

З.А. Сманова*

х.ғ.д., профессор, М.Улугбек атындағы Өзбекстан Ұлттық университеті, Ташкент, Өзбекстан

*Автор для корреспонденции: parmanov70@bk.ru

АДЫРАСПАН ШИКІЗАТЫН ҚОЛДАНА ОТЫРЫП СУППОЗИТОРИЙ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӘЗІРЛЕУ

Түйін

Қазақстан аумағында алты мыңнан астам өсімдік түрі өседі, олардың шамамен бес жүзге жуығы дәрілік өсімдіктер қатарына жатады. Зерттеу нысаны ретінде дәрілік өсімдіктердің бірі — кәдімгі адыраспан таңдап алынды. Жұмыс барысында оның фармакологиялық қасиеттері туралы ғылыми мәліметтер қарастырылып, өсімдіктің химиялық құрамына талдау жүргізілді. Адыраспанның тамыр бөлігін диагностикалық зерттеу және өсімдік шикізатын сәйкестендіру нәтижесінде оның құрамында алкалоидты қосылыстардың бар екендігі анықталды.

Зерттеу процесінде аталған өсімдіктен алкалоидтар кешенін бөліп алудың тиімді және оңтайлы шарттары белгіленді. Гармин алкалоидтарын анықтау жұқа қабатты хроматография әдісі арқылы жүзеге асырылды. Зерттеу нәтижелері бойынша алкалоидтарды ең жоғары шығыммен алу үшін оларды адыраспан өсімдігінің тұқымынан күкірт қышқылының қатысуымен экстракциялау тиімді екендігі анықталды.

Сонымен қатар кәдімгі адыраспан өсімдігінен алынған экстракт негізінде какао майын қосу арқылы суппозиторийлер дайындау технологиясы жасалды. Дәрілік түр қолмен араластыру әдісі арқылы дайындалды. Бұдан бөлек, алынған препараттың негізгі сапа көрсеткіштерін анықтауға бағытталған зерттеулер жүргізілді.

Кілттік сөздер: Адыраспан, гармалин, тритерпен, алкалоид, эфир майлары, экстракция, суппозитории.

Кіріспе

Адамзат өмірінде өсімдіктер дүниесінің маңызы өте зор. Қазіргі медицина саласында қолданылатын дәрілік препараттардың шамамен 40%-ы өсімдік тектес шикізаттан дайындалады. Табиғаттағы өсімдіктердің адам денсаулығын жақсартудағы пайдасы туралы біздің ата-бабаларымыз ерте заманнан бері білген және оларды емдік мақсатта кеңінен пайдаланған. Дәрілік өсімдіктердің гүлдері, жапырақтары, сабақтары мен тамырлары түрлі дәрілік заттарды дайындауда қолданылады. Осындай емдік қасиеті бар өсімдіктердің бірі — адыраспан.

Материалдар

Кәдімгі адыраспан (*Peganum harmala*) — ақтікендер тұқымдасына жататын көпжылдық шөптесін өсімдік. Оның тамыр жүйесі жақсы дамыған және тереңге бойлайды. Өсімдіктің сабағы мен гүлдерінің құрамында улы заттар кездеседі. Адыраспан өзіне тән өткір әрі жағымсыз иісі бар дәрілік өсімдік болып табылады. Оның биіктігі көбіне 30–80 см аралығында болады, бірақ көп жағдайда шамамен 30 см шамасында өседі. Бұл өсімдік көбінесе тау бөктерлерінде, жол жиегінде және жазық далалы аймақтарда таралған. Жеміс беру кезеңі негізінен жаз және күз мезгілдеріне сәйкес келеді (1-сурет) [1–2].



Сурет 1- Адыраспан өсімдігінің шөбі мен гүлі

Суппозиторийлер фармацевтикалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын официналдық дәрілік түрлердің бірі болып табылады. Мемлекеттік фармакопееының ХІ басылымына сәйкес, суппозиторийлер – бөлме температурасында қатты күйде болатын, ал адам денесінің температурасында балқитын немесе еритін мөлшерленген дәрілік форма.

Бұл дәрілік түрдің бірқатар артықшылықтары бар. Мысалы, дәрілік заттар ағзаға тез сіңеді, кейбір жағдайларда әсер ету жылдамдығы жағынан инъекциялық ерітінділермен де салыстыруға болады. Сонымен қатар, суппозиторийлерді қолдану жеңіл, олар дәл мөлшерленген болады және дәрілік заттар асқазан-ішек жолынан өтпей, бауырдағы метаболизмдік тосқауылдан айналып өтіп әсер етеді. Бұдан бөлек, оларды сақтау және тасымалдау да қолайлы[3-4].

Нәтижелері

Зерттеу жұмысы барысында зертханада алынған кәдімгі адыраспан өсімдігінің экстракты негізінде какао майын пайдаланып, қолмен илеу әдісі арқылы суппозиторийлер дайындау жұмыстары жүргізілді. Сонымен қатар адыраспан экстракты негізінде суппозиторийлерді дайындау технологиясы әзірленді (2-сурет) [5–6].

Суппозиторийлерді дайындау кезінде какао майымен қатар желатин-глицеринді және сабын-глицеринді негіздер де қолданылды.

Желатин-глицеринді негіздің (*Massaegelatinosa*) официналдық құрамы келесідей: 1 бөлік желатин, 2 бөлік су және 5 бөлік глицерин. Бұл негіз желатин ерітінділерін дайындаудың технологиялық талаптарын ескере отырып дайындалады. Нәтижесінде оңай қататын және серпімді қасиетке ие масса алынады. Мұндай негіз көбіне суппозиторийлерді қалыпқа құю әдісімен дайындауда пайдаланылады [7].

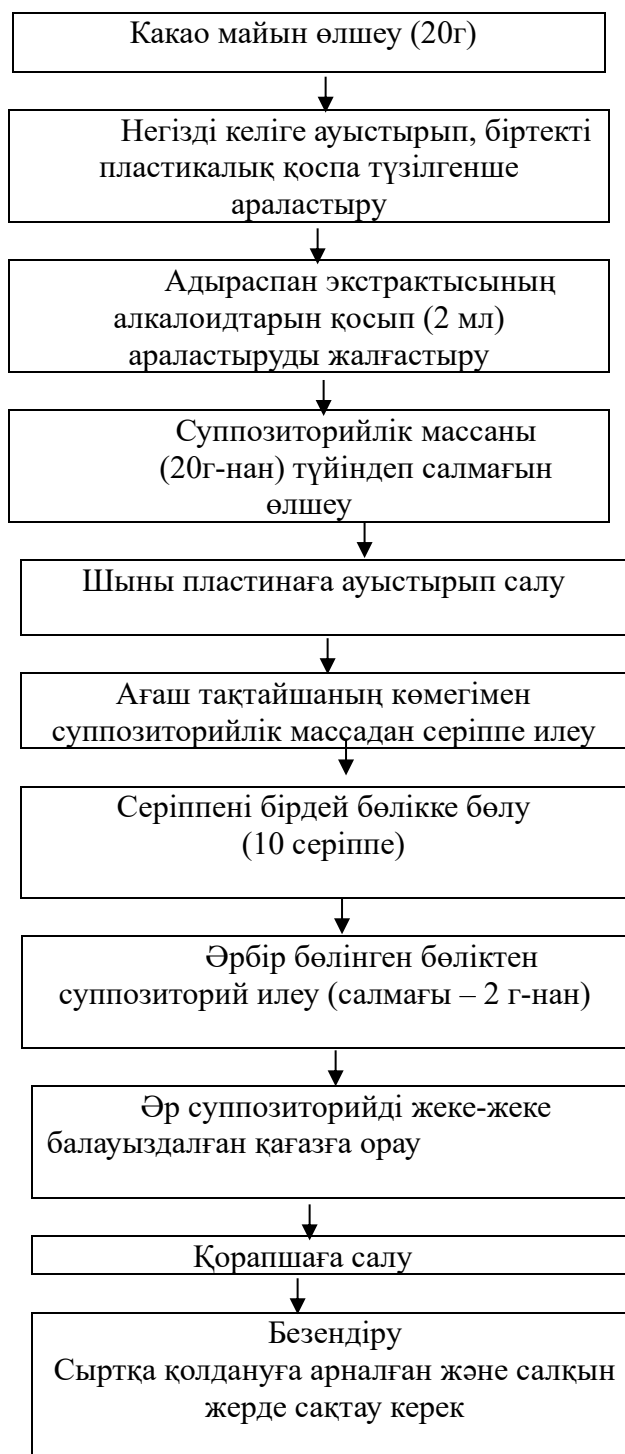
Негізді дайындау барысында майдаланған желатин бөлме температурасындағы тазартылған суға салынып, шамамен 30–40 минут ісінуге қалдырылады. Белгіленген уақыт өткеннен кейін оған глицерин қосылып, біртекті масса алынғанға дейін қыздырылады. Дайын негіздің қажетті мөлшері – 8,0 г.

Сабын-глицеринді негіздің официналдық құрамы: 60,0 г глицерин, 2,6 г натрий карбонаты және 5,0 г стеарин қышқылы.

Бұл негізді дайындау үшін алдымен 2,6 г кристалды натрий карбонаты глицеринде су моншасында қыздыру арқылы ерітіледі. Кейін оған біртіндеп стеарин қышқылы қосылады. Қоспа көмірқышқыл газы толық бөлінгенге дейін араластырылады. Нәтижесінде натрий стеаратының түзілуіне байланысты серпімді консистенциялы негіз алынады. Бұл негіз толық индифферентті емес, сондықтан дәрігердің тағайындауы бойынша іш жүргізетін құрал ретінде де қолданылуы мүмкін.

Сонымен қатар суппозиторийлер дайындауда 8–10% сабынның глицериндегі ерітіндісі де пайдаланылады. Ол натрий стеараты мен натрий пальмитатын қамтитын медициналық сабынды балқыту арқылы алынады. Мұндай жағдайда тығыз сілтілі ерітінді түзіледі.

Сабын-глицеринді негізде дайындалған суппозиторийлер жоғары гигроскопиялық қасиетке ие және әдетте басқа дәрілік заттарды қоспай дайындалады.



Сурет 2- Адыраспанның алкалоидтар қосындысынан қолмен илеу әдісі арқылы суппозиторийлерді алудың технологиялық схемасы

Суппозиторий құрамындағы дәрілік заттардың, атап айтқанда алкалоидтардың бөлінуін анықтау мақсатында тәжірибенің алғашқы кезеңінде агар гелі дайындалды. Агар гелі 5% концентрацияда алдын ала дайындалған, тығыз жабылатын қақпағы бар шыны ыдыста әзірленді.

Алдымен кесілген агарға 90 мл тазартылған су құйылып, оны ісінуі үшін шамамен 30 минутқа қалдырдық. Ісінгеннен кейін агар шыны таяқшамен араластырылып, қайнату арқылы қажетті консистенцияға дейін жеткізілді. Осы әдіспен алынған агар гелі түбі тегіс Петри табақшаларына (диаметрі 98–100 мм, биіктігі 20 мм) құйылды. Табақшаларалдын ала горизонталь деңгейітексерілгенүстелге орналастырылды.

Агар екі кезеңмен – 10 мл және 15 мл көлемде құйылды. Бірінші қабат толық қатайғаннан кейін оның бетіне әр ыдысқа үш металл цилиндр немесе сыртқы диаметрі 8 мм және биіктігі шамамен 10 мм болатын шыны цилиндрлер орналастырылды. Осыдан кейін агар гелінің екінші қабаты құйылды. Агар толық қатайған соң цилиндрлер абайлап алынып тасталды. Нәтижесінде алынған ойықтар тәжірибе барысында зерттелетін үлгілер мен Эрлих реактивін енгізуге арналды.

5% Эрлих реактивінің құрамы: 0,5 г р-диметиламинобензальдегид, концентрлі тұз қышқылы, 15 мл 95% этанол және 90 мл н-бутанол.

Әдістің мәні келесідей: құрамында алкалоидтары бар суппозиторий үлгілері агар гелі құйылған екі Петри табақшасының ойықтарына орналастырылады. Әр табақша алдын ала нөмірленеді немесе ұнтақталу дәрежесіне байланысты белгіленеді. Суппозиторийлер шыны таяқшаның көмегімен ұңғымаларға шамамен 1,0 г мөлшерінде енгізіледі. Содан кейін Петри табақшалары қақпақтарымен жабылады.

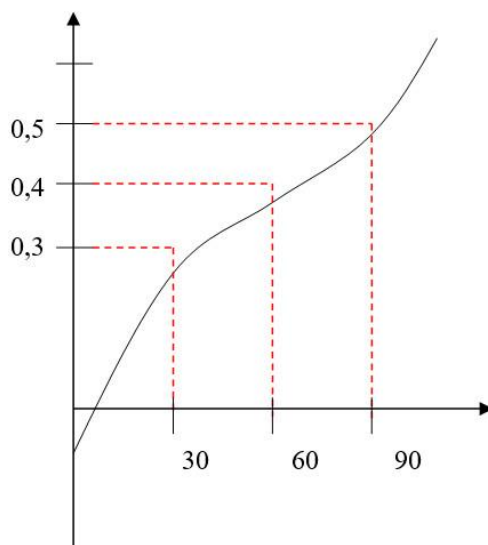
Тәжірибе жүргізу үшін табақшалар 37°C температурада термостатқа орналастырылады. Ұңғымаларға алдын ала тамшуыр арқылы 1 тамшы Эрлих реактиві қосылады. Суппозиторийден бөлінетін алкалоидтар агар гелі арқылы диффузияланып, реагентпен әрекеттесу нәтижесінде боялған аймақ түзеді.

30, 60 және 90 минут өткен соң пайда болған боялған аймақтың диаметрі сызғыштың көмегімен өлшенді. Үлкен және кіші диаметрлер анықталғаннан кейін олардың орташа мәні есептеліп, нәтижелері іл-кестеге енгізілді.

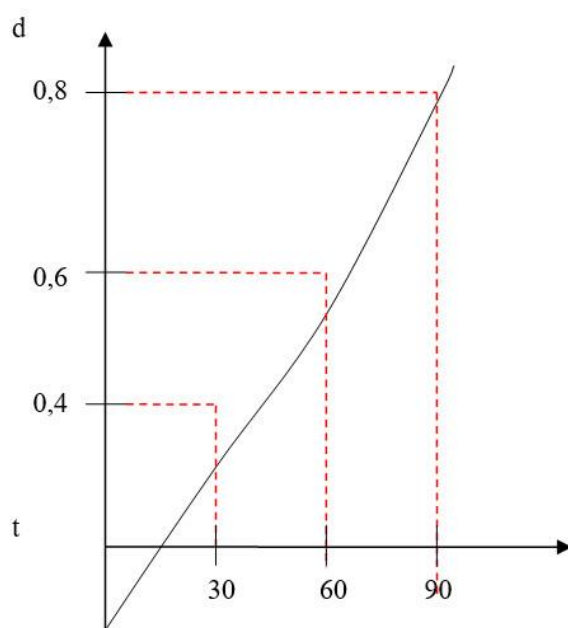
1 –кесте. Боялған аймақтың диаметрін анықтау

Дәрілік үлгі	Боялған аймақтың диаметрі, мм		
	30 мин	60 мин	90 мин
Какао майы негізіндегі суппозиторий	0,3	0,4	0,5
Желатин-глицеринді негізіндегі суппозиторий	0,4	0,6	0,8
Сабын-глицеринді негізіндегі суппозиторий	0,2	0,4	0,6

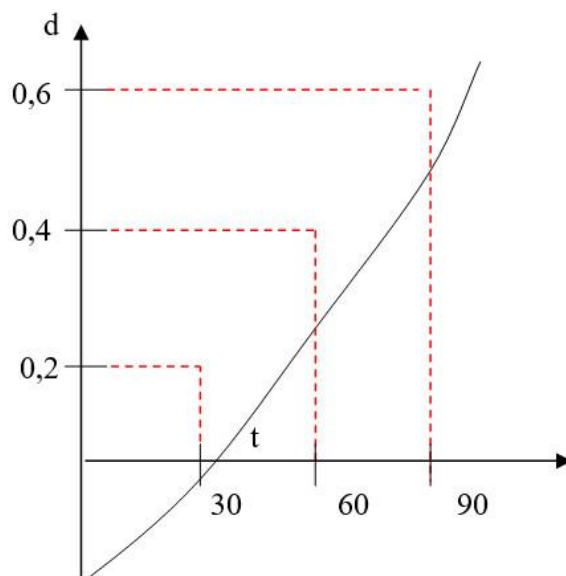
Боялған аймақтардың диаметрі бойынша алынған нәтижелер бойынша алкалоидтардың дисперсия дәрежесінің оның суппозиторийден шығу жылдамдығына әсер етуінің тәуелділігі келесі тәуелділіктерде(Сурет 3,4,5) келтірілген..



Сурет 3 – Алкалоидтардың (какао майы негізінде) дисперсия дәрежесінің оның суппозиторийден шығу жылдамдығына әсерінің тәуелділігі



Сурет 4 – Алкалоидтардың(желатин-глицеринді негізінде) дисперсия дәрежесінің оның суппозиторийден шығу жылдамдығына әсерінің тәуелділігі



Сурет 5 – Алкалоидтардың(сабын-глицеринді негізінде) дисперсия дәрежесінің оның суппозиторийден шығу жылдамдығына әсерінің тәуелділігі

Келесі кезеңде суппозиторийлердің орташа салмағын анықтау үшін дайын болған 10 суппозиторийді 0,01 г дәлдікке дейін өлшеп, орташа салмағын анықтадым(Кесте 2). Суппозиторийлердің саны, орташа салмағы мен пішіні: саны – 10 дана; салмағы - 2г; пішіні – конус тәрізді, диаметрі 1,5 см, ені 1,5 см.

2 –кесте Алынған суппозиторийлердің орташа салмағы

Суппозиторийлер, нөмері	Суппозиторийлердің салмағы, г
1	2,03
2	2,06
3	2,5
4	1,5
5	2,4
6	1,61
7	2,06
8	2,05
9	1,84
10	2,06
10	2,01

Суппозиторийлердің орташа массасы 2,01г болып анықталды. Жеке үлгілер массасының ауытқу мөлшері $\pm 5\%$ шегінен аспады.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының (ҚР МФ) талаптарына сәйкес суппозиторийлердің сапасын бағалау үшін 20 дана суппозиторий 0,01 г дәлдікпен өлшеніп, олардың орташа массасы есептеледі. Алынған нәтижелер бойынша әрбір суппозиторийдің массасының рұқсат етілетін ауытқу шегі $\pm 5\%$ -дан аспауы тиіс.

Суппозиторийлердің массасының біркелкілігін анықтау мақсатында олар ұзына бойы кесіліп, алдымен қарусыз көзбен, кейін микроскоп көмегімен зерттелді. Көрнекі бақылау кезінде ешқандай бөгде дақтар байқалмады. Сонымен қатар микроскопиялық зерттеу барысында дақтар, бөгде қосындылар немесе воронка тәрізді қуыстар анықталған жоқ.

ҚР МФ талаптарына сәйкес, суппозиторийлердің массасының біркелкілігі тексерілген кезде, препаратты ұзына бойы кескенде көзге көрінетін дақтар болмауы тиіс, яғни құрамында толық майдаланылмаған дәрілік зат бөлшектері немесе негіздің біркелкі таралмауы байқалмауы қажет.

Суппозиторийлердің қаттылығын анықтау үшін үлгі қолмен жеңіл қысу әдісі арқылы тексерілді. Тексеру барысында суппозиторий өзінің бастапқы пішінін сақтап, деформацияланбағаны байқалды.

ҚР МФ талаптарына сәйкес, сапалы суппозиторийлер механикалық беріктігін сақтап, сыртқы пішінін жоғалтпауы тиіс.

Суппозиторийдің балқу температурасын анықтау мақсатында үлгі 37°C температурада ұсталды. Бақылау барысында суппозиторий толық ерімей, өзінің құрылымдық тұрақтылығын сақтап қалды.

ҚР МФ талаптарына сәйкес, липофильді негізде дайындалған суппозиторийлердің балқу температурасы 37°C-тан жоғары болмауы тиіс.

Суппозиторийдің еру уақытын анықтау гидрофильді негізде (желатин-глицерин немесе сабынды-глицерин негізінде) дайындалған үлгілер үшін жүргізілді. Зерттеу барысында бір суппозиторий көлемі 100 мл түтіктің түбіне орналастырылып, үстіне 37°C температурадағы 50 мл су құйылды. Қоспа 5 минут бойы шайқалды. Бақылау нәтижесінде суппозиторий 1 сағат ішінде толық ерігені анықталды.

Қорытынды

Жүргізілген зерттеу барысында адыраспан (*Peganum harmala*) өсімдігінің химиялық құрамы талданды. Өсімдіктен алкалоидты қосылыстарды бөліп алу үшін экстракция жүргізудің оңтайлы шарттары анықталды. Нәтижесінде адыраспан құрамындағы алкалоидтар негізінде суппозиторий алу технологиясы әзірленіп, дайын дәрілік түрдің негізгі сапа көрсеткіштері жан-жақты зерттелді.

Әдебиеттер тізімі

1. Қожабеков М., Қожабекова Г. Дәрілік өсімдіктер. Алматы: «Қазақстан», 2020.- 182б.
2. Орынбасарова К.К. Дәрілік өсімдік шикізаттарын фармакогностикалық талдау. Оқу құралы. Шымкент, 2016. - 320 б.
3. Белова О.И., Князева Н.Н. О приготовлении суппозиторийев методом выливания. - Фармация. -2015. - №1.- С.44-46.
4. Головкин В.А., Головкин В.В., Головкин А.В. Вагинальные лекарственные средства: особенности разработки, исследования и применения. - Запорожье: РИП Видавецъ, 2016.- 271 с.
5. Баймұхамбетов М.М., Медешова А.Т. Фармакогнозия пәні бойынша таңдамалы дәрістер жинағы. Қарағанды, 2018. -114 б.
6. Козлова Н.Г., Долгая И.Н., Замараева Е.Е. и др.Исследования в области создания суппозиторных основ и новой номенклатуры суппозиторийев разной направленности действия / Фармаком.-2014. - № 2 - 3. - С.15-21.
7. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.- Алматы: «Жібек жолы», 2014.- 3 Т.-709б.

References

1. Kozhabekov M., Kozhabekova G. Medicinal plants. Almaty: "Kazakhstan", 2020.- 182p.
2. Orynbasarova K.K. Pharmacognostic analysis of medicinal plant raw materials. Textbook. Shymkent, 2016. - 320 p.
3. Belova O.I., Knyazeva N.N. On the preparation of suppositories by the pouring method. - Pharmacy. - 2015. - No. 1.- P. 44-46.
4. Golovkin V.A., Golovkin V.V., Golovkin A.V. Vaginal drugs: features of development, research and use. - Zaporizhzhia: RIP Vidavets, 2016.- 271 p.
5. Baimukhambetov M.M., Medeshova A.T. Collection of selected lectures on pharmacognosy. Karaganda, 2018. -114 p.
6. Kozlova N.G., Dolgaya I.N., Zamaraeva E.E., et al. Research in the field of creation of suppository bases and a new nomenclature of suppositories with different modes of action / Pharmakom.-2014. - No. 2 - 3. - P. 15-21.
7. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan.- Almaty: "Silk Road", 2014.-3 Vol.-709p.

З.А.Сманова*

*д.х.н., профессор, smanova.chem@mail.ru, Национальный университет Узбекистана им.М.Улугбека, Ташкент, Узбекистан

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУПОЗИТОРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЫРЬЯ АДЫРАСПАН

Аннотация

На территории Казахстана произрастает более шести тысяч видов растений, из которых около пятисот считаются лекарственными. В качестве объекта исследования было выбрано одно из лекарственных растений – адыраспан обыкновенный. В ходе работы были изучены научные данные о его фармакологических свойствах и проанализирован химический состав растения. В результате диагностических исследований корневой части адыраспана и идентификации растительного сырья было установлено, что он содержит алкалоидные соединения.

В процессе исследования были установлены эффективные и оптимальные условия для выделения алкалоидного комплекса из этого растения. Определение алкалоидов гармина проводилось методом тонкослойной хроматографии. По результатам исследования было установлено, что для получения алкалоидов с максимальным выходом эффективно их экстрагировать из семян адыраспана обыкновенного в присутствии серной кислоты.

Кроме того, была разработана технология приготовления суппозиторий на основе экстракта адыраспана обыкновенного с добавлением какао-масла. Лекарственная форма была приготовлена методом ручного смешивания. Также были проведены исследования для определения

Ключевые слова: Адыраспан, гармалин, тритерпен, алкалоид, эфирные масла, экстракция, суппозитории.

Z.A. Smanova*

*Doctor of Chemical Sciences, Professor, Smanova.chem@mail.ru, National University of Uzbekistan
named after M. Ulugbek, Tashkent, Uzbekistan

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING SUPPOSITORIES USING ADYRASSPAN RAW MATERIAL

Abstract

More than six thousand plant species grow in Kazakhstan, and approximately five hundred of them are classified as medicinal plants. The common adyraspan plant was selected as the object of this study, and information about its medicinal properties was collected and analyzed. The chemical composition of the adyraspan plant was investigated. In addition, a diagnostic examination of the plant roots was carried out, and the identification of the raw material confirmed the presence of alkaloids in its chemical composition.

Optimal conditions for the extraction of the alkaloid complex from the plant were determined during the research. Harmine alkaloids were identified using thin-layer chromatography. The results showed that the most efficient method, in terms of yield, was the isolation of alkaloids from adyraspan seeds in the presence of sulfuric acid.

Furthermore, based on the extract obtained from the common adyraspan plant, a technology for the preparation of suppositories was developed using cocoa butter as a base and a manual mixing method. Additional studies were conducted to evaluate and establish the quality criteria of the resulting pharmaceutical product.

Keywords: Adraspan, harmaline, triterpene, alkaloid, essential oils, extraction, suppositories.