

Əczaçılıq texnologiyası və idarəçiliyi
kafedrası

MÜHAZİRƏ : ORQAN PREPARATLARININ
TEXNOLOGİYASI- I

Dos. Mehraliyeva S.C.

BAKI- 2019

Tərkibində farmakoloji fəal maddələrin təbiətinə görə üzv preparatları aşağıdakı qruplara bölünürlər:

- ▶ ferment preparatları;
- ▶ hormon preparatları;
- ▶ aminturşu preparatları;
- ▶ vitamin preparatları;
- ▶ tərkibində fosfor saxlayan preparatlar;
- ▶ qeyri-spesifik təsirli preparatlar.

Fermentlər və ferment preparatları haqqında

- ▶ 50°C-də qızdırdıqda fermentlərin fəallığı nəzərə çarpacaq dərəcədə aşağı düşür, 80°C-dən yüksək temperaturda katalitik funksiyalarını itirirlər. Fermentlərin aktivliyinə termiki təsirin uzunmüddətliyi də təsir göstərir. Heyvanların toxuma və hüceyrələrindən ifraz olunan fermentlər üçün optimal temperatur 37-40°C-dir. Fermentlərin fəallığı pH-dan asılı olaraq da dəyişir. Müxtəlif fermentlər üçün optimal pH müxtəlifdir. Hər bir ferment yalnız dəqiq bir substrata və ya molekulda hər hansı bir kimyəvi əlaqəyə təsir edir.

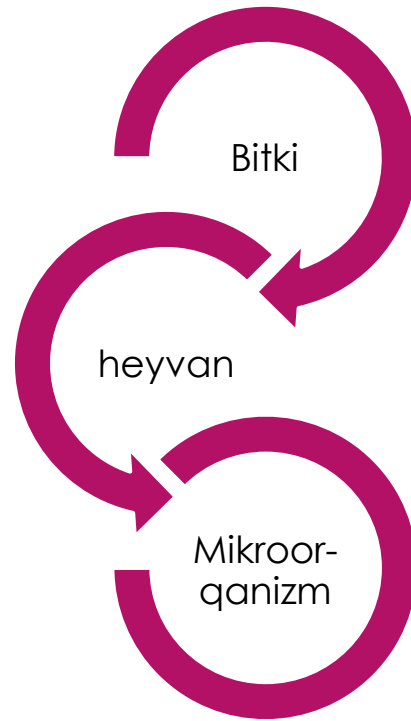
- ▶ Ferment preparatları irinli-nekrotik proseslərin müalicəsində, tromboz və tromboflebitlər zamanı, həzm prosesi pozğunluqlarında, onkoloji xəstəliklərin müalicəsində və s. hallarda təyin olunur. Ferment preparatları ilə müqayisədə daha geniş perspektiviyə malik olanlar immobilizə olunmuş fermentlərdir. Fermentlər spesifik zülallardan ibarət, bütün canlı hüceyrə və toxumaların tərkibinə daxil olub, orqanizmdə katalizator rolunu oynayır, orqanizmin həyat fəaliyyəti proseslərini nizamlayır. Fermentlərin spesifik xüsusiyyətlərinə onların termolabilliyi, mühitin reaksiyasının dəyişməsinə həssaslığı və təsir spesifikliyi aiddir.

Müasir təsnifata görə bütün fermentlər altı əsas sinfə bölünür:

- ▶ Oksidoreduktazalar
- ▶ Transferazalar
- ▶ Hidrolazalar
- ▶ Liqazalar
- ▶ İzomerazalar
- ▶ Liqazalar

- ▶ Fermentlər sadə (hansı ki, hidroliz zamanı yalnız aminturşular əmələ gəlir), ferment-proteinlər (dərman və diaqnostik məqsədlə (pepsin, tripsin, papain, ureaza) istifadə olunur) və mürəkkəb fermentlərə (prosintetik qrupdan olan fermentlərə- kofermentlərə) ayrılır. Biokatalazanın ümumi mexanizmində kofermentin rolu vacibdir. İstehsal fermentləri əsas komponentlərə görə aşağıdakı kimi təsnif olunur: amilolitik, lipolitik, sellülozolitik, proteolitik.

Mənşəyinə görə:



Sənaye miqyasında proteolitik fermentlər almaq üçün müxtəlif xammal mənbələrindən istifadə edilir

Bioloji fəal maddələr və substansiya	Mənbələr
Papain	Qovun ağacının meyvələri (<i>Carica papaja</i>)
Ximopapain	Qovun ağacının meyvələri (<i>Carica papaja</i>)
Fisin	İncir ağacının budaq və yarpaqları (<i>Ficus carica</i>)
Bromelin	Ananasın meyvə, budaq və işlənmiş qalıqları (<i>Ananas comosus</i>)
Turş fosfataza	Kartof yumruları (<i>Solanum tuberosum</i>)
Peroksidaza	Adi qıtıqotunun kökləri (<i>Armoracia rusticana</i>)

MDB ölkələrində tibbi və mikrobioloji müəssisələrdə istehsal olunan bitki mənşəli ferment preparatları

<i>Adları</i>	<i>Xammal mənbələri</i>	<i>İstehsal edən müəssisə</i>	<i>Terapevtik effektə malik ferment</i>	<i>Dərman forması</i>	<i>İstifadəsi</i>	<i>Farmakoloji təsiri</i>
Nigedaza (Nigedasum)	Dəməşq qara çörəkotu toxumu (Nigella damascena L.)	Odessa (Ukrayna)	Lipaza	Bağırsaq mühitində həll olan 0,15 qr tabletlər	Peroral	Lipolitik, həzm prosesini nizamlayıcı
Ureaza (Uraeasum)	Qarpızın toxumları (Citrullus vulgaris L.)	«Biolar» Latviya	Ureaza	«Süni böyrək» aparatı üçün poroşok	Sidik-yoluna reagent	Hidrolizə edici

Bitki mənşəli fermentlər

▶ Fermentin ekstraksiyasını həyata keçirmək üçün ekstragent kimi su, üzvi sulu həlledicilər (spirt, aseton, efir, dioksan), durulaşdırılmış turşu və qələvi məhlulları, duzların neytral məhlulları, həmçinin bufer məhlullar istifadə edilir. Ekstragentlər bitki xammalının tərkibində olan hər ferment üçün fərdi seçilir. Hidrolitik fermentlər, məsələn amilaza və proteinaza bitki xammalının tərkibindən suyun köməyi ilə daha çox ekstraksiya olunur.

▶ Ekstraksiya nəticəsində fermentlərlə yanaşı, müşayiətedici zülallar, lipidlər, pigmentlər, qeyri-üzvi ionlar, polisaxaridlər, həmçinin qeyri-ferment təbiətli maddələr alınır. Müşayiətedici komponentlərin uzaqlaşdırılmasına yüksək dərəcədə nail olmaq üçün müxtəlif ayırma metodlarından istifadə edilir. Birinci mərhələdə ekstraktın təmizlənməsində turşu denaturasiyasından istifadə olunur. Bu halda zülallar həll olmayan vəziyyətə düşür. Burada eyni zamanda temperatur rejiminə də əməl edilməlidir, yüksək temperaturda denaturasiya və fermentlərin ayrılması baş vermir.

- ▶ Həmçinin, qeyri-fəal qarışıqların ağır metal duzları ilə çökdürülməsi də tətbiq edilə bilər. Bu məqsədlə ekstraktın təmizlənməsini həyata keçirmək üçün müxtəlif ölçülü molekullar fərqləndirilir, belə halda təyin olunmuş aralıqları olan membranlardan dializ vasitəsilə onların keçməsi baş verir (sellofan, kolloid, perqament və s.). Eyni zamanda, sellüloza və onun törəmələrindən ibarət standart membranlardan da istifadə edilir. Elektrodializdən istifadə zamanı nadir hallarda yerli qızdırma və arzuolunmayan pH təhlükə törədə bilər. İlk təmizləmədən sonra ekstrakt üzvi həlledicilərlə, neytral duzlarla, adsorbsiyaedici materiallarla, ion müdabiləsi, gel filtrasiyası ilə fraksiyalı təmizləməyə uğradılır.

TƏMİZLƏMƏ ÜSULLARI

- ▶ **Fraksiyalı təmizləmə.** Belə təmizləmə zamanı üzvi həlledicilər kimi adətən etanol, metanol, izopropanol, aseton, nadir hallarda isə dioksan, dietilkarbinol, aromatik və heterosiklik aminlər istifadə olunur. Denaturasiyanı azaltmaq məqsədilə çöküntünün alınmasına nail olmaq üçün temperaturu azaltmaq lazımdır. Fermentlərin fraksiyalı təmizlənməsi duzların təsiri altında gedir ki, bu məqsədlə də ammonium-sulfat, nadir hallarda isə natrium və maqneziumun- sulfat və asetat duzları istifadə edilir.
- ▶ Fermentlər fəal kömür, nişasta və onun törəmələri, bentonit, kaolin, sellüloza və onun törəmələri tərəfindən yaxşı adsorbsiya olunmaq qabiliyyətinə də malikdirlər.

TƏMİZLƏMƏ ÜSULLARI

- ▶ *Ion mübadiləsi xromatoqrafiyası.* Bu üsul fermentlərin nisbətən incə və seçici təmizlənmə metoduna daxildir. Bunun əsasını məhlulda ionitlər və zülallar arasında mübadilə reaksiyaları təşkil edir. Ionitlər kimi tərkibində turş radikallar olan kationitlər istifadə olunur:
- ▶ karboksimetilsellüloza (KMS);
- ▶ fosfosellüloza (FS);
- ▶ sulfometilsellüloza (SMS);
- ▶ Sulfoetilsellüloza (SES);
- ▶ Ionitlərin tərkibinə əsas qruplardan aşağıdakılar daxildir:
- ▶ Aminoetilsellüloza (AES);
- ▶ Dietilaminoetilsellüloza (DEAES);
- ▶ Etilselluloza (ES);
- ▶ Trietilaminosellüloza (TEAS);
- ▶ Quanidinoetilselluloza (QES).

- ▶ *Ayrılma və qatılaşdırma.* Zülal fermentlərinin ayrılmasını və qatılaşdırılmasını həyata keçirmək üçün daha çox sefadəksin iştirakı ilə gel filtrasiyasından istifadə edilir.
- ▶ Eyni zamanda ultrafiltrasiya da geniş tətbiq olunur. Üsul əsasən yüksəkmolekullu və aşağı molekullu birləşmələrin selektiv membranlardan ayrılmasına və yüksək təzyiqlə altında aşağımolekullu birləşmələrin buraxılmasına əsaslanır.
- ▶ Ultrafiltrasiya yolu ilə etanolla fraksiyalaşdırmadan istifadə etməklə 5-10 dəfə artıq təmizlənməyə nail olmaq mümkündür.
- ▶ *Fermentlərin kristallaşdırılması.* Bu mürəkkəb üsul olub, substansiya üçün istifadə olunur, çoxmərhələli təmizlənməyə məruz qalmaqla yerinə yetirilir. Kristallaşdırma metodu və texnikası hər zülal fermenti üçün fərdi seçilir.

Bitki mənşəli xammallardan fermentlərin istehsalı

- ▶ Fermentlərin sənaye istehsalında texnoloji prosesin əsas mərhələləri aşağıdakı kimidir:
- ▶ dərman bitki xammalının ekstraksiyası;
- ▶ fermentin ayrılması və təmizlənməsi;
- ▶ qurudulma;
- ▶ standartlaşdırma;
- ▶ dərman formasının alınması.

Bitki mənşəli xammallardan fermentlərin istehsalı

- ▶ Fermentlərin alınmasını həyata keçirmək üçün bitki mənşəli xammallardan da istifadə olunur. Bitki mənşəli fermentlərin alınmasının üstünlükləri aşağıdakılardır:
- ▶ - onların tədarük texnologiyası nisbətən sadədir;
- ▶ - qurudulmuş materialı kompakt qablaşdırmaq olar, uzun müddət saxlamaq olar, onların saxlanması xüsusi texnoloji avadanlıq tələb etmir. Fermentlərin ayrılması üçün daha çox bitkilərin toxumları istifadə edilir ki, bunlar da zülallarla zəngindir. Bitki xammallarının çatışmayan cəhəti isə onların mövsümi tədarükü, bitkinin müxtəlif hissələrində ferment tərkibinin eyni olmamasıdır. MDB ölkələrində bitki mənşəli bəzi fermentlər alınır:
- ▶ Lipaza- dəməşq qaraçörəkotu toxumlarından (*Nigella damascena* L.)
- ▶ Ureaza- qarpızın toxumları (*Citrullus vulgaris* L.)
- ▶ β -Amilaza- buğdanın cücərmiş toxumlarından (*Triticum aestivum* L.)
- ▶ β -Qalaktozidaza- noxudun toxumlarından (*Pisum sativum* L.)
- ▶ lipazanın inhibitoru- xardal toxumlarından (*Brassica napus* L.)
- ▶ amilazanın inhibitoru- buğdadan (*Triticum aestivum* L.)
- ▶ β - Fruktofuranidaza- çovdarın toxumlarından (*Avena sativa* L.)

UREAZA fermentinin alınma texnologiyası

- ▶ Ureaza fermentinin texnologiyası S.I.Dexteryev tərəfindən təklif edilmişdir. əvvəlcə qarpozun toxumları doğrayıcı vallar vasitəsilə xırdalanır. Reaktorda daima natrium- xlorid və natrium- karbonat duzları ilə (pH7,9-8,1) 2 saat ərzində $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ -də ekstraksiya olunur.
- ▶ Göstərilən müddət başa çatdıqdan sonra reaktorun içərisindəki kütlə fırlanan barabanlı sentrifuqaya keçirilir. Süzücü material kimi bezdən istifadə edilir, hansı ki, barabana 2 qat olmaqla örtülür. Sentrifuqanın tezliyi 3000 dövr/dəq. Bulanıq ekstrakt qəbuledicidən sentrifuqaya hissə-hissə olmaqla sentrifuqa stəkanı vasitəsilə keçirilir. Təkrar sentrifuqalaşdırma 30 dəqiqə ərzində aparılır. Ekstrakt səliqə ilə steril qaba süzülür və soyuducu şkafda $+10^{\circ}\text{C}$ -yə qədər soyudulur.
- ▶ Ureazanın ekstraktdan ayrılması reaktorda ammonium-sulfatın doymuş məhlulu ilə bufer məhlulunda işlənməklə və daima qarışdırmaqla həyata keçirilir. Suspenziya şəklində əmələ gələn zülal çöküntüsü 6 saat ərzində saxlanılır. Göstərilən müddət keçdikdən sonra suspenziya reaktordan porsiyalarla sentrifuqa stəkanı vasitəsilə 20 dəq ərzində sentrifuqalaşdırılır. Yanaşı maddələr uzaqlaşdırılır, çöküntünün üzərindəki maye yenidən reaktora qaytarılır.

- ▶ İkinci duzlaşdırma yerinə yetirilir, reaktora $\frac{1}{2}$ həcm ammonium-sulfatın doymuş məhlulu əlavə edilir. Suspenziya reaktorda 12 saat saxlanılır. Bu müddət keçdikdən sonra fəal ferment tərkibi 30 dəq müddətində, tezliyi 3000 dövr/dəq olan sentrifuqada fırladılır və ayrılır. Alınmış çöküntü təmizlənmiş suda həll edilir, soyuducu şkafda yuxarıdakı qayda üzrə soyudulur. Sonra isə fermentin etanolla fraksiyalı çökdürülməsi həyata keçirilir (1:2). Əmələ gəlmiş ferment suspenziyası 15 dəq ərzində sentrifuqada fırladılır və tərkib hissələrinə ayrılır. Fəal ferment çöküntüsü məlhəməbənzər formada kütlə şəklində stəkanın dibinə yığılmış olur. Çöküntü təmizlənmiş su ilə yuyulur. Sublimasiya metodu ilə -40°C -dən $+30^{\circ}\text{C}$ -yə kimi qurudulur. Uzunmüddətli dondurulma 2-3 saata qədər davam edir.
- ▶ Poroşok qurudulduqdan sonra narıncı rəngli şüşə qablarda 0,2 l olmaqla qablaşdırılır. Preparatın çıxımı 0,3 %-dir. Fəallıq 1 qr preparatda 1500 TV az deyildir.
- ▶ Ureazanın mikrokapsullaşdırılmış forması sidik yolundan qanı təmizləmək üçün və «süni böyrək» aparatında hemodializi aparmaq üçün istifadə edilir.

Mikrobioloji sintez əsasında alınan fermentlər

MDB və yaxın xarici ölkələrdə mikroorqanizm kulturasından istehsal olunan ferment dərman preparatları

Cədvəl 7-2

Nö	Preparatın adı	Xamma mənbə	İstehsal edən müəssisə	Terapevtik effektiv ferment	Dərman forması	İstifadə qaydası	Farmakoloji təsiri
1.	Alfa-amilaza (Alpha-amylazum)	Bacillus subtilis	«Enzim» (Ukrayna)	α -amilaza	Poroşok	Pero-ral	Amilolitik, həzm prosesini nizamlayıcı
2.	L-Asparaginaza (L-Asparaginasum)	Echerichia coli	Latviya	L-Asparaginaza	Liofilizə olunmuş poroşok. Flakonlarda 3000 və ya 10 000 ME	Vena daxilinə	Şiş əleyhinə
3.	Profezim (Profezinum)	Bacillus subtilis	Qazaxstan, Rusiya	proteinaza	10 ml flakonlarda 10 %	yerli	Proteolitik, şiş əleyhinə, nekrolitik
4.	Solizim (Solizynum)	Penicillium solitum	Ykrayna, Latviya	Lipaza	Bağırsaqda həll olan tablet 20000 TV	peroral	Lipolitik, amilolitik, həzm prosesini nizamlayıcı
6.	Streptokinaza (Streptokinasum)	Streptomyces haemolyticus C	Belarusiya	Streptokinaza	Ampullarda, 600 TV/ml	Vena daxilinə	Fibrinolitik

- ▶ Mikrobioloji sintezin əsas istiqaməti- fermentlər, antibiotiklər, vitaminlər, alkaloidlər, aminturşular, üzvi turşular, polisaxaridlər və s. istehsal etmək üçün mikroorqanizm hüceyrələrindən istifadə etməyə əsaslanır.
- ▶ Ferment preparatlarının sənaye istehsalı əsas mikroorqanizm hüceyrəsi olan: kif göbələkləri, bakteriya, maya, aktinomisetlər vasitəsilə həyata keçirilir. Son illər mitselial göbələk cinsi olan *Aspergillus*, *Penicillium* və *Rhizopus*, həmçinin bakteriya cinsi olan *Bacillus*, *Escherichia coli* və s. istifadə edilir .
- ▶ Onlar ferment tərkibinə görə yüksək dərəcədə artıb –çoxalmaq və ətraf mühit şəraitinə adaptasiya etmək qabiliyyətinə malikdirlər. Mikrob hüceyrələrini qidalandımaq üçün rəngarəng məhsul və qida sənayesi tullantılarından (kartof qabıqları, düyü və buğda qırıntıları və s.) istifadə edilir. Mikrob xammallarının çatışmayan cəhətləri böyük iş həcminin tələb olunmasıdır(seçmə, ştamların daxil edilməsi və becərilməsi, qidalı mühitin hazırlanması, sterilizasiya şəraitinə əməl edilməsi, becərmə, qurudulma və s.).
- ▶ Fermentasiya prosesinin əsas göstəriciləri aşağıdakılardır:
- ▶ **Fiziki göstəricilər:** temperatur, təzyiq, qarışdırıcının fırlanma tezliyi, köpükəmələgəlmə, qaz selinin sürəti, mühitin selinin sürəti, özlülük, turbulentlik.
- ▶ **Kimyəvi göstəricilər:** mühitin pH, oksidləşmə reduksiya potensialı, O₂ və CO₂ tərkibli məhlullar və qazlar.

Fermentlərin immobilizasiyası və stabilləşdirilməsi

- ▶ Gündəlik klinikalarda istifadə olunan fermentlər ətraf mühitin müxtəlif amillərinə qarşı yüksək labiliyyə malikdir. Onlar orqanizmdə tez inaktivləşirlər. Bu da onların mənfi cəhətidir, yuxarıda göstərilən çatışmazlığı aradan qaldırmaq üçün fermentlərdən immobilizə olunmuş şəkildə istifadə edilir.
- ▶ Fermentlərin mikrobioloji yolla alınmasına nail olunur ki, bu da onların maksimal fəallığına gətirib çıxarır. Bunu nəzərə alaraq onların orqanizmdən daha tez ayrılmasına çalışmaq lazımdır. Proteazanın fəallığının aşağı düşməsi ilə mühitə fermentlərin utilizasiyası baş verir. Ferment preparatlarının istifadəsi zamanı katalaza üçün müxtəlif reaksiyalarda sərbəst fermentlər mühitin temperatur və pH-na, müxtəlif maddələrin iştirakına kifayət qədər həssas olur. Bu amillər zülalların denaturasiyasına səbəb olur, bundan başqa sərbəst fermentlər birdəfəlik istifadə olunur və onların dəyəri kifayət qədər yüksəkdir. Molekulyar biologiyanın nailiyyətləri çoxlu sayda fermentlərin quruluşunu öyrənməyə imkan vermişdir.

- ▶ Zülal fermentlərinin aminturşu tərkibi, onların müxtəlif konfigurasiyaları, fəal mərkəzin təsiri, müxtəlif funksional qrupların fermentlərin katalitik fəallığına təsiri və s. öyrənilmişdir. Bu isə uzunmüddətli təsir göstərən fermentlərin istehsalı üçün nəzəri bazanın yaradılmasına imkan verir ki, bununla da onları immobilizasiya olunmuş, fiksasiya olunmuş və ya əlaqələndirilmiş ferment preparatları adlandırırlar. Immobilizasiya olunmuş fermentlərin mahiyyəti- onların fəal formasının həll olmayan əsas, gel və ya yarımqeçirici membran sistemində bərkidilməsindən ibarətdir. Fermentlərin möhkəmləndirilməsi funksional qrupların köməyi ilə aparılır ki, bu da fəal mərkəzə daxil olmur, ferment-substrat kompleksi iştirak etmir.
- ▶ Daşıyıcı ferment və ya matrisa dənəvər formada material şəklində, lifli struktur, plastinkaşəkilli səth, örtük və ya toxuma, boru, kapsul şəklində ola bilər.

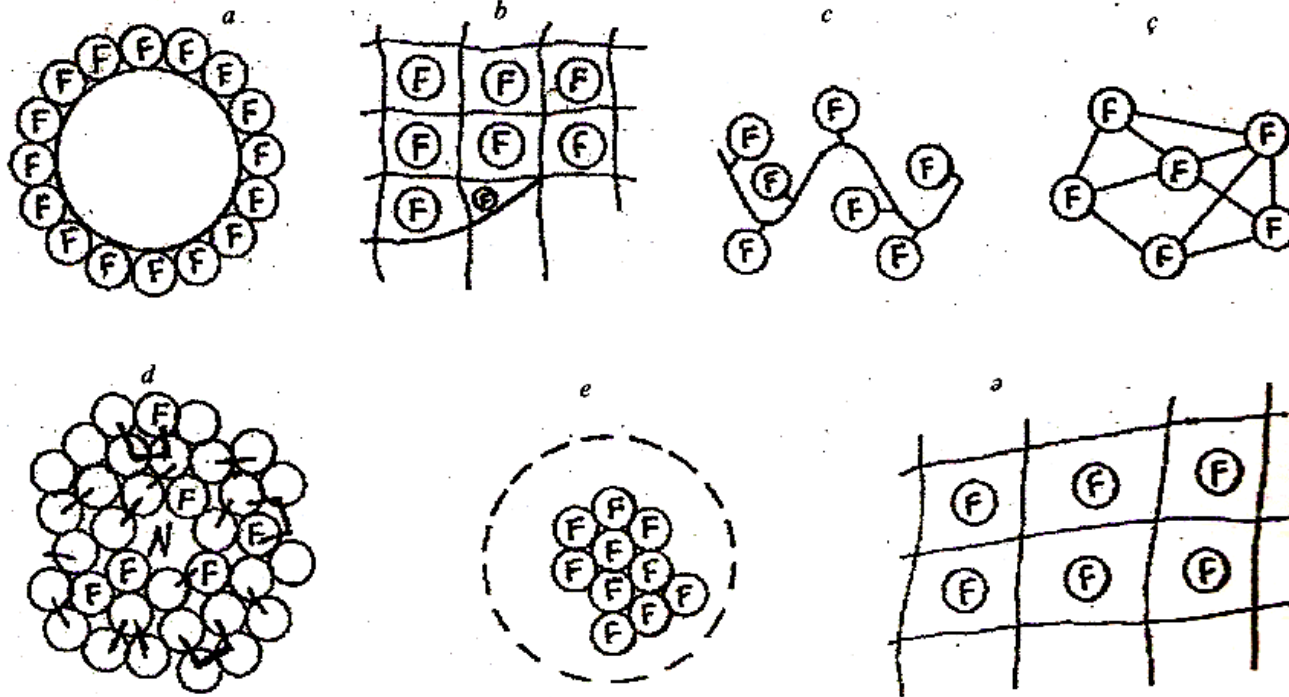
Daşıyıcı hissəciyin ölçüsü böyük səthə malik olmalıdır, ona görə də hissəciyin diametrinin 0,1-0,2 mm ölçüdə olması məsləhət görülür. Ferment daşıyıcısı təbii mənşəli, həm də sintetik polimərdən ibarət ola bilər. Immobilizasiya üçün sellüloza və onun törəmələri turş karboksimetilsellüloza, asetiletilsellüloza geniş istifadə olunur. Sellüloza suda şişir və onun hidrosil qrupları ferment molekulları ilə birləşir. Sintetik daşıyıcı kimi karboksil və ya sulfoksil-xlorid istifadə edilir. Fermentlərin immobilizasiyası prosesini daşıyıcı asetiletilsellüloza ilə əlaqələndirilmiş qlükoamilaza misalında izah etmək olar. Daşıyıcı əvvəlcə şişmək üçün gün ərzində suda saxlanılır. Sonra qarışdırmaq şərti ilə şişmiş asetiletilsellülozaya əvvəlcə natrium-asetat buferi (pH 5,5), sonra isə təmizlənmiş ferment məhlulu əlavə edilir. Qarışdırmadan sonra yapışdırıcı agent- qlutar aldehidi əlavə edilir, hansı ki, amid rabitəsi aminoqrup daşıyıcı və ferment zülalının karboksil qrupu ilə əlaqələnir. Bir neçə saatdan sonra alınmış preparat ardıcıl olaraq natrium-asetat buferi və natrium-xlorid məhlulu ilə yuyulur. Immobilizasiya olunmuş ferment su təbəqəsi və bufer məhlulu altında 3-5⁰ C-də saxlanılır. Fermentlər daşıyıcı səthinə sorbsiya yolu ilə ionitlərə, kationlara (fəal turşu qrupları saxlayan) və ya anionitlərə (əsas qruplar) bərkidilir .

Sorbent kimi –ferment daşıyıcıları, tez-tez alüminium- hidroksid və ya kalsium- fosfat geli, diatomit, modifikasiya olunmuş nişasta, bentonitlər və s. istifadə olunur.

- ▶ Fermentlərin sorbsiyası kolonkalarda ferment məhlulunun ionitlərdən buraxılması ilə və ya reaktorlarda ferment məhlulunun qarışdırılması və sorbentdən keçirilməsi yolu ilə yerinə yetirilir. Daşıyıcıda fermentin adsorbsiyası uzunmüddətli stabilizasiya ilə təmin edilmir. Daha uzun stabilizasiya ion mübadiləsi vasitəsilə ferment rabitəsində təmin edilir (sellülozanın ion mübadiləsi modifikasiyası). Müxtəlif metodlardan daha geniş yayılanı gəl fermentin daxil edilməsidir. Polimerizasiya vaxtı gel molekulu o qədər də böyük olmayan məsafədə fermentlə əlaqələnir, bu vaxt ferment gel yuvasının içərisinə daxil olur. Gel məsamələrinin ölçüsü ferment molekulunun ölçüsündən kiçik olmalıdır. Bütöv mikroorqanizm hüceyrələrindən fermentin immobilizasiyasını həyata keçirmək üçün poliakrilamid geli, kalsium- alginat, nişasta və s. geniş istifadə edilir.
- ▶ Hazırda immobilizasiya metodu ilə çoxlu sayda fermentlər işlənilib hazırlanmışdır. Adsorbsiya və ya ion mübadiləsi ilə Katalaza, Ribonukleaza, α -qlükozidaza, Pepsin, Tripsin, Asparaginaza; Gel xromatoqrafiyası ilə Laktatdehidrogenaza, Qlükoosidaza, Peroksidaza, Heksakinaza, Ribonukleaza Xolinesteraza, Qələvi fosfataza, α -Amilaza, Tripsin, Aldolaza və s. alınmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, fermentlər bir neçə immobilizasiya üsulları ilə alına bilər.

- ▶ Hazırda sənaye miqyasında fermentlərin müxtəlif immobilizasiya metodlarından istifadə olunur ki, bunlardan da ən geniş yayılanı fermentin mikrokapsula ilə lifə daxil edilməsi üsuludur.
- ▶ Hər iki üsulda ferment öz adi sulu mühitində qalır ki, bu da onun fəallığını və spesifikliyini təmin edir. Mikrokapsullaşdırmada fermentin sulu məhlullarının damcıları üzvi həlledicidə dispersiya olunur və sərhədlərin ayrıldığı fazada örtük fazalararası polimerizasiya hesabına və ya uyğun polimerin həll olmasının aşağı düşməsi hesabına fazalardan biri ilkin olaraq iştirak edir.
- ▶ Mikrokapsulun membranı aşağımolekullu substratlar üçün keçirici olur, fermentlər üçün isə keçirici deyildir. Kapsulun ölçüsü on və yüzlərlə mikron fəşkil edir və onlar çox asanlıqla süzülmə zamanı məhluldan ayrılırlar.
- ▶ Daha geniş yayılmış immobilizasiya metodlarından lifə fermentin daxil edilməsini nəzərdən keçirək. Əvvəlcə lif əmələ gətirmək qabiliyyətinə malik olan və təkibində polimer saxlayan üzvi həlledicidə fermentin sulu məhlulunun emulsiyası alınır (quru fermentin istənilən suspenziyası). Əsasən triasetat sellüloza, həmçinin nitrosellüloza, etilsellüloza və s. istifadə olunur. Sonra bu emulsiyalar incə dəlikdən digər həllediciyə keçirilir və polimerin koagulyasiyasını yaradır. Lif əmələ gəlir ki, bu da tərkibində fermentin sulu məhlulunun mikrodamcılarını saxlayır. Immobilizasiya həmişə fermentin fəal hissəsi ilə əlaqədə olur, ona görə ki, əlaqə zamanı ferment molekullarının daşıyıcı ilə fəal mərkəzi qırıla bilər və ya bəzi reaksiya qabiliyyətli fəal qruplar ferment daşıyıcısı ilə əlaqədə istifadə edilə bilər. Bundan başqa immobilizasiya zamanı fermentdə molekulların konformasiyası dəyişə bilər və ya molekulların hissəvi denaturasiyası baş verə bilər.
- ▶ Fermentlərin immobilizasiya metodları 2 qrupa ayrılır: gələ mikrokapsulun daxil edilməsi və daşıyıcı ilə adsorbsion və ya kovalent rabitə ilə əlaqələndirilməsi. Daha çox istifadə olunan immobilizasiya metodları şəkil 7-1-də göstərilmişdir.

Sxemdə göstərilmiş b və e I metoda, qalanları isə II metoda daxildir.



Fermentlərin immobilizasiya metodları

Heyvan mənşəli ferment preparatları

- ▶ Spesifik təsirli ferment preparatları
- ▶ Qeyri-spesifik təsirli ferment preparatları

Spesifik təsirli ferment preparatları

- ▶ Pepsin
- ▶ asidin pepsin
- ▶ abomin
- ▶ təbii mədə şirəsi
- ▶ pankreatin
- ▶ lidaza və s.

Pepsin (Pepsinum)

- ▶ *Pepsin (Pepsinum)*- preparat tərkibində proteolitik ferment saxlayır. Pepsin almaq üçün xammal kimi donuzun selikli qişası istifadə olunur, hansı ki, o proferment- pepsinogen şəklində əmələ gəlir. Pepsinogen xlorid turşusunu fəallaşdırır, autokatalitik təsir göstərir. Pepsin karboproteinaza aiddir, fəal mərkəzdə dikarbons amin turşusunun qalıqını saxlayır. pH-n optimal qiyməti 1,5-2,5-dir.
- ▶ I üsul. Xırdalanmış toxumanın üzərinə su əlavə edilir, pH 1,9-2,3 olan xlorid turşusu məhlulu ilə turşulaşdırılır. Xammal və ekstragent 10:1 nisbətindədir. 40⁰ C-də saxlanılır 8 saat qarışdırılır və təkrar olaraq daha 24 saat qarışdırılır. Lizatlar süzülür yuxarı piy təbəqəsindən ayrılır, birləşdirilir və süzülür. Ferment kütləsi ayrılır, üzərinə 20-25% natrium –xlorid məhlulu əlavə edilir və fasiləsiz olaraq qarışdırılır. Pepsin məhluldan ayrılır, üst səthə toplanır. Onu ayırır, vakuüm –quruducu şkafda 35-40⁰C temperaturda qurudur, farfor kürəcikli dəyirməndə xırdalayır, ələyirlər.
- ▶ II üsul.L.S.Kazarovski, B.N.Solonko, L.A.Şinyanski pepsini ekstraksiya etmək üçün ultrasəs metodunu tətbiq etmişlər. Xırdalanmış material steril qabda 1:4 nisbətində xlorid turşusu məhlulu ilə (0,5%-li) qarışdırılır. Bu qabı transformator yağı olan vannaya yerləşdirir, 5 dəqiqə ultrasəsə təsir edirlər (tezliyi 500kh, intensivliyi 9 vt/sm²), alınan məhlulu qabdan süzür, qalığın üzərinə 0,5%-li xlorid turşusunun məhlulu (1:2) əlavə edirlər və 3 dəqiqə ultrasəsə təsir edirlər. Sonrakı emal müxtəlif yollarla aparılır. Ən sadə variantda pepsinin çıxarışını vakuüm aparatında qatı ekstragent alınana kimi 40⁰C-də buxarlandırırlar, alınmış kütləni süd şəkəri ilə birlikdə qarışdırırlar.
- ▶ Preparatın standartlaşdırılması proteolitik fəallığa görə aparılır. Bioloji fəallıq yoxlanıldıqdan sonra preparat şəkər tozu ilə qarışdırılır (1:1). Preparat zəif sarımtıl rəngli olub, şirin dadlı özünəməxsus iylidir.
- ▶ Preparat həzm pozğunluğunda (hipo- və anasid qastritdə, dispepsiya) istifadə edilir. Daxilə məhlul şəklində asidinlə kombinasiya (betain-xlorid) halında istifadə edilir. Yaxşı bağlanmış qabda, sərin (2-15⁰ C) və işıqdan qorunan yerdə saxlamaq lazımdır.

Asidin –pepsin (Acidin-pepsinum). 0,5 və 0,25 qr tabletlərdə buraxılır Tərkibi 1 hissə pepsin və 4 hissə betain hidroxloriddən ibarətdir. Mədəyə yeridilən zaman betain hidroxlorid asanlıqla hidrogen xloridə hidroliz olunur.

Abomin (Abominum) – Preparat proteolitik fermentlərin məcmuyundan ibarətdir. Buzov və südəməz quzuların mədəsinin selikli qişasından alınır. Spesifik iyli amorf poroşok olub, duzlu dad malikdir (natrium xlorid qarışığı saxlayır). 0,2 qr tablet şəklində buraxılır, 1 tabletdə 50 000 TV vardır.

Təbii mədə şirəsi (Succus gastricus naturalis). Preparatın alınması I. P. Pavlovun təklif etdiyi metod üzrə həyata keçirilir. Bu məqsədlə mədəyə ezofaqotomiya ilə fistula qoyurlar. Bu yolla əməliyyat olunmuş itlər kiçik ət parçaları uda bilir. Lakin, qida borusunun xaricə çıxarılmış hissəsindən ağız seliyi ilə birlikdə xaric olur və mədəyə heç nə çatmır. Beləliklə, «yalançı» yeməklə yemlənən itlərdən təmiz mədə şirəsi alınır. Alınmış şirəyə 0,03-0,04% salisil turşusu əlavə edilir. Hazır preparat turşu dadlı, rəngsiz, şəffaf, özünəməxsus zəif iylidir. Tərkibində zülallar, fermentlər -pepsin, ximozin, lipaza vardır, pH 0,8-1,2-dir. Qeyri-üzvi maddələrdən xlorid turşusu, xloridlər (NaCl, KCl, NH₄Cl), fosfatlar, sulfatlar vardır.

Preparat 100 ml flakonlarda qablaşdırılır. Işıqdan qorunan yerdə, 2-10⁰ C temperaturda saxlanmalıdır. Saxlanma müddəti 6 aydır. Preparat mədənin funksiyasının çatışmazlığında istifadə olunur.

Mədəaltı vəzin ferment preparatlarının texnologiyası

- ▶ **Pankreatin** (Pancreatinum) - Preparat tərkibində mədəaltı vəzin fermentlərini: tripsin, amilaza və az miqdarda lipaza saxlayır. Xammal əsasən iribuynuzlu qaramal və donuzların mədəaltı vəzi vesab edilir. Mədəaltı vəzidə proferment şəklində olan proteolitik fermentlər: tripsino-gen, ximotripsinogen əmələ gəlir.
- ▶ Öldürülmüş heyvanın mədəaltı vəzi vallarda xırdalanır, 5 ml buzlu sirkə turşusu əlavə edilmiş 1 l suda turşulaşdırılır. Qarışdırıcısı olan reaktorda 4 saat ərzində 10⁰C temperaturda saxlanılır. Ekstrakt sentrifüqa-laşdırma və süzülmə yolu ilə ayrılır və qalıq preslənir.
- ▶ Profermenti fəallaşdırmaq məqsədilə ekstraktın mühiti pH-8,1 olmalıdır. Bu məqsədlə ekstrakta kalsium-xlorid əlavə edilir . Saxlanma 24 saat ərzində 5⁰ C temperaturda davam etdirilir. Sonra ekstrakt pH-6,0 –ya qədər turşulaşdırılır və izoelektrik nöqtəsində uyğun maddələr çökdürülür. Çöküntü ayrılır, asetonla piysizləşdirilir və vakuum-quruducu şkafda 40⁰ C-dən yuxarı olmayan temperaturda qurudulur. Kürəcikli dəyirmanda xırdalanır.
- ▶ Mədəaltı vəzin funksiyasının çatışmazlığı ilə müşayiət olunan xroniki pankreatitdə istifadə olunur. Preparat poroşok, tablet, bağırsaq mühitində həll olan örtüklü tablet şəklində buraxılır. Yaxşı bağlanmış bankalarda quru və sərin yerdə saxlanılır.

Mədəaltı vəzin ferment preparatlarının texnologiyası

- ▶ **Dezoksirubonukleaza (Deoxyribonucleasa)**- liofilizə olunmuş ağ rəngli poroşok olub, suda asan həll olur. 0,1%-li sulu məhlulun pH-ı 3,5-5,5-dir. Fermentin sulu məhlulları termolabildir, 55°C temperaturda inaktivləşir. 1 mq preparatda 1700 TV vardır.
- ▶ Preparat inhalyasiya və aerosol halında herpes, adenovirus və s. müalicəsində istifadə olunur. 5, 10, 25, 50 mq olmaqla flakonlarda hermetik bağlı qablarda buraxılır. Quru və işıqdan qorunan yerdə 20°C temperaturda saxlanılır.

- ▶ **Kristallik ximotripsin** (Chymotrypsinum crystallisatum). Parlaq ağ rəngli poroşok olub, suda asan həll olur, 0,2%-li sulu məhlulunun pH-ı 4,5-6,5 –dir. Sulu məhlulu tez inaktivləşir. Ribonukleaza kimi təsir göstərir. Hermetik bağlı flakonlarda 5 və 10 mq kristallik ximotripsin qablaşdırılır. 10°C-dən yuxarı olmayan temperaturda sərin və işıqdan qorunan yerdə saxlanılır.

- ***Amorf ribonukleaza (Ribonucleasum amorphum).***
Liofilizə olunmuş ağ rəngli poroşok olub, suda asan həll olur. Fəallığı bioloji üsulla təyin edilir. Turşuda həll olan maddələrin miqdarı üzrə ayrılan preparat nəticədə təyin olunmuş şəraitdə ribonuklein turşusuna qədər hidroliz olunur. 1 mq-da 1TV vardır. Preparat inhalyasiya üçün aerosol şəklində, plevra daxilinə, əzələ daxilinə irinli- nekrotik proseslərdə istifadə olunur. Hermetik bağlı qablarda 10, 25, 50 mq olmaqla buraxılır. Işıqdan qorunan quru yerdə, 15⁰ C-dən yuxarı olmayan temperaturda saxlanılır.

Toxumluqlardan alınan ferment preparatlarının texnologiyası

- ▶ **Ronidaza (Ronidasum).** Preparat tərkibində hialuronidaza fermenti saxlayır. Preparatın alınması üçün xammal iribuynuzlu heyvanların toxumluqlarıdır. Toxumluqlar 2%-li fenol məhlulu ilə 5-15 dəqiqə ərzində işlənir, ehtiyatla su ilə yuyulur. Təbəqə çıxarılır, valli dəyirmanda xırdalanır. Xırdalanmış toxumluqlara tərkibində 0,25% xloroform olan fizioloji məhlul əlavə edilir. (1:0,5) və 35-40 dəqiqə qarışdırılmaqla ronidaza ekstraksiya olunur. Ekstrakt süzülməklə ayrılır çöküntü hidravlik pres altında sıxılır. Sıxılmadan alınan maye ekstraktla birləşdirilir, paslanmayan poladdan hazırlanmış kassetlərə doldurulur, sublimasiya metodu ilə qurudulur. Qurudulmuş preparat kürecikli dəyirmanda xırdalanır, hermetik bağlanılır. Xaricə kəsiklərin müalicəsində (yanıqlarda, əməliyyatdan sonra) oynaqların ağırlarında istifadə olunur. Otaq temperaturunda işıqdan qorunan yerdə saxlanılır.

- ▶ **Lidaza (Lydasum).** Preparat qialuronidaza təsirlidir. Lidazanın alınması üçün iribuynuzlu qaramalın toxumluğunu xırdalayır və 0,1 n sirkə turşusu ilə 10⁰ C temperaturda 4 saat işləyirlər (1:2). Çökmüş məhlul ayrılır, qialuronidaza fermenti asetonla çökdürülür. Çöküntü suda həll edilir və asetonla 3 dəfə yenidən çökdürülür. Çökmüş qialuronidaza suda həll edilir və flakonlara süzülür, sublimasiya üsulu ilə qurudulur.
- ▶ Hematomalarda, əməliyyatdan və yanıqlardan sonrakı kəsiklərdə istifadə edilir. Məhlul dəri altına yeridilir. Steril quru maddə flakonlarda buraxılır. Qaranlıq və quru yerdə 15⁰ C saxlanılır.

Qeyri-spesifik təsirli ferment preparatları

- ▶ *Pantokrin (Pantokrinum)-*
- ▶ *Rantarin (Rantarinum)*
- ▶ *Vitogepat (Vitohepatum)*
- ▶ *Splenin (Spleninum)*
- ▶ *Recodepan (Recodepanum) və s.*

Pantokrinin alınması

- ▶ *Pantokrin (Pantokrinum)*-Maral və ceyranların sümükləşməmiş buynuzlarından alınan (pantadan) spirtli ekstraktıdır. Pantalar isti buxarla açıldıqdan sonra dəri və yundan təmizlənir, diskli dəyirməndə bölünərək iri poroşok şəklinə salınır. Xırdalanmış pantalar 0,5%-li sirkə turşusu ilə turşulaşdırılmış 50%-li spirtlə 1:3,5 nisbətində olmaqla 3 dəfə maserasiya edilir (Розенцвейг П.Э. Сандер Ю.К. Технология лекарственных препаратов, Ленинград, 1967).
- ▶ Ekstragentin miqdarı aşağıdakı kimidir: I gün 1 kq üçün 3,5 litr spirt, II gün 3 litr spirt, III gün isə 2,5 litr spirt götürülür. Çıxarışı 4-8^o C temperaturda 5-7 gün saxlayırlar. Onları filtrasiya edir, sonra isə hər kiloqram pantalar üçün 9 litr alınana kimi 50%-li spirt əlavə edilir. Sonra ekstragentin pH-ı yoxlanılır (5,4-5,8). Quru qalıq 0,65-0,85% , spirtin konsentrasiyası 48-52% olmalıdır. Bundan sonra məhlul həcmi 1 və 2 ml olan ampullara və ya 50 ml flakonlara doldurulur. Sonuncu halda ekstraktın iyini yaxşılaşdırmaq üçün 1 litrə kimi yeyinti üçün essensiya əlavə edilir. Preparat işıqdan qorunan sərində saxlanılır.
- ▶ Pantokrin nevrasteniyada, ümumi halsızlıqda, hipotoniya, cinsi zəiflikdə, ürək miasteniyasında işlədilir.

Rantarinin alınması

- ▶ Rantarin şimal maralının pantalarından 40%-li etil spirtinin iştiraki ilə 1:1 nisbətində reperkolyasiya üsulu ilə alınan maye ekstraktıdır. Opalesensiya verən açıq-qəhvəyi rəngli, spesifik iyli mayedir. Substansiya kimi tabletlərin hazırlanmasında işlədilir. Mərkəzi sinir sistemini tonuslandırır. Adaptogen təsir göstərir (ətraf mühitin əlverişsiz təsirlərinə qarşı orqanizmin müqavimətini artırır). Arterial hipotenziyada, ümumi yorğunluqda tonuslandırıcı effekt göstərir. Aterosklerozda, qanın laxtalanmasında, stenokardiyada, diareyada, nefritin ağır formasında istifadəsi əks təsir göstərir.
- ▶ B siyahısında işıqdan qorunan yerdə saxlanmalıdır. Örtüklü tablet şəklində (0,25q) buraxılır. Bir tabletin tərkibinə 0,5ml rantarin, 0,2 qr süd şəkəri, köməkçi maddələr (nişasta, talk, kalsium-stearat)- 0,25qr tablet kütləsi alınana qədər

Vitogepatın alınması

- ▶ İBQ-in təzə qaraciyərinin təmizlənmiş sulu ekstraktıdır. Xırdalanmış qaraciyər 2 dəfə fosfat buferində (pH 7,5-8,0) qızdırılmaqla və hər dəfə qarışdırılmaqla 1 saat müddətində ekstraksiya edilir. Ekstraksiyanın əvvəlində 15dəq müddətində temperatur 120°C-yə qədər qaldırılır. Termiki işlənilmə (kooqulyasiya) ekstraktı zülallardan azad etməklə nəticələnir. Sulu ekstrakt süzülür və ya sentrifüqaləşdirilir. Bərk kütlə hidravlik pres altında sıxılır. Alınan çıxarışlar birləşdirilir, 18-20°C-yə kimi soyudulur, kristallik ammonium sulfat əlavə edilib, ehtiyatla qarışdırılır. 24 saat müddətində saxlanılır. Əmələgələn amorf çöküntü maye fazadan süzülməklə ayrılır və 70%-li etil spirtində 60°C temperatura qədər qızdırmaqla həll edilir. Məhlul efirle yağsızlaşdırılmaqla ilkin həcmə qədər vakuumda qurudulur. Təsiredici maddələr fəal kömürdə adsorbsiya olunur. Sonra 77%-li etil spirtile təsiredici maddələrin desorbsiyası həyata keçirilir. Elyuat vakuumda 18-30°C temperaturda etanol tamamilə uçub qurtarana kimi buxarlandırılır. Sulu ekstrakt sterilizəedici filtdən süzülür və 2ml ampullara doldurulur. Vitogepat sarı rəngli şəffaf maye olub, pH 5,0-6,0, konservant –fenoldur (0,25-0,3%). Standartlaşdırma sianokobalaminə görə (B12) aparılır, 1ml-də 10mkq olmalıdır. Preparat həmçininin tərkibində fol turşusu və digər antianemik amillər saxlayır.
- ▶ İşıqdan qorunan yerdə 20°C –dən yuxarı olmayan temperaturda saxlanılır. Dondurulması qadağandır. Anemiya əleyhinə vasitə kimi bədxassəli qan azlığında və anemiyanın digər növlərində istifadə edilir.

Spleninin preparatının alınması

Iri buynuzlu qaramalın dalağından V.P. Komissarenko metodu ilə alınmış zülalsız bioloji fəal hormon preparatıdır. Sexə gətirilmiş dalaq 205 kq olmaqla soyuducu kameraya yerləşdirilir. 120-144 saat ərzində 5-6⁰ C-də avtolizə uğradılır. Soyuducu kameradan çıxarılmış dalaq (204,2 kq) «Volçok» tipli ət maşınında xırdalanır. Alınmış farş (200 kq) hissələrlə 30-40 kq reaktora doldurulur. Üzərinə dixloretan (400 kq) əlavə edilir. Birinci 4 saat ərzində ekstrakt daim qarışdırılır, sonrakı günlərdə gündə 6 saat qarışdırılır, 8-ci gün sakit saxlanılır, sonra vakuum-buxar aparatına dixloretanı tamamilə qovmaq üçün keçirilir. Bu 22 saat ərzində 45⁰ C-də 650 mm c.sut. aparılır. Qızdırılmış kütləni 2 ədəd tubusla təchiz edilmiş, həcmi 5 l olan butilə keçirir, üzərinə 0,5 l 70%-li etil spirti və 1 kq petroleyn efiri əlavə edir və 10 dəq saxlayırlar, sonra fraksiyalara ayrılana kimi sakit saxlayırlar. Tərkibində splenin saxlayan spirtli fraksiyanı qaba yığır, əməliyyatı 2-3 dəfə təkrar edirlər. Spirtli- sulu çıxarışdan vakuum-buxar aparatında spirt qovulur. Alınmış sulu qalıq kimyəvi təmiz NaCl ilə (15 qr) duzlaşdırılır, məhlul filtdən süzülür. Filtdən süzölmüş sulu məhlul (1,4 litr) 3,1 litr izotonik məhlulda həll edilir, üzərinə konservant kimi spirt (0,5 litr) əlavə olunur ki, burada da ümumi məhlulun 9,5-10,5%-i spirt olmalıdır. Qarışıq filtrasiya edilir, boksda civə – kvarts lampası ilə 15 dəq müddətində sterilizasiyaya uğradılır. Şüalanmadan sonra termolabil məhlul Zeyts filtrindən süzülür, məhlul steril bankalara yığılır, ampullara doldurulmağa göndərilir. Preparat 1 ml ampullarda buraxılır. Preparat toksikozların müalicəsində, şüa xəstəliyində və hipoparatiroidozda istifadə edilir.

Rekodepan

- ▶ Rekodepan şimal maralının pantalarından alınan stimullaşdırıcı, tonuslandırıcı adaptogen preparat olub, idmançılar üçün tətbiq edilir. Mikrosfer şəklində hazırlanmış qarışıq bağırsaqda həll olan jelatin kapsulaya yerləşdirilmişdir. Bir kapsulun tərkibində (350mq): pantaların ekstraktı və hidrolizati, çəhrayı radiola, lezveya; köməkçi maddələr: KMS, nişasta vardır.
- ▶ Preparat əsasən immun çatışmazlığında, əqli inkişafın, fiziki və cinsi fəallığın zəifləməsində istifadə edilir.
- ▶ Yemək vaxtı 1-2 kapsula gündə 1 dəfə qəbul edilir. Müalicə kursu 2-3 həftədir. Lazım olan hallarda prosedura 2 həftədən sonra təkrar edilir.
- ▶ Yuxusuzluqda, hamiləlikdə, arterial hipertenziyada, 18 yaşına qədər olan uşaqlarda, sinir sisteminin gərginliyində preparatın istifadəsi qadağandır.
- ▶ Işıqdan qorunan yerdə 25°C temperaturda 3 il müddətinə yararlıdır

Stimerekt

- ▶ Tərkibi: şimal maralının pantalarından alınan konsentrat, şimal maralının orqanlarından alınan liofil qurudulmuş ekstrakt-hidrolizat, sink-laktat, E460,E470, jelatin, su.
- ▶ Bir kapsulun tərkibində (300mq): şimal maralının pantalarından alınan ekstrakt-70mq, şimal maralının orqanlarından (ürək, qaraşiyər, böyrək, ağ ciyərlər) alınan liofil qurudulmuş ekstrakt-hidrolizat-30mq, sink-laktat-60mq, KMS-188,25mq, maqnezium-stearat-1,75mq
- ▶ Preparat testosteronun və boy hormonunun səviyyəsini artırır. Əqli və zehni fəaliyyəti yaxşılaşdırır, stresi aradan qaldırır, immuniteti yüksəldir.

Kol-Xorh long (oynaqlar üçün gel)

- ▶ Gelin tərkibi : maral piyi, zəyərek yağı, skipidar, qliserin, lanolin, təmizlənmiş su, xondroitin sulfat, şimal maralının buynuzlarından alınan kollagen-peptid kompleksi, stearin turşusu, setil spirti, askorbin turşusu, natrium-benzoat.
- ▶ Oynaqların, birləşdirici toxumanın, onurğanın qidalanmasını gücləndirir, ağrını azaldır, oynaqların hərəkətini yaxşılaşdırır, qığırdaq toxumasını təbii bərpa etmək qabiliyyətinə malikdir. Gel problemləli sahəyə çəkiləndən sonra 2-3 dəq masaj hərəkətləri edilir.
- ▶ Preparat quru, işıqdan qorunan yerdə 20°C temperaturundan yuxarı olmayan şəraitdə 2 il müddətində saxlanılır.

Ferrogem

- ▶ Tərkibi: askorbin turşusu, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pantogematogen, qlükoza
- ▶ 1 kapsula ferrogemin tərkibində:
- ▶ 25mq pantogematogen- altay maralının qanın quru ekstraktı, 9mq dəmir, 50mq vitamin C vardır.
- ▶ Ferrogem preparatı orqanizmdə dəmir çatışmazlığında, qanazlığında, beyin hüceyrələrinin qidalanmasında, beyin qan dövranının yaxşılaşmasında, menstrual tsiklin pozulmasında, immunitetin möhkəmlənməsində effektiv təsir göstərir

Pantoprost

- ▶ Tərkibi: maralın pantası, propolis, fol turşusu, laktoza
- ▶ Pantoprost BFƏ olub, xroniki prostatitin profilaktikasında, orqanizmin fiziki və əqli iş qabiliyyətinin yaxşılaşmasında, cinsi fəaliyyətin stimulyasiyasında, maddələr mübadiləsinin normaya salınmasında, osteoparozda, artrit və artrozda, disbakteriozda, onkoxəstəliklərin profilaktikasında effektiv təsir göstərir

Hormon preparatları

- ▶ Hormonlar (yunanca - hormao – hərəkətə gətirmək, həyəcanlandırmaq) - müxtəlif kimyəvi təbiətli bioloji fəal maddələr olub, daxili sekresiya vəzilərinin xüsusi toxumalarında əmələ gəlir, hansı ki, fasiləsiz olaraq qanda, limfada ayrılır və orqanizmin fizioloji funksiyasını və maddələr mübadiləsini nizamlayır. Hazırda endokrin vəzləri tərəfindən ifraz olunan 60-a yaxın bioloji fəal sekret məlumdur. Onlardan bəziləri cədvəldə qeyd edilmişdir.

Endokrin vəzlər	Hormonlar
Hipotalamus	Neyropeptidlər: liberinlər statinlər Vazopressin və oksitosin
Hipofiz	Qonadotropinlər: Follitropin Lyutropin Prolaktin Somatotropin Kortikotropin Tireotropin α və β -menotropinlər
Epifiz	Melatonin Adrenoqlomerulotropin
Çəngələbənzər vəz	Yodtironin: Tiroksin Tiriyodtironin Kalsitonin
Mədəaltı vəz	Insulin Qlükaqon
Böyrəküstü vəz	Kortikosteroidlər:
	Kortikosteron Kortizon Aldosteron Estrogenlər Adrenalin
Cinsiyət vəzləri	Androgenlər: Testosteron 5- α -dihidrotestosteron Estrogenlər: Estradiol Estron Estriol Gestagenlər (progesteron) Relaksin
Cift	Estrogenlər Gestagenlər Testosteron Xorionik qonadotropin Plasental laktogen Tireotropin
Timus	Timozin

Mədəalti vəzin preparatları

- ▶ ***Insulin (Insulinum)***
- ▶ Insulin (insulinum- latınca-insula- ada deməkdir)-mədəalti vəzin hormonu olub, Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələri tərəfindən istehsal olunur. Kimyəvi təbiətinə görə zülal təbiətlidir. İnsan insulinin molekulu iki polipeptid zənciri- A və B, bir-birilə iki disulfid rabitəsi vasitəsilə birləşir. A zənciri tərkibində 21, B zənciri isə- 30 aminturşu saxlayır. Insulinin molekul kütləsi 58 mindir.

- ▶ İlk dəfə 1921-ci ildə Torontoda Kanada tədqiqatçıları F.Q.Bentinq və Ç.X.Best insulini itlərin mədəaltı vəzindən turşulaşdırılmış insulinin köməyiylə işləməklə almışlar.
- ▶ Kristallik insulin isə 1952-ci ildə alınmışdır. Sonralar insulin donuz və iribuynuzlu qaramalın mədəaltı vəzindən alınırda. Hazırda isə gen mühəndisliyi üsulu ilə alınır.
- ▶ Əvvəllər insulinin əczaçılıq müəssisələrində alınması aşağıdakı mərhələlərdən istifadə etməklə həyata keçirilirdi.
- ▶ Dondurulmuş mədəaltı vəzin xırdalanması və turşulaşdırılmış spirt məhlulu ilə ekstraksiyası.
- ▶ Ballast zülalların (pH 7,5) çökdürülməsi və lipidlərdən azad edilməsi.
- ▶ Insulin fraksiyasının spirt, aseton, efirlə izoelektrik çökdürülməsi (pH5,5).
- ▶ Insulinin təmizlənməsi: duzlarla çökdürülməsi, xromatoqrafiya metodu, gel filtrasiyası ilə fraksiyalaşdırılması.
- ▶ Insulinin kristallar şəklində çökdürülməsi.
- ▶ Sink-insulinin çökdürülməsi.

▶ **Inyeksiya üçün insulin (*Insulinum pro injectionibus*)**

▶ Xlorid turşusu ilə turşulaşdırılmış (pH3,0-3,5) suda kristallik insulindən alınır. Məhlulə solyubilizator kimi 1,6-1,8 % qliserin, konservant kimi 0,25-0,3 % fenol əlavə edilir. Məhlul sterilizasiya filtrindən süzülməklə sterilizasiya olunur. 1 ml-də 40 və ya 80 TV insulin vardır.

▶ **Suinsulin (*Suinsulinum*)**

▶ Donuzun mədəaltı vəzindən asetat buferində alınan kristallik insulin məhlulüdür. Məhlulun pH-ı 7,0-7,5-dir, konservant kimi nipagin istifadə olunur. 1 ml suspenziyada 40 və ya 80 TV olur.

▶ İstifadəsi: Preparat şəkərli diabetin müalicəsində istifadə olunur. Preparat şəkərin aşağı salınmasına uzunmüddətli təsir göstərir. Effekt inyeksiya ediləndən 15-20 dəq sonra yaranır, preparatın ümumi davamətmə təsiri isə 6 saata qədər olur. Suinsulin nadir hallarda allergiya törədir. Preparat 5 və ya 10 ml flakonlarda buraxılır. Uzunmüddətli təsir göstərən insulin preparatları sırasında buraxılır.

▶ ***Inyeksiya üçün insulin- protamin suspenziyası (Suspensio Insulin-protamin pro injectionibus)***

- ▶ Kristallik insulinə protamin sulfat və iki əvəzli natrium-fosfatın əlavə edilməsi yolu ilə alınır; meta-krezol, fenol və ya nipagin əlavə edilməklə konservləşdirilir. Şəkərsalıcı effekt göstərir, inyeksiyadan 2-4 saat sonra effekt yaranır, 16-18 saata qədər davam edir.

▶ ***Inyeksiya üçün amorf sink-insulin suspenziyası (Suspensio Zinc- insulini amorphi pro injectionibus)***

- ▶ Bu steril suspenziya olub, sink xloridlə bufer məhlulundan ibarətdir. Kristallik insulindən hazırlanır ki, bu da amorf hissəciklərdən ibarət suspenziya şəklindədir. 1 ml-də 40 və ya 80 TV insulin saxlayır. Bu da 80 və ya 160 mq sinkə uyğundur. Fenolla konservləşdirilir (0,25-0,3%, pH 7,1-7,5). Şəkərsalıcı effekti 1- 1,5 saatdan sonra başlayır, 10-12 saat davam edir.

▶ ***Inyeksiya üçün sink-insulin suspenziyası (Suspensio Zinc-insulini pro injectionibus)***

- ▶ Sink-insulin suspenziyası amorf olub, asetat buferində olan kristallik sink-insulindən (3:7) ibarətdir. 1 ml-də 40 TV insulin və 80-100 mq sink vardır, pH 7,1-7,5-dir. Şəkərsalıcı effekt 2-4 saatdan sonra başlayır, 8-10 saatdan sonra maksimuma çatır, 20-24 saat davam edir. Təsir xarakterinə görə xarici preparat olan «Insulinum lente»-yə oxşayır

▶ ***Inyeksiya üçün protamin sink-insulin suspenziyası (Protamin Zinc- insulinum pro injectionibus)***

- ▶ Kristallik insulin məhluluna sink-xlorid protamin sulfat və natrium fosfat məhlulu əlavə etməklə hazırlanır. Steril suspenziya məhlulu ağ rəngli olub, çalxalandıqda iri hissəciklər olmamalıdır. Saxlanan zaman çöküntü və şəffaf məhluldan ibarət təbəqələşmə əmələ gəlir. Fenolla konservləşdirilir (0,25-0,3%), pH 6,9-7,3. 1 ml-də 40 TV insulin vardır. Effekt inyeksiya yeridildikdən 3-6 saatdan sonra başlayır, 24-36 saat davam edir.

▶ ***Inyeksiya üçün kristallik sink-insulin suspenziyası (Suspensio Zinc-insulini pro injectionibus)***

- ▶ Steril insulin suspenziyası sink xloridlə bufer məhluldan ibarətdir (asetat). Insulin kristalları suda həll olmur. 1 ml-də 40 TV insulin , 80-100mq sink vardır, pH 7,1-7,5-dir. Şəkərsalıcı effekt 6-8 saatdan sonra başlayır, 30-36 saat davam edir. Təsir xarakterinə görə xaricdə istehsal olunan «Insulinum ultralente»-yə oxşayır.

GEN MÜHƏNDİSLİYİ ÜSULU İLƏ ALINAN İNSULİNLƏR HAQQINDA
MƏLUMATLAR ORQAN PREPARATLARI 2-ci MÜHAZİRƏDƏ YER
ALMIŞDIR

qalxanabənzər vəzin preparatları

▶ **Tireoidin (Thireoidinum)**

- ▶ Heyvanın qalxanabənzər vəzini ət maşınında xırdalayır, əmələ gəlmiş kütləni emal edilmiş qabda yerləşdirir və vakuum-quruducu şkafda 40° C temperaturdan çox olmamaq şərtilə qurudurlar. Qurudulmuş kütləni poroşok halına salır, Sokslet aparatında benzənlə yağsızlaşdırır, sonra yenidən qurudur və kürəcikli dəyirmanada poroşok halına salırlar.
- ▶ Beləliklə, tireoidin yalnız yağsızlaşdırılmış, qurudulmuş qalxana-bənzər vəzidən ibarətdir (Glandula thyreoidea siccata). Tireoidinin istehsalı I qrupa aid olan üzvi preparatların istehsalına daxildir.
- ▶ Preparat amorf poroşok olub, sarı-boz rəngli özünəməxsus iylidir. Suda və spirtdə həll olmur. Standartlaşdırılması tərkibindəki yoda görə aparılır, onun miqdarı 0,17-0,23% olmalıdır. Lazım olduqda onu süd şəkəri ilə qarışdırırlar. Tünd rəngli şüşələr yığılır, quru və sərin yerdə B siyahısı üzrə saxlanılır.
- ▶ İstifadəsi: poroşok və tablet şəklində qalxanabənzər vəzinin çatışmazlığında istifadə edilir

Hipofizin hormonları

- ▶ Hipofiz ön və arxa paydan ibarətdir və bunlar bir-birindən tamamilə fərqlənən hormonlar sintez edir. Ön payın hormonları orqanizmin inkişafına, karbohidrat və yağ mübadiləsinə, digər endokrin vəzlərin funksiyasına müxtəlif cür təsir göstərir. Hipofizin arxa payında da bir sıra mühüm hormonlar sintez edilir, bunlar əsasən sidiyin əmələ gəlməsi və xaric olması, qan təzyiqi, karbohidrat mübadiləsi və əzələ tonusuna təsir göstərir. Hipofizin hormonları zülali maddələrdir və proteolitik fermentlərin təsiri ilə parçalanır.
- ▶ Öldürülmüş qaramalın hipofizinin ön payından alınır:
- ▶ İnyeksiya üçün kortikotropin və ya inyeksiya üçün adrenokortikotropin – AKT (Cortikotropinum pro injectionibus).
- ▶ Prolaktin (Prolactinum).
- ▶ Onların alınması Q.K.Korotayev və B.A. Liviş tərəfindən hazırlanmış texnologiya üzrə aparılır. Bunun üçün təzə dondurulmuş hipofizin ön payını 2 hissə su ilə qarışdırıb üzərinə 8 hissə aseton əlavə edilir (xlorid turşusu ilə turşulaşdırılmış), qarışdırmaqla 1,5 saat ərzində maserasiyaya uğradılır. Çıxarışı bir-birindən ayırırlar. Şəffaf çıxarışdan fəal maddələri asetonun 90%-li məhlulu ilə çökdürürlər. 1 gün məhlul 0°C-də saxlanılır. Əmələ gəlmiş çöküntü nutç filtdən süzülür, asetonla yuyulur və qurudulur.

▶ ***Prolaktin (Prolactinum)***

- ▶ Turş asetonlaşdırılmış poroşok 50 qr olmaqla 1 litr məhlulda 0,6%-li sirkə turşusunda həll edirlər. Məhlulun pH-ı 10%-li natrium qələvisinin iştirakı ilə 2,8-3,0-ə çatdırılır. Məhlul bulanır, prolaktinin çökdürülməsi NaCl-in doymuş məhlulu əlavə edilməklə fəallaşır (1 litrə 60 ml olmaqla) və bundan sonra 3 saat saxlanılır. Çöküntünü sentrifuqa ilə ayırır və qurudurlar. Standartlaşdırmadan sonra sulu məhlul hazırlanır, bakterial süzgəcdən keçirilir və 1 ml ampullara doldurulur. Hormonun bu preparatı doğuşdan sonra südün ifrazını artırır.

Kortikotropin

Məhlulda laktin ayrıldıqdan sonra pH-ı ammoniyakın sulu məhlulu ilə 5,5-ə çatdırılır və 10 – 15°C temperaturda bir gün saxlanılır. Əmələ gəlmiş çöküntünü sentrifuqa ilə ayırır və atırlar. Məhlul 10 dəfə su ilə həll edilir və kM-sefadekslə doldurulmuş kolonkadan buraxılır (kation kM sefadeks əvvəlcədən 0,1n ammonium-asetat məhlulu ilə pH5,5-ə qədər neytral-laşdırılır). Məhlulun kolonkada hərəkəti 100 – 120 saat/km olmalıdır. Proses qurtardıq-dan sonra kolonkanı pH- 5,5 olan 0,1n ammonium – asetat buferi ilə yuyurlar. Kolonkadan pH 6,2 olan 2 M ammonium – asetat buferi buraxmaqla, kortikotropin kM – sefadeksdən desorbsiya olunur. 1 qr 1 l-ə olmaq şərti ilə alınmış elyuata sistein-hidroqlorid əlavə edilir. Məhlulu termostata yerləşdirir və 90⁰ C-də 20 saat saxlayırlar. İsti məhlul Zeyts filtrində filtrasiya olunur və soyudulur. Soyutduqdan sonra onu 3 – 5⁰ C qədər soyudulmuş spirtə tökürlər. Çöküntü əmələ gəlməsi üçün bir gecə soyuqda saxlayırlar. Çöküntünü sentrifuqa ilə ayırırlar. Kortikotropinin sonuncu təmizlənməsi Q-25 sefadeksdə xromatoqrafiya ilə həyata keçirilir. Bunun üçün qurudulmuş spirtli çöküntünü 0,6%-li sirkə turşusunda həll edirlər (1 qr 0,1 l). Kortikotropinin elyuatda əmələ gəlməsi spektrofotometrə qeyd olunur. Kortikotropin saxlayan fraksiyanı formalara tökür, dondurur və qurudurlar. Qurudulmuş və standartlaşdırılmış poroşoku dərman formalarının hazırlanmasında istifadə edirlər.

Inyeksiya üçün kortikotropin ağ rəngli steril poroşokdur. Bunu istifadə etməzdən əvvəl 0,9%-li NaCl məhlulunda həll edirlər. 10,20 və 40 TV olmaqla ilə flakonlarda həlledici ilə birlikdə buraxılır. Inyeksiya üçün kortikotropinin məhlulu inyeksiya üçün su ilə də həll edilib işlədilə bilər. Məhlulu bakterial filtrdən keçirib, aseptik şəraitdə 0,5 ml flakonlara doldurur və sublimə edirlər. Qurudulmuş flakonlar rezin tıxacla bağlanılır, metallik qapaqla örtülür.

Böyrəküstü vəz preparatları

- ▶ IBQ-in böyrəküstü vəzi adrenalin və kortikosteroidlər almaq üçün istifadə edilir. Dondurulmuş və konservləşdirilmiş vəzədə adrenalin pirokatexin törəmələri kimi sulu mühitdə tez oksidləşir. Mədəaltı vəzə valli məşində qarş halına salınır, emalı örtüklü qabda quru buzla qarışdırılıb 36 saat ərzində -20° C-də saxlanılır. Bütün bunlar ekstraksiya prosesini intensivləşdirir. Ekstraksiya turşulaşdırılmış spirtlə 3 dəfə aparılır.
- ▶ Çıxarışlar birləşdirilir, spirt vakuum altında qovulur. Sulu qalıq ilkin həcmə 1/15 hissəsi qalana kimi 40° C-dən yuxarı olmayan temperaturda buxarlandırılır. Kubun qalığı 3 hissə soyudulmuş asetonla qarışdırılır və 20 saat ərzində 0-5° C temperaturda saxlanılır. Çöküntü ayrılır və atılır. Qalan məhluldan aseton vakuum altında qovulur. Sulu çıxarış daha 2 dəfə 5-10° C-də saxlanılır, sonra qalıqdan ayrılır, qalıq 50%-li spirtlə yuyulur. Spirtli yuyuntular birləşdirilir və spirt vakuum altında qovulur. Sulu qalıq süzülür, filtrat soyudulmuş asetonla işlənilir. Qalıq atılır, sulu hissə vakuum altında qatılaşdırılır və əsas çıxarışla birləşdirilir. Çıxarış 3-4 dəfə soyudulur, dixloretanla (10 l çıxarışa 3 l dixloretan almaqla) ekstraksiya olunur. Dixloretana kortikosteroidlər keçir, sulu hissədə isə adrenalinin əsas kütləsi qalır.
- ▶ Kortikosteroidli dixloretanlı çıxarış az miqdar su ilə çalxalanır, bundan sonra qarışıq 10-12 saat soyuq kamerada 10-15° C temperaturda saxlanılır. Tərkibində adrenalin saxlayan sulu təbəqə laylar şəklində dondurulur, dixloretanlı çıxarışdan yaxşı ayrılır. Dixloretanlı çıxarış vakuum altında dixloretan uçana qədər buxarlandırılır. Qalıq 70%-li spirtlə həll edilir, 0° C-də 10-12 saat saxlanılır. Spirtli məhlul kağız süzgecdən süzülür, 3-4 dəfə petroleyn efiri ilə işlənilir. Alınan şərbətəbənzər kütlə natrium-xloridin izotonik məhlulu ilə həll edilir, 10%-li etil spirti ilə konservləşdirilir. Standartlaşdırdıqdan sonra bakterial filtdən süzülür və ampullara doldurulması zamanı aseptik qaydalara əməl edilir.

- ▶ **Adrenalin hidroxlorid** (Adrenalinum hidroxloridum) ağ və ya zəif çəhrayı rəngli kristallik poroşokdur. Təmiz və qurudulmuş adrenalin 0,01 n xlorid turşusunda 1:1000 nisbətində həll olur, xlorbutanolhidrat və natrium bisulfitlə konservləşdirilir, pH 3,0-3,5 olmalıdır. Aseptik şəraitdə steril süzülmə həyata keçirilir. Adi və ya narıncı rəngli ampullara doldurulur. 0,1%-li məhlulu 10 ml flakonlarda və 1ml ampullarda buraxılır.
- ▶ **Adrenalin hidrotartrat** (Adrenalini hydrotartras)- ağ rəngli və ya boz ləkəli kristallik poroşokdur. Işıq və hava oksigeninin təsiri ilə asanlıqla dəyişikliyə uğrayır. Sulu məhlulu pH3,0-4,0, adrenalin hidroxloriddən daha davamlıdır. 100⁰ C-də 15 dəqiqə sterilizasiya olunur. 1 ml 0,18%-li məhlulu ampullarda inyeksiya şəklində, 10 ml 0,18 %-li məhlulu flakonlarda xaricə istifadə üçün buraxılır. Sərin və işıqdan qorunan yerdə saxlanılır.

DIQQƏTİNİZƏ GÖRƏ
TƏŞƏKKÜRLƏR!!!

ƏDƏBİYYAT:

- ▶ əczaçılıq texnologiyası: Dərmanların sənaye texnologiyası, Dərslük, II hissə, Vəliyeva M.N., Mehraliyeva S.C., Bakı, "Təbib", 2012, s.101, 123-124
- ▶ İsmayılov Ə.I., Təhmazov F.A., Tağıyev S.Ə. Dərman formalarının texnologiyası, Dərslük I hissə, Bakı: Maarif nəşriyyatı, 1989, s.145-152, 153-155
- ▶ [Ахременко А.К., Ануфриев А.И., Кузьмина В.Ф., Шарина Н.Н., Попов А.С.](http://www.findpatent.ru/patent/207/2077331.html) Способ получения пантокрина . <http://www.findpatent.ru/patent/207/2077331.html> © FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2018. 25.03.2013 г.
- ▶ Государственная фармакопея СССР: XI изд. Вып.2., Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.Медицина, 1990, с.154
- ▶ Грядунова Г.П., Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. Москва»Медицина» 1986, с.64-70.
- ▶ Кулешова Ю.В. Биологически активные препараты из пантов оленя и их ранозаживляющее действие / Ю.В. Кулешова, Р.С. Кулешов, С.М. Кулешов // Научный журнал КубГАУ. 2007, № 27 (3) С. 1-21.
- ▶ Луницын В.Г., Фролов Н.А. Продукция пантового оленеводства (способы консервирования, переработка использование) / Российская академия сельскохозяйственных наук / Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства / г. Барнаул /, 2006 г./, С 99.
- ▶ Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-е изд., перераб., испр. и доп., М.: РИА «Новая волна», 2008, с. 131-132, 625
- ▶ Рогожина Т.В., Рогожин В.В. Технология получения экстракта из сухих пантов северного оленя/ Вестник Алтайского государственного аграрного университета , №3 (65), 2010
- ▶ Чуешов В.И., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств: в 2 т. – Харьков: Основа, 1999. – Т. 2. – 704 с.
- ▶ http://www.zaoferment.ru/o_kompanii/
- ▶ http://www.zaoferment.ru/produkciya/pantel/himicheskij_sostav/
- ▶ <http://www.zaoferment.ru/produkciya/rekodepan/>
- ▶ http://www.zaoferment.ru/produkciya/pantogematogen/chem_polezen_pantogematogen/
- ▶ https://altailife.ru/catalog/drugs/skin_care/fitofloris_krem_dlya_litsa_75gr_alfit_plyus/