

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК 615.074:547.91:614.24.5

ИБРАГИМОВА Нодира Ахматходжаевна

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА
«ДИАСИЛ» И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ**

15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

Ташкент-2011

Работа выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор
Урманова Флюра Фаридовна

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Таджиев Мансур Азизович

доктор химических наук, профессор
Зайнутдинов Умаржон Насрутдинович

Ведущая организация: Главное управление контроля качества
лекарственных средств и медицинской
техники Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

Защита состоится «__» _____ 2011 г. в ____ часов на
заседании специализированного совета Д 087.12.01 при Ташкентском
фармацевтическом институте (100015, г.Ташкент, ул. Айбека, 45).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном
центре Ташкентского фармацевтического института.

Автореферат разослан «__» _____ 2011 г.

**Ученый секретарь
специализированного совета
доктор фармацевтических наук**

М.И.Алиходжаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. В последние десятилетия в мире все более глобальный характер приобретает заболеваемость туберкулезом, в эпидемиологический процесс которого вовлечены не только развивающиеся, но и развитые страны. Не случайно ВОЗ объявила туберкулез проблемой «всемирной опасности» и прилагает все усилия для обуздания эпидемии посредством реализации стратегии «Остановить туберкулез».

Узбекистан, признавая соотносительность и остроту вызовов, изложенных в «Декларации тысячелетия», обозначил борьбу с наиболее опасными заболеваниями, в том числе туберкулезом, в качестве приоритетной национальной цели развития тысячелетия.

В республиках Центральной Азии, в том числе и в нашей республике, как и во всем мире, растет число больных, у которых наряду с туберкулезом диагностируют сахарный диабет. Как известно, обязательным условием эффективного лечения сочетанной патологии является компенсация нарушений углеводного обмена. Для решения этой задачи сотрудниками НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.А.Алимова создан новый растительный сбор «Диасил». Разработанный сбор, будучи практически нетоксичным и не оказывая побочного влияния на организм, улучшает клиническое течение туберкулеза легких и сахарного диабета, способствует раннему исчезновению симптомов туберкулезной интоксикации и клинических признаков инсулиннезависимого сахарного диабета, резко сокращает частоту побочных реакций от противотуберкулезных и гипогликемических химиопрепаратов и сроки терапии сочетанной патологии.

В Республике Узбекистан до последнего времени не было зарегистрировано и не производилось ни одного растительного сбора подобного действия. Между тем, несмотря на успешные результаты клинических испытаний, сбор «Диасил» до настоящего времени не нашел применения в медицине из-за отсутствия соответствующей нормативной документации. Очевидно, что для продвижения этого инновационного лекарственного растительного средства в практику здравоохранения необходима была научно обоснованная система стандартизации. Отмеченное обстоятельство указывает на актуальность и целесообразность избранной темы.

Степень изученности проблемы. Настоящая диссертационная работа является первым завершенным научным исследованием по разработке методов стандартизации нового растительного сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе, предлагаемых для лечения сочетанной патологии туберкулеза с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-

исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института (номер государственной регистрации 01970005204).

Цель исследования. Целью настоящей работы является теоретическое и экспериментальное обоснование системы стандартизации нового многокомпонентного растительного сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- на основании критического анализа литературы обосновать целесообразность создания и стандартизации новых лекарственных растительных средств для лечения сочетанной патологии туберкулеза с инсулиннезависимым сахарным диабетом;
- изучить химический состав сбора с целью выявления основных групп биологически активных веществ;
- предложить методики идентификации и количественного определения основных действующих веществ;
- разработать надежные критерии подлинности и доброкачественности сбора;
- экспериментально обосновать допустимые сроки хранения сбора;
- определить характеристики подлинности и показатели качества разработанного на основе сбора сухого экстракта и его лекарственной формы – капсул;
- обобщить результаты исследования и на их основе разработать проекты нормативных документов на предлагаемый сбор и лекарственные средства на его основе.

Объекты и предмет исследования. Объектом исследования служили серийные образцы сбора «Диасил», включающего сырье местных лекарственных растений – хвоща полевого, зверобоя продырявленного, шиповника собачьего, крапивы двудомной, горца птичьего, тысячелистника обыкновенного, душицы мелкоцветной и конопсиса ломоносвидного, разрешенных для применения в медицинской практике и отвечающих требованиям соответствующих нормативных документов. Предметом исследования было решение вопросов, связанных со стандартизацией и внедрением в медицинскую практику предлагаемого сбора и лекарственных средств на его основе (сухого экстракта и его лекарственной формы – капсул).

Методы исследований. При выполнении работы использованы современные физико – химические методы анализа (хроматография на бумаге, в тонком слое сорбента, ВЭЖХ, ГХ, ГХ/МС, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, атомно-абсорбционная, УФ- и гаммаспектроскопия) природных соединений и традиционные методы фармакогностического анализа.

Разработку методов стандартизации проводили на пяти сериях сбора «Диасил», его сухого экстракта и капсул в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XI издания и отраслевого стандарта «Стандарты качества лекарственных средств» (Ташкент, 2002).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и t – критерия Стьюдента.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты исследования химического состава нового растительного сбора «Диасил» и его сухого экстракта;
- методические подходы и экспериментальные данные по стандартизации сбора и лекарственных средств на его основе (сухого экстракта и его лекарственной формы – капсул).

Научная новизна. Впервые изучен химический состав нового растительного сбора «Диасил», определены природа и количественное содержание основных групп его биологически активных веществ. Проведены исследования по стандартизации предлагаемого сбора и лекарственных средств на его основе, позволившие установить научно обоснованные критерии подлинности и доброкачественности, необходимые для разработки соответствующей нормативной документации. Решены также практические вопросы, связанные с определением оптимальных сроков хранения предлагаемых лекарственных растительных средств.

Научная и практическая значимость результатов исследования. В результате проведенных исследований предложена научно обоснованная система стандартизации нового растительного сбора «Диасил». На опытно-промышленном производстве института химии растительных веществ им. академика С.Ю.Юнусова АН РУз при нашем участии разработана технология получения сухого экстракта сбора «Диасил», а на СП ООО «Remedy Group» - технология его лекарственной формы – капсул. Для стандартизации указанных лекарственных средств рекомендован принцип «сквозной» стандартизации, обеспечивающий унификацию показателей, норм и методов оценки качества в ряду сырье (сбор) – субстанция – готовая лекарственная форма.

Реализация результатов. На основании полученных данных совместно с СП ООО «Remedy Group» разработаны проекты Фармакопейных статей предприятия на сбор «Диасил» и лекарственные средства на его основе, представленные в Главное управление контроля качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на использование их в медицинской практике. Разработаны и успешно апробированы в производственных условиях лабораторные регламенты производства сбора «Диасил» и капсул на основе его сухого экстракта. Показано, что разработанные проекты нормативных документов позволяют

контролировать качество выпускаемой продукции (акт внедрения от 10.01.2011).

Получено согласие СП ООО «REMEDY GROUP» на производство сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре Фармакогнозии Ташкентского фармацевтического института.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2005), Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Р.Л.Хазанович (Ташкент, 2006), научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института (Ташкент, 2007), научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент 2008), научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной Году гармонично развитого поколения (Ташкент, 2010), а также на заседании кафедры фармакогнозии и научном семинаре Ташкентского фармацевтического института.

Опубликованность результатов. Основное содержание работы отражено в 5 статьях и 6 тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста и состоит из введения, одной главы обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы и приложений. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 13 рисунками. Библиографический указатель включает 154 источников.

В приложения вынесены документы, подтверждающие внедрение результатов исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность избранной темы, определены цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава охватывает обзор литературы, включающий характеристику эпидемиологической картины заболеваемости туберкулезом и сахарным диабетом, лекарственных растений, используемых в комплексной терапии указанных патологий, краткие сведения о новом растительном сборе «Диасил», а также современные подходы к стандартизации сборов.

Во второй главе изложены материалы по изучению химического состава сбора «Диасил».

На первом этапе исследования с помощью общеизвестных качественных реакций и хроматографических методов анализа определены основные группы биологически активных веществ сбора.

Показано, что вещества первичного обмена представлены моно- и полисахаридами, аминокислотами, витаминами и органическими кислотами. Из веществ вторичного обмена обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, эфирное масло, азотистое основание и стероидные соединения.

Для подтверждения полученных результатов и идентификации обнаруженных веществ проведено сравнительное хроматографическое изучение извлечений, где эти вещества были выявлены, в присутствии достоверных образцов «свидетелей».

Результаты исследования обобщены в таблице 1.

Таблица 1

Химические компоненты сбора «Диасил»

Исследованные группы веществ	Идентифицированные биологически активные соединения
Углеводы: – сахара – водорастворимые полисахариды	Глюкоза, мальтоза, фруктоза, сахароза, ксилоза, арабиноза, галактоза В продуктах гидролиза обнаружены нейтральные моносахариды: D-глюкоза, L-арабиноза
Витамины	Аскорбиновая кислота, витамин К ₁ (филлохинон), каротиноиды
Органические кислоты	Лимонная, яблочная, щавелевая, янтарная, фумаровая
Флавоноиды	Рутин, цинарозид, изокверцитрин, кверцетин, лютеолин
Фенолкарбоновые кислоты	Протокатеховая, кофейная, гентизиновая, хлорогеновая, сиреневая
Кумарины	Умбеллиферон, скополетин
Азотистое основание	Бетоницин
Стероидные соединения	β-ситостерин, стигмастерин

Поскольку обнаруженные в водном извлечении аминокислоты идентифицировать хроматографически не удалось, для этой цели использовали аминокислотный анализатор.

Аминокислотный состав водорастворимых фракций после гидролиза (6М HCl, 24 ч) определяли на аминокислотном анализаторе Т339 (Microtechna-Prague) с программным управлением. После обсчета и интерпретации пиков на полученных хроматограммах с помощью интегратора установлено, что специфический набор свободных и связанных аминокислот растительного сбора «Диасил» включает 16 компонентов, из которых 9 являются незаменимыми аминокислотами (табл.2).

Таблица 2

Аминокислотный состав растительного сбора «Диасил»

Аминокислоты	Содержание свободных и связанных аминокислот (после гидролиза)	
	n`mol	% от общей суммы аминокислот
<i>Алифатические:</i>		
Глицин	22,3	9,6
Аланин	21,0	9,1
Валин*	14,5	6,3
Лейцин*	7,8	3,3
Изолейцин*	2,4	1,0
<i>Гидроксиаминокислоты:</i>		
Серин	15,3	6,6
Треонин*	10,6	4,6
<i>Карбоксиаминокислоты:</i>		
Глутаминовая кислота	33,8	14,6
Аспарагиновая кислота	17,8	7,7
<i>Диаминокислоты:</i>		
Лизин*	9,6	4,1
Аргинин*	14,6	6,3
<i>Гетероциклические:</i>		
Гистидин*	6,5	2,8
<i>Ароматические:</i>		
Фенилаланин*	8,9	3,8
Тирозин*	6,5	2,8
<i>Циклические:</i>		
Пролин	20,6	8,9
<i>Моноаминодикарбонкислоты:</i>		
Аспарагин	17,8	7,7
Примечание: */ незаменимые аминокислоты		

Принимая во внимание назначение сбора «Диасил» для лечения сочетанной патологии туберкулеза с сахарным диабетом, обнаружение в сборе аминокислот аргинина, аспарагина, глутаминовой кислоты и пролина, снижающих побочные эффекты от противотуберкулезных химиопрепаратов и оказывающих положительное влияние при токсических поражениях печени, сахарном диабете, представляло особый интерес.

Компонентный состав эфирного масла исследовали методом ГХ/МС на хроматографе «Hewlett Packard» GC/MS 6890/5975 (США).

Условия хроматографирования: колонка капиллярная 30м x 0,25 мм, внутренние стенки которой покрыты 5% фенилметилсилоксаном (толщина пленки - 0,25 мкм); программирование температуры - от 80 до 200°C и 200-270°C со скоростью 5 и 15 °С/мин соответственно; температура инжектора 250°C; газ-носитель – гелий; скорость потока – 0,5 мл/мин; температура источника 250°C; объем вводимой пробы – 3 мкл. Система обработки информации с пакетом программ Wiley 275 L.

Результаты исследования эфирного масла представлены на рисунке 1.

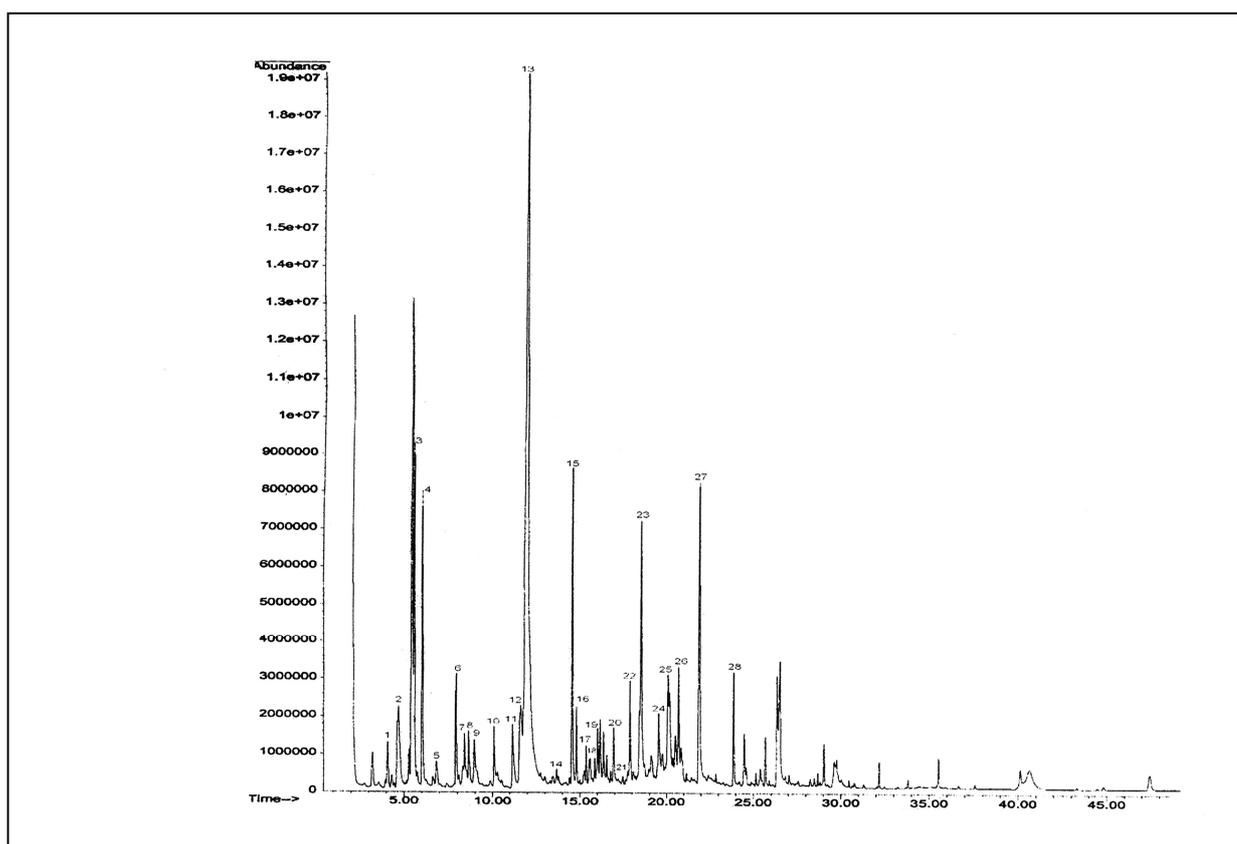


Рис.1. Хроматограмма эфирного масла сбора «Диасил»

Полученные хроматографические пики анализировали путем сопоставления их масс-спектров, выведенных из ключевых точек базы данных, с библиотечными данными спектров. Таким образом, в составе эфирного масла идентифицированы 28 соединений (табл.3).

Таблица 3

Компонентный состав эфирного масла сбора «Диасил»

№ пика на хроматограмме	Время удерживания, мин	Идентифицированное соединение	М.М.	Брутто - формула
1	4,09	α - пинен	136	C ₁₀ H ₁₆
2	4,71	β - пинен	136	C ₁₀ H ₁₆
3	5,59	1,8- цинеол	154	C ₁₀ H ₁₈ O
4	6,04	γ - терпинен	136	C ₁₀ H ₁₆
5	6,83	линалоол	154	C ₁₀ H ₁₈ O
6	7,94	камфора	152	C ₁₀ H ₁₆ O
7	8,43	борнеол	154	C ₁₀ H ₁₈ O
8	8,67	4-терпинеол	154	C ₁₀ H ₁₈ O
9	8,98	α -терпинеол	154	C ₁₀ H ₁₈ O
10	10,10	карвакрола метил. эфир	150	C ₁₀ H ₁₄ O
11	11,16	борнилацетат	196	C ₁₂ H ₂₀ O ₂
12	11,63	тимол	150	C ₁₀ H ₁₄ O
13	11,97	карвакрол	150	C ₁₀ H ₁₄ O
14	13,68	β -бурбонен	150	C ₉ H ₁₀ O ₂
15	14,58	β -кариофиллен	204	C ₁₅ H ₂₄
16	14,81	α -бергамотен	204	C ₁₅ H ₂₄
17	15,37	α -гумулен	204	C ₁₅ H ₂₄
18	15,85	α -копен	136	C ₁₅ H ₂₄
19	16,02	гермакрен	204	C ₁₀ H ₁₆
20	16,17	β -селинен	204	C ₁₅ H ₂₄
21	16,37	α -селинен	204	C ₁₅ H ₂₄
22	16,55	β -бисаболен	204	C ₁₅ H ₂₄
23	16,95	λ -кадинен	204	C ₁₅ H ₂₄
24	17,89	неролидол	222	C ₁₅ H ₂₆ O
25	18,54	кариофиллен	204	C ₁₅ H ₂₄
26	19,77	γ -кадинен	204	C ₁₅ H ₂₄
27	20,08	нафталин	138	C ₁₀ H ₈
28	20,70	α -бисаболол	222	C ₁₅ H ₂₆ O

Методом масс – спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в исследуемом сборе обнаружено 38 элементов. В ряду макроэлементов наиболее высокое содержание (более 100 мг/кг) отмечено для Si, а в ряду микроэлементов – Fe. В концентрациях от 1 до 100 мг/кг содержалось 22

элемента (Na, Mg, P, K, Ca, Sc, Sr, Ti, V, Br, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Rb, Mo, Ag, Cr, Sn, Ba), в пределах от 0,1 до 1 мг/кг – 6 элементов (Bi, Sb, Zn, Pd, Co, Li) и ниже 0,1 мг/кг – 8 элементов (U, Th, Pb, Tl, Hg, Cd, Cs, Be). Сравнение концентраций тяжелых металлов в сборе с их кларками показало, что содержание их практически соответствует незагрязненным территориям. Следует отметить, что содержание в исследуемом сборе железа, кальция, кобальта, магния, марганца, меди, молибдена, фосфора, хрома и цинка, относимых по своей биологической активности к числу важнейших элементов, положительно влияющих на жизнедеятельность организма, в определенной степени соответствует повышению фармакологической ценности данного лекарственного растительного средства благодаря благоприятному сочетанию с его основными биологически активными веществами. Особого внимания заслуживает достаточно высокое содержание кремния, который, как известно, укрепляет легочную ткань при туберкулезе легких.

При хроматографическом исследовании спиртовых извлечений сбора установлено не менее 8 веществ флавоноидной природы, из которых сопоставлением с достоверными образцами «свидетелей» идентифицированы рутин, цинарозид, изокверцитрин, кверцетин и лютеолин.

Для уточнения полученных данных использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Исследование проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100 series» фирмы «Agilent Technologies» (США) с металлической колонкой размером 4,6 x 150 мм, заполненной сорбентом Zorbax Extend C-18 с размером частиц 5,0 мкм. Анализ проводили в градиентном режиме элюирования при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы использовали двухкомпонентную элюентную систему: метанол – 25 ммоль/л раствора фосфатного буфера (рН 3). Скорость подачи элюента составляла 0,4 мл/мин, продолжительность хроматографирования – 30 мин. Детектирование проводили с помощью УФ-детектора при 254 нм. Компьютерную обработку данных проводили по стандартной программе «Chemstation A.09.03».

Идентификацию веществ на хроматограммах исследуемого извлечения сбора проводили путем сопоставления времен удерживания их пиков с временами удерживания пиков стандартных образцов (табл. 4).

Как видно из полученных данных, используя метод ВЭЖХ, удалось не только подтвердить качественный состав флавоноидных соединений, установленный ранее бумажной хроматографией, но и существенно расширить его. Более того, из результатов количественного определения отдельных идентифицированных флавоноидов следует, что в их сумме преобладают (89,85%) кверцетин и его гликозиды.

Результаты количественного определения основных групп биологически активных веществ сбора обобщены в таблице 5.

**Результаты исследования флавоноидных соединений сбора «Диасил»
методом ВЭЖХ**

Наименование РСО	Время удерживания РСО, мин	Компоненты исследуемого образца	Идентифицировано	Количественное содержание отдельных компонентов, %
Рутин	11,242	+	Рутин	0,0716
Цинарозид	12,142	+	Цинарозид	0,0259
Изокверцитрин	12,694	+	Изокверцитрин	0,3377
Кверцетин	15,786	+	Кверцетин	0,0107
Лютеолин	16,661	+	Лютеолин	0,0121
Кемпферол	18,211	+	Кемпферол	0,0036
Апигенин	19,066	+	Апигенин	0,0028
Изорамнетин	19,909	+	Изорамнетин	0,0027

Таким образом, в результате изучения химического состава нового растительного сбора «Диасил» установлен комплекс биологически активных веществ, обуславливающих его специфическую активность. Среди них флавоноиды могут быть обозначены как индикаторные компоненты сбора, поскольку все входящие в его состав растения являются носителями этих соединений. Более того, большая часть их была стандартизована ранее по флавоноидам. Принимая во внимание отмеченное обстоятельство, флавоноиды выбраны нами в качестве основного критерия доброкачественности при химической стандартизации сбора.

Методические подходы и экспериментальные данные по стандартизации сбора отражены в **третьей главе** настоящей работы.

Подлинность сбора устанавливали на основании изучения внешних, анатомо-диагностических признаков и определения основных действующих веществ качественными реакциями.

Показано, что при макро- и микроскопическом исследовании сбора должны быть диагностированы морфолого-анатомические признаки, характерные для его отдельных компонентов.

Для определения подлинности рекомендуемого сбора предложена также реакция комплексообразования с алюминия хлоридом, как одна из наиболее характерных для флавоноидов и легко воспроизводимая, а для оценки его качества - методика спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин. В основе последней лежит реакция комплексообразования с алюминия хлоридом в солянокислой среде в сочетании со спектрофотометрическим дифференциальным определением оптической плотности комплексов, что позволяет проводить непосредственное спектрофотометрирование в извлечениях из сбора (после гидролиза) без дополнительных трудоемких стадий очистки при 430 нм.

**Количественное содержание биологически активных
веществ в сборе «Диасил»**

Биологически активные вещества	Содержание, % на абс.сухой вес
Углеводы:	
- моносахариды	2,35±0,12
- водорастворимые полисахариды	6,00±0,30
Витамины:	
- аскорбиновая кислота, мг%	110±2,06
- каротиноиды, мг%	5,70±0,50
Органические кислоты	3,68±0,22
Эфирное масло	0,39±0,13
Флавоноиды	0,46±0,05
Кумарины	0,27±0,08
Фенолкарбоновые кислоты	0,27±0,06
Дубильные вещества	4,50±0,40
Сапонины (гемолитический индекс)	1:800

В результате количественного определения флавоноидов в пяти сериях сбора норма их содержания установлена не менее 0,4%.

Наряду с содержанием действующих веществ определены и другие числовые показатели, характеризующие качество сбора (влажность, содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, измельченность и содержание примесей).

В процессе хранения внешние признаки и числовые показатели сбора существенно не изменяются в течение 2,5 лет. Поэтому рекомендуется использовать сбор в течение 2 лет со времени его приготовления.

Учитывая современные тенденции гармонизации требований к качеству и методам испытаний лекарственных растительных средств, заложенных в нормативных документах различных стран, в числе показателей, нормирующих качество и безопасность предлагаемого сбора, определено содержание токсичных тяжелых металлов (свинца и кадмия), подлежащих первоначальному контролю, а также радионуклидов и остаточных количеств пестицидов.

Результаты исследования позволили сделать вывод об экологической чистоте и возможности безопасного использования нового растительного сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе.

Показано также, что сбор «Диасил» в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к лекарственному растительному сырью в отношении микробиологической чистоты.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены данные для обоснования уровня требований к показателям качества предлагаемого сбора.

В четвертой главе диссертационной работы представлено решение практических вопросов, связанных с созданием и стандартизацией рациональных готовых лекарственных средств на его основе.

На опытно-промышленном производстве института химии растительных веществ АН РУз при нашем участии разработана технология получения сухого экстракта сбора «Диасил», а на СП ООО «Remedy Group» - технология его лекарственной формы – капсул.

Стандартизация указанных лекарственных средств проведена нами, как и в случае сбора, по флавоноидам, т.е. использован метод «сквозной стандартизации», обеспечивающий унификацию показателей, норм и методов оценки качества в ряду: сырье (сбор) – субстанция – готовая лекарственная форма. Показатели качества сухого экстракта «Диасил» и его лекарственной формы – капсул приведены соответственно в таблицах 6 и 7.

Результаты исследования послужили основой для разработки совместно с СП ООО «Remedy Group» проектов Фармакопейных статей предприятия на сбор «Диасил» и лекарственные средства на его основе, представленных на рассмотрение в Главное управление контроля качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на использование их в медицинской практике. Разработаны и успешно апробированы в производственных условиях лабораторные регламенты производства сбора и капсул «Диасил».

Установлено, что разработанные проекты нормативных документов позволяют контролировать качество выпускаемой продукции (акт внедрения от 10.01.2011). Получено согласие СП ООО «Remedy Group» на производство сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе (сухого экстракта и его лекарственной формы – капсул).

Освоение производства указанных лекарственных растительных средств обеспечит импортозамещение и расширение экспортного потенциала республики за счет использования местного растительного сырья, а также решение важной социальной задачи государства по обеспечению населения эффективными и доступными жизненно важными лекарственными средствами.

Спецификация сухого экстракта «Диасил»

Показатели	Характеристика	Требование НД	Соответствие НД
Описание	Аморфный порошок от светло-коричневого до коричневого цвета, со специфическим запахом, горьковато-пряного вкуса, гигроскопичен, комкается.	Аморфный порошок от светло-коричневого до коричневого цвета, со специфическим запахом, горьковато-пряного вкуса, гигроскопичен, комкается.	Соответствует
Подлинность	Положительная реакция с алюминия хлоридом	Желто-зеленое окрашивание водного раствора при добавлении 1% раствора алюминия хлорида	Соответствует
Растворимость	Хорошо растворим в воде, водно-спиртовых смесях (20,40,50,60,70%)	Хорошо растворим в воде, водно-спиртовых смесях (20,40,50,60,70%)	Соответствует
Потеря в массе при высушивании	4,44 ± 0,15%	Не более 5%	Соответствует
Микробиологическая чистота (в 1 г препарата)	Аэробных бактерий менее 10	Не более 10 ³	Соответствует
	Дрожжевых и плесневых грибов менее 10	Не более 10 ²	Соответствует
	Отсутствие <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Salmonella</i>	Не допускается наличия	Соответствует
Содержание флавоноидов	1,80±0,35%	Не менее 1,5%	Соответствует

Спецификация капсул «Диасил»

Показатели	Характеристика	Требование НД	Соответствие НД
Описание	Твердые желатиновые капсулы оранжевого цвета, размер «2», заполненные сухим экстрактом светло-коричневого или коричневого цвета.	Твердые желатиновые капсулы оранжевого цвета, размер «2», заполненные сухим экстрактом светло-коричневого или коричневого цвета.	Соответствует
Средняя масса содержимого капсул и отклонение от средней массы	0,2006 г	0,2000 г	Соответствует
	$\pm 2,7342\%$	Не более $\pm 10\%$	Соответствует
Растворение	В среднем 80%	Не менее 75%	Соответствует
Распадаемость	5 мин	Не более 20 мин	Соответствует
Микробиологическая чистота (в 1 г препарата)	Аэробных бактерий менее 10	Не более 10^3	Соответствует
	Дрожжевых и плесневых грибов менее 10	Не более 10^2	Соответствует
	Отсутствие <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Salmonella</i>	Не допускается наличия	Соответствует
Содержание флавоноидов	$1,80 \pm 0,35\%$	Не менее 1,5%	Соответствует

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые проведены комплексные исследования по теоретическому и экспериментальному обоснованию системы стандартизации нового растительного сбора «Диасил» и разработанных на его основе лекарственных средств.

2. Установлено, что комплекс биологически активных соединений сбора «Диасил», обуславливающий его специфическую активность, представлен

флавоноидами, дубильными веществами, фенолкарбоновыми кислотами, кумаринами, эфирным маслом, водорастворимыми полисахаридами, аминокислотами, витаминами, органическими кислотами и сахарами. Определены состав и количественное содержание основных групп биологически активных веществ сбора.

3. Показано, что индикаторными компонентами сбора являются флавоноиды. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии из числа флавоноидных соединений сбора идентифицированы 8 веществ (рутин, цинарозид, изокверцитрин, кверцетин, лютеолин, кемпферол, апигенин, изорамнетин), среди которых в количественном отношении преобладают флавонол кверцетин и его гликозиды.

4. Предложена система стандартизации рекомендуемого растительного сбора: разработаны методические приемы качественного и количественного определения основных действующих веществ, определены характеристики подлинности и показатели качества сбора, экспериментально обоснованы оптимальные сроки его хранения.

5. Решены практические аспекты создания и стандартизации рациональных готовых лекарственных средств на основе растительного сбора «Диасил» (сухого экстракта сбора и его лекарственной формы – капсул).

6. На основании полученных данных разработаны и представлены для рассмотрения в Главное управление контроля качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз проекты Фармакопейных статей предприятия на новый растительный сбор «Диасил» и лекарственные средства на его основе (сухой экстракт и его лекарственную форму – капсулы) с целью получения разрешения на их применение в медицинской практике.

Разработаны и апробированы в производственных условиях лабораторные регламенты производства указанных лекарственных средств. Получено согласие СП ООО «Remedy Group» на их производство.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. К вопросу стандартизации нового растительного сбора «Диасил» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2005. – С.117-118.

2. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. Химические компоненты нового сбора «Диасил» // Материалы Республиканской научно-практической

конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Р.Л.Хазанович. – Ташкент, 2006. – С.32-33.

3. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. Изучение аминокислотного состава нового растительного сбора «Диасил» // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2007. – №1. – С. 29-31.

4. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. ГХ-МС анализ эфирного масла нового растительного сбора «Диасил» // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2007. – №2. – С. 19-21.

5. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. Изучение водорастворимых полисахаридов растительного сбора «Диасил» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института. – Ташкент, 2007. – С.137-138.

6. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. Определение микробиологической чистоты нового растительного сбора «Диасил» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института. – Ташкент, 2007. – С.138-139.

7. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. К вопросу радиационной безопасности нового растительного сбора «Диасил» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2008. – С.274.

8. Ибрагимова Н.А. Урманова Ф.Ф. Элементный состав растительного сбора «Диасил» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной Году гармонично развитого поколения. – Ташкент, 2010. – С.172-173.

9. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. Определение остаточного содержания пестицидов // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2010. – №4. – С. 22-24.

10. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф. Лекарственные растения в терапии сахарного диабета и его осложнений // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2010. – №4. – С. 42-50.

11. Ибрагимова Н.А., Урманова Ф.Ф., Парпиева Н.Н. Лекарственные растения в терапии туберкулеза // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010. – №4. – С.13-19.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Н.А.Ибрагимованинг 15.00.02 – Фармацевтик кимё ва фармакогнозия ихтисослиги бўйича «Янги «Диасил» ўсимлик йиғмаси ва унинг асосидаги дори воситаларини стандартлаш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: доривор ўсимликлар, хом ашё, йиғмалар, ўпка сили, инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабет, биологик фаол моддалар, чинлигини аниқлаш, сифат реакциялари, миқдорий таҳлил, стандартлаш, чинлик тавсифномалари, сифат кўрсаткичлари, меъёрий хужжатлар.

Тадқиқот объектлари: янги «Диасил» йиғмаси ва унинг асосида ишлаб чиқилган дори воситалари (куруқ экстракт ва капсулалар).

Ишнинг мақсади: янги кўп таркибли «Диасил» ўсимлик йиғмаси ва унинг асосидаги дори воситаларининг стандартлаш тизимини назарий ва тажрибавий асослаш.

Тадқиқот усуллари: йиғмани морфологик ва анатомик ўрганиш, хроматография (КХ, ЮҚХ, ЮССХ, ГХ, ГХ/МС), индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия, атом – абсорбцион, УВ- ва гамма-спектроскопия, кимёвий ва товаршунослик таҳлил усуллари.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: илк бор янги «Диасил» ўсимлик йиғмасининг кимёвий таркиби ўрганилди. Ушбу йиғманинг таркибидаги асосий биологик фаол моддаларнинг табиати ва миқдори аниқланди. Мазкур йиғма ва унинг асосидаги дори воситаларини стандартлаш бўйича изланишлар олиб борилиб, тегишли меъёрий хужжатларни тузиш учун зарур бўлган ишончли чинлик ва сифат мезонлари ишлаб чиқилди. Шунингдек, уларнинг сақланиш мўътадил муддатлари ва ишлатилиш истиқболларига оид айрим амалий масалалар ўз ечимини топди.

Амалий аҳамияти: олиб борилган изланишлар натижасида тиббиёт амалиётида ўпка сили ва инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабетнинг кўшма патологиясида қўллаш учун янги инновацион доривор ўсимлик воситалари – «Диасил» йиғмаси ва унинг қуруқ экстракти асосида ишлаб чиқилган капсулалари тавсия этилди. Уларнинг бошланғич доривор ўсимлик хом ашёси (йиғма) – субстанция – тайёр дори тури каторида сифат кўрсаткичлари, меъёрлари ва бахолаш усуллари мувофиқлатиришни таъминлайдиган илмий асосланган стандартлаш тизими тавсия этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: олинган натижалар асосида МЧЖ «Remedy Group» қўшма корхонаси билан ҳамкорликда “Диасил” йиғмаси ва унинг асосидаги дори воситалари учун Корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари ишлаб чиқилиб, уларни тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси

Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди. “Диасил” йиғмаси ва унинг қуруқ экстракти асосида яратилган капсулалар учун тузилган ишлаб-чиқариш лаборатория регламентлари ишлаб-чиқариш шароитида муваффақиятли синовлардан ўтди. Қайд этилган меъёрий хужжатлар ишлаб чиқиладиган дори воситаларини сифатини назорат қилиш имконини бериши кўрсатилди.

“Диасил” йиғмаси ва унинг асосидаги дори воситаларини ишлаб чиқариш учун МЧЖ «Remedy Group» кўшма корхонаси розилиги олинди.

Тадқиқот натижалари Тошкент фармацевтика институтининг фармакогнозия кафедраси ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Қўлланиш соҳаси: тиббиёт, фармацевтика саноати

Р Е З Ю М Е

диссертации Н.А.Ибрагимовой на тему: «Стандартизация нового растительного сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия

Ключевые слова: лекарственные растения, сырье, сборы, туберкулез легких, инсулиннезависимый сахарный диабет, биологически активные вещества, качественные реакции, количественное определение, стандартизация, характеристики подлинности, показатели качества, нормативные документы.

Объекты исследования: новый растительный сбор «Диасил» и лекарственные средства на его основе (сухой экстракт и капсулы).

Цель исследования: теоретическое и экспериментальное обоснование системы стандартизации нового многокомпонентного растительного сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе.

Методы исследования: морфолого-анатомическое изучение сбора, хроматография (БХ, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ, ГХ/МС), масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, атомно-абсорбционная, УФ- и гаммаспектроскопия, химический и товароведческий методы анализа.

Полученные результаты и их новизна: впервые изучен химический состав нового растительного сбора «Диасил», определены природа и количественное содержание основных групп его биологически активных веществ. Проведены исследования по стандартизации предлагаемого сбора и разработанных на его основе лекарственных средств (сухого экстракта и капсул). На основании полученных данных установлены надежные характеристики подлинности и показатели качества, необходимые для разработки соответствующей нормативной документации. Решены также некоторые практические вопросы, связанные с определением оптимальных

сроков хранения указанных лекарственных средств и перспектив их использования.

Практическая значимость: в результате проведенных исследований в практику здравоохранения рекомендованы новые инновационные лекарственные растительные средства для лечения сочетанной патологии туберкулеза легких с инсулиннезависимым сахарным диабетом – растительный сбор «Диасил» и капсулы, разработанные на основе его сухого экстракта. Предложена научно обоснованная система их стандартизации, обеспечивающая унификацию показателей, норм и методов оценки качества в ряду: сырье (сбор) – субстанция – готовая лекарственная форма.

Степень внедрения и экономическая эффективность: на основании полученных данных совместно с СП ООО «Remedy Group» разработаны проекты Фармакопейных статей предприятия на сбор «Диасил» и лекарственные средства на его основе, представленные в Главное управление контроля качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на использование их в медицинской практике. Разработаны и успешно апробированы в производственных условиях лабораторные регламенты производства сбора «Диасил» и капсул на основе его сухого экстракта. Показано, что разработанные проекты нормативных документов позволяют контролировать качество выпускаемой продукции (акт внедрения от 10.01.2011).

Получено согласие СП ООО «Remedy Group» на производство сбора «Диасил» и лекарственных средств на его основе.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармакогнозии Ташкентского фармацевтического института.

Область применения: медицина, фармацевтическая промышленность.

R E S U M E

Thesis of N.A.Ibragimova on the academic degree competition of the candidate of Pharmaceutical science in specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, subject “Standardization of new herbal species of "Diasil" and medical products on its basis”

Key words: medicinal plants, raw materials, species, tuberculosis of lungs, a diabetes II types, biological active substances, qualitative tests, assay, standardization, identity characteristics, quality indices, normative documents.

Subjects of the inquiry: new herbal species of "Diasil" and medical products on its basis (a dry extract and capsules).

Aim of the inquiry: theoretical and experimental substantiation of system of standardization of new multicomponent herbal species of "Diasil" and medical products on its basis.

Methods of inquiry: morphologo–anatomic study of the developed herbal species, chromatography (PC, TLC, HPLC, IC, IC/MS), mass-spectrometry with inductively connected plasma, an atom-absorbing method, UV-, IR- spectroscopy, chemical and scientific methods for commodities analysis.

The results achieved and their novelty: for the first time the chemical compound of new herbal species of "Diasil" is studied. The specific biological activity of this medical product, chemical nature and quantitative amount of the basic groups of the biologically active substances were also determined. Researches on standardization of offered species and the medical products developed on its basis (a dry extract and capsules) are conducted. On the basis of the received data reliable characteristics of authenticity and the indicators of quality necessary for working out of corresponding standard documentation are established. Some practical questions connected with definition of optimum periods of storage of specified medical products and prospects of their use are solved also.

Practical value: as a result of the spent researches in public health services practice new innovative medicinal vegetative means for treatment of a double pathology of a tuberculosis of lungs with a diabetes II types - herbal species of "Diasil" and the capsules developed on the basis of its dry extract are recommended. Scientifically well-founded system of their standardization providing unification of indicators, norms and methods of an estimation of quality is offered among: raw materials (species) – a substance – the ready medicinal form.

Degree of embed and economical effectivity: on the basis of the received data together with JV «Remedy Group Co. Ltd» on species of "Diasil" and medical products on its basis, presented to the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan projects of Pharmacopoeial articles of the enterprise are developed for reception of the permission to their use in medical practice. Laboratory regulations of manufacture of species of "Diasil" and capsules on the basis of its dry extract are developed and successfully approved under production conditions. It is shown that the developed projects of standard documents allow to supervise quality of let out production (the certificate of introduction from 30.01.2011).

The consent of JV «Remedy Group Co. Ltd» on manufacture of species of "Diasil" and medical products on its basis is received.

Results of research are introduced in educational process on the Tashkent pharmaceutical institute.

Sphere of usage: medicine, pharmaceutical industry.

