

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

TÜKSÜZ BİYAN (*GLYCYRRHIZA GLABRA*) BİTKİSİ ƏSASINDA VAGİNAL DƏRMAN FORMALARININ ALINMA TEXNOLOGİYASININ İŞLƏNİB HAZIRLANMASI

İxtisas: 3400.01 – Dərmanların alınma texnologiyası,
əczaçılıq işinin təşkili

Elm sahəsi: Əczaçılıq

İddiaçı: **Sevinc Elxan qızı Musayeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq texnologiyası və idarəçiliyi kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: əməkdar müəllim, əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Məhbubə Nəbi qızı Vəliyeva

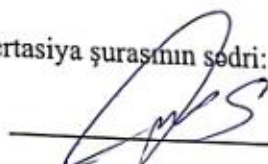
Rəsmi opponentlər: əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Stepanova Eleonora Fyodorovna

əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Sagindikova Bayan Axmetovna

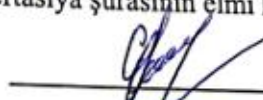
əczaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru, baş müəllim
Marinçenko Yelena Viktorovna

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.18 Birdəfəlik Dissertasiya şurası.

Dissertasiya şurasının sədri:


əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Eldar Abdulla oğlu Qarayev

Dissertasiya şurasının elmi katibi:


əczaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Sənəm Eldar qızı Əliyeva

Elmi seminarın sədri:


əczaçılıq elmləri doktoru, professor
İrina Nikolayevna
Azərbaycan Tibb Universitetinin
ELMI KATIBI
Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Rəşad Səməddin oğlu Talışinskiy
.. 04.11.2014 ..

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Azərbaycanın səhiyyə sisteminin fəaliyyəti ölkə əhalisinin sağlamlığının qorunmasına və bərpaasına yönəlmişdir, bu tədbirlərin uğurlu olmasında yüksək effektiv dərman vasitələri, o cümlədən bitki mənşəli preparatlar mühüm rol oynayır.

Son onilliklər ərzində bütün dünyada qadın cinsiyyət sferasının (QCS) patologiyalarının sayında artım qeydə alınır, onlardan qadın cinsiyyət sisteminin iltihabi xəstəlikləri (QCSİX) daha çox yayılmışdır. Ginekoloji xəstəliklərin ümumi strukturunda QCSİX ilə bağlı ambulator hadisələrin payı 60-65%, hospitalaşdırılma hadisələrinin payı isə 30%-ə qədərdir. ÜST-nin məlumatlarına görə 10-15% hallarda bu patologiyaların törədiciləri viruslardır, bu viruslar arasında adi herpes virusu, papillomaviruslar və sitomeqaloviruslar üstünlük təşkil edir^{1,2,3}.

Qadın cinsiyyət sistemi xəstəliklərinin (QCSX) müasir terapiyasına yanaşmalar ilk növbədə etiotrop xarakter daşıyır, lakin buraya bir çox farmakoloji qruplara aid olan dərman preparatları daxildir (qeyri-steroid iltihabəleyhinə, antiseptik, göbələkəleyhinə, vurusəleyhinə, immunomodulyasiyaedici və digər dərman vasitələri). Bu onunla izah olunur ki, QCSX zamanı gedən patoloji prosesə orqanizmin bütün sistemləri, o cümlədən, mübadilə prosesləri cəlb olunur. Lakin, hətta bu cür müxtəlif istiqamətli müalicə də bəzi hallarda pasiyentin tam reabilitasiyasına nail olmağa və xəstəliyin residivlərinin qarşısını almağa imkan vermir, buna görə də QCSX terapiyasının fitoterapiya ilə kombinə edilməsi tövsiyə olunur. Fitoterapiya belə hallarda köməkçi xarakter daşıyır, lakin

¹ Peebles, K. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. / K.Peebles, J.Velloza, J.K.Balkus [et. al.]//Sex Transm Dis., - 2019. Vol. 46(5), - p. 304–311.

² Gondwe, T. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease/ T.Gondwe, R.Ness, P.A.Totten [et. al.]// Sex Transm Infect. – 2020. Vol 96(6), - p.439-444.

³ Romaguera, R. Foreword — Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2019 // CDC. — 2021.

fitopreparatı qəbul edərkən dərman bitkisinin aktiv birləşmələrinin təbii bioloji kompleksi orqanizmə təsir göstərir^{4,5,6,7}.

Çoxsaylı bioəczaçılıq tədqiqatları nəticəsində aktiv maddənin patoloji ocağa çatdırılmasında dərman formasının vacibliyi təsdiqlənmişdir. Xəstənin orqanizmində patologiyanın növündən, xəstəliyin mərhələsindən və gedişatından asılı olaraq, hər dərman forması öz kompleks vəzifələrini yerinə yetirir. Ona görə də ginekologiyada təyin olunan dərman formalarının çeşidində öz bioəczaçılıq xüsusiyyətlərinə görə vaginal suppozitoriyalar və gellər xüsusilə perspektivli hesab olunurlar. Vaginal suppozitoriyalar və gellər bədən temperaturunda əriyir, istifadəsi asan və əlçatandır, bundan başqa, unikal xüsusiyyətlərə malikdirlər – qaraciyər baryerindən yan keçərək təsiredici maddənin qana sorulmasını təmin edirlər^{8,9}.

QCS-nin iltihabi və virus xəstəliklərinin aktivləşmə tendensiyası bütün dünyada olduğu kimi Azərbaycanda da qadınların xəstələnmə tezliyinin artmasına səbəb olmuşdur. Regionda bu patologiyaların səviyyəsi 79,5%-dir və xəstələnmənin strukturunda polimikrob etiologiyalı patologiyalar (43,5%), bakterial vaginoz (30 – 80%) və enterovirus infeksiyaları üstünlük təşkil edirlər. Qeyd olunan urogenital infeksiyaların törədiciləri əsasən qardnerella

⁴ Алиева, Ф.А., Бабаева, С.Г. Оценка проблемы, повышение качества диагностики и ведения пациентов, совершенствование контроля, перспективы внедрения принципов общественного здравоохранения в профилактику и лечение инфекций, передаваемых половым путем в Азербайджане// -Баку, -2015. Т2, №2, - 12 с.

⁵ Ботоева, Е.А., Решетникова, Н.С., Цибикова, М.В. Применение фитоэкстрактов в гинекологии // Вестник Бурятского Государственного Университета, - 2017. вып. 3, - с. 27-37.

⁶ Dikke, G.B. Immune-mediated mechanisms of the inflammatory response in women with combined infections of the lower genital tract / G.B. Dikke, , A.A. Sukhanov , I.I. Kukarskaya [et al.]/ Obstetrics Gynecology and Reproduction, - 2021. №15 (3) -p.245-257.

⁷ Окунев, А.А. Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП) - симптомы и лечение/ электронный ресурс, 2022.

⁸ Панкрушина, Т.А. Суппозитории. Современный взгляд на лекарственную форму / Т.А.Панкрушина, Л.Н.Ерофеева, Т.В.Орлова [и др.]. Монография, Курск:- 2017. - 212 с.

⁹ Анурова, М.Н. Определение реологических оптимумов вагинальных гелей / М.Н. Анурова., Е.О. Бахрушина, А.М.Подколзин, [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств, - 2018. № 2(23), - с. 46-51.

morfolipləri (təxminən 70,59%), qram-müsbət və qram-mənfi çubuqlardır (64,71% və 32,14%)^{10,11,12,13}.

Azərbaycanın bitki resursları bitki dərman xammalından müxtəlif dərman formaları texnologiyalarının işlənib hazırlanmasında zəngin təcrübənin toplanmasına zəmin yaradır. Limfotrop, iltihabəleyhinə, virusəleyhinə, immunokorrektiv, şişəleyhinə və digər təsir göstərmək qabiliyyətinə malik çoxsaylı bioaktiv maddələri özündə ehtiva edən tüksüz biyan bitkisinə xüsusi diqqət yetirilir. Bir çox aktiv maddələrin, xüsusən də qlisirrizin turşusunun və fitoestrogenlərin unikal mənbəyi olan biyan bitkisi xüsusilə ginekoloji praktikada geniş istifadə perspektivinə malikdir^{14,15,16,17}.

Beləliklə, QCSX-nin müalicəsində və profilaktikasında tüksüz biyan bitkisinin farmakoterapevtik effektinin tətbiqi üçün tərkibində bu bitkinin komponentləri olan dərman formalarının işlənib hazırlanması və texnoloji tədqiqatlarının aparılması aktual elmi-tədqiqat istiqamətidir.

¹⁰ Heydərova, N.F. Hamiləliyin adəti pozulmaları və xronik enterovirus infeksiyaları olan qadınlarda hamiləliyin aparılma taktikası: / tibb elmi doktoru dis.avtoreferatı. / - Bakı, 2014. - 40 s.

¹¹ Şıxlı, V.Ş. Uşaqlıq yolunun opportunist bakterial infeksiyaları ilə xəstələrdə hamiləliyin gedişi və nəticəsi: / tibb üzrə fəlsəfə doktoru dis.avtoreferatı. / - Bakı, 2014. - 22 s.

¹² Багирова, Л.У. Современные принципы диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста в условиях г. Баку: / автореферат дис. доктора фармацевтических наук. / - Баку, 2013.—22с.

¹³ Рзаева, Л.Ф. Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующего бактериального вагиноза и совершенствование методов лечения: /автореферат дис. кандидата медицинских наук. /- Баку, 2016, - 21 с.

¹⁴ Vəliyeva, M. Biyan və onun təbabətdə tətbiqi /M.Vəliyeva. - Bakı: Elm və təhsil, - 2012-224 s.

¹⁵ Jafari, Z. The effect of *Glycyrrhiza glabra* L. on Primary Dysmenorrhea compared with Ibuprofen: A Randomized, Triple-Blind Controlled Trial. / Z.Jafari, M.Emtiazy, F.Sohrabvand [et. al.]// Iran J Pharm Res., - 2019. Fall; 18(Suppl1), - p.291-301.

¹⁶ Аммосов, А.С., Литвиненко, В.И., Попова, Т.П. Солодка: применение в мировой практике "Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции", - Харьков. (обзор по материалам охранных документов за период с 1901 по 2020 годы).

¹⁷ Musayeva, S. Prospects for the development of drugs with antiviral activity based on licorice / S.Musayeva, M.Valiyeva, F.Madatli [et. al.] // Eurasian Chem.Comm., -2021. Vol 3, - p. 301-309.

Tədqiqatın obyektləri və metodları: suppozitoriya əsasları (PEO, yağların qarışığı, vitepsol), gələmələgətirici maddələr (metilsellüloza törəmələri), köməkçi maddələr (polisorbat 80, Lanette®SX). Hazır vaginal suppozitoriyaların və intim-gelin keyfiyyət normaları, suppozitoriyaların reoloji xüsusiyyətləri, antimikrob və göbələk əleyhinə aktivliyi müəyyən olunmuşdur. Müasir analiz metodlarından (L.Kruvçinski metodu, spektrofotometriya, xromatoqrafiya, disk diffuziya testi və s.) istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi və vəzifələri. Tüksüz biyan (*Glycyrrhiza glabra*) bitkisi əsasında vaginal dərman formalarının alınma texnologiyasının işlənilib hazırlanması və keyfiyyət normalarının təyin edilməsi.

Bu məqsədə nail olmaq üçün aşağıdakı məsələləri həll etmək vacibdir:

- köməkçi komponentlərin bioəczaçılıq tədqiqatlarına əsaslanaraq biyan kökü ekstraktlı vaginal suppozitoriyaların tərkibini işləyib hazırlamaq;
- köməkçi komponentlərin analizinin nəticələrinə görə tüksüz biyan kökünün qatı ekstraktı əsasında intim-gelin tərkibini işləyib hazırlamaq;
- biyan kökünün qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların və profilaktik vaginal intim-gelin istehsalının texnoloji sxeminin modelini təklif etmək;
- hazırlanmış vaginal suppozitoriyaların və intim-gelin keyfiyyət normalarını müəyyən etmək;
- sınaq vaginal suppozitoriyaların reoloji xüsusiyyətlərini, mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə təsirini öyrənmək.

Dissertasiyanın elmi yeniliyi.

Azərbaycanda ilk dəfə olaraq:

- ginekoloji təcrübədə istifadə olunan fitoprofilaktik və fitoterapevtik vasitələrin, xüsusən də tüksüz biyan əsaslı vasitələrin müqayisəli təhlili aparılmışdır;

- tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında sınaq vaginal suppozitoriyaların tərkibinə daxil olan köməkçi maddələrin seçilməsi üzrə bioəczaçılıq tədqiqatları aparılmışdır;
- tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında profilaktik intim-gelin tərkibinə daxil olan köməkçi maddələrin seçilməsi üzrə tədqiqatlar aparılmışdır;
- tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların və profilaktik intim-gelin istehsalının texnoloji əsasları işlənib hazırlanmışdır;
- tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında hazırlanan vaginal dərman formalarının keyfiyyət normaları müəyyən edilmiş və sınaq vaginal suppozitoriyaların reoloji xarakteristikası, mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə təsiri öyrənilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin elmi-praktik əhəmiyyəti və tətbiqi:

Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında fitoterapevtik vaginal suppozitoriyalar və fitoprofilaktik intim-gel formasında vaginal dərman vasitələrinin işlənib hazırlanması üzrə elmi əsaslandırılmış material Azərbaycan Tibb Universitetinin “Əczaçılıq texnologiyası və idarəçiliyi” kafedrasının tədris prosesinə daxil edilmişdir və “Əczaçılıq” fakültəsinin tələbələri üçün “Əczaçılıq texnologiyası-1” və “Əczaçılıq texnologiyası-2” fənnləri üzrə tətbiq edilir. 07.11.2019-cu il tarixində “Uşaqılıq boynu eroziyasının müalicəsi üçün suppozitoriyalar” adlı 033596 sayılı Avrasiya patenti alınmışdır, bu da tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında hazırlanmış vaginal suppozitoriyaların Azərbaycan Respublikasının “Biyən məhsulları” və “Biyən” Milli Sənaye Parkında istehsal üçün tövsiyə edilməsinə imkan verir.

Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların və fitoprofilaktik intim-gelin istehsalı üçün sənaye sxemi hazırlanmışdır.

Avrasiya Patent Bürosunun bülletenlərində aşağıdakı patentlər dərc edilmişdir: 05.02.2016 tarixli, №201600339/26 “Kişilərdə sidik-cinsiyyət sisteminin profilaktikası və müalicəsi üçün dərman bitki əsaslı vasitələr”; 29.03.2018 tarixli, №201800275 “Proktoloji xəstəliklərin müalicəsi üçün vasitələr”; 30.04.2018 tarixli,

№201800277/26 “Qalxanabənzər vəzin xəstəliklərinin müalicəsi və profilaktikası üçün vasitələr”.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin əsas müddəaları aşağıdakı elmi konfranslarda təqdim olunmuşdur: Azərbaycan Allerqologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitasiya Konqresi (Bakı ş., 19-20 oktyabr 2012); “Əczaçılıq elmi və praktikasının problemləri” - beynəlxalq iştirak ilə III Ümumrusiya elmi-praktik konfransı (Vladikavkaz ş., 2013); “Təbabətin aktual problemləri” - ATU-nun yekun konfransları (Bakı ş., 2013, 2014, 2015, 2018); “Yeni əczaçılıq məhsullarının işlənilib hazırlanması, tədqiqi və marketinqi” (Pyatigorsk ş., 2016), ATU-nun yaradılmasının 90, Azərbaycanda ali əczaçılıq təhsilinin 80 illik yubileyinə həsr edilmiş “Əczaçılığın müasir problemləri” V Beynəlxalq Elmi Konqres (Bakı ş., 2021), Karabakh II. International Congress of Applied Sciences (Bakı ş., 2021), “Biologiyada elmi nailiyyətlər və çağırışlar” mövzusunda X beynəlxalq elmi konfransın materialları (Bakı ş., 2021).

Nəşrlər. Dissertasiya işinin nəticələri üzrə 8-i xarici mətbuatda olmaqla 19 elmi məqalə və tezis nəşr edilmiş, tədris-metodiki tövsiyələr işlənilib hazırlanmış və 1 Avrasiya Patenti alınmış, həmçinin 3 Avrasiya Patentinə müsbət qərar alınmışdır.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

- Biyan kökünün qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların tərkibinə daxil olan köməkçi maddələrin bioəczaçılıq tədqiqatları;
- Köməkçi maddələrin seçilməsinin nəticələri və tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında profilaktik intim gəlin tərkibinin işlənilib hazırlanması;
- Biyan kökünün qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların və profilaktik vaginal intim gəlin istehsalının texnoloji əsasları;
- Hazırlanmış vaginal dərman formalarının keyfiyyət normalarının təyin edilməsinin nəticələri;
- Sınaq vaginal suppozitoriyaların reoloji xarakteristikasının, mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə təsirinin öyrənilməsi.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya girişdən (10102 işarə), 6 fəsildən - ədəbiyyat icmalından (55201 işarə), tədqiqat obyekti və metodlarından (17334 işarə), biyan kökünün qatı ekstraktı ilə vaginal suppozitoriyaların tərkibinin işlənilib hazırlanmasından (33899 işarə), biyanın qatı ekstraktı əsasında intim gəlin tərkibinin işlənilib hazırlanmasından (18309 işarə), tərkibində biyanın qatı ekstraktını saxlayan vaginal suppozitoriyaların və intim gəlin istehsalı üçün texnoloji proseslərin modelləşdirilməsindən (7667 işarə), keyfiyyət normalarının müəyyən edilməsi və eksperimental vaginal suppozitoriyaların reoloji xüsusiyyətləri və təsirlərinin öyrənilməsindən (24747 işarə), yekun hissə (20540 işarə), nəticələr (2264 işarə), praktik tövsiyələr (737 işarə) və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya işinin ümumi həcmi isə 197737. işarədən ibarətdir. Dissertasiya materialları kompüter mətni şəklində, 33 cədvəl, 6 rəqəm və 13 diaqramdan ibarət olaraq 171 səhifədə təqdim edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısına 209 mənbə, o cümlədən 13-ü ana dilində, 196-sı isə xarici dildə daxil edilmişdir.

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

Tədqiqatın materialları və metodları. Tüksüz biyan bitkisi əsasında vaginal dərman formalarının istehsal texnologiyasının işlənilib hazırlanmasında “Biyon Products” MMC-də yerli xammaldan əldə olunmuş biyan kökünün hazır qatı ekstraktından (*Extractum Glycyrrhizae spissum*) istifadə edilmişdir.

Tədqiqat obyekti olaraq istifadə edilmişdir:

- suppozitoriya əsasları: hidrofil əsaslar – molekulyar kütləsi 1500 və 400 olan müxtəlif nisbətdə (7:3; 8:2; 9:1) PEO-lər və jelatin-qliserin əsası; lipofil –hidro piy, kakao yağı və 6:3:1 nisbətində kakao, çaytikanı, alaqanqal yağlarının qarışığı; difil – 3% T-2 emulqatoru ilə hidrogenləşdirilmiş pambıq yağı (HPY-3T), vitepsol (Witepsol).
- hidrofil, lipofil və difil əsaslarla hazırlanmış vaginal suppozitoriyaların struktur-mexaniki xüsusiyyətləri və aktiv

maddənin hazırlanmış suppozitoriyalardan azadolma dərəcəsi təyin edilmişdir.

- beş geləmələgətirici - natrium-alginat Protanal CR 8223 (FMCBioPolymer), MS metilsellüloza, hidrokspipilsellüloza Klucel® (Ashland), hidroksetilsellüloza Natrosol® 250G (Ashland) və seyrək akril polimer Carbopol ETD 2020 (Lubrizol) əsasında hazırlanmış intim-gel.
- tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında intim-gelin tərkibində olan köməkçi maddə - Lanette®SX emulqatoru (setearil spirti, natrium lauril sulfat və natrium setearil sulfat qarışığı): onun optimal konsentrasiyası təyin edilmişdir.
- tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsaslı hazır vaginal suppozitoriyaların və intim gelin keyfiyyət normaları təyin edilmişdir. Bundan əlavə, eksperimental vaginal suppozitoriyaların reoloji xüsusiyyətləri, antimikrob və göbələkəleyhinə təsiri və biyanın qatı ekstraktının antioksidant aktivliyi müəyyən edilmişdir.

Tədqiqat metodları. Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyalar üçün optimal suppozitoriya əsasının seçimi bu qəbildən olan suppozitoriyaların struktur-mexaniki xüsusiyyətlərinin (hidrofil əsaslı suppozitoriyalar üçün həllolma; lipofil və difil əsaslı suppozitoriyalar üçün ərimə temperaturu (t_a^0), qatılma temperaturu (t_q^0), sərtlilik (s), tam deformasiya müddəti (t_d')) öyrənilməsinin nəticələrinə əsasən aparılmışdır.

Təhlil olunan vaginal suppozitoriyalardan qlisirrin turşusunun sərbəst buraxılma dərəcəsi, təsiredici maddənin yarımkəçirici membrandan keçərək müxtəlif mühitlərə tarazlıq dializinə əsaslanan L. Kruvçinski metodu ilə müəyyən edilmişdir. Spektrofotometrik üsuldən istifadə etməklə 258 nm UB-sahədə qlisirrin turşusunun sulu və turşu mühitə maksimal sərbəst buraxılma dərəcəsinə görə prioritet suppozitoriya əsası müəyyən edilmişdir. Turşu xassələrini mühitə asetat bufer məhlulu vermişdir (pH 3,7-4,0).

Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında suppozitoriyalar üçün prioritet stabilləşdirici köməkçi maddə və onun tələb olunan konsentrasiyası da sulu və turşu mühitdə tarazlıq dializi metodu ilə (L. Kruvçinskiyə görə) təyin edilmişdir.

İntim-gel üçün prioritet geləmələgətirici və Lanette®SX emulqatorunun tələb olunan konsentrasiyası sınaqdan keçirilən geləmələgətiricilər əsasında Lanette®SX-in müxtəlif konsentrasiyalarını (1,0; 2,0 və 3,0 %) əlavə etməklə hazırlanmış intim-gel nümunələrinin kinetik sabitlik əmsallarının müqayisəli qiymətləndirilməsi yolu ilə müəyyən edilmişdir. Prioritet geləmələgətirici maddənin (metilsellüloza (MS)) seçiminin düzgünlüyü MS-nin osmotik aktivliyini sellülozanın digər törəmələri ilə müqayisə etməklə təsdiqlənmişdir.

Hazırlanmış vaginal suppozitoriyaların keyfiyyət normaları OST (Sənaye standartı) (№91500.05.001-00 “Dərman vasitələrinin keyfiyyət standartı. Əsas müddəalar”) və ÜFM (1.4.1.0013.15 “Yumşaq dərman formaları” DF XV) uyğun olaraq qiymətləndirilmişdir. Eyni zamanda, mikrobioloji təmizliyin, reoloji göstəricilərin mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə aktivliyin qiymətləndirilməsi həyata keçirilmişdir. Hazırlanmış intim-gelin keyfiyyət normaları müəyyən edilmişdir. Həmçinin, biyanın qatı ekstraktının müxtəlif konsentrasiyalarının antioksidant aktivliyi də qiymətləndirilmişdir.

Statistik işləmələrdə MS Excel və Statistika 6.0 proqramlarından istifadə olunmuşdur.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİNİN MÜZAKİRƏSİ

Biyan ekstraktlı suppozitoriyaların tərkibinin işlənilib hazırlanması.

Biyanın qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyalar üçün prioritet suppozitoriya əsasını müəyyən etmək məqsədilə ilk öncə suppozitoriyaların hidrofily əsaslarda (PEO və jelatin-qliserin əsası) həll olunması qiymətləndirilmişdir.

PEO əsasında suppozitoriyaların orta həllolma kəmiyyəti $1,63 \pm 0,05$ q/dəq. təşkil etmişdir. PEO (8:2) və PEO (9:1) ən yaxşı həllolma qabiliyyətinə malik olmuşdur. Uilkokson (W) meyarına görə həllolma qabiliyyətinin müqayisəsində PEO (8:2) və PEO (9:1) arasında 15, 30 və 45 dəqiqədən sonra müxtəlif dərəcədə əhəmiyyətli statistik fərqlər qeydə alınmışdır (müvafiq olaraq, $^{15}W=20,5$,

$p=0,025, p_{\text{peo}(8:2)/\text{peo}(9:1)} < 0,050$; $^{30}\text{W}=55,0$, $p=0,005$, $p_{\text{peo}(8:2)/\text{peo}(9:1)} < 0,010$; $^{45}\text{W}=0$, $p=0,005$, $p_{\text{peo}(8:2)/\text{peo}(9:1)} < 0,010$), 60 dəqiqədən sonra fərq müşahidə edilməmişdir ($^{60}\text{W}=6,0$, $p=0,102$, $p_{\text{peo}(8:2)/\text{peo}(9:1)} > 0,050$). Beləliklə, bir saatdan sonra bu əsaslar eyni dərəcədə tamamilə həll olunmuşdur.

15, 30, 45 və 60 dəqiqədən sonra PEO (8:2) və jelatin-qliserin əsasının həllolma qabiliyyəti arasında əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilmişdir (müvafiq olaraq, $^{15}\text{T}=-30,450$, $^{30}\text{T}=-12,378$, $^{45}\text{T}=11,901$, $^{60}\text{T}=-18,277$, $p < 0,001$). 15, 30, 45 və 60 dəqiqədən sonra PEO (9:1) və jelatin-qliserin əsasının həllolma qabiliyyəti arasında da statistik əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilmişdir (müvafiq olaraq, $^{15}\text{T}=-7,267$, $^{30}\text{T}=-28,935$, $^{45}\text{T}=-19,491$, $^{60}\text{T}=-15,096$, $p < 0,001$).

Bununla belə, suppozitoriyaların PEO-da yüksək həllolunma qabiliyyəti onların xüsusi hiqroskopikliyi ifadə edir, bu isə selikli qışanın dehidratasiyasına səbəb ola bilər. Suppozitoriyaların jelatin-qliserin əsasda natamam həll olunması (qalıq $0,19 \pm 0,09$), bir qədər şişkinlik effektinin yaranması və bunun da selikli qışa üçün arzuolunmaz olması ilə xarakterizə edilir. Bu əsas eyni zamanda həm də aşağı mexaniki dayanıqlığa və sərtliyə malikdir, lakin ən mühüm amil onun mikroblarla çirklənməyə və kiflənməyə meyilli olmasıdır.

Lipofil əsaslardan vaginal suppozitoriyalara qarşı qoyulan struktur-mexaniki tələblərə (ərimə temperaturu $t_a^0 \approx 37^\circ\text{C}$, ərimə temperaturu ilə bərkimə temperaturu arasında fərq t_a^0 və $t_b^0 \pm 5^\circ\text{C}$, tam deformasiya müddəti 15 dəq.dən çox olmamalı) bərk qənnadı piyi və kakao yağı cavab verməmişdir. Bərk qənnadı piyinin t_b^0 -u 37°C -dən yüksək olmuşdur (müvafiq olaraq $38,4 \pm 0,30$) və t_a^0 ilə t_b^0 arasındakı fərq $8,2^\circ\text{C}$ təşkil etmişdir (müvafiq olaraq $38,4 \pm 0,30$ və $30,2 \pm 0,25$). Kakao yağı isə əksinə, 37°C -dən aşağı t_a^0 -na malik olmuşdur (müvafiq olaraq $34,6 \pm 0,28$) və t_a^0 ilə t_b^0 arasındakı fərq 9°C təşkil etmişdir (müvafiq olaraq $34,6 \pm 0,28$ və $27,4 \pm 0,28$). Kakao, çaytikanı və alaqanqal yağlarının qarışığı əsasında hazırlanan suppozitoriyalar optimal t_a^0 -na malik olmuşlar ($36,9^\circ\text{C} \pm 0,17$) və t_a^0 ilə t_b^0 arasındakı fərq $4,3^\circ\text{C}$ olmuşdur.

Styudent meyarına görə yağların qarışığı (y/q), bərk piy (b/p) və kakao yağı (k/y) arasında ərimə temperaturuna (t_a^0) görə statistik əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilmişdir (müvafiq olaraq $T_{y/q}$ və b/p =

11.115, $T_{y/q \text{ və } k/y} = -18,459$, $p < 0,001$). Yağların qarışığı, A qənnadı tipli bərk piy və kakao yağı (müvafiq olaraq, $T_{y/q \text{ və } b/p} = -19,832$, $T_{y/q \text{ və } k/y} = -32,263$, $p < 0,001$) arasında bərkimə temperaturuna (t_b^0) görə fərqlər qeydə alınmışdır. Yağların qarışığı, bərk piy və kakao yağı arasında sərtliyə (h) görə statistik fərqlər müşahidə edilmişdir (müvafiq olaraq $T_{y/q \text{ və } b/p} = 5,348$, $T_{y/q \text{ və } k/y} = 25,896$, $p < 0,001$). Yağ qarışığının tam deformasiya vaxtı (t_d') ($6,6 \pm 0,22$) bərk piyin ($9,6 \pm 0,23$) və kakao yağının ($5,6 \pm 0,40$) tam deformasiya vaxtından (müvafiq olaraq, $T_{y/q \text{ və } b/p} = -36,145$, $T_{y/q \text{ və } k/y} = 5,815$, $p < 0,001$) statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqli olmuşdur.

Difil əsaslardan struktur və mexaniki göstəricilərinə görə ən uyğun gələn Vitepsoldur (müvafiq olaraq t_a^0 $36,8 \pm 0,17$; t_b^0 $31,8 \pm 0,17$; $6,1 \pm 0,26$ və $t_d' 6,4 \pm 0,21$).

Yağların qarışığının (y/q) və hidrogenləşdirilmiş pambıq yağı ərintisi-3T (hpy) arasında ərimə temperaturuna (t_a^0) görə statistik əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilmişdir ($T_{y/q \text{ və } hpy} = -4,269$, $p = 0,002$, $p < 0,010$). Yağların qarışığı və vitepsol arasında isə ərimə temperaturuna (t_a^0) görə statistik əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilməmişdir ($T_{y/q \text{ və } v} = 0,742$, $p = 0,477$, $p > 0,050$). Yağların qarışığının, HPY-3T və vitepsol arasında bərkimə temperaturuna (t_b^0) görə statistik əhəmiyyətli fərqlər qeydə alınmışdır (müvafiq olaraq $T_{y/q \text{ və } hpy} = 13,784$, $T_{y/q \text{ və } v} = 19,398$, $p < 0,001$). Yağların qarışığının sərtliyi (h) ilə HPY-3T sərtliyi ($(T_{y/q \text{ və } hpy} = 4,528$, $p = 0,001)$) arasında statistik əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilsə də, yağların qarışığı və vitepsol (T_s) arasında heç bir fərq izlənməmişdir ($T_{y/q \text{ və } v} = 2,068$, $p = 0,069$, $p > 0,050$). Yağların qarışığının ($6,6 \pm 0,22$) və HPY-3T tam deformasiya müddəti (t_d') statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə fərqli olmuşdur ($T_{y/q \text{ və } hpy} = 2,786$, $p = 0,021$, $p < 0,050$); yağların qarışığının və vitepsolun tam deformasiya müddəti statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir ($T_{y/q \text{ və } v} = 1,696$, $p = 0,124$, $p > 0,050$).

Beləliklə, tədqiqatın nəticələrinə görə ən optimal suppozitoriya əsası yağ qarışığı və vitepsoldur. Daha sonra L.Kruvçinski metodu ilə optimal əsaslı vaginal suppozitoriyalarda istifadə olunan qlisirizin turşusunun sulu və turşu mühitə kinetikasının səviyyəsi müqayisə edilmişdir.

Yağ qarışığı və vitepsol əsaslı suppozitoriyaların tərkibindəki qlisirizin turşusunun sulu mühitə əlçatanlığının orta göstəricisi statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqli olmuşdur (müvafiq olaraq, $^{15}T=-5,605$, $p=0,005$, $p<0,050$, $^{30}T=85,791$, $p<0,001$, $^{45}T=55,223$, $^{60}T=-41,097$, $^{75}T=20,083$, $p<0,010$).

Yağ qarışığı və vitepsol əsaslı suppozitoriyalardan turş bufer məhlula ayrılan qlisirizin turşusunun konsentrasiyasının orta göstəricilərinin müqayisəsi də, yağ qarışığı əsaslı suppozitoriyalardakı qlisirizin turşusunun kinetikasının üstünlük təşkil etdiyini göstərmişdir. Göstəricilər arasında aşağıdakı statistik fərqlər qeydə alınmışdır: 15 dəqiqədən sonra - $T=34,98$ ($p<0,001$); 30 dəqiqədən sonra - $T=59,70$ ($p<0,001$); 45 dəqiqədən sonra - $T=51,32$ ($p<0,001$); 60 dəqiqədən sonra - $T=21,13$ ($p<0,001$); 75 dəqiqədən sonra - $T=24,56$ ($p<0,001$).

Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında sınaq vaginal suppozitoriyaların keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq və ən əsası, sabitliyini artırmaq üçün suppozitoriyanın tərkibinə əlavə stabilizator, köməkçi maddə daxil edildi.

Orta miqdarda (2%) polisorbət-80, pirogen silisium dioksid və jelatoza əlavə olunmaqla yağ qarışımında hazırlanmış suppozitoriyalardan qlisirizin turşusunun sulu mühitə və asetat bufer məhlula daxil olmasının tamlığı müqayisə olunmuşdur.

Yağların qarışığından hazırlanmış suppozitoriyalardan ayrılan qlisirizin turşusunun ən yüksək kinetikasi polisorbət 80 köməkçi maddəsindən istifadə olunduqda müşahidə edilmişdir. ANOVA meyarına görə statistik fərqlər 15 dəqiqədən sonra - $A=21180,121$ ($p<0,001$), 30- dəqiqədən sonra - $A=56931,909$ ($p<0,001$), 45 dəqiqədən sonra - $A=17806,031$ ($p<0,001$), 60 dəqiqədən sonra $A=12778,169$ ($p<0,001$), 75 dəqiqədən sonra $A=6848,563$ ($p<0,001$).

Tədqiqatın növbəti mərhələsində, modelləşdirilmiş suppozitoriyalardan qlisirizin turşusunun turş bufer məhlula maksimal ayrılmasına kömək edən polisorbət-80 konsentrasiyası təyin olunmuşdur. Minimum mövcudluq kəmiyyəti 1% polisorbətin, maksimum - 3% polisorbətin iştirakı ilə müşahidə edilmişdir. Müvafiq olaraq, 15 dəqiqədən sonra mövcudluq kəmiyyəti 1% polisorbət ilə $-88,82\pm 0,10$ və 3% polisorbət ilə $89,32\pm 0,06$

($A=22,878$, $p<0,001$), 30 dəqiqədən sonra $-89,20\pm0,10$ və $89,20\pm0,01$ = $6,814$, $p=0,012$, $p<0,050$), 45 dəqiqədən sonra - $89,42\pm0,10$ və $89,72\pm0,06$ ($A=9,722$, $p=0,003$, $p<0,05$), 60 dəqiqədən sonra - $89,54\pm0,10$ ($\pm 6,011$) = $21,148$, $p<0,001$), 75 dəqiqədən sonra - $89,56\pm0,17$ və $90,58\pm0,06$ ($A=66,127$, $p<0,001$) olmuşdur.

Lakin, NTS-də polisorbət-80-nin dərman formasına daxil edilməsinin maksimal yol verilən miqdarı 1% -dən çox deyildir.

Aparılmış tədqiqatları nəzərə alaraq, modelləşdirilmiş tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların təklif olunan tərkibinə aşağıdakılar daxildir: tüksüz biyanın qatı ekstraktı – 0,2 qr; kakao, çaytikanı və alaqanqal yağlarının qarışığından ibarət suppozitoriya əsası (6:3:1) - 4,0 qr; polisorbət – 80 - 0,1 qr.

Yağ qarışığının prioritet bir əsas kimi təyin edilməsi, suppozitoriyayı hazırlamaq üçün tökmə metodunu seçməyimizi əsaslandırmağa imkan verdi. Suppozitoriyanın tərkibinə daxil olan komponentlərin kütləsi (tüksüz biyanın qatı ekstraktı - 0,2 qr. və polisorbət 80 - 0,1 qr.) suppozitoriyanın ümumi kütləsinin (4 qr) yol verilən 5% -ni aşdığına görə əvəzetmə əmsalının (Θ_s) eksperimental hesablanma yolu ilə suppozitoriya əsasının miqdarının yenidən hesablanmasına zərurət yarandı.

Θ_s -ni hesablamaq üçün eksperimental olaraq 40 ədəd vaginal suppozitoriya hazırlanmışdır: 20 ədəd “plasebo” - tərkibində aktiv inqrediyentlər olmayan və 20 ədəd tərkibində aktiv inqrediyentlər olan. 20 ədəd tüksüz biyanın qatı ekstraktı + polisorbət 80 qr. ($85,80$ qr) suppozitoriyanın kütləsi ilə “plasebo” ($79,70$ qr) arasındakı fərqi 20 ədəd suppozitoriyanın tərkibində olan biyan kökünün qatı ekstraktı + polisorbət-80-nin ($6,08$ qr) ümumi kütləsinə nisbəti, Θ_s - ni müəyyən etməyə imkan verdi ($1,02$). Daha sonra suppozitoriya əsasının kütləsi 20 “plasebo”- suppozitoriyanın kütləsi ilə 20 suppozitoriyanın tərkibində olan köməkçi maddələrin (tüksüz biyanın qatı ekstraktı + polisorbət 80) ümumi çəkisinə vurulmuş Θ_s ($76,68$ qr təşkil edir) arasındakı fərq kimi hesablanmışdır.

Biyən ekstraktlı profilaktik intim-gelin tərkibinin işlənilib hazırlanması.

Optimal geləmələgətirici maddənin növü və emulqatorun konsentrasiyasını seçmək üçün beş geləmələgətirici maddənin

əsasında sınaq intim-gel hazırlanmışdır, müxtəlif konsentrasiyalarda tüksüz biyanın qatı ekstraktı və emulqator əlavə edilmişdir (1,2,3%) və sonra hazırlanmış gel nümunələrinin kinetik davamlılıq əmsalı (KDƏ) göstəriciləri müəyyən edilmişdir.

Ən kiçik KDƏ sellüloza törəmələri, xüsusilə də metilsellüloza (MS) üçün xarakterikdir (1% emulqator əlavə edildikdə 1 sutka sonra müvafiq olaraq, 0,07; 0,15; 0,21). Sonrakı hesablamalar KDƏ_{MS}-nın orta göstəricidən kənara çıxmasına dair mənfi kəmiyyətləri (-0,05; -0,05; -0,06) təyin etməyə imkan verdi ki, bu da MS üçün KDƏ-nin həqiqətən də ən kiçik kəmiyyətlərinin mövcud olduğunu sübut etdi (KDƏ_{MS} orta dəyəri $\approx 0,16$). KDƏ_{MS} orta göstəricidən kənara çıxmasının həmcinsliyi intim-gelin 1,0%; 2,0%; 3% konsentrasiyada emulqator əlavə etməklə hazırlanması zamanı 7 gündən sonra müşahidə olunur. Nəticədə, tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında kinetik davamlı intim gelin orta miqdarda (2,0%) emulqator əlavə edilərək MS əsasında əldə edilə biləcəyi qənaətinə gəldik.

Modulyasiya olunmuş profilaktik intim-gel üçün geləmələgətirici maddə kimi MS-nın prioritetliyini təsdiqləmək üçün tərəfimizdən əlavə olaraq osmotik aktivliyin (OA) və digər sellüloza törəmələrinin (hidroksilpropil sellüloza (HPS) və hidroksiletilen sellüloza (HES)) müqayisəli tədqiqatı aparılmışdır. OA hesablamalarının nəticələrinə görə, ən yüksək osmotik aktivliyə MS tərkibli gel malik olmuş, ilkin kütlədən suyun 254% -ə qədərini udaraq osmotik aktivliyi 10 saata qədər saxlamışdır.

Mayenin yarımkəçirici membran vasitəsilə MS və digər geləmələgətiricilərlə hazırlanmış gel nümunələrinə adsorbsiya dərəcəsinin zaman intervalı üzrə müqayisəsi göstərdi ki, MS və hidroksipropilsellyuloza ilə hazırlanmış gellər tərəfindən mayenin 2 və 6 saatdan sonrakı adsorbsiya dərəcələri arasında statistik fərqlər izlənilmir (müvafiq olaraq, $T = -0,557$, $p = 0,591$, $T = -2,236$, $p = 0,052$, $p > 0,050$), 4 saatdan sonra da MS və hidroksipropilsellyuloza ilə hazırlanmış gellərin adsorbsiya dərəcəsi arasında statistik fərqlər müşahidə olunmamışdır ($T = -1,627$, $p = 0,138$, $p > 0,050$).

Yuxarıda göstərilən tədqiqatlara əsasən, profilaktik intim-gelin tərkibi əsaslandırılmışdır: tüksüz biyanın qatı ekstraktı 5,0 qr.; Metillsellüloza MS – 6,0 qr.; Lanette®SX - 2,0 qr.; nipagin/nipazol konservantları (1:3) – 0,15-0,23 qr.; qliserin – 20,0 qr., nəmləndirici komponent; təmizlənmiş su - 100-ə qədər.

Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların istehsalının texnoloji prosesi.

Tərəfimizdən suppozitoriya və intim-gelin alınmasına dair köməkçi işləri (Kİ) (otağın, avadanlıqların, suppozitoriya formasının və qarışdırıcı reaktorun sanitar işlənməsi), zəruri hesablamaları, əsasların, geləmələgətiricilərin və dərman maddələrinin hazırlanmasını, təsiredici və köməkçi maddələrin yeridilməsini, hazır məhsulun əldə olunmasını, formasını və qablaşdırılmasını əhatə edən texnoloji sxem modeli təklif edilmişdir (şəkil).

TP-in (texnoloji proses) 4-cü mərhələsində suppozitoriya əsasının hazırlanması, təsiredici və köməkçi maddələrin daxil edilməsi zamanı kakao, çaytikanı və alaqanqal yağlarının qarışığı (6:3:1) 37⁰ C-dən çox olmayan temperaturda əridilmiş, sonra ikiqat tənzifli kolatura vasitəsilə süzülmüşdür. Polisorbat 80 35⁰C-də intensiv şəkildə qarışdırılaraq suppozitoriya əsasının 1/8 hissəsinə daxil edilmişdir. 45 dəqiqədən sonra qalan suppozitoriya əsası əlavə edilmiş və dəqiqədə 45-50 dövr sürətlə 15 dəqiqə ərzində yoğrulmuşdur. Əvvəlcə tüksüz biyanın qatı ekstraktının məhlulu 35⁰ C-də polisorbat 80-nin də daxil olduğu suppozitoriya əsasının 1/4 hissə ilə 60 dəqiqə, sonra isə suppozitoriya əsasının qalan hissəsinə əlavə edilərək daha 25 dəqiqə qarışdırılmışdır. Alınan kütlənin homogenliyi, tam deformasiya müddəti, bərkimə və ərimə nöqtələri, qlisirizin turşusunun miqdarı və kütlənin mikrobioloji təmizliyi yoxlanılmışdır. Kvalitativ suppozitor kütlə vaginal suppozitoriyaların formalaşması mərhələsinə göndərilmişdir. TH-in 5-ci mərhələsində qələbin hücrələri yuxarıda alınan ərimiş (t_a 36-37⁰ C) kütlə ilə doldurulmuş və 20-25 dəqiqə soyudulmuşdur, sonra görünüşü, çəkisi və hazır məhsuldakı təsiredici maddənin kəmiyyət tərkibi yoxlanılmışdır.

Yekun qablaşdırma və markalanma əməliyyatında (QMƏ) tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında hazırlanmış vaginal

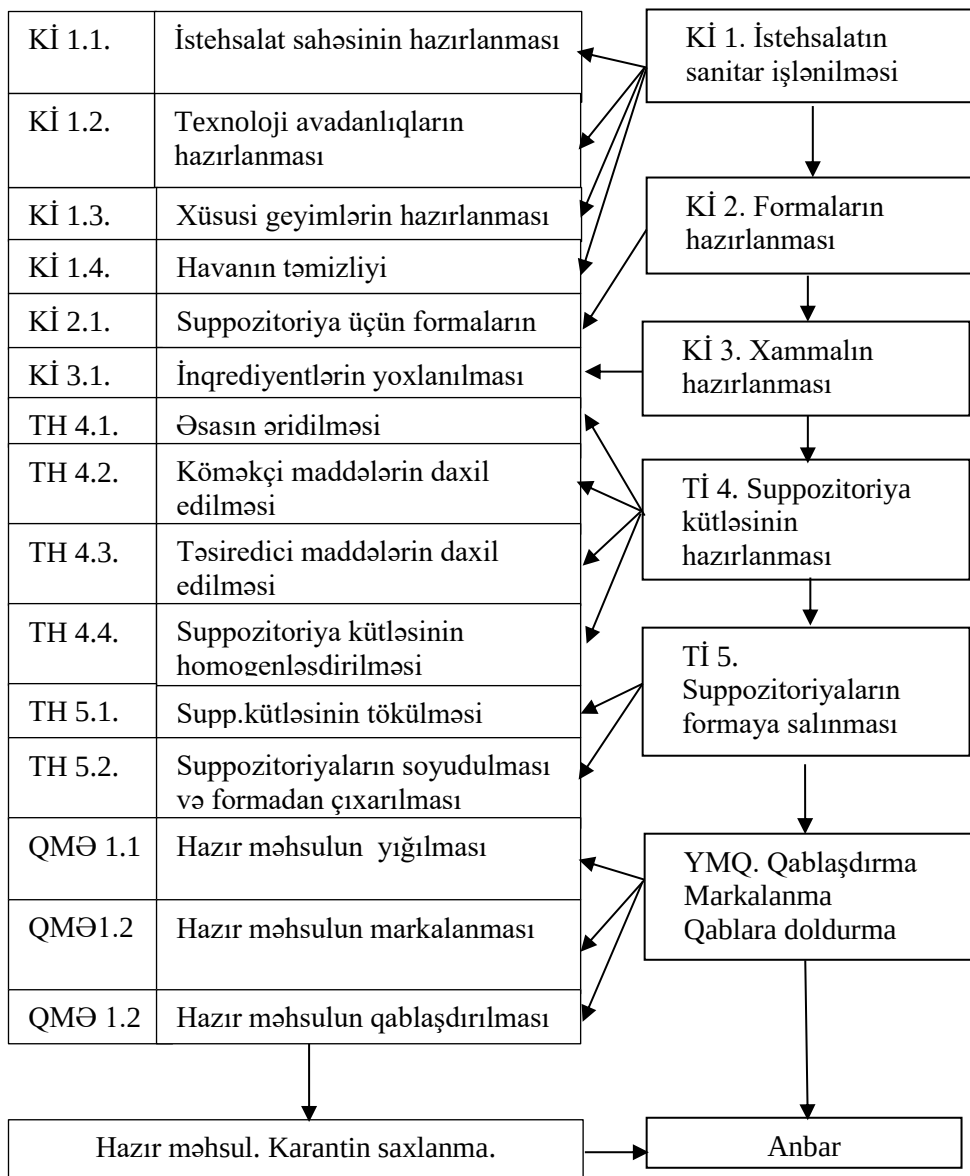
suppozitoriyalar hər qablaşdırmada 6 ədəd olmaqla qablaşdırılmışdır. Hazır suppozitoriyaların üzərinə istifadə qaydaları əlavə olunmuş, qutulara dərman vasitəsinin azərbaycan, rus və latın dillərində adı, bir suppozitoriyada tüksüz biyanın qatı ekstraktının miqdarı, yararlılıq müddəti barədə məlumat verən içlik və rəqi yerləşdirilmişdir. Hazır suppozitoriyaların keyfiyyətinə nəzarət seriyalar üzrə həyata keçirilmişdir. Təklif olunan texnoloji sxem vaginal suppozitoriyaların 4 partiyasının istehsalında istifadə edilmişdir.

İntim-gelin əldə edilmə texnologiyasının alqoritminə aşağıdakılar daxildir: gelləmələgətirici maddənin alınması, tüksüz biyanın qatı ekstraktının qliserinə əlavə edilməsi, Lanette®SX emulqatorunun və konservantların əlavə edilməsi, qarışdırılması, homogenləşdirilməsi, kompozisiyanın deaerasiyası, yığılması, qablaşdırılması və markalanması (şəkil 1).

Gelləmələgətirici maddənin alınması mərhələsində, qarışdırma reaktoruna 80 dövr/dəq.yə qədər sürətlə lazımi miqdarda təmizlənmiş suyun $\frac{1}{2}$ hissəsi əlavə edilmişdir və reaktorun tərkibi 80-90°C temperatura qədər qızdırılmışdır. Sonra reaktora tələb olunan miqdarda metilsellüloza yerləşdirilmişdir.

Qarışım homogenlik əldə olunana qədər qarışdırılmışdır, sonra otaq temperaturunda soyudulmuşdur, daha sonra suyun qalan hissəsi əlavə edilərək tamamilə həll olunana qədər 4°C və daha aşağı temperaturda saxlanılmışdır.

Sonrakı mərhələdə qliserində tüksüz biyanın qatı ekstraktı qarışığının ölçülmüş miqdarı, Lanette®SX emulqatoru və konservantlar qarışdırma reaktoruna əlavə edilmişdir. Kütlə qarışdırılmış və homogenləşdirilmişdir. Deaerasiya kütləni vaxtaşırı qarışdırmaqla sutkalıq çökdürmə vasitəsilə həyata keçirilmişdir. Bütün texnoloji mərhələlərin sonunda gel məmulatları TŞ-rə uyğun olaraq normativ parametrlər üzrə analiz edilmişdir (əmtəə görünüşü, qoxusu, rəngi, turşuluğu, suyun həcmi və s.). Analizin müsbət nəticələri əldə olunduqdan sonra reaktorun tərkibi qablaşdırma və markalanma mərhələsinə göndərilmişdir.



Şəkil 1. Təcrübə-sənaye şəraitində suppozitoriyaların istehsalının blok-sxemi.

Sınaq vaginal suppozitoriyaların keyfiyyət normalarının təyin edilməsi, reoloji xarakteristikasının və təsirlərinin öyrənilməsi lipofil əsaslı və bitki xammalından hazırlanmış suppozitoriyalara dair farmakopeya məqaləsinə müvafiq olaraq aparılmışdır: xarici görünüşü (forma, rəng), qatqıların olmaması, tam deformasiya müddəti, orta kütlə və ondan kənaraçıxma, dozalanmanın eyniliyi, ərimə temperaturu, saxlama müddətində sabitliyi, qlisirizin turşusunun həqiqiliyi və kəmiyyət tərkibi, turşu, yod və peroksid sayı, mikrobioloji təmizliyi qiymətləndirilmişdir.

Əldə olunmuş suppozitoriyalar xarici görünüşünə görə eyni torpedoşəkilli, hamar, qəhvəyi rəngdə, özünəməxsus qoxuya malik və homogen (eynincinsli uzununa kəsik) olmuşdur.

Vaginal suppozitoriyaların həqiqiliyi qlisirizin turşusuna olan reaksiyaların keyfiyyəti ilə müəyyən edilmişdir. Mümkün çirklərin olmaması üçün məhsulun təmizliyi nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Vaginal suppozitoriyaların zamana görə sabitliyinin müəyyən edilməsi “sürətlənmiş yaşlanma” metodundan istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Hazır vaginal suppozitoriyalar sərin, işıqdan qorunan yerdə, $+8-16^{\circ}\text{C}$ temperaturda saxlanılmışdır. 24 aylıq saxlama müddətindən sonra suppozitoriyaların keyfiyyəti yenidən qiymətləndirilmişdir. Saxlama müddətinin və şəraitinin tənzimlənməsini əsaslandırmaq üçün 4 seriya vaginal suppozitoriyalar hazırlanaraq quru, qaranlıq yerdə, müxtəlif temperaturda saxlanmaq üçün göndərilmişdir. İki seriya - 012016/1 və 012017/1 24 ay müddətində otaq temperaturunda ($16,0 - 22,0^{\circ}\text{C}$), digər iki seriya - 012016/2 və 012017/2 $8,0 - 15,0^{\circ}\text{C}$ temperaturunda saxlanılmışdır; bütün seriyalar hər 6 aydan bir yoxlamadan keçirilmişdir. Təhlil olunan seriyalarda qlisirizin turşusunun miqdarı spektrofotometriya vasitəsi ilə müəyyən edilmişdir. Saxlama prosesində sabitlik tam deformasiya vaxtı ilə də qiymətləndirilmişdir. Tədqiqatın nəticələri əldə olunmuş suppozitor məhsulun saxlama şərtlərini (sərin yerdə, işıqdan qorunan $+8-16^{\circ}\text{C}$ temperaturda saxlamaq) və müddətini (2 il) müəyyən etməyə imkan vermişdir. Vaginal suppozitoriyaların orta kütləsi və orta kütləsindən kənara çıxmaları müəyyən etmək üçün əvvəlcə 20 suppozitoriyayı birlikdə ölçərək orta kütlə göstəricisi ($\bar{M}$) hesablanmışdır, sonra hər

bir suppozitoriya ayrı-ayrılıqda ölçülmüş, onların kütləsi orta kütlə ilə müqayisə edilərək orta göstəricidən kənara çıxma %-lə müəyyən edilmişdir. Dozalanmanın həmcinsliyi analiz üçün götürülmüş hər bir ($n=6$) sınaq suppozitoriyada qlisirizin turşusunun kəmiyyət tərkibini hesablamaqla spektrofotometriya üsulu vasitəsilə müəyyən edilmişdir. Sınaq suppozitoriyasının orta ərımə temperaturu $35,63 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ təşkil etmişdir. Orta temperaturdan əsasən müsbət kənara çıxmalar müşahidə olunmuşdur. Turşu, yod və peroksid miqdarı orta hesabla suppozitoriyaların 3 partiyasında qiymətləndirilmişdir, turşu miqdarı - 1,05, yod miqdarı - 0,48, peroksid miqdarı - 0,61 təşkil etmiş və normadan çox olmamışdır.

Vaginal gelin tərkibinin sabilliyinin mütləq göstəricisi sulu çıxarışın pH-dır. İntim-gelin keyfiyyəti potensiometrlik olaraq qiymətləndirilmişdir, hidrogen indeksinin orta göstəricidən kənara çıxması əsasən mənfi dəyərləndirilmiş, %-lə ifadədə $0,10 \pm 0,08$ təşkil etmişdir, bu, mühitin neytrallığını və müvafiq olaraq eksperimental intim gəldə arzuolunmaz qatqıların olmamasını xarakterizə etmişdir. Gelin keyfiyyətinə bu parametrlərlə nəzarət etmək olar: təsvir, identifikasiya, orta kütlə və kütlənin həmcinsliyi, çürümə, tərkibinin həmcinsliyi, ərımə temperaturu, yaxud tam deformasiya müddəti, həll olunma, mikrobioloji təmizlik, dərman maddələrinin miqdarı, lakin, “Məlhəmlər” məqaləsində göstərilən tələblər icbari farmakopeya tələblərinin siyahısına daxil edilmir.

Mikrobioloji təmizliyi yoxlamaq üçün müxtəlif temperaturalarda ($t\ 8,0 - 15,0^{\circ}\text{C}$ və $t\ 16,0 - 22,0^{\circ}\text{C}$) saxlanılan 3 vaginal suppozitoriya nümunəsi təhlil edilmişdir. Nümunələrin mikrobioloji təmizliyinin aşağıdakı parametrləri müəyyən edilmişdir: - aerob bakteriyaların ümumi sayı bir vahid preparatda 120 KƏV təşkil etmişdir (q); - maya və kif göbələklərinin ümumi sayı bir vahid preparatda 30 KƏV təşkil etmişdir (q); - ödə davamlı qram-mənfi bakteriyalar, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* və *Salmonella* spp. tədqiq edilən nümunələrdə aşkar edilməmişdir. Beləliklə, hazırlanmış suppozitoriyalar saxlanma müddətində yolverilməz mikroorqanizmlərlə çirklənməmişdir, məqbul mikroorqanizmlər isə normal hədlərdə olmuşdur.

Əlavə olaraq, eksperimental vaginal suppozitoriyaların reoloji xüsusiyyətləri (sürüşmə gərginliyi və dinamik özlülük) 30°C , 35°C və 45°C -də yoxlanılmışdır. Təhlil edilən temperatur şəraitində suppozitoriyaların strukturu əhəmiyyətli dərəcədə dağılmaya məruz qalmamışdır. Fırlanma sürəti artdıqda sürüşmə gərginliyi göstəricisi çoxalır, dinamik özlülük göstəricisi azalır, bu da, təhlil üçün təqdim olunmuş məhsulun özünü tikotrop xassələri olan strukturlaşdırılmış bir sistem kimi göstərməsini sübut edir. Müxtəlif temperatur şəraitində tiksotropluğu qorunması təhlil edilən suppozitoriyaları qeyri-Nyuton sistem kimi səciyyələndirir. Tikotrop xassələrin dominantlığı kompozisiyanın mexaniki sabilliyinin ($MS \approx 1,53$) hesablanması yolu ilə təsdiq edilmişdir. MS dəyəri suppozitor əsasda aktiv və köməkçi inqrediyentlərin vahid paylanması təmin edən yüksək sedimentasiya sabitliyini göstərir.

Mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə təsirin öyrənilməsi zamanı suppozitoriyaların birbaşa mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə təsir xassələrinə malik olmadığı müəyyən edilmişdir. Laktobasillərin çoxalmasının müşahidə olunan inhibisiyası təhlil edilən obyektin cinsiyyət orqanlarının biosenozunu pozmadığını sübuta yetirir.

Biyanın qatı ekstraktının müxtəlif konsentrasiyalarının antioksidant aktivliyinin qiymətləndirilməsi zamanı təyin edilmişdir ki, biyan ekstraktının ən əhəmiyyətli oksidləşmə əleyhinə təsiri 5 q konsentrasiyada qeydə alınır, intim gəlin tərkibində məhz bu dozada olması tövsiyə edilir.

NƏTİCƏLƏR

1. Suppozitoriya əsaslarının struktur və mexaniki xüsusiyyətlərinin və sınaq vaginal suppozitoriyalardan qlisirizin turşusunun əlçatanlığının müqayisəli təhlili əsasında prioritet suppozitoriya əsası, köməkçi maddə və onun konsentrasiyası müəyyən edilmişdir. Vaginal suppozitoriyaların tərkibi işlənib hazırlanmışdır: kakao, çaytikanı və alaqanqal yağlarının qarışığı (6:3:1) - 4,0 qr, tüksüz biyanın qatı ekstraktı - 0,2 qr. və polisorbət - 80 - 0,1 qr. Tökmə üsulu ilə suppozitoriyanın əldə olunması zamanı əsasın köməkçi maddələrlə əvəzetmə əmsalı hesablanmışdır.
2. Kinetik davamlılıq əmsalı hesablanaraq, tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında intim gel üçün prioritet geləmələgətirici maddə və emulqatorun optimal konsentrasiyası təyin edilmişdir. Seçilmiş geləmələgətiricinin prioritetliyi, MS-nın osmotik aktivliyini digər sellüloza törəmələri ilə müqayisə edərək təsdiqlənmişdir (OAM_S 254%-ə qədər). Profilaktik intim-gelin tərkibi işlənib hazırlanmışdır: tüksüz biyanın qatı ekstraktı - 5,0 qr.; geləmələgətirici metilsellüloza – 6,0 qr.; Lanette®SX – 2,0 qr.; nipagin/nipazol (1:3) 0,15-0,23 qr.; qliserin – 20,0 qr.; təmizlənmiş su -100,0 qr qədər.
3. Biyan kökünün qatı ekstraktı əsasında vaginal suppozitoriyaların və profilaktik vaginal intim gelin istehsalının texnoloji sxeminin modelləri təklif olunmuşdur.
4. Hazır vaginal suppozitoriyaların keyfiyyət normaları aşağıdakı göstəricilərə görə qiymətləndirilmişdir: xarici görünüşün təsvirə uyğunluğu (torpedo formalı, hamar, qonur rəng, özünəməxsus qoxu), həqiqiliyi, qarışıqların olmaması. Saxlama prosesində stabilliyin müəyyən edilməsi tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında hazırlanmış vaginal suppozitoriyalar üçün optimal saxlama şərtlərinin - qaranlıq yerdə, +8 – 16⁰ C temperaturda və yararlılıq müddətinin (2 il) təyin edilməsinə imkan vermişdir. Hazır məhsulun keyfiyyəti orta kütlə və ondan kənaraçıxma (4,089±0,06% qr.), dozanın eynicinsliyi, ərimə temperaturu (t 35,60⁰ C), pH (6,3±0,04), turşuluq (1,05), yod (3,48) və peroksid

(0,61) kəmiyyətlərinə və mikrobioloji təmizliyə görə yoxlanılmışdır. İntim gəlin hidrogen indeksinin orta göstəricidən kənara çıxması mənfi qiymətə $(0,10 \pm 0,08)$ malik olmuş, bununla da mühitin neytrallığını və arzuolunmaz çirkərlərin olmamasını səciyyələndirmişdir.

5. Suppozitoriyaların reoloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi zamanı məhsul tiksotrop xüsusiyyətlərə malik strukturlaşdırılmış sistem kimi xarakterizə edilmişdir. Hesablanmış mexaniki sabillik ($MC \approx 1.53$) sistemin yüksək sedimentasiya dayanıqlığını göstərmişdir. Suppozitoriyaların birbaşa mikrobəleyhinə və göbələkəleyhinə təsir göstərmədiyi aşkar edilmişdir.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Müxtəlif yaşda qadınların dispanser müşahidəsi proqramına, qadın cinsiyyət sistemi xəstəliklərinə (QCSX) nəzarət daxil edilməlidir, bu xəstəliklər arasında iltihabi xəstəliklərə və herpes simplex, papillomavirus və sitomeqalovirus kimi virus infeksiyalarına xüsusi diqqət yetirilməlidir.
2. Qadın cinsiyyət sistemi (QCS) xəstəliklərinin profilaktikası və müalicəsində tüksüz biyan bitkisindən hazırlanmış immunotrop, iltihabəleyhinə, virusəleyhinə fitopreparatların istifadə edilməsi tövsiyə olunur.
3. Tüksüz biyanın qatı ekstraktı əsasında hazırlanmış vaginal suppozitoriyaların və intim-gəlin yüksək iltihabəleyhinə və antioksidant fəallığı, onları QCSİX zamanı tövsiyə etməyə imkan verir.
4. Tərəfimizdən hazırlanan dərman formalarının effektivliyini, təhlükəsizliyini, zərərsizliyini və yan təsirlərinin olmamasını nəzərə alaraq, onların ginekologiyada istifadə edilməsi tövsiyə olunur.

DİSSERTASIYANIN MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI:

1. Велиева, М.Н. Влияние природы экстрагента на выход и селективность глицирризиновой кислоты / М.Н. Велиева, Р.А.Гаджилы, С.Э.Мусаева [и др.] // – Баку: Химические проблемы, – 2012. №4, – с.532-536.
2. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э. Роль растительных иммунокорректоров в терапии некоторых заболеваний женской половой сферы // Азербайджанское научное общество аллергологов, иммунологов и иммунореабилитологов. IV Национальный Конгресс по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. – Баку, – 2012, – с.72-76.
3. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э., Мадатли, Ф.И. Изучение и разработка оптимальных условий технологии приготовления вагинальных гелей и суппозиториях на основе солодки // – Баку: Современные достижения азербайджанской медицины, – 2012. №4, – с.54-57.
4. Мусаева, С.Э. К вопросу изучения папилломавирусной инфекции и роли растительных иммунокорректоров в ее лечении // Баку: - Sağlamlıq, – 2012. № 5, – с.100-103.
5. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э. Изучение технологии и состава вагинальных суппозиториях на основе сухого экстракта солодки // Баку: Вестник стоматологии Кавказа, – 2013. №19, – с. 54-61.
6. Мусаева, С.Э. Солодка голая и ее роль в лечении заболеваний женской половой сферы. Пробл. фарм. науки и практ. Сбор. III Всеросс.науч.-практ. конф. с междунар. участ. Владикавказ, 24-25 мая, – 2013, – с.176-178.
7. Мусаева, С.Э. Разработка некоторых вагинальных форм на основе сухого экстракта солодки с антигерпетическим действием. Пробл. фарм. науки и практ. Сбор. III Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар.участ. Владикавказ:24-25 мая, – 2013, – с.173-176.

8. Мусаева, С.Э. Разработка гинекологических суппозиторий на основе природного сырья / ATU-nun Yekun Konfransının Materialları, – Bakı, – 2014, – с.172-174.
9. Мусаева, С.Э. Разработка технологии получения вагинальных суппозиторий. ATU-nun Yekun Konfransının Materialları, – Bakı, –2015, – с.226.
10. Мусаева, С.Э. Разработка и установление норм качества липофильных вагинальных лекарственных форм на основе солодки // Пятигорск: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. –: 2016, – выпуск 71, – с.172-174.
11. Мусаева, С.Э., Велиева, М.Н. Разработка технологического алгоритма изготовления вагинальных суппозиторий с густым экстрактом солодки голой // International Journal of Medicine and Psychology, – 2018. №4 (1), – с. 11-18
12. Мусаева, С.Э. Влияние вспомогательных веществ на стабильность липофильных суппозиторий // ATU-nun Yekun Konfransının Materialları, – Bakı: – 2018.
13. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э. Евразийский патент №033596. «Суппозитории для лечения эрозии шейки матки». 07 ноябрь, – 2019.
14. Мусаева, С.Э., Логарифм получения интим-геля с густым экстрактом солодки голой // Вестник науки и образования, – 2019, Часть 1. №10(64), – с.91-97.
15. Musayeva, S.E. Phytoengineering preparations in treatment of female genital diseases: prospective goals and innovative trends (Фитоинжиниринговые препараты в лечении заболеваний женской половой сферы: перспективные цели и инновационные тенденции) // Praha, Czech Republic, Sciences of Europe, – 2020, № 53 (53), Vol 2, – p. 23
16. Musayeva, S.E, Madatli, F.I, Veliyeva, M.N. Study of the rheological properties of vaginal suppositories with a dense extract of licorice //Journal of Critical Reviews, – 2020, Vol 7, Issue 9, – p. 525-527
17. Мусаева, С.Э., Поиск и разработка новых вагинальных лекарственных препаратов на основе местного природного

сырья. “Biologiyada elmi nailiyyətlər və çağırışlar” mövzusunda X beynəlxalq elmi konfransın materialları,- Bakı: – 2021, – s.299-302.

18. Musayeva, S.E., Madatli, F.I., Mammadov, E.A. Analysis of the microbiological purity of the developed vaginal suppositories with a thick extract of licorice ATU-nun yaradılmasının 90, Azərbaycanda ali əczaçılıq təhsilinin 80 illik yubileyinə həsr edilmiş “Əczaçılığın müasir problemləri” V Beynəlxalq Elmi Konqres. – Bakı, – 2021, – c. 209.
19. Musayeva, S., Valiyeva, M., Madatli, F., Mehraliyeva, S., Khalilov R., Vahedi P., Eftekhari A. Prospects for the development of drugs with antiviral activity based on licorice // Eurasian Chem.Comm. – 2021, Vol 3, – p. 301-309.
20. Musayeva, S. Search and development of plant origin products based on natural raw materials of the Karabakh. Karabakh II. International Congress of Applied Sciences, – Baku: – 2021, Proceeding book Volume-I. – p.27.
21. Musayeva, S. Fitokomponentlər saxlayan vaginal dərman formalarının tərkibinin işlənilib hazırlanması və onların texnoloji tətqiqi. Metodik tövsiyələr. – Bakı, – 2021, – 31 s.

İXTİSARLARIN VƏ ŞƏRTİ İŞARƏLƏRİN SIYAHISI

ƏƏ	– Əvəzetmə əmsalı
HPY	– Hidrogenləşdirilmiş pambıq yağı
KDƏ	– Kinetik davamlılıq əmsalı
KƏV	– Koloniya əmələ gətirən vahid
Kİ	– Köməkçi işlər
MS	– Metilsellüloza
NTS	– Normativ-texniki sənədləşmə
NTX	– Nazik təbəqəli xromatoqrafiya
OA	– Osmotik aktivlik
OST	– Sənaye standartı
PEO	– Polietilenoksid
QCS	– Qadın cinsiyyət sferası
QCSİX	– Qadın cinsiyyət sisteminin iltihabi xəstəlikləri
QCSX	– Qadın cinsiyyət sisteminin xəstəlikləri
QMƏ	– Qablaşdırma və markalanma əməliyyatı
TP	– Texnoloji proses
Tİ	– Texnoloji işlər
TŞ	– Texniki şərtlər
ÜFM	– Ümumi farmakopeya məqaləsi
ÜAS	Ümumi antioksidant status
ÜOS	Ümumi oksidant status
TSİ	Turşu stresinin indeksi

Dissertasiyanın müdafiəsi 06 dekabr 2024-cü il tarixində saat 14:00 Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində BFD 4.18 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəh., Ə. Qasımzadə küç., 14 (konfrans zalı).

Dissertasiya işi ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyası Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir www.amu.edu.az

Avtoreferat "04" noyabr 2024-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 01.10.2024
Kağızın formatı: 60 x 84 1/16
Həcm: 37667
Tiraj: 30