұл қосымша заттарды таңдауды шешуші кезеңдердің бірі етеді.

Көпіршитін таблеткаларды алу, пішінінің ұқсастығына қарамастан, дәстүрлі таблеткаларды өндірумен салыстырғанда технология мен құрамға қатысты бірқатар маңызды ерекшеліктерге ие. Көпіршитін ДҚ өндірудегі және сақтаудағы негізгі мәселе қышқыл мен негізгі компоненттер арасындағы

химиялық өзара әрекеттесуді болдырмау болып табылады, бұл ылғалдың ең аз мөлшерімен де туындауы мүмкін. Көпіршитін қоспаның компоненттері арасындағы реакция кезінде пайда болатын су таблеткалар мен түйіршіктердің сапа көрсеткіштеріне айтарлықтай әсер етіп, олардың одан әрі жойылуына әкеледі [45].

Көпіршитін таблеткалардың дәрілік түрі ретінде сипаттамасы:

Көпіршитін таблеткалар-бұл пациенттер үшін тартымды ететін бірқатар сипаттамалары бар фармацевтикалық формалардың бір түрі. Міне, осы дәрілік форманың егжей-тегжейлі сипаттамасы:

1. Құрылымы мен құрамы: көпіршитін таблеткалар негізгі дәрілік және қосалқы компоненттерді қамтитын өзіне тән құрамға ие. Негізгі компоненттер белсенді фармацевтикалық зат (мысалы, кальций карбонаты, Д витамині), сондай-ақ көпіршитін әсер ету үшін әртүрлі қоспалар (әдетте қышқыл мен сода), хош иістер, тәттілендіргіштер және басқа заттар болуы мүмкін.

2. Әрекет ету ерекшеліктері мен механизмі: көпіршитін таблеткалар сұйықтықпен (әдетте сумен) байланыста болатын белгілі бір әсер ету механизмімен сипатталады. Таблеткадағы қышқыл мен сода өзара әрекеттескенде көмірқышқыл газының бөлінуі пайда болады, бұл көпіршіктер мен көпіршитін әсерге әкеледі.

3. Көпіршитін таблеткалардың артықшылықтары: бұл дәрілік форманың бірнеше пайдасы бар. Оларға белсенді заттың қоршаған ортаға төзімділігінің жоғарылауы, пациенттерді қабылдаудың қарапайымдылығы, белсенді компоненттің тез еруі және сіңуі, хош иістердің арқасында жағымды дәм мен иіс және басқалар жатады.

4. Қолдану және қолдану салалары: көпіршитін таблеткалар фармацевтикада әртүрлі мақсаттарда кеңінен қолданылады. Оларды дәрумендермен, минералдармен, дәрі-дәрмектермен, диеталық қоспалармен және денсаулықты қолдайтын және әртүрлі ауруларды емдейтін басқа компоненттермен қамтамасыз ету үшін пайдалануға болады.

5. Өндіріс технологиясы: көпіршитін таблеткаларды өндіру процесі компоненттерді араластыру, басу, кептіру және орау сияқты бірнеше қадамдарды қамтиды. Өндіріс технологиясы белсенді компоненттің дәл дозалануын, таблеткада біркелкі таралуын және тұтыну сәтіне дейін көпіршитін әсерді сақтауды қамтамасыз етеді.

Көпіршитін таблеткаларды дәрілік форма ретінде сипаттау олардың ерекше сипаттамаларын, артықшылықтарын және белгілі бір әсер ету механизмін көрсетеді, бұл оларды әртүрлі препараттар мен диеталық қоспалар үшін танымал таңдау етеді.

1.4 Көпіршитін дәрілік қалыптарды алу технологиясы

Сапа мен тұрақтылық нормаларына сәйкес келетін көпіршитін таблеткаларды алу түйіршіктеу (құрғақ немесе дымқыл) немесе тікелей

пресстеу арқылы жүзеге асырылады. Көпіршитін ДҚ алу үшін қолданылатын ұнтақ ылғалға өте сезімтал, тіпті ең аз мөлшері химиялық реакция тудыруы мүмкін.

Тікелей пресстеу – бұл арнайы жабдықты қажет етпейтін өндіріс уақыты мен өндіріс циклдарының санын қысқартуға мүмкіндік беретін қатты дәрілік қалыптар алудың заманауи және үнемді әдісі. Бұл әдіс ылғалға сезімтал заттарға жарамды және таңдау технологиясы болып саналады, өйткені ол ылғалды түйіршіктеуді қажет етпейді. Дегенмен, оның бірқатар кемшіліктері бар және әрқашан қолайлы емес. Қатты фазада қышқыл мен негізгі компоненттің олардың беттік жанасуымен өзара әрекеттесуі мүмкін екендігі белгілі. Алынған таблеткалардың сапасы үшін маңызды-ұнтақтарды араластыру кезеңі. Дозалаудың біртектілігіне және ДҚ-тың дұрыс көрінісін қамтамасыз ететін компоненттердің біркелкі таралуына қол жеткізу үшін ұнтақтарды ұсақтап ұнтақтауға жүгінеді, бұл қоспаның пресстеуге қажетті технологиялық қасиеттеріне теріс әсер етеді. Тікелей басу әдісінде түйіршіктелмеген құрғақ ұнтақ қоспасы таблетка түрінде таблетка прессіне басылады. Бұл үшін магний стеаратының микродисперсті ұнтағымен соққылар мен матрицаларды ұнтақтайтын арнайы жоғары жылдамдықты таблетка машиналарын қолданған жөн [46].

Тікелей пресстеу технологиясын қолданудың шектеулеріне дәрілік қалып алу жатады, онда қолданылатын материалдардың сусымалы тығыздығында айтарлықтай айырмашылық бар, бұл таблетканың көпіршитін ұнтағын бөлшектеуге әкеледі. Ұсақ бөлшектердің мөлшері бар биологиялық белсенді заттардың аз мөлшерде болған жағдайда, композицияның біртектілігі проблемасы туындауы мүмкін. Кейбір жағдайларда пайда болатын технологиялық проблемаларды қосымша заттарды енгізу және жоғары жылдамдықты таблетка пресстерін қолдану арқылы түзетуге болады.

Көпіршитін дәрілік қалып алу үшін кейде үш түрлі технологиялық вариация арқылы жүзеге асырылатын ылғалды түйіршіктеу әдісін қолданған жөн. Жоғары молекулалық қосылыстардың спирттік ерітінділерімен немесе 96% этил спиртімен одан әрі кептіру, опаландыру және таблеткалау арқылы ұнтақ компоненттерінің қоспасын түйіршіктейтін бірлескен түйіршіктеу технологиялық процесті жеңілдету тұрғысынан қолайлы. Реакциялық газ түзуші қоспаның тұрақтылығына ықтимал әсер ету себебінен, бұл әдіс – әлсіз қышқылдармен немесе сілтілермен жанасқанда тұрақты бейтарап сипаттағы белсенді заттар жағдайында таңдалады [47].

Көпіршитін таблетка технологиясында екі түрлі мәселе бар. Біріншіден, көпіршитін таблеткалардағы судың мөлшері өте тар шектеулермен шектеледі. Бір жағынан, сусыздандырылған түйіршік таблеткаға басылмайды. Екінші жағынан, таблеткадағы артық су сақтау кезінде көпіршитін бөлікті белсендіреді және осылайша таблеткаларды қолданар алдында ыдыратуы мүмкін. Әдетте, көпіршитін таблеткаларды алу кезінде түйіршіктегі судың мөлшері 1%-дан

аспайды. Таблеткаларды көпіршитін бөліктен сақтау кезінде шығуы мүмкін ылғалды арнайы қаптама адсорбенті, мысалы, силикагель сіңіруі мүмкін. Өндірілген көпіршитін таблеткалардың едәуір бөлігі қақпақтарында силикагель бар арнайы полипропилен қарындаштарына оралған. Екіншіден, көпіршитін таблетка су қосылған кезде тез еруді немесе дисперсияны қажет етеді. Сондықтан көмекші заттар (байланыстырғыштар, сұйылтқыштар, сырғымалар және басқалар) тез сулануды, судың таблеткаға терең енуін қамтамасыз етуі керек, бұл таблетканың бүкіл көлемінде көпіршитін реакция тудырады.

Көпіршитін таблеткаларды стандарттауға қойылатын нақты талаптар көпіршитін таблеткалардың еру уақыты, мысалы, Британдық Фармакопеяға сәйкес, 20⁰С температурада суда 5 минуттан аспауы керек. Тек көпіршитін таблеткаларда артық тұз қышқылын сілтімен бейтараптандыру реакциясы бойынша қышқылды бейтараптандыратын сыйымдылық (таблеткадағы карбонаттар мен гидрокарбонаттардың мөлшерін анықтайтын шама) анықталады. Көбінесе таблеткадағы қышқыл мен негізгі заттардың арақатынасын сақтау қажет, бұл бір таблетканы еріту арқылы алынған ерітіндінің судың қажетті мөлшерінде бейтарап реакциясын қамтамасыз етеді. Бұл жағдайда көпіршитін таблеткаларды стандарттаудың міндетті талабы таблетка ерігеннен кейін ерітіндінің рН анықтау болып табылады [48].

2 ТАРАУ ЗЕРТТЕУДІҢ НЫСАНДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Эксперименттік зерттеулерде Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының, Еуропалық Фармакопеяның және американдық Фармакопеяның, МемСТ және басқа да нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келетін материалдар, қосымша заттар, әдістемелер мен әдістер пайдаланылды.

2.1 Зерттеу нысандары

Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткаларды әзірлеу кезінде фармацевтика өнеркәсібі шығаратын және НҚ-тың барлық талаптарына жауап беретін ББЗ мен ДЗ қолданылды (3-кесте).

Кесте 4 – Магистрлік диссертацияда пайдаланылған негізгі дәрілік және қосалқы заттар

№	Белсенді зат пен қосымша заттар атауы	Нормативті құжаттар
	1	2
1.	Кальций карбонаты	"100ing" импорттық
2.	Д витамині	"100ing" импорттық
3.	Аскорбин қышқылы	"100ing" импорттық
4.	Лимон қышқылы	МЕМСТ 908-2004
5.	Натрия гидрокарбонаты	МЕМСТ 2156-76
6.	Полиэтиленгликоль 4000	"Sigma-Aldrich" импорттық
7.	Полиэтиленгликоль 6000	"Sigma-Aldrich" импорттық
8.	Коллидан 25	"Sigma-Aldrich" импорттық
9.	ПВП с/м	"Sigma-Aldrich" импорттық
10.	Аспартам	МЕМСТ 30059-93
11.	Құрғақ ароматизатор (лимон)	МЕМСТ 32049-2013

2.2 Зерттеу әдістері

Магистрлік диссертацияны орындау үшін мынадай әдістер іске асырылды:

1. **Технологиялық әдіс:** Көпіршітін таблеткалардың технологиялық сипаттамаларына қойылатын талаптардың орындалуын қамтамасыз ететін қосалқы заттардың тиісті ассортиментін қолдана отырып, дымқыл түйіршіктеу (ыдырау, беріктік, сыртқы түрі, орташа салмағы және т.б.).

Таблеткаларды алудың барлық технологиялық процестері зертханалық және технологиялық жабдықта жүзеге асырылды: қол електерінде елеу, зертханалық шкафтарда кептіру, гр-30 грануляторында немесе қолмен түйіршіктеу, таблетканы пресстеу аппаратында таблеткалау.

Ұнтақтардың барлық қажетті технологиялық және құрылымдық - механикалық сипаттамалары белгілі әдістермен анықталды [82, 115].

Субстанциялардың фракциялық құрамы елек әдісімен анықталды. 100 г ұнтақ 2; 1; 0,5; 0,25; 0,1 мм тесік диаметрі бар електер жиынтығы арқылы електен өткізіледі. ұнтақ ілмегі ең үлкен жоғарғы елекке қойылады және барлық електер жиынтығы 5 минут бойы шайқалады. содан кейін електер бірінен соң бірі алынып тасталады, әр елек қағаз парағының үстінен шайқалады. Егер 1 минут ішінде қосымша шайқау кезінде електен өтетін материалдың мөлшері електе қалған материалдың 1% - дан азын құрайтын болса, елеу аяқталды деп саналады. Скрининг қалған електер жиынтығының жоғарғы елегіне қосылады. Електегі материалдың қалдығы өлшенеді, осылайша бөлшектердің мөлшері >2мм; 1 —2мм; 0,5 - 1мм; 0,25 - 0,5 мм; 0,1 - 0,25 мм және <0,1 мм болатын фракциялар бөлінеді[4, 32].

Ұнтақтардың құрамы елек әдісін қолдану арқылы талданады. Ұнтақ әртүрлі тесік өлшемдері бар електер жиынтығы арқылы електен өткізіледі, содан кейін бөлшектердің әртүрлі өлшемдері бар фракцияларды анықтау үшін әр електегі қалған материал өлшенеді.

Ұнтақтардың ылғалдылығы РФ Фармакопечячының XI басылымының әдістемесіне сәйкес гравитациялық әдіспен өлшенеді. Табиғи көлбеудің көлбеуі мен бұрышы стандартты әдістерге сәйкес ВП - 12а аспабында анықталады [116].

Себілмелі масса тығыздаусыз еркін құйылған кезде ұнтақ массасының көлемге қатынасы ретінде есептеледі, содан кейін діріл әсерінен кейін тығыздағышпен сусымалы масса анықталады.

Таблеткаларды пресстеу күші матрицалар өлшеу шегі 300 кг/см-ге дейін және 20 кг/см-ге дейін екі манометрмен жабдықталған зертханалық гидравликалық прессте соққылардың бетіндегі күшпен анықталды.

2. Физика-химиялық әдіс. Көпіршітін таблеткалардың сапасын бағалау мынандай сынақтар арқылы жүргізіледі: ыдырау, орташа массадағы ауытқулар, шынайылық, сандық анықтау т.б.

Таблеткаларды алу процесі әртүрлі кезеңдер үшін зертханалық және технологиялық жабдықты пайдалануды қамтиды: қол електерінде елеу, зертханалық шкафтарда кептіру, ГР-30 грануляторында немесе қолмен түйіршіктеу және таблетка пресстеу таблеткасында таблеткалау. Ұнтақтардың қажетті сипаттамаларын алу үшін стандартты әдістер қолданылады [83, 116].

Жұқа қабатты хроматография

Аскорбин қышқылының болуын анықтау сорбенттің жұқа қабатында 10x15 және 15x20 см өлшемдегі дайын пластиналарында жүргізілді. хроматографиялық бөлу бензол - метанол - сірке қышқылы жүйесінде жүргізілді(45:8:4) [30, 76, 124].

Титриметриялық талдау әдістері

Белсенді заттардың негізгі топтарын сандық анықтау үшін кальций карбонатының Комплексонометриялық талдаудың титриметриялық әдістері қолданылды.

Кальций карбонатының құрамын анықтау үшін КСРО МФ XI бас. ұсынған әдіс қолданылды [33].

0,3 г препаратқа (ұнтақталған таблеткалардың ұнтағын дәл сынамасы) 2 мл 0,1 М хлорсутек қышқылының ерітіндісі қосылып, ерітіндіні тазартылған сумен (100 мл) белгіге дейін жеткізіп, 0,05 М Трилон Б ерітіндісімен оттектендірді, титрлеудің соңында 4 мл 30% натрий гидроксиді ерітіндісі, 3 мл кальконкарбон қышқылы қосылды. Титрлеу қоспаның түсі таңқурай қызғылттан көк-күлгінге ауысқанға дейін жүргізілді.

Тотығу-тотықсыздану титрлеу аскорбин қышқылы

Ұнтақталған таблеткалардың шамамен 0,2 г ұнтағы колбаға салынып, 26 мл тазартылған су, 2 мл 2% хлорсутек қышқылының ерітіндісі қосылды және қызғылт түс пайда болғанға дейін 0,001 н. 2,6-дихлорфенолиндофенолат натрий ерітіндісімен 0,5 -2 минут ішінде жоғалып кетпеді [30, 108].

1 мл 0,001 Н. 2,6-дихлорфенолиндофенолат натрийінің ерітіндісі 0,000088 г аскорбин қышқылына сәйкес келеді.

0,001 Н. 2,6-дихлорфенолиндофенолат натрий ерітіндісін дайындау. 0,22 г 2,6 натрий дихлорфенолиндофенолаты 500 мл жаңа қайнатылған және салқындатылған суда ериді, қатты шайқау кезінде тазартылады. Ерітінді сыйымдылығы 1 л өлшеуіш колбаға сүзіліп, ерітіндінің көлемін белгіге дейін сумен жеткізді.

Титрді орнату. Аскорбин қышқылының бірнеше кристалдары (3 -5) 50 мл 2% күкірт қышқылының ерітіндісінде еріген. Алынған 5 мл мөлшеріндегі ерітінді 2,6 - дихлорфенолиндофенолат натрийінің жұмыс ерітіндісімен 1-2 минут ішінде жоғалып кететін қызғылт дақ пайда болғанға дейін титрленді. Сол аскорбин қышқылының басқа 5 мл ерітіндісі дәл 0,001 Н титрленді. калий иодатының ерітіндісімен бірнеше кристалдардың қатысуымен (шамамен 2 мг) калий йодиді және крахмал ерітіндісінің 2-3 тамшысы көк түске боялғанға дейін.

3 ТАРАУ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҚҰРАМЫНДА КАЛЬЦИЙ БАР ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ АССОРТИМЕНТІНЕ ЖЕКЕ МАРКЕТИНГТІК ШОЛУ

3.1 Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізімінен құрамында кальций бар дәрілік препараттарға шолу жасау

Жұмыстың мақсаты – кальций жетіспеушілігі ауруларының алдын алу және емдеу үшін парафармацевтикалық тауарлар мен дәрілік заттарды ұсынатын мемлекеттік фармацевтикалық нарықтың ассортиментін талдауды зерттеу болды.

Зерттеу міндеттері:

- мемлекеттік фармацевтикалық нарықта ұсынылған құрамында кальций бар дәрілік заттар мен биологиялық белсенді заттар (ББЗ) ассортиментін талдау;

- Қазақстан фармацевтикалық нарығында жұмыс істейтін, құрамында кальцийі бар дәрі-дәрмектерді жеткізуші фирмалардың прайс-парақтарын талдау.

Маркетингтік зерттеулер блогында басты бағыт ассортименті, оның құрылымы мен жаңалығын, сондай-ақ бәсекеге қабілеттілігін зерттеу болып табылады. ҚР фармацевтикалық ассортиментін зерттеудің бірінші кезеңі – Қазақстан Республикасында қолдануға рұқсат етілген және фармацевтика нарығында қол жетімді құрамында кальцийі бар препараттардың номенклатурасын талдау.

Барлық кальций препараттарын 3 топқа бөлуге болады:

- монопрепараттар;
- Д витамині бар кальций препараттары;
- құрамында кальций бар витаминдер мен минералды кешендер.

Магистрлік диссертация жазу барысында ҚР мемлекеттік реестрінен (<http://register.ndda.kz/>) дәрілік заттарға талдау жасалынды. Мемлекеттік тіркелімдегі 17.09.2023 жылғы деректер бойынша ҚР фармацевтикалық нарығында 7153 дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар тіркелгені анықталды. Талдау кезінде АТХ классификациясынадағы А11СВ – Құрамында Д витамині бар препараттар мен А12АХ – Кальций препараттары тобы іріктеліп алынды. Осы аталған препараттардың жалпы саны – 46.

Кесте – 5. Отандық нарықта құрамында кальций бар дәрілік және парафармацевтикалық құралдарды өндіруші елдер

	Препарат атауы	Өндіруші ел	Дәрілік формасы	Нормативті құжаты
	1	2	3	4
1.	Колефер	Түркия	Ішуге арналған тамшылар	НД РК
2.	Аквадетрим плюс	Польша	Ішуге арналған тамшылар	ТНҚ
3.	Эргокальциферол (витамин D2)	Украина	Ішуге арналған ерітінді	НД РК
4.	Альфадол	Үндістан	Капсулалар	НД РК
5.	Альфадол	Үндістан	Капсулалар	НД РК
6.	АЛЬФА Д3	Швецария	Капсулалар	ТНҚ
7.	АЛЬФА Д3	Швецария	Капсулалар	ТНҚ
8.	АЛЬФА Д3	Швецария	Капсулалар	ТНҚ
9.	Кальдерол	Түркия	Ішуге арналған ерітінді	НД РК
10.	Видроп	Мысыр	Ішуге арналған тамшылар	ТНҚ
11.	Девит 50 000	Біріккен Араб Әмірлігі	Пленкамен қапталған таблеткалар	НД РК
12.	Давалинди	Мысыр	Таблетка	ТНҚ
13.	АКВАДЕТРИМ витамин Д3	Қазақстан	Ішуге арналған тамшылар	ТНҚ
14.	АкваДетрим® Форте	Польша	Жұмсақ капсулалар	ТНҚ
15.	АкваДетрим® Форте	Польша	Жұмсақ капсулалар	ТНҚ
16.	АкваДетрим® Форте	Польша	Жұмсақ капсулалар	ТНҚ
17.	Д-Вит Ламира	Біріккен Араб Әмірлігі	Пленкамен қапталған таблеткалар	ТНҚ
18.	Д-Вит Ламира	Біріккен Араб Әмірлігі	Пленкамен қапталған таблеткалар	ТНҚ
19.	ДЕНЬВИТ D3 ИММУНО	Үндістан	Ауыз қуысында дисперсті пленкалар	ТНҚ
20.	ДЕНЬВИТ D3 ИММУНО	Үндістан	Ауыз қуысында дисперсті пленкалар	ТНҚ
21.	Витамин Д3 - Тева	Германия	Ішуге арналған	ТНҚ

			тамшылар	
--	--	--	----------	--

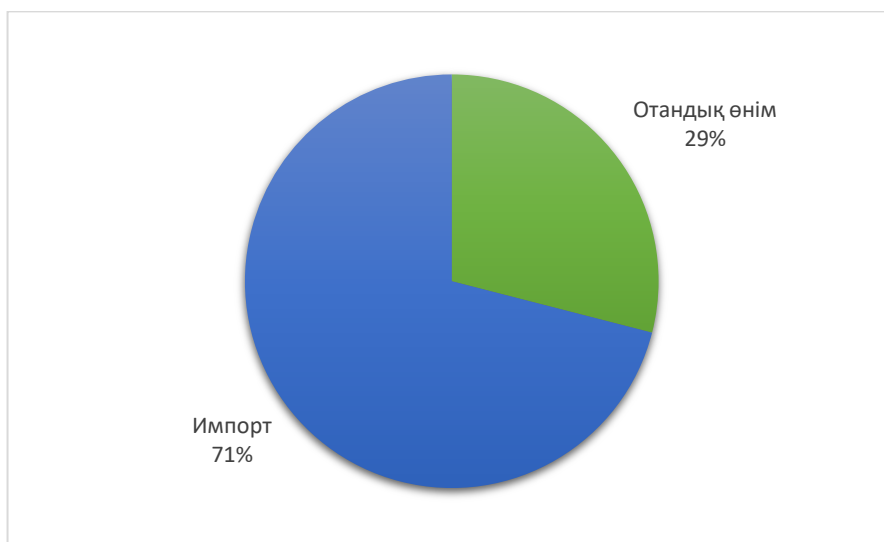
Кесте 5 – жалғасы

	1	2	3	4
22.	АкваДетрим витамин Д3	Польша	Ішуге арналған тамшылар	ТНҚ
23.	Деавит® Нео	Болгария	Ішуге арналған тамшылар	ТНҚ
24.	Коледан	Түркия	Ішуге арналған тамшылар	ТНҚ
25.	Гидроферол	Испания	Жұмсақ капсулалар	ТНҚ
26.	Пантовигар	Швецария	Капсулалар	ТНҚ
27.	Хайкал Форте	Мысыр	Шәрбәт	ТНҚ
28.	Кальция глюконат стабилизированный	Украина	Инъекцияға арналған ерітінді	ТНҚ
29.	Кальция глюконат стабилизированный	Украина	Инъекцияға арналған ерітінді	ТНҚ
30.	Кальция глюконат	Қазақстан	Таблеткалар	ТНҚ
31.	Кальция глюконат-Дарница (стабилизированный)	Украина	Инъекцияға арналған ерітінді	ТНҚ
32.	Кальция глюконат-Здоровье (стабилизированный)	Украина	Инъекцияға арналған ерітінді	ТНҚ
33.	Кальция глюконат	Ресей	Таблеткалар	ТНҚ
34.	Кальция глюконат	Беларусь	Таблеткалар	ТНҚ
35.	Оксикал Д3	Үндістан	Шәрбәт	ТНҚ
36.	Кальций - Д3 Никомед КомФорте	Германия	Пленкамен қапталған таблеткалар	ТНҚ
37.	Кальцемин®	АҚШ	Пленкамен қапталған таблеткалар	ТНҚ
38.	Кальций-Д3 Никомед Форте	Норвегия	Лимон хош иісті шайнайтын таблеткалар	ТНҚ
39.	Кальций - Д3 Никомед ОстеоФорте	Норвегия	Лимон хош иісті шайнайтын таблеткалар	ТНҚ
40.	Кальций-Д3 Никомед	Норвегия	Жалбыз хош иісті шайнайтын таблеткалар	ТНҚ

Кесте 5 – жалғасы

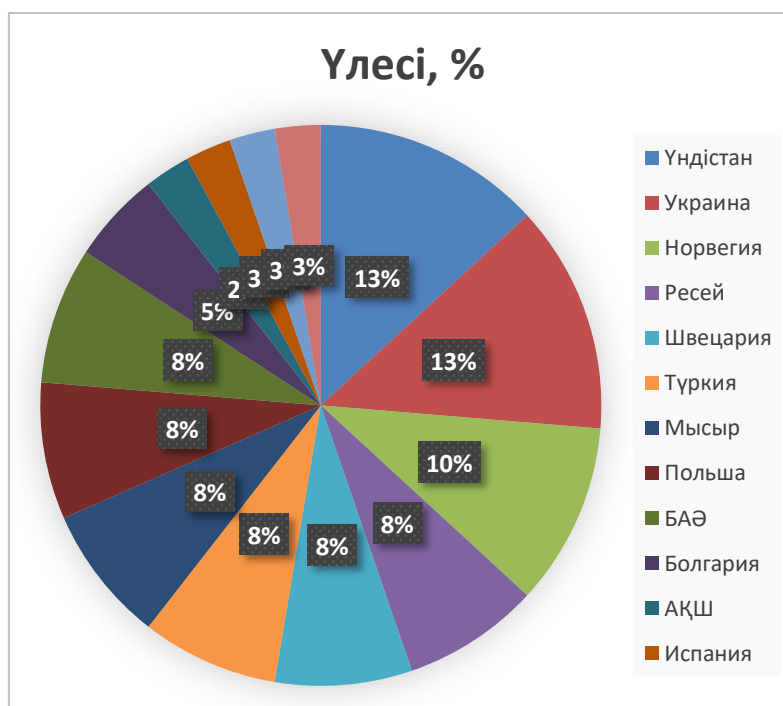
	1	2	3	4
41.	Кальций - Д3 Никомед	Норвегия	Апельсин хош иісті шайнайтын таблеткалар	ТНҚ
42.	Кальцемин® Адванс	Германия	Пленкамен қапталған таблеткалар	ТНҚ
43.	Кальция хлорид	Ресей	Көктамыр ішіне енгізуге арналған ерітінді	ТНҚ
44.	Кальция хлорид-Дарница	Украина	Инъекцияға арналған ерітінді	ТНҚ

Қажетті нәтижелерге қол жеткізу үшін бірқатар шараларды жүзеге асыру қажет, оның ішінде зертеулер: фармацевтикалық нарық, формалар, ішкі және сыртқы бәсекелестерден маркетингтік қолдаудың сапасы, өндірістік бәсекелестік. Оның ішінде егде жастағы тұрғындардың ауруларын емдеу және алдын алу үшін өмір сүру ұзақтығының артуы мен халық санының өсуі дәріге деген сұранысты арттырады [56].



Сурет 2 – ҚР реестр бойынша құрамында кальций және Д витамині бар дәрілік заттардың отандық және импорттық өнімдері

Осылайша, құрамында кальций бар дәрілік заттардың көпшілігі шетелдік өндірушілермен тіркелген (72%). Құрамында кальций бар дәрілік және парафармацевтикалық заттардың негізгі шетелдік жеткізушілері Үндістан, Украина, Ресей, Батыс Еуропа елдері болып табылады.



Сурет 3 – Құрамында кальций бар дәрілік заттардың негізгі өндірушілерінің үлес салмағы.

Кесте 6 – Отандық нарықта құрамында кальций, витамин Д бар дәрілік және парафармацевтикалық құралдарды өндіруші елдер

Өндіруші ел	Құрамында кальций және витамин Д бар дәрілік заттардың тіркелген саны	
	Абсолютті мән	Үлесі, %
1	2	3
Үндістан	5	13
Украина	5	13
Норвегия	4	10
Ресей	3	8
Швецария	3	8
Түркия	3	8

Кесте 6 – жалғасы

1	2	3
Мысыр	3	8
Польша	3	8
БАӘ	с3	8
Болгария	2	5
АҚШ	1	3
Испания	1	3
Германия	1	3
Белорусья	1	3
Барлығы	42	100

6-кестенің деректері Қазақстан нарығында кальций бар тіркелген дәрілік заттардың саны бойынша Үндістан, Украина көшбасшы болып табылатындығын көрсетеді. Екінші орында Норвегия. Үшінші орынды Ресей,

Түркия, Швецария, Мысыр, Польша, БАӘ тең мөлшерде алады. Келесі-Болгария, АҚШ, Испания, Германия және Беларусь алады. (3-сурет).

Астанада (Қазақстан Республикасы) құрамында кальций бар препараттардың ассортименті монопрепараттарды да, витаминдер мен минералдары бар кешендерді де қоспалардың әртүрлі түрлерін қамтиды. Қаланың дәріханаларында өндіріс формасы, құрамы және баға санаты бойынша ерекшеленетін дәрілерді таба аласыз. Мұнда негізгі санаттар мен танымал өнімдер бар:

Кальций монопрепараттары:

Кальций глюконаты: бұл ең қол жетімді және кең таралған дәрілердің бірі. Ол әдетте кальций тапшылығын емдеу үшін, сондай-ақ сүйек пен тіс ауруларына арналған кешенді терапияның бөлігі ретінде тағайындалады. Төмен құны мен қол жетімділігіне қарамастан, оның тиімділігі кальцийдің басқа түрлерімен салыстырғанда төмен болуы мүмкін ағзадағы кальцийді толтыру үшін кеңінен қолданылатын ең қолжетімді нұсқалардың бірі. Әдетте сүйектер мен тістерді нығайту үшін кешенді терапияда қолданылады.

Д витамині бар кешендері:

Кальций Д₃ Никомед форте: бір таблеткада 500 мг элементар кальций мен 400 ХБ Д₃ витамині бар танымал препарат. Күніне 2-3 таблеткадан қабылдау ұсынылады.

Компливит Кальций Д₃ форте: Д₃ витамині арқасында кальцийдің сіңуін жақсартуға көмектесетін тағы бір танымал кешен.

Ротавит Кальциум: дәрі-дәрмектің еритін түрлерін қалайтындар үшін ыңғайлы көпіршітін таблеткалар. Бұл опция жақсы сіңіруді қамтамасыз етеді, бірақ кейде толық ерімейді.

Астанада кальций препараттары көптеген дәріханалар мен мамандандырылған дүкендерде қол жетімді, сатып алушылардың әртүрлі қажеттіліктері мен қалауы үшін кең таңдау ұсынады.

Сияқты медициналық дәрі-дәрмектерге баға агрегаторларын қолданыңыз Artekka.kz немесе әртүрлі дәріханаларда дәрі-дәрмектердің болуы мен құны туралы ақпарат беретін ұқсас платформалар.

Бұл әдістер сізге қажетті дәрі дәрмектерді ең қолайлы бағамен және ыңғайлы жерде табуға көмектеседі. Шамамен бағасы шамамен 3000 тг құрайды. Астанада құрамында кальций бар препараттарды түрлі дәріханалар мен мамандандырылған дүкендерден сатып алуға болады, мысалы:

"Фармаком" дәріханалар желісі: танымал брендтер мен шығарылымның әртүрлі формаларын қоса алғанда, дәрі-дәрмектердің кең ассортиментін ұсынады.

"Europharma" дәріханалар желісі: тауарлардың алуан түрлілігімен және бюджеттік және премиум препараттардың болуымен танымал.:

"Төмен бағалар дәріханасы" дәріханалар желісі :дәрілік заттар мен медициналық өнімдердің кең ассортиментімен және қол жетімді бағамен танымал.

Сонымен қатар "Гипократ", "Салауат" "Садыхан", "Зерде" дәріханалар желісі мен т.б Астанада қаласының дәріханалар желісі құрамында кальций бар дәрілік препараттардың кең таңдауын қамтамасыз етеді. Мұнда ассортиментімен және қызмет көрсету сапасымен танымал бар:

Бұл дәріханалар Астана тұрғындарын құрамында кальций бар препараттарды қоса алғанда, түрлі дәрілік заттарға қолжетімділікпен қамтамасыз етеді. Олардың көпшілігінде онлайн платформалар бар, бұл қажетті препараттарды іздеу және сатып алу процесін ыңғайлы етеді

Интернет анықтама қызметі: i-teka.kz. сияқты платформа ол бағаларды салыстыруға және дәрі-дәрмектерге үйге жеткізіліммен тапсырыс беруге мүмкіндік береді.

Астанада кальций бар препараттардың ассортименті әр түрлі, бұл әр пациент үшін оның қажеттіліктері мен қалауына қарай ең жақсы нұсқаны таңдауға мүмкіндік береді.

Жоғарыда аталған препараттардан басқа, кальций әртүрлі минералды-витаминдік кешендердің құрамына кіреді.

Кальций глюконаты: ең қолжетімді нұсқалардың бірі. Бағасы бір қаптамаға 50-ден 150 теңгеге дейін өзгереді. Көптеген дәріханаларда сатылады.

Кальцемин: құны бір қаптамаға шамамен 3400-4150 теңге. Кальцийдің басқа түрлерімен салыстырғанда жақсы сіңімділігі үшін артықшылық беріледі.

Кальций- Д₃ Никомед: кальцийдің сіңуін жақсарту үшін Д₃ витаминін қамтиды. Бағасы әр түрлі дәріханаларда бір қаптама үшін 2490 теңгеден 3580 теңгеге дейін өзгереді.

Компливит Кальций Д₃: құны шамамен 2800-3200 теңгені құрайды. Бұл кешен қол жетімді бағамен және жақсы сіңімділігімен танымал.

Д₃ витаминін Кальций-Магний-мырыш: орташа құны бір қаптамаға шамамен 3280 теңге. Препарат бірнеше минералдар мен Д₃ витаминін біріктіреді, бұл денеге кешенді әсер етеді.

Витрум кальций Д₃ витамині бар: бағасы шамамен 3900-4500 теңгені құрайды.

Қол жетімділік және тұтынушылардың қалауы

Талдау көрсеткендей, тұтынушылар кальцийдің жақсы сіңуіне байланысты құрамында Д₃ витамині бар кешенді препараттарды жақсы көреді. Кальций- Д₃ Никомед және Компливит Кальций Д₃ сияқты препараттар ең танымал. Кальций карбонаты жоғары биожетімділігі арқасында тұрақты сұраныс бар.

Құрамында кальций бар препараттардың баға диапазоны Кальций глюконаты сияқты бюджеттік опциялардан Витрум кальцийі Д₃ витамині бар сияқты қымбат кешендерге дейін. Танымал препараттардың орташа бағасы

шамамен 2500-4500 теңгені құрайды, бұл оларды кең аудиторияға қолжетімді етеді.

Астанада кальций бар препараттар нарығы баға санаттарының кең ассортиментімен және алуан түрлілігімен сипатталады. Тұтынушылар кальцийдің жақсы сіңуін қамтамасыз ететін D₃ витамині бар кешенді препараттарға артықшылық береді. Интернет-дәріханалар ыңғайлы сатып алу шарттары мен бәсекеге қабілетті бағаларды ұсына отырып, осы препараттардың қол жетімділігін қамтамасыз етуде маңызды рөл атқарады.

Қазақстан Республикасының астанасы Астанада кальций бар препараттар ассортиментіне маркетингтік шолу нарықтың ағымдағы жай-күйін және тұтынушылардың қалауын түсіну үшін қажет. Бұл талдау танымал брендтерді, шығарылым нысандарын, сондай-ақ дәріхана желілерінің баға саясатын анықтайды.

Астанадағы "Europharma", "Фармаком", "Гиппократ" , " Төмен бағалар дәріханасы" және т.б сияқты бірнеше ірі дәріханалардың және интернет-дәріханалардың ассортиментін талдауды қамтиды i-teka.kz. ақпарат веб-сайттарға кіру және дәріханаларға телефон қоңыраулары арқылы жиналды.

Нарықты одан әрі дамыту үшін дәріханаларға кешенді препараттардың ассортиментін кеңейту және онлайн-сатылымдарға назар аудару ұсынылады, бұл өсіп келе жатқан сұранысты қанағаттандыруға және тұтынушылардың адалдығын арттыруға мүмкіндік береді

3 ТАРАУ БОЙЫНША ҚОРЫТЫНДЫ

1. Анықтамалық әдебиеттерге контент-талдау жүргізілді, Қазақстан Республикасы аумағында рұқсат етілген әртүрлі мақсаттағы кальций бар дәрілік заттардың номенклатурасы зерттелді.

2. Жалпы номенклатурада кальций бар отандық және импорттық дәрілік заттардың үлес салмағы анықталды. Құрамында кальций бар 71% - шетелдік өндірушілер тіркегені анықталды.

3. Құрамында кальций бар препараттардың баға диапазоны қарапайым кальций монопрепараттары үшін 150 теңгеден кешенді қоспалар үшін 4000 теңгеге дейін өзгереді. Танымал препараттардың орташа құны шамамен 2500-3500 теңгені құрайды, бұл оларды кең аудиторияға қолжетімді етеді. Интернет-дәріханалар көбінесе дәстүрлі дәріханалармен салыстырғанда бәсекеге қабілетті бағаларды ұсынады, бұл онлайн-сатылымның өсуіне ықпал етеді.

4. Астанада құрамында кальций бар препараттардың ассортименті ұлттық сапа стандарттарымен реттеледі, бұл нарықтағы өнімдердің қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз етеді. Дәріханалар жарамдылық мерзімі мен стандарттарға сәйкестігін қадағалап, қорларын үнемі жаңартып отырады.

5. Астанадағы құрамында кальций бар препараттар нарығы тұтынушылардың кең ауқымының қажеттіліктерін қанағаттандыруға ықпал ететін ассортименттің алуан түрлілігін, қолжетімді бағалар мен сатып алудың қолайлы шарттарын көрсетеді. Кешенді препараттардың ассортиментін кеңейту және онлайн-сервистерді жақсарту қала тұрғындарын денсаулықты сақтау үшін сапалы және тиімді құралдармен қамтамасыз ете отырып, нарықтың осы сегментін дамытуды жалғастыруға көмектеседі.

4 ТАРАУ ҚҰРАМЫНДА КАЛЬЦИЙ КАРБОНАТЫ МЕН Д ВИТАМИНІ БАР КӨПІРШІТІН ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ ҚҰРАМЫ МЕН ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Бұл жұмыстың мақсаты құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткаларды жасап шығару. Ол үшін субстанциялардың технологиялық сипаттамаларын зерттеп, жасап шығарылатын таблеткалардың жоғары сапасын қамтамасыз ететін көмекші заттарды таңдау керек.

4.1 Кальций карбонатының физика-химиялық және технологиялық көрсеткіштері



Сурет 4 – Кальций карбонатының ұнтағы

Кальций карбонаты-химиялық формуласы CaCO_3 болатын химиялық қосылыс. Бұл табиғаттағы ең көп таралған кальций қосылыстарының бірі. Кальций карбонаты көптеген қасиеттерге ие және әртүрлі қолданыстарға ие.

Табиғатта кальций карбонаты әртүрлі формада кездеседі. Мысалы, ол моллюскалар, маржандар және т.б. сияқты теңіз ағзаларының қабықтарының негізгі бөлігін құрайды. кальций карбонаты әктас пен мәрмәрдің негізгі құрамдас бөлігі болып табылады.

Өнеркәсіпте кальций карбонаты кеңінен қолданылады. Ол цемент, шыны, қағаз, пластмасса, бояулар, дәрі-дәрмектер және басқа да көптеген өнімдер өндірісінде қолданылады. Сонымен қатар, кальций карбонаты тамақ өнеркәсібінде антиоксидант және қышқылдықты реттегіш ретінде қолданылатын E170 тағамдық қоспасы ретінде қолданылады.

Медицина тұрғысынан кальций карбонаты кальцийдің маңызды көзі болып табылады, ол сау сүйектер мен тістерге қажет. Ол сондай-ақ қыжылды және басқа асқазан-ішек жолдарының бұзылуын емдеу үшін қышқылға қарсы агент ретінде жиі қолданылады.

Сонымен қатар, кальций карбонаты ауыл шаруашылығында топырақ құрылымын жақсарту және топырақтың қышқылдығын реттеу үшін қолданылады.

Кальций карбонаты (CaCO_3) оның әртүрлі қолданылуын анықтайтын бірнеше маңызды физика-химиялық және технологиялық сипаттамаларға ие. Олардың кейбірін қарастырайық:

Ерігіштігі: Кальций карбонаты қалыпты жағдайда суда іс жүзінде ерімейді. Дегенмен, ол хлорсутек қышқылы (кальций хлориді, көмірқышқыл газы және су түзу үшін) және сірке қышқылы сияқты қышқылдарда оңай ериді.

Ыстыққа төзімділік: Кальций карбонаты қалыпты жағдайда термиялық тұрақты. Қыздырған кезде ол ыдырап, кальций оксиді (CaO) және көмірқышқыл газы (CO_2) түзеді.

Қаттылық: Кальций карбонатының қаттылығы салыстырмалы түрде төмен, бұл оны полимерлі материалдардағы толтырғыш сияқты аздап тозуға төзімділікті қажет ететін әртүрлі қолданбаларда қолдануға жарамды материал етеді.

Химиялық реактивтілік: Кальций карбонаты қышқылдармен әрекеттесіп, кальций тұздары мен көмірқышқыл газын түзеді. Бұл қасиет оны дәрі-дәрмектерде қышқылға қарсы және антацидтер ретінде пайдалы етеді.

Бұл кальций карбонатының негізгі физика-химиялық және технологиялық сипаттамаларының бірнешеуі ғана, бұл оның әртүрлі салаларда және ғылымда қолданылуын анықтайды.

4.2 Негізгі және қосалқы заттардың құрамын таңдау

Қосалқы заттардың сандық және сапалық құрамын, сондай-ақ түйіршіктеу әдісін таңдау үшін біз -кестеде көрсетілген түйіршіктердің 5 үлгісін жасадық. Газ түзуші компоненттер ретінде сусыз лимон қышқылы және натрий гидрокарбонаты әртүрлі арақатынастарда — 1,3:1,0-ден 1,05:0,75-ке дейін пайдаланылды (7-кесте).

Кесте 7 – Көпіршітін таблеткаларға арналған үлгілі түйіршіктердің құрамы

№	Заттың атауы	Түрлі құрамдағы заттардың салмағы (г)				
		2				
	1	1	2	3	4	5
	Үлгі					
1	Кальций карбонаты	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
2	Д витамині	$3 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$

3	Аскорбин қышқылы	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
4	Лимон қышқылы	1,05	1,2	1,2	1,35	1,5

Кесте 7 – жалғасы

	1	2				
5	Натрия гидрокарбонаты	1,05	0,9	0,9	0,75	0,6
6	Полиэтиленгликоль 4000	0,1		0,1		0,1
7	Полиэтиленгликоль 6000		0,1		0,1	0,1
8	Коллидан 25	0,01		0,01		0,01
9	ПВП с/м		0,01		0,01	
10	Аспартам	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
11	Құрғақ ароматизатор (лимон)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Барлығы	3,111	3,111	3,111	3,111	3,111

Газ түзуші компоненттер ретінде сусыз лимон қышқылы және натрий бикарбонаты әртүрлі арақатынастарда — 1,2:0,9-ден 1,05:0,75-ке дейін пайдаланылды (-кесте).



Сурет 5 – Түйіршіктерді алу кезеңі

а- ұнтақтардың қосындысы, б- ылқалдандырғыш қосылған ұнтақ, в- ГР-30 аппаратында алынған түйіршіктер , г-кептірілген түйіршіктер.

Түйіршіктер көпіршітін таблеткалар мен түйіршіктер өндірісінде қолданылатын әртүрлі ПВП спирт ерітінділерімен бірлескен және бөлек түйіршіктеу арқылы алынды. Бөлінген түйіршіктеу қышқыл фракциясын (лимон қышқылы, аскорбин қышқылы, Д витамині) және карбонат фракциясын (кальций карбонаты, натрий гидрокарбонаты) ерітінділерімен ылғалдандыру арқылы пластикалық, бірақ ыдырайтын масса пайда болғанға дейін жүргізілді. Түйіршіктің ең үлкен құрылымдық беріктігін қамтамасыз ететін ерітіндісінің мөлшері (аспап конусының ең кіші батыру тереңдігі) бұл ретте бекітілген және карбонат фракциясының массасының орта есеппен 10% -ын (сурет.4.1) және қышқыл фракциясының массасының 4%-ын құрады. Содан кейін массалар саңылаулардың диаметрі 2 мм болатын електен (тот баспайтын болаттан жасалған тордан) түйіршіктелді, кептіру шкафында 50°C-тан аспайтын температурада кептірілді, тесіктердің диаметрі 1,5 мм болатын електен қайтадан өткізілді. Құрғақ түйіршіктер 1:1,31 қышқыл мен Карбонат фракцияларының массалық қатынасында араластырылып, дереу эксикаторға орналастырылды.

Бірлескен түйіршіктеу компоненттерді ерітіндідегі әртүрлі ВМВ спирт ерітінділерімен ылғалдандыру арқылы жүргізілді. Ылғалды түйіршіктеу,

түйіршікті кептіру және құрғақ түйіршіктеу бөлек әдіске ұқсас жүргізілді. Экспериментке дейін алынған түйіршіктер эксикаторда сақталды.

Түйіршіктерді алудың екі әдісінде де әр түрлі ВМВ тұрақтандыру қабілетін бағалау А. М. Шевченко ұсынған теңдеу мен әдістеме бойынша 19,07 сағат ішінде көмірқышқыл газының бөлінуі арқылы массаның жоғалу жылдамдығын есептеу арқылы жүргізілді [127]:

Жаңадан алынған 1 г зерттелетін түйіршік шыны таяқшасы бар өлшенген құрғақ бюкске орналастырылады. Содан кейін бюкс 0,0001 г дәлдікпен өлшенеді, 19 сағатқа қақпақсыз қалдырылады (20°C, қат, ылғалдылық — 60%), шыны таяқшамен мезгіл-мезгіл мұқият араластырылды

Көпіршитін қоспалар бетінің пассивациясы реагенттердің жанасуының алғашқы секундтарында жүретінін, содан кейін қоспалардың массасының жоғалуы әртүрлі ВМВ тұрақтандыру қабілетіне, ВМВ бар натрий цитраты қабатының қалыңдығына, тәжірибе жүргізу жағдайларына (ылғалдылық, температура) байланысты екенін атап өткен жөн. Көпіршитін таблеткалар мен түйіршіктерге қойылатын талаптардың бірі-олардың еру жылдамдығы. Сондықтан алынған түйіршіктерді бағалау да олардың еру уақытына сәйкес жүргізілді (20°C температурада тазартылған 100 мл суда 5 г).

Түйіршіктердің максималды тұрақтылығына түйіршіктеудің екі әдісінде де коллидон 90 спирттік ерітіндісін қолдану арқылы қол жеткізіледі, бірақ олардың еру уақыты қанағаттанарлықсыз. Ең қолайлы нәтижелер коллидон 25 және ПВП с/м спирттік ерітінділерімен бірлескен түйіршіктеу кезінде алынды. Сонымен қатар, 96% спирттің құрамында су болуына байланысты беттің пассивациясы бір мезгілде ВМВ қабатын жағып, еріткіш пен ылғал буларын алып тастады. Осылайша, түйіршіктеу технологиясын таңдағанда, коллидон 25 және орташа молекулалық ПВП спирттік ерітінділерімен бірлескен түйіршіктеу әдісі қолайлы.

-кестеде көрсетілген түйіршіктер әдебиетте сипатталған әдістер бойынша ең маңызды физика-химиялық және технологиялық көрсеткіштер бойынша бағаланды [116]. Сонымен қатар, олардың ішінен зертханалық баспасөзде 120 МПа қысыммен модельдік таблеткалар алынды, олар сонымен қатар мемлекеттік Фармакопеяның XI басылымының "таблеткалар" және Еуропалық фармакопеяның 2 басылымы, 478-бап талаптарына сәйкес бағаланды. Қоспаны дәрілеу қоспаның массасына қатысты 4% мөлшерінде ұсақ ұнтақталған Рег - 6000 ұнтағымен (бөлшектердің мөлшері 0,25 мм-ден аспайды) жүргізілді. Ұнтақ қоспасы манометр бойынша қолмен итеру гидропрессінде таблеткаланып, 2.2-бөлімде келтірілген әдістеме бойынша МН/м-де қайта есептеу жүргізілді. Сонымен қатар, көпіршитін таблеткаларды еріту кезінде кальций карбонаты жұқа дисперсті суспензиясы болғандықтан, әр позиция бойынша тұрақтылығын анықтау қажет болды. Осы мақсатта - көпіршитін таблеткалардың суспензиясы ерітіндісі алынды (100 мл суда 1 таблетка), суспензия сүзіліп, жеңілдетілген ерітінді салыстыру ерітіндісі ретінде

пайдаланылды (№1 кювет, қабаттың қалыңдығы 10 мм). Басқа кюветке ұқсас ерітінді дереу сүзгісіз орналастырылды және 530 нм (жасыл жарық сүзгісі) спектрдің көрінетін аймағында ерітінділердің салыстырмалы жойылуы анықталды. Бұл ретте ерітінділердің жарық сіңіруі теңестірілген уақыт анықталды [45, 61].

Кесте 8 – кальций карбонаты мен Д витамині бар түіршіктері мен үлгілі таблеткалардың технологиялық бағалау нәтижелері

№	Көрсеткіштің атауы	Оңтайлы мәні	Таблеткалардың үлгісі (№)				
			1	2	3	4	5
	1	2	3				
			1	2	3	4	5
1	Сусымалдылық (г/с)	8,6-12,0	6,6	6,1	6,8	7,3	8,4
2	Пресстелу (мн)	70-100	95	91	86	74	63
3	Ыдырау (сек.)	300-ге дейін	140	180	220	320	210
4	Себілмелі масса(г/см ³)	0,5-0,9	0,68	0,65	0,62	0,69	0,66
5	Ерітіндінің рН	4,5-5,5	4,8	4,9	4,95	5,0	5,5

8 - кестеден көрініп тұрғандай, ерітіндінің итеру қысымы, сығымдау, ыдырау, тұндыру тұрақтылығы және рН көрсеткіштерінің үйлесімі бойынша ең қолайлы технологиялық және физика-химиялық сипаттамалары №1 және 2 құрамды таблеткаларға ие болды, оларды біз әрі қарайғы зерттеулерде негіз ретінде алдық. Сондай-ақ, жоғары молекулалық полимерлер (мысалы, колликут немесе коллидон 90) ылғалдандырғыш ретінде қолданылған қосылыстар бөлшектердің агрегациясына байланысты қанағаттанарлықсыз тұндыру тұрақтылығына ие болғанын атап өткен жөн.

Жұмыстың келесі кезеңі корригенттерді таңдау болды. Осы мақсатта біз кальций карбонаты, Д3 витамині, лимон қышқылын, сондай-ақ лимон хош иістендіргіші бар, (8-кесте) қамтитын 5 модельдік рецепт құрастырдық.

Кесте 9 – Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардың құрамы

№	Ингредиенттердің атауы	Салмағы (г/таб)
	1	2
1	Кальций карбонаты	0,8

2	Д витамині	120 МЕ
3	Аскорбин қышқылы	0,03
4	Лимон қышқылы	1,2
5	Натрия гидрокарбонаты	0,9
6	Полиэтиленгликоль 6000	0,1
7	ПВП с/м	0,01
8	Аспартам	0,02
9	Құрғақ ароматизатор (лимон)	0,05
	Барлығы	3,111

Көрсетілген құрамға және таңдалған технологиялық әдістерге сәйкес кальций карбонаты мен витаминдері бар көпіршітін таблеткаларды өнеркәсіптік өндірудің технологиялық схемасы жасалды.

4.3 Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткаларды алудың технологиялық схемасын әзірлеу

Ингредиенттерді өлшеу аналитикалық таразы немесе 2%-ға тең өндірістік шығындарды ескере отырып, дайын өнімнің 100 кг-на мынадай мөлшерде зертханалық техникалық таразылардағы (өлшеу шегі 1 кг) массаға байланысты жүргізіледі:

Кесте 10 – Жүктеме нормалары

№	Ингредиенттердің атауы	Салмағы (г/таб)	2% шығынды есепке алып, 100 кг- ға жүктеу
	1	2	3
1	Кальций карбонаты	0,8	25,8
2	Д витамині	120МЕ	0,32
3	Аскорбин қышқылы	0,03	2,08
4	Лимон қышқылы	1,2	38,1
5	Натрия гидрокарбонаты	0,9	29,03
6	Полиэтиленгликоль 6000	0,1	3,2
7	ПВП с/м	0,01	0,32
8	Аспартам	0,02	0,65
9	Құрғақ ароматизатор (лимон)	0,05	1,60

10	96% этил спирті		0,9
	Барлығы	3,111	102

Ескерту: * - этиль спирті кептіргенде кетіп қалады

Кесте 11 – Әсер етуші зат қосылған көпіршитін таблетканың оңтайлы құрамы

Құрамы	Мөлшері, мг	Функционалды қолданылуы
1	2	3
Белсенді заттар		
Кальций карбонаты	0,8	Белсенді зат
Д витамині	120МЕ	Белсенді зат
Көмекші заттар		
Аскорбин қышқылы	0,03	Антиоксидант
Лимон қышқылы	1,2	Ыдыратқыш (газ түзуші)
Натрия гидрокарбонаты	0,9	Ыдыратқыш (газ түзуші)
Полиэтиленгликоль 6000	0,1	Байланыстырушы
ПВП с/м	0,01	Ылғалдандырғыш
Аспартам	0,02	Тәттілендіргіш
Құрғақ арамотизатор (лимон)	0,05	Хош иістендіргіш

Ингредиенттерді майдалау және сүзу

Жабдықтың жарамдылығы мен тазалығына көз жеткізгеннен кейін, електен өткізуді бастайды. Елеуді шикізатты мұқият толтырып, шаңның пайда болуына жол бермей жасайды. Ағызу науасы бойынша еленген шикізат ауырлық күшімен қабылдау ыдыстарына түседі.

Алынған өнімдердің сапасы (бөлшектердің біркелкілігі) ұнтақтардың бөліктерін №23 бақылау елегі арқылы елеу арқылы тексеріледі. Сапалы еленген шикізатты келесі операцияларға жібереді; жоғарыда аталған талаптарды қанағаттандырмайтын ингредиенттер вибросүзгі елегінің тұтастығы мен нөмірін алдын ала тексеріп, қайта егіледі.

Мөлдір пластиналар немесе ақ түсті ірі ұнтақ болып табылатын Полиэтиленгликоль-6000 микродиірменде тесік өлшемдерімен (0,294+0,031) №25 електен өтетін бөлшектердің мөлшеріне дейін ұнтақталады. Еленген PEG-6000 дәрілеу сатысына жіберіледі.

Ингредиенттерді кептіру

Өлшенген және еленген ингредиенттер: кальций карбонаты, натрий гидрокарбонаты және лимон қышқылы кептіру шкафының науаларына салынып, келесі жағдайларда кептіріледі.

Кальций карбонаты - 40 минут ішінде $100\pm 5^{\circ}\text{C}$ температурада. Натрий гидрокарбонаты-40 минут ішінде $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ температурада. Лимон қышқылы б/в- $120\pm 10^{\circ}\text{C}$ температурада 1 сағат ішінде. Кептірілген ингредиенттер дереу эксикатор жинақтарына салынады.

Ылғалдатқышты дайындау

Сыйымдылығы 2 л шыны ыдыста 0,9 кг 95% этил спирті өлшенеді. Бөлек, бағаналы теңеспе сүйеуіште 0,1 кг коллидон 25 өлшенеді, спирт бар банкаға салынады, жақсылап араластырылады және герметикалық жабылады.

Таблетка үшін масса алу

Ингредиенттерді араластыру

Ұнтақтарды араластыру және ылғалдандыру ь-тәрізді пышақтары бар араластырғышта жүзеге асырылады.

Жұмысты бастамас бұрын араластырғыш пен эксикатор жинағының тазалығын, жерге тұйықталуын, араластыру механизмінің және электр бұғаттаудың дұрыстығын тексереді.

Өлшенген, еленген және кептірілген ингредиенттер араластырғышқа келесі ретпен жүктеледі: сусыз лимон қышқылы, натрий гидрокарбонаты, кальций карбонаты субстанциясы, аспартам, құрғақ "Лимон" хош иістендіргіші. Масса біркелкі болғанша 5-10 минут араластырылады.

Араластырып болғаннан кейін араластырғыш өшіріледі, қақпақ ашылады және камераны аудару арқылы дайын өнім эксикатор жинағына түсіріледі. Араластырғыштан түсуін тездету үшін пышақтарды кері айналдыруға болады. Араластырғыштан қалған масса араластырғыштар өшірілген кезде шпательмен қолмен түсіріледі.

Сұйытылған қабатта түйіршіктеу және кептіру.

Алынған ұнтақ қоспасын түйіршіктеу ГР-30 типті зертханалық қондырғыда жүзеге асырылады.

Жұмысты бастамас бұрын аппараттың тазалығы мен жарамдылығын, оның жинақталуын және жарамдылығын тексереді. Жылы сумен жуылған құрылғы ыстық ауамен кептіріліп, оны 50°C құрылғыдан шыққан кезде ауа температурасына дейін қыздырады, 10-20 минут қыздырады.

Жұмыс камерасына сусыз лимон қышқылы, натрий гидрокарбонаты, кальций карбонаты, аспартам және хош иістендіргіш" субстанциясы құйылады. "Қайнаған" қабаттың оңтайлы биіктігін қамтамасыз ету үшін кіретін ауаның шибері 6 бөлікке, ал шығатын шибер 4 бөлікке орнатылады. 1,7-2.0 кгс/см($0.17-0.2$ МПа) ылғалдандырғышты беру кезінде сығылған ауаның қысымын орнатыңыз. Желдеткішті қосыңыз, массаны көтергеннен кейін ылғалдандырғыш ерітіндісін 30 г/мин жылдамдықпен беруге арналған сорғыны қосыңыз. Коллидон-25 ерітіндісін қолдану процесі 23-25 минутқа созылады.

Кіретін ауаның температурасы 50-60° С, шығатын ауаның температурасы 40-45 °С.

Ылғалдатқыш ерітіндісін бергеннен кейін дозалау сорғысы ажыратылады, жылыту өшіріледі және кептіру процесі камерада температура 25-30°С орнатылғанға дейін 45-50 минут ішінде жүзеге асырылады (шығатын ауа температурасы шамамен 20°С). Жабу процесі аяқталғаннан кейін Сығылған ауа, содан кейін желдеткіш өшіріледі. Қалдық ылғалдылыққа дейін кептірілген 1% - дан аспайтын түйіршіктер ГР-30 қондырғысынан түсіріледі, тесіктердің диаметрі 1 мм болатын електен өткізіледі және эксикатор жинағына орналастырылады.

Түйіршікті дәрілеу

Құрғақ түйіршіктер араластырғышқа салынып, қоспаны ұсақ ұнтақталған ПЭГ-6000 ұнтағымен дәрілейді(бөлшектердің мөлшері 0,25 мм-ден аспайды). Масса 5 минут ішінде араластырылады. Араластырғышты аудару арқылы масса эксикатор жинағына түсіріледі.

Таблеткалау

Таблеткаға арналып алынған масса диаметрі 20 мм болатын РТМ-12 айналмалы таблетка машинасында басылады. Машинаның төменгі соққылары матрицалардың жұмыс аймағын майлау жүйесімен жабдықталған-вазелин майымен сіңдірілген жібек жіппен оралған. Таблетка машинасының жұмыс аймағы салыстырмалы ылғалдылығы 20% аспайтын кондиционер ылғалдылығының көмегімен кептірілген ауамен үрленеді.

Таблеткалауды бастамас бұрын пресс - аспаптың және машинаның қозғалатын бөліктерінің тазалығы, жерге тұйықталуы тексеріледі. Престі қажетті таблетка массасына (3,18 г) және қажетті басу қысымына реттеңіз.

Жинақтағы құрғақ дәріленген түйіршіктер машинаның бункеріне қолмен құйылады, пресс қосылады. Таблеткалардың сынақ партиясы алынады (шамамен 20 дана). Егер таблеткалар нормативті құжаттың талаптарын қанағаттандырса, онда престеу жалғасады. Немесе, таблеткалардың массасы мен басу қысымы қажетті мәндерге реттеледі.

Жұмыс барысында таблетканы престеу бункерінің әрқашан таблеткамен толтырылғанына көз жеткізу керек. Бұл матрицаларға түйіршіктердің біркелкі құйылуын қамтамасыз етеді, жеке таблеткалардың салмағындағы ауытқуларды азайтады, олардың беріктігін қамтамасыз етеді. Таблеткалардың сапасы жүйелі түрде: әр 5 минут сайын - таблеткалардың орташа салмағы және әр 30 сағат сайын — ыдырау тексеріледі.

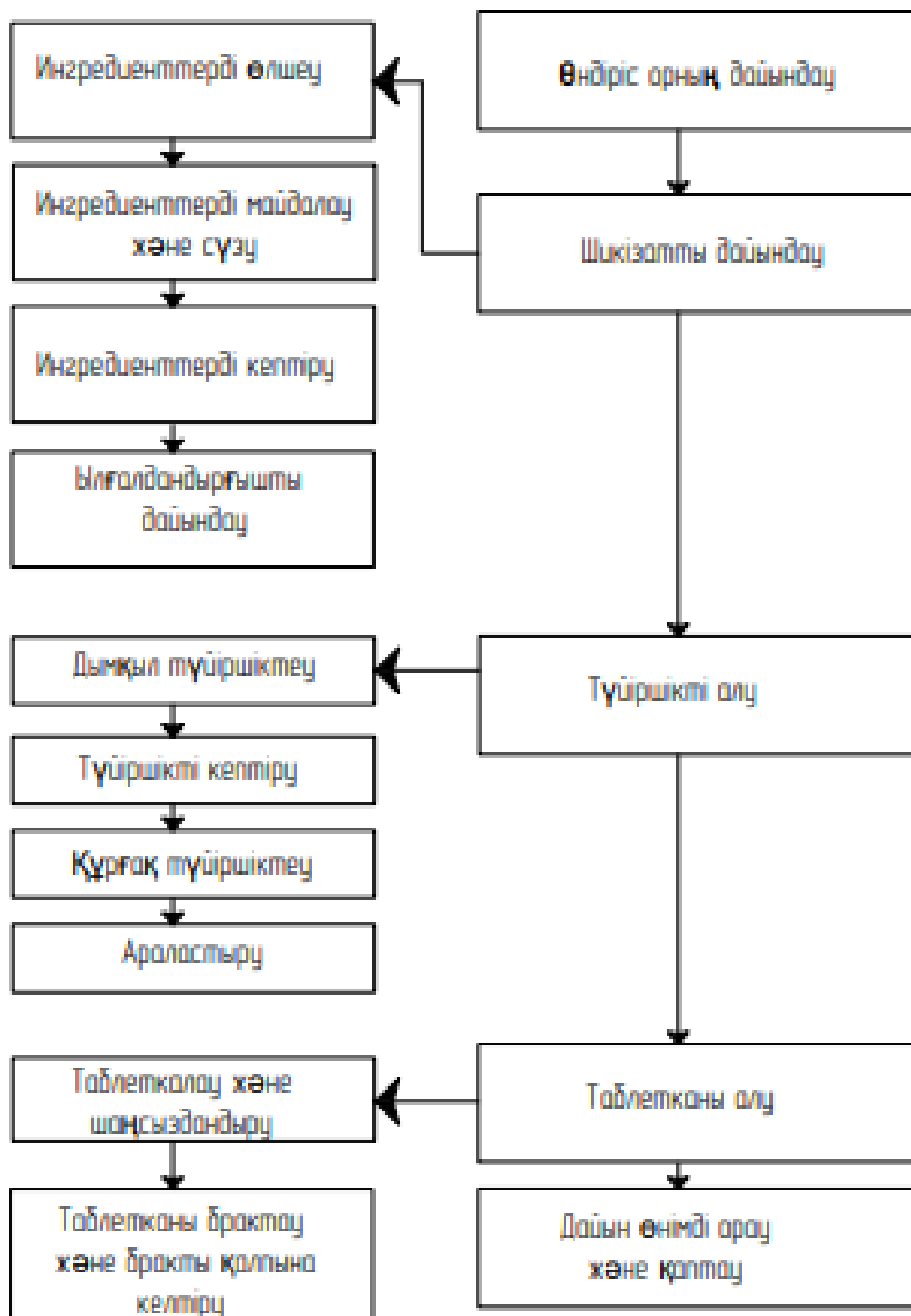
Таблеткалар шаңсыздандыруға арналған қондырғыға түседі. Сыртқы түрі бойынша сапалы таблеткалар эксикатор жинағына жиналады, кондиционерленбеген таблеткалар өңдеуге жіберіледі. Сапалы таблеткалардың әр сериясынан ОКК қызметкері талдау үшін сынама алады.

Таблеткаларды қалталау және орау

Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалар сериясы қақпақтарында ылғал сіңіргіші бар полипропилен қарындаштарына 10 данадан орау үшін үстелде қолмен оралады. Буып-түю ең аз ылғалдылық жағдайында (20% - дан аспайтын) жүргізіледі, жұмыс кезінде хирургиялық қолғаптар пайдаланылады.

Сыртқы түрі бойынша сапалы қаптамалар жинаққа жиналады, содан кейін орау үшін үстелге беріледі. Таблеткалары бар кондициялық емес қаптамалар шлам жинағышқа жіберіледі. Дайын өнімді буып-түю және таңбалау алдымен қаптамасы бар қаптамаларға буып-түю үшін үстелде жасалады

Технологиялық процесс басталғанға дейін өндірісте пайдаланылатын барлық белсенді және қосымша заттар, сондай-ақ материалдар нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкестігіне кіріс бақылауынан өтті.



Сурет 6 – Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткаларды өндірудің технологиялық схемасы

4 ТАРАУ БОЙЫНША ҚОРЫТЫНДЫ

1. Кальций карбонаттың технологиялық қасиеттерін зерттеу оның бөлшектердің мөлшері бойынша біркелкі емес, ақ түсті аморфты ауыр ұнтақ (массасы 0,71 г/см³) екенін көрсетті. Мұндай заттан көпіршітін таблеткаларды алу бөлшектердің мөлшеріне дейін 0,1 мм-ден аспайтын алдын-ала ұнтақтауды қолдану арқылы ғана мүмкін болады.

2. Қосалқы заттардың сандық және сапалық құрамын таңдау үшін 5 модельдік түйіршіктердің ең маңызды технологиялық көрсеткіштері зерттелді: Сусымалылық, себілмелі масса, пресстеу, ыдырау және ерітіндінің рН. Көрсеткіштердің үйлесімі бойынша №2 түйіршік ең қолайлы сипаттамаларға ие екендігі анықталды, оларды біз әрі қарайғы зерттеулерде негізге алдық.

3. Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткаларды жартылай өнеркәсіптік өндірудің технологиялық схемасы жасалды.

5 ТАРАУ КАЛЬЦИЙ КАРБОНАТЫ МЕН Д ВИТАМИНІ БАР КӨПІРШИТІН ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ САПА СПЕЦИФИКАСЫН ӘЗІРЛЕУ

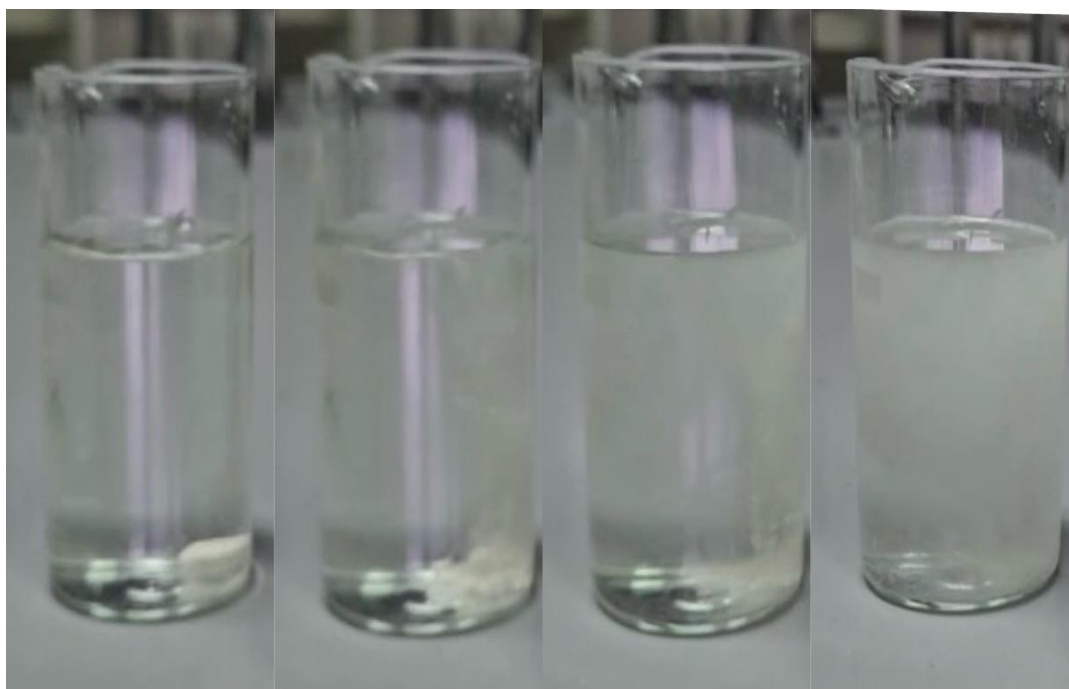
5.1 Сапаның негізгі көрсеткіштерін анықтау және стандарттау

Тағамдық биологиялық белсенді қоспалардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау әдістері жөніндегі нұсқаулықтың (Р 4.1.1672-03), Ресей фармакопеясының XI басылымның ("таблеткалар" бабы) , еуропалық, американдық фармакопеяларды және ҚР МФ талаптарына сәйкес, сондай-ақ басқа да нормативтік құжаттамаға (МЕМСТ) сүйене отырып, біз келесі параметрлерді анықтадық кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткаларды стандарттау (5.1-кесте).

Кесте 12 – Кальций карбонаты және Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың сапа нормалары

№	Көрсеткіштердің атауы	Сипаттама және норма	Анықтау әдістері
	1	2	3
1	Сипаттама	Жалпақ цилиндр тәрізді таблеткалар, сұр-ақ түсті, мөлшері бірдей, шеттері кетіксіз біркелкі.таблеткалар еріген кезде 3 минут ішінде тұнбаға түспейтін суспензия түзіледі.	ҚР 1 том. 547 бет
2	Түпнұскалық	Кальций, С және Д витаминдерінің болуы.	ЖФМ (ОФС).1.2.2.0001.
3	Ерітіндінің дәмі	қышқылтым	
4	Ерітіндінің сыртқы түрі	Сұр-ақ түсті мөлдір емес газдалған суспензия.	
5	Ерітіндінің иісі	Цитрусты иіс.	
6	Таблеткалардың өлшемі	Диаметрі 20±0,5 мм	ЖФМ (ОФС).1.4.2.0009.15
7	Ыдырау уақыты, мин	5-тен артық емес	ҚР МФ, 2 том, 549 б. Еуропалық фармакопея, 1том 2 шығ, 406 б.
8	Таблеткалардың орташа массасы, г	3,180+0,16	ӨС (ОС) 64-072-89

	1	2	3
9	Ерітінді рН	5,0-6,0	Еуропалық фармакопея, шығ. 2, 478 б.
10	Кальций карбонатының сандық құрамы, мг	700-ден кем емес	Р 4.1.1672-03
11	С витамині, мг	30,0- ден кем емес	Р 4.1.1672-03
12	Д витамині, мкг	3 мкг кем емес	Р 4.1.1672-03



Сурет 7 – Құрамында кальций карбонаты мен Двитамині бар көпіршітін таблетканың ыдырауы.

5.2 Сапалық және сандық анықтау әдістерін әзірлеу

Таблеткалардың құрамын сапалы хроматографиялық талдау үшін шамамен 0,5 г ұнтақталған таблеткалар 2 мл 2% тұз қышқылымен ерітілді [72, 73,24].

Аскорбин қышқылы

Аскорбин қышқылының құрамын сапалы анықтау үшін қағаз хроматография әдісі қолданылды. Қағазға 0,05 мл зерттелетін ерітінді мен аскорбин қышқылының ерітіндісі микропипеткамен жағылды, содан кейін

хроматограмма ауада кептіріліп, бутанол — су - сірке қышқылы жүйесінде хроматография жүргізілді (4:1:5) фронт мөре сызығына жеткеннен кейін хроматограмма камерадан алынып, кептіріліп, натрий индофенолатының ерітіндісімен көрсетілді

Орташа сынаманы талдауға дайындау

Сынамаларды талдауға дайындау тікелей талдау алдында жүргізіледі. Витаминді окшаулау жоғары температураны пайдаланбай, жарқын жарықта емес және үлгінің ауадағы оттегімен минималды байланысында тезірек жасалуы керек.

Таблетка формасы

Таблеткалардың орташа үлгісінен 3-7 дана алынады, олардың бір бөлігі өлшенеді және салмағы анықталады, содан кейін мұқият сүртіліп, фарфор ерітіндісіне араластырылады.

Аналитикалық сынама дайындау

Ұнтақталған және араластырылған сынамадан $\pm 0,0001$ г қателікпен өлшенген кем дегенде 0,5—1 г сынама алынады. қажетті аспаның массасын есептеу кезінде келесі формуланы қолдануға болады.

$$m = \frac{10 * V_{\text{жал}}}{V_{\text{пр}} * B_{\text{мәлім}}}$$

m – зерттелетін үлгінің сынамасы, г

$V_{\text{жал}}$ – сынаманың жалпы көлемі, мл

$V_{\text{пр}}$ – титрлеуге алынған сынаманың көлемі, мл

$B_{\text{мәлім}}$ – зерттелетін үлгідегі АҚ мәлімделген құрамы, мг/100 г

Жұқа қабатты хроматография да қолданылды.

Хроматографиялық бөліну бензол - метанол - сірке қышқылы жүйесінде жүргізілді (45:8:4). Екі дақ байқалды-біреуі аскорбин қышқылына сәйкес келетін 0,15 ЯГ қызғылт түсті, ал лимон қышқылына сәйкес келетін 0,2 ЯГ сары түсті.

Лимон қышқылы

Зерттелетін үлгідегі лимон қышқылының құрамын сапалы анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдісі қолданылады. Бөлу куәгердің қатысуымен жазбаларда жүзеге асырылады. Хроматографиялық бөлу бензол - метанол — сірке қышқылы жүйесінде жүзеге асырылады (45: 8: 4)

Пластинаны 95% этил спиртіндегі бромфенол көк ерітіндісімен 0,04% көрсетеді, оған хроматограмманың контрастын жақсарту үшін бүрку алдында рН 5-ке дейін концентрацияланған аммиак ерітіндісі тамшылатып қосылады. Бұзылмаған хроматограмма пайда болғаннан кейін күлгін фонда сары дақтар байқалады.

Ұнтақталған таблеткалар ұнтағының шамамен 0,5 г дәл ілмегі 4 мл 2% НС1-де ерітілді, 8 мл су қосылды, көмірқышқыл газын кетіру үшін 30 минут бойы су ваннасында термостатталды, 0,25 мл 1% формальдегид ерітіндісі, 0,5 мл 1% калий йодиді ерітіндісі, 2 мл крахмал ерітіндісі қосылды және калий

йодатының ерітіндісі тұрақты ашық көк түс пайда болғанға дейін 0,1 м микропипеткамен титрленді.

1 мл 0,1 М калий йодатының ерітіндісі 0,008806 г аскорбин қышқылына сәйкес келеді. Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардың 6 сериясындағы аскорбин қышқылының құрамын анықтау нәтижелері 5.7-кестеде келтірілген.

Кесте 13 – Аскорбин қышқылының құрамын анықтау нәтижелері

№ п/п	Ұнтақталған таблеткалар сынамасы	Сынама титрлеуге кеткен калий йодатының көлемі , мл	Аскорбин қышқылының құрамы, г
	1	2	3
1	0,5255	0,59	0,0314
2	0,5264	0,61	0,0324
3	0,4657	0,55	0,0330
4	0,5278	0,60	0,0318
5	0,5120	0,63	0,0344
6	0,4856	0,58	0,0334

17- кестеден көрініп тұрғандай, аскорбин қышқылының мөлшері 0,0314 - 0,0344 г (орта есеппен 32,7 мг) шегінде болды, яғни рұқсат етілген шегіне (кемінде 30 мг) сыйды, бұл ретте анықтау қателігі 3,5% құрады.

Холекальциферол

Дз витаминін анықтау үшін қағаз хроматографиясын да қолданады. Зерттелетін үлгі мен Дз витаминінің 1% спиртті ерітіндісі қағазға 0,01 мл мөлшерінде жағылады, хроматограмма кептіріледі, бөлу бутанол - су - сірке қышқылы жүйесінде жүргізілді (4:1:5). Содан кейін хроматограмма кептіріліп, ультрафиолет сәулесінде көрінеді ($\lambda = 256$ нм) флуоресцентті фонда ИТ-0,57 бар 2 қара қоңыр дақтар табылуы керек бұл зерттелетін үлгідегі Д витаминінің құрамын көрсетеді.

5.2.1 Д витаминінің анықтау

Дз витаминін анықтау 2.2.2-бөлімде сипатталған әдістемеге сәйкес тағамға биологиялық белсенді қоспалардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау әдістері бойынша нұсқаулықтың талаптарына сүйене отырып жүргізілді (Р 4.1.1672-03). Нәтижелер 5.2-кестеде келтірілген. кестеден көрініп тұрғандай, Дз витаминінің мөлшері орта есеппен 0,0034 мг құрайды.

Кесте 14 – Д витаминнің құрамын анықтау нәтижелері

№	Оптикалық тығыздығы	Үгілген таблетка ұнтағының салмағы	Д витаминінің болуы	Метрологиялық сипаттама
	1	2	3	
1	0,061	30,8543	0,00323	$X_{cp}=0,00340$ $S = \sqrt{\sum(x_i - X_{cp})^2}$ $\Gamma = 0,000135$ $\Delta x = \text{БНп}$ $= 0,00000553$ $Dx = S \cdot t_{p, 9}$ $= 0,0000142$ $\delta = \frac{Dx}{X_{cp}} \cdot 100 = 4,2\%$
2	0,065	31,0845	0,00343	
3	0,065	31,1225	0,00342	
4	0,068	30,6541	0,00366	
5	0,063	31,1030	0,00330	
6	0,064	31,1457	0,00336	

5.2.2 Кальций карбонатының анықтау

Ұсынылған дәрілік форманың негізгі белсенді компоненті - кальций карбонаты. Бұл қосылысты суспензияда сандық анықтау үшін біз 2.2.2 бөлімінде сипатталған комплексонометрия әдісін таңдадық.

Анықтау нәтижелері 15-кестеде келтірілген.

Кесте 15 – Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардағы кальций карбонатының құрамын анықтау нәтижелері

№	Сынама массасы	Титрлеуге кеткен трилон б 0,5 М көлемі	Кальций карбонатының құрамы, г/таб	Метрологиялық сипаттама
	1	2	3	$s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = 0,014809$ $s_x = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,014809}{\sqrt{6}} = 0,006046$ $D_x = s_x^2 = 0,003655$ $e = \frac{D_x}{\bar{x}} = \frac{0,003655}{0,7188} = 0,005099$ $1(pD) = 2,57$
1	0,3152	14,3	0,721	
2	0,3288	14,9	0,720	
3	0,3142	14,2	0,718	
4	0,3125	14,1	0,717	
5	0,3187	14,4	0,718	
6	0,3250	14,7	0,719	
			$X_{орта} = 0,7188$	$\Gamma = n-1, n = 6$

Бұл әдістемені біз "белсенді заттардың сандық құрамы" көрсеткіші бойынша ұсынылған дәрілік форманы стандарттау үшін ұсынамыз. Бақыланатын көрсеткіш ретінде кальций карбонатының құрамын таңдау бұл қосылыс негізгі белсенді ингредиент болып табылатындығымен және негізгі фармакологиялық әсер ететіндігімен анықталады.

Бұл дәрілік форма үшін кальций карбонатын сандық анықтаудың ұсынылған әдісі бірінші рет қолданылады, сондықтан оның жарамдылығын анықтаған жөн.

Әдістеменің ерекшелігі

Кальций карбонатын сандық анықтау үшін біз КСРО ГФ ұсынған комплексонометриялық титрлеу әдісінің XI басылымын қолдандық. Әдістің ерекшелігі талдау әдісін таңдау арқылы анықталады. Құрамында металл бар қосылыс иондарының қоспасында кальций карбонаты және микроэлементтер бар. Микроэлементтердің мөлшері аз болғаны соншалық, ол кальцийді анықтауға әсер етпейді және әдіс қатесіне сәйкес келеді. Сонымен қатар, бұл жағдайда ұсынылған индикатор әдістің ерекшелігін арттырады.

Анықтау шегі

Біз әдісті анықтау шегін есептемедік, өйткені ұсынылған дәрілік форманың ілмегінде кальций карбонатының теориялық құрамы 0,068 г құрайды, ал талданатын заттың мұндай мөлшерін титриметриялық талдау әдістері анықтауға мүмкіндік береді.

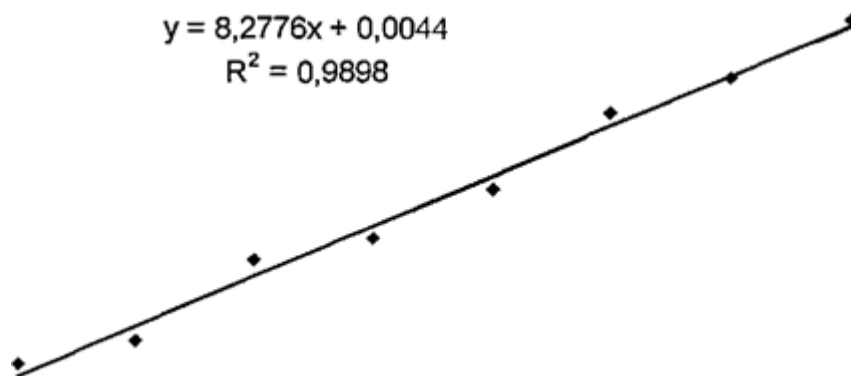
Аналитикалық саладағы нәтижелердің сызықтығы

Ұсынылған әдістемені бойынша кальций карбонатының таңдалған үлгісіндегі құрамы $0,7188 \pm 0,015$ г / кестені құрады

Бірқатар эксперименттер жүргізілді, олардың мақсаты препараттағы кальций хлоридінің құрамының зерттелетін үлгілердің ілмегіне тәуелділігінің сызықтығын анықтау болды. Біз 0,05 қадаммен 0,05 г-нан 0,45 г-ға дейінгі

ілімдер сериясын дайындадық. Суспензия массасының орташа мәндері және оларды титрлеуге кеткен титрант саны алынды.

Есептеу нәтижесінде препараттың ілімгін титрлеуге кеткен титрант мөлшерінің ілім массасына тәуелділігі теңдеуі алынды.(8-сурет). Корреляция коэффициенті $r=0,9949$, бұл X және Y шамалары арасындағы тәуелділіктің сызықтығын көрсетеді.



Сурет 8 – Регрессия теңдеуі астап x ұсынылған деректер нәтижелердің сызықтығын көрсетеді. Бұл регрессияны метрологиялық бағалау нәтижесінде есептелген сызықтық корреляция коэффициентінің мәні болып табылады

Кесте 16 – Сызықтық корреляция коэффициентінің мәні

Үср	X _{ср}		b		a		t _{таб} (95%)	
1	2		3		4		5	
	0,225		8,2776		0,0044		2,45	
2,185	s _x	Ax	Sb	Ab	Sa	Aa	r	So ²
	n _j = 1, y _i = 1							
	0,0593	0,1452	1,4275	3,4974	0,3604	0,8831	0,9949	0,2140

15 - кестеден көріп отырғанымыздай, қарастырылып отырған сызықтық тәуелділік теңдеумен өрнектеледі $y = 8.2276 \cdot x$, өйткені сызықтық тәуелділіктің еркін мүшесі статистикалық тұрғыдан маңызды емес.

Дұрыстығы

Сызықтық тәуелділікті бағалау нәтижелері теңдеуден алынған және табылған шамалар арасындағы тәуелділікті регрессиялық талдау әдісімен ұсынылған аналитикалық әдістеменің дұрыстығын анықтауға мүмкіндік береді.

Кесте 17 – Дәрілік түрдегі кальций карбонатының құрамын анықтау нәтижелері, тәжірибелік жолмен және регрессия теңдеуі бойынша алынған.

Сынама, г	Сынама титрлеуге кеткен титрант саны, мл	
	Нақты	Регрессия теңдеуі бойынша орнатылған
1	2	3
0,05	0,55	0,42
0,1	0,8	0,83
0,15	1,59	1,25
0,2	1,8	1,66
0,25	2,3	2,07
0,3	3,05	2,49
0,35	3,41	2,90
0,4	3,98	3,32

Қарастырылып отырған тәуелділік қатаң сызықтық болып табылады және 18-кестеде көрсетілген дұрыстығын бағалау үшін қажетті статистикалық параметрлермен сипатталады.

Кесте 18 – Әдістеменің дұрыстығының нәтижелері.

B		a		t_{таб} (95%)	
1		2		3	
1		0,0005		2,45	
Sb	Ab	Sa	Da	Г	So ²
0,8340	2,0434	0,2106	0,5159	0,9949	0,0730

Ұсынылған деректерден көрініп тұрғандай (-кесте), а және B коэффициенттері үшін Стьюденттік критерийдің есептелген мәндері $t_{таб}$ -тан (95%) аспайды, бұл тұрақты және сызықтық өзгеретін жүйелік қателіктердің жоқтығын, демек, "дұрыстық"көрсеткіші бойынша әдістеменің дұрыстығын көрсетеді.

Әдістеменің аналитикалық саласы

Әдістеменің аналитикалық саласы сызықтық тәуелділік сақталатын сыналатын зат құрамының жоғарғы және төменгі шектері арасындағы аралықты қамтиды. Бұл жағдайда бұл әдіс қажетті қайталану және дәлдікпен анықтауды қамтамасыз етуі керек. Ұсынылған әдіс салмағы 0,1-ден 0,4 г-ға дейін ілу үшін дәл және қайталанатын.

Осылайша, жүргізілген зерттеулер ұсынылған әдістеменің дұрыстығын растайды және оны әзірленген дәрілік форманы стандарттау үшін ұсынуға мүмкіндік береді [6,7,8,9].

5 ТАРАУ БОЙЫНША ҚОРЫТЫНДЫ

1. Кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін таблеткалардың, Мемлекеттік Фармакопея II томы бойынша ("таблеткалар" мақаласы) сапа мен қауіпсіздікті бақылау әдістері жөніндегі нұсқаулықтың талаптарына, еуропалық және Ресей Федерациясының фармакопеялардың талаптарына сүйене отырып, әзірленген көпіршитін таблеткаларды стандарттау параметрлері белгіленді.

2. Кальций карбонатының, аскорбин қышқылының, Д витаминнің құрамы бойынша көпіршитін таблеткалардың компоненттеріне сапалық және сандық талдау жүргізілді.

3. Зерттелетін дәрілік нысандағы кальций карбонатын анықтау әдістемесін валидациялау нәтижелері бойынша әзірленген әдістеме препараттағы кальций карбонатының мәлімделген құрамына қатысты $\pm 30\%$ аналитикалық салада дұрыс дәлдікпен және қайталанушылықпен, сызықтық тәуелділікпен (корреляция коэффициенті $r=0,9949$) сипатталатыны анықталды, бұл оны препараттың сапасын сенімді бағалау үшін пайдалануға мүмкіндік береді.

ЖАЛПЫ ҚОРЫТЫНДЫ

1. Анықтамалық әдебиеттерге контент-талдау жүргізілді, Қазақстан Республикасы аумағында рұқсат етілген әртүрлі мақсаттағы кальций бар дәрілік заттардың номенклатурасы зерттелді. Астанада кальций қосылған препараттардың кең ауқымдағы нарығы, тұтынушылардың әртүрлі қажеттіліктеріне жауап бере алатын мол ассортиментті, бағаның қолжетімділігін және сатып алу процесінің қолайлылығын ұсынады. Нарықта кешенді препараттардың таңдау мүмкіндіктерін арттыру және онлайн қызметтерді жетілдіру арқылы, қала тұрғындары жоғары сапалы және тиімді денсаулық сақтау өнімдеріне оңай қол жеткізе алады. Бұл әрекеттер нарықтың бұл бөлігін одан әрі дамытуға және қаланың денсаулық сақтау сапасын арттыруға ықпал етеді.

2. Қосалқы заттардың сапалық және сандық құрамын таңдау үшін 5 модельдік түйіршіктердің ең маңызды физика-химиялық және технологиялық көрсеткіштері зерттелді: Сусымалдылығы, , себілмелі масса, , ыдырау, пресстеу сондай-ақ көпіршитін таблеткалар суспензияларының ерітіндінің рН мәні.

3. Көмекші заттардың оңтайлы құрамы мен мөлшерін таңдау ылғалданған түйіршіктердің сдсыуының шекті кернеуін анықтау, сондай-ақ құрғақ түйіршіктердің массасын жоғалту жылдамдығы мен еру уақытын белгілеу негізінде жүзеге асырылады. Оңтайлы нәтижелер коллидон 25 және орташа молекулалық ПВП спиртті ерітінділерімен бірлескен түйіршіктеу арқылы алынады.

4. Әзірленген көпіршитін таблеткалардың сапа нормалары белгіленді, кальций карбонатының, аскорбин қышқылының, Дз витаминінің құрамы бойынша олардың компоненттеріне сапалық және сандық талдау жүргізілді, сондай-ақ кем дегенде 7,5 ммоль хлорсутек қышқылын құрайтын қышқылды бейтараптандыратын сыйымдылық орнатылды.

5. Зерттелетін таблетка түрінде кальций карбонатын анықтау әдісін валидациялау нәтижелері бойынша әзірленген әдістеме дәлдікпен және қайталанушылықпен, сызықтық тәуелділікпен (корреляция коэффициенті $R=0,9949$) аналитикалық салада $\pm 30\%$ таблеткалардағы кальций карбонатының құрамына қатысты сипатталатыны анықталды, бұл осы әдістемені әзірленген дәрілік форманың сапасын сенімді бағалау үшін пайдалануға мүмкіндік береді.

1. ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР

2. Филиппова, И. А. Кальций - ионы здоровья / Филиппова И.А. - СПб.: ВЕСЬ, 2002. —С. 128.
3. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение с применением комплексов кальция с витамином Д и микроэлементами, антиоксидантов. Международный фонд клинических испытаний. Киев, 2004. – 240 с.
4. Починок Т.В. і співавт. Порушення кальцій-фосфорного обміну в дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та їх корекція. Проблеми остеології. 2012. в.15. №1 С.90-91.
5. Диетические эталонные потребления кальция и витамина D. Комитет Института медицины (США) по обзору диетических эталонных приемов витамина D и кальция; Редакторы: Катарина Росс, Кристин Л Тейлор, Энн Л Яккин и Хизер Б. Дель Валье. Вашингтон (округ Колумбия).Национальная пресса академий (США); 2011.
6. Потреби в вітамінах і мінералах людини, консультації експертів ФАО / ВООЗ щодо потреб у вітаміні та мінералах людини, ФАО 2001
7. Диетические эталонные потребления кальция и витамина D. Комитет Института медицины (США) по обзору диетических эталонных приемов витамина D и кальция; Редакторы: Катарина Росс, Кристин Л Тейлор, Энн Л Яккин и Хизер Б. Дель Валье. Вашингтон (округ Колумбия):Национальная пресса академий (США); 2011.
- [7] J. Kiesler, R. Ricer. The abnormal fontanel. Am Fam Physician 2003;67:2547-52
8. Шилин Д.Е.. "Беременность, лактация и кальций: необоснованные страхи и доказанные успехи (к 100-летию первой публикации)" Медицинский совет, по. 8, 2013, pp. 32-37.
9. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012, 45 с.
10. Громова О. А., Волков А. Ю., Торшин И. Ю., Громов А. Н., Носиков В. В., Гоголева И. В. Сравнительный анализ растворимости различных препаратов кальция в зависимости от кислотности среды // Врач. 2013, 7, с. 18–24.
11. Richard W. Lime Kilns and Lime Burning. 2004. P. 4. ISBN 978–0-7478–0596–0.
12. Yoshimura C. A., Mathieu L., Hall A. H., Monteiro M. G., de Almeida D. M. Seventy per cent hydrofluoric acid burns: delayed decontamination with hexafluorine ® and treatment with calcium gluconate // J Burn Care Res. 2011; 32 (4): e149–54 doi.
13. Capitani E. M., Hirano E. S., ZuimIde S., Bertanha L., Vieira R. J., Madureira P. R., Bucarechi F. Fingerburnscausedbyconcentratedhydrofluoricacid,

treated with intra-arterial calcium gluconate infusion: case report // Sao Paulo Med J. 2009; 127 (6): 379–381.

14. Giovanella L. Serum procalcitonin and calcitonin normal values before and after calcium gluconate infusion // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012; 120 (3): 169–70 doi.

15. Громова О., Волков А., Торшин И., Громов А., Носиков В., Гоголева И. Сравнительный анализ растворимости различных препаратов кальция в зависимости от кислотности среды // Врач. 2013. № 7. С. 18–24.

16. Торопцова Н. В., Беневоленская Л. И. Остеопороз: современные подходы в профилактике остеопороза и переломов // РМЖ. 2003, № 7, с. 398

17. Quesada Gomez J. M., Blanch Rubio J., Diaz Curiel M., Diez Perez A. Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis // Clin Drug Investig. 2011; 31 (5): 285–98 doi.

18. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Кальций и витамин Д: все ли мы о них знаем? РМЖ, Ревматология, 2011, 10: 1-6.

19. Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Кальций и витамин Д: анализ возможных положительных и отрицательных побочных явлений при их применении. РМЖ, Ревматология, 2011, 10: 651-665.

20. Tang B. M., Eslick G. D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // Lancet. 2007, Aug 25; 370 (9588): 657–666.

21. Большакова А.Е. Суспензия для профилактики и лечения заболеваний костной ткани на основе карбоната кальция и натрия гиалуроната/ А.Е. Большакова, Н.Б.Мельникова, Ж.Н.Нистратова, И.П.Пьянзина, Т.В.Саликова, С.А. Гаврилова, Е.В.Красильникова//Химико-фармацевтической журнал.-2012.-Т.46, №7.- С.4551

22. Shea B., Wells G. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review) // Cochrane Library, Issue 1, 2004.

23. Мельникова, Н.Б. Разработка фармацевтической композиции Мицефосфон с ди-мефосфоном и ее исследование при моделировании остеопороза / Н.Б. Мельникова, А.Е. Большакова, М.В. Сидорова, И.П. Пьянзина, И.В. Гуляев, О.П. Тихобразова, Т.Н. Соловьева, И.В. Мухина // Химико-фармацевтический журнал. - 2012. - Т. 46, № 8. -С. 33-38.

24. Bol'shakova, A.E. Suspension based on calcium carbonate and sodium hyaluronate for the prevention and treatment of bone diseases / A.E. Bol'shakova, N.B. Mel'nikova, L.N. Nistratova, I.P. P'yanzina, T.V. Salikova, S.A. Gavrilova, E.V. Krasil'nikova // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2012. - Vol. 46, Issue 7. - P. 449-455.

25. Jehle S., Hulter H. N., Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without

osteoporosis: a randomized controlled trial // J ClinEndocrinolMetab. 2013; 98 (1): 207–217.

26. Krall E. A., Wehler C., Garcia R. I., Harris S. S., Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // Am J Med. 2001; 111 (6): 452–456.

27. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Nababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: установление взаимосвязей на основе интеллектуального анализа клинико-эпидемиологических данных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014, т. 13, № 2, с. 5–15.

28. Baker, S.B. The Essentials of Calcium, Magnesium and Phosphate Metabolism: Part I. Physiology / S.B. Baker, L.I.G. Worthley // Critical Care and Resuscitation.-2002.-Vol. 4.-P. 301-306.

29. Машковский М.Д. Лекарственные средства/ М.Д. Машковский - 15-е изд., переработ., испр. и доп. - М.: РИА Новая волна, Изд. Умеренков, 2007.- С 1206.

30. Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Носиков В.Н. Роль кальция, витамина D3 и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента. Лечащий врач, 2014, 12/14.

31. Власова С.А. Разработка состава и технологии БАД к пище, содержащих соли кальция/ С.А. Власова, Э.Ф.Степанова, А.М.Сампиев// 13 Итогая научная конференция студентов и молодых ученых Тез докл – Ставрополь Изд СТГМА, 2005 – С 672-673.

32. Муравьева, Т.И. Эссенциальные микроэлементы. Их роль в сохранении здоровья, предупреждении и коррекции заболеваний / Т.И.Муравьева // Новая Аптека. - 2001. - Спец. вып. - С.138-143.

33. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский // Москва: Новая Волна. 2014. - 1216 с.

34. Тригубчак О.В. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb- Cel для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый // Научные ведомости. 2015. - Т. 219. - № 22. - С. 191- 200.

35. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм: автореферат дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.01 / Шевченко Александр Михайлович. - Москва, 2009. - 42 с.

36. Шевченко А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Вестник

Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2006. - № 2. - С. 418-420.

37. Шикова Ю.В. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ - высокомолекулярных соединений / Ю.В. Шикова, А.Р. Кадыров, О.Е. Зайцева и соавт. // Журнал Здоровье и образование в XXI веке. 2018. - Т. 20. - № 1. - С. 222-226.

38. Diyya S.M. Formulation and evaluation of metronidazole effervescent granules / S.M. Diyya, N.V. Thomas // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2018. - Vol. 9. - № 6. - P. 2525-2529.

39. El-Badry M. Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000 / M. El-Badry, G. Fetih, M. Fathy // Pharmaceutical Journal. 2009. - Vol. 17. - № 3. - P. 219-230.

40. Степанова О.И. Разработка быстрорастворимых противомикробных лекарственных препаратов, содержащих твердые дисперсии: дис канд. фарм. наук: 14.04.01 / Степанова Ольга Ивановна. - Москва, 2015. - 207 с.

41. Тихонов А.И. Биофармация / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, А.И. Зупанец и соавт. // Харьков: НФаУ, 2003. - 240 с.

42. Современное состояние разработок лекарственных средств на основе фитосубстанций в ВИЛАР / Т.В. Качалина, П.Г. Мизина, М.А. Джавахян, О.А. Сёмкина // Фармац. бюл. – М., 2016. – № 1-2. – С.53-57.

43. Симанженкова, В.В. Современные лекарственные формы / В.В. Симанженкова // Молодежь в науке и творчестве: мат. межд. науч.-практ. конф. обучающихся. – Гжель, 2016. – С. 587-591.

44. Краснюк И. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств и медицинских изделий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 208 с.

45. Гэд Ш.К. Производство лекарственных средств и медицинских изделий. Контроль качества и регулирование. – М.: СПб: Профессия, 2013. – 960 с.

46. Шохин И.Е. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) / И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес // Химико-фармацевтический журнал. 2011. - Т. 45. - № 7. - С. 37-40.

47. Abreu-Villela R. Electron microscopy/energy dispersive X-ray spectroscopy of drug distribution in solid dispersions and interpretation by multifractal geometry / R. Abreu- Villela, C. Adler, I. Caraballo, M. Kuentz // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. - Vol. 150. - P. 241-247.

48. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище (Р 4.1.1672-03 от 30.06.2003). — Изд. официальное. - М.: Изд.-во стандартов, 2013. - 183 с.

49. European Pharmacopoeia. 8th ed. - Strasbourg: Council of Europe. 2014. - Vol. 2. - P. 2484.
50. Ясеницкий, Б.Г. Корригенты запаха и вкуса а производстве лекарственных препаратов / Б.Г. Ясеницкий, Е.Б. Дольберг, Т.В. Медведева. - М.: УБНТИМедпром, 2001. - 27с.
51. Baker, S.B. The Essentials of Calcium, Magnesium and Phosphate 'Metabolism: Part I. Physiology / S.B. Baker, L.I.G. Worthley // Critical Care and Resuscitation.-2002.-Vol. 4.-P. 301-306.
52. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group / S. Thys- Jacobs[et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2010. - Vol. 179. - P. 444A52.
53. Calcium signaling in physiology and pathophysiology / H.-P. Cheng [et al.] //Acta Pharmacologica Sinica. - 2006(July). - Vol. 27 (7). - P. 767-772.
54. Calcium Supplementation and Increases in Bone Mineral Density in Children/
55. Johnston C.C. [et al.] // Medipress. - 2002. - Vol. 8, № 4. _ p. 26.
56. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States) / E. Kampman [et al.] // Cancer Causes Control. - 2009 . - Vol.11. P. 459-466.
57. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors / W. He [et al.] // Nature. - 2004 (May). - Vol. 429(6988). - P. 188–193.
58. Comprimés effervescent d'aspartam II. Influence de la granulametrie et la ritesse de liberation du dioxyde de carbonal / I. Ioachim [et al.] II J. Pharm. belg. - 2007. - Vol. 42, №5. - P. 303-314.
59. Celik, M. The past, present and future of tableting technology /Celik Metin
60. // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 2006.- Vol. 22 , № 1 . - C. 1- 11.
61. Drug Development and Industrial Pharmacy. -2015.-Vol. 21. - 14. - P. 1621-1629.
62. Galiullina, T. Technology of producing of soluble effervescentnt acetylsalicylic acid tablets / Galiulina T.// Sei. pharm.-2011.-Vol.69,№3.- P.169-170.
63. Gerhart Ch. Grundlagen-untersuchungen zur behinderten Sedimentation polydispenser Suspensionen bei der Hydrostromklassierung. Teil I: Untersuchungen in einer Laborzentrifuge / Gerhart Ch., Dück J., Neeße Th. // Aufbereitungs technik. - 2013. - Vol. 40, №7. - P. 328-334.
64. Gueguen, L. The Bioavailability of Dietary Calcium / L. Gueguen, A. Pointiiart// Journal of the American College of Nutrition. - 2012. - Vol. 19, №2.-P. 1195-1365.
65. Junginder, H.E. Moderne Arzneistoffabgabesysteme/ Junginder H.E. // Österreidisch Apotherer Zeitung 42 Jd Folde 401. Oktober, 2008. - P. 755-759.


66. Lloid, J.U. Elixirs and flavoring extracts: their history. Formulae, and methods of preparations / J.U. Lloid - New-York: William Wood Compani, 2002.- 183 p.
67. Martindale. The Extra Pharmacopeia. - London: Pharm. Press, 2002. -
68. P. 2082
69. Petersen, O.H. Calcium signalling: past, present and future / O.H. Petersen , M.Michalak, A. Verkhatsky // Cell Calcium. - 2015. - Vol. 38. - P. 161-169.
70. Schaafsma, A. Effect of a chicken egg shell powder enriched dairy product on bone mineral density in persons with osteoporosis or osteopenia / A. Schaafsma, I.Pakan//Nutrition. - 2009. - Vol. 15(2). - P. 157.
71. Thoma, K. Pharmaceutical availability as an essential criterion of quality / K. Thoma // Sei. Techn. Prac. Pharm.- 2007. - Vol. 3, №11.- P. 39-50.
72. Thys-Jacobs, S. Micronutrients and the premenstrual syndrome: the case for calcium / S. Thys-Jacobs // J. Am. Coll. Nutr. - 2010. - Vol. 19(2). - P. 220-227.
73. Vergleich von Schmiermitteln für Brausetabletten mittels Hauptkomponentenanalyse/ Rotthaustr Barbel [et al.]// Pharm. Ind. -2008. - 60, № 6, p.541-546// РЖ 19. ХИМИЯ: СВОД, т., / ВИНТИ. - 2000.- № 9.- p.334.
74. Verkhatsky, A. Glial calcium signaling in physiology and pathophysiology /A. Verkhatsky // Acta Pharmacologica Sinica. - 2016(July). - Vol. 27 (7). - P.773-780.
75. Weisleder, N. Ca sparks as a plastic signal for skeletal muscle health, aging, and dystrophy / N. Weisleder, J. Ma // Acta Pharmacologica Sinica. - 2006(July).-Vol. 27 (7).-P. 791-798.
76. Weissman, G. Aspirin. / G. Weissman // Scientific American. - 2011. - Vol. 264, № 1.-p.1254
77. Zemel, M.B. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management / M.B. Zemel // Am. J. Clin. Nutr. - 2004. - Vol. 79. - P. 907-912.

**«С.Д. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ**

Сәду А.Қ., Атимтайқызы А. Абдіқалықов Р.Д.

**Құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршитін
таблеткалардың технологиясын жасау
(Әдістемелік нұсқау)**

Астана 2024

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» ККАҚ ИАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Ж. АСФЕНДИЯРОВА»	
	"Фармацевт" және "ФФТ" БББК	Engizy aktisi

A5E2DAF7152A4832
 №Shygys04-01-06-02-17-181 14.05.2024

ЕНГІЗУ АКТІСІ

Енгізу үшін ұсыныс атауы: «Құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардың технологиясын жасау» тақырыбында оқу-әдістемелік ұсынымдары.

Авторлар: Саду А.Қ., Атымтайқызы А.

Енгізу түрі: «Парафармацевтикалық өнім технологиясы» пәні бойынша білім алушының өзіндік жұмысы (БӨЖ) ретінде.

Енгізу тиімділігі: «Құрамында кальций карбонаты мен Д витамині бар көпіршітін таблеткалардың технологиясын жасау» тақырыбында оқу-әдістемелік ұсынымдары құрамында кальций карбонаты және Д витамині бар көпіршікті таблеткалардың құрамы белсенді ингредиенттерінің физика-химиялық қасиеттері мен технологиясы және жасалған препараттың сапа спецификациясы қамтиды. Аталаған көпіршітін таблеткаларға жасалған сапа спецификасы, таблетканың құрамы туралы толық мәлімет береді.

Енгізуді жүзеге асыратын мекеменің ұсыныстары, ескетулері: Алматы қаласы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Фармация мектебінің білім алушыларына «Парафармацевтикалық өнім технологиясы» пәні бойынша ұсыным ретінде енгізу.

Енгізуді іске асыруға жауапты және орындаушы: Саду А.Қ.

Енгізу мерзімі: __ мамыр 2024 жыл.

БББК төрайымы

Құрманалева Ш.М.



Құрамы: 2/21 - ҚҰТТЫҚ АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ, ИАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Ж. АСФЕНДИЯРОВА», ИАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Ж. АСФЕНДИЯРОВА»

Құрамы: 2/21 - ҚҰТТЫҚ АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ, ИАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Ж. АСФЕНДИЯРОВА», ИАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Ж. АСФЕНДИЯРОВА»