

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан

Ташкентский фармацевтический институт

Кафедра технология лекарственных форм

Атаханов Алишер Шавкатович

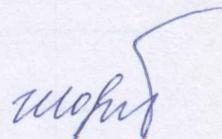
**ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА
ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ЧИСТЕЦА
(СУХОЙ ЭКСТРАКТ, ТАБЛЕТКИ)**

Специализация: 5А720504 -технология лекарственных форм

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание степени магистра

Научный руководитель: к.ф.н., доц. Шадманова Ш.Н.



Оппонент: к.ф.н., Тухтаев.Ф.Х



ТОШКЕНТ-2009

Ширин
Кафедра мудир
“ 2 ” январь 200 8 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 200 8 й “ 5 ” март
Сон буйруғи билан тасдиқланган №35.

Дорн турлари технологияси кафедраси буйича
Структурные лекарственные пр-тов на основе растительного
магистрлик диссертациясининг номи
сироз иссеуэ (сухой экстракт, таблетки)

мавзудаги магистрлик диссертацияси
Илмий раҳбар Шадрманов Шахноза Носифжановна
доцент, к. фар. н. бошчилигида
(илмий раҳбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)
Шадрманов Ширин Шавкатовна томонидан
(тингловчининг исми-фамилияси)

тугалланган ҳолда 200 9 й “ 2 ” март да ДТТ
кафедрасига дастлабки ҳимоя учун тақдим этилади.

Тадқиқот ишида применения методики анализа
в медицине при разработке технологии
сироз и лекарственных препаратов
фойдаланилади

Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси буйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул
ва услублардан ва х.к.)

Ишда Разработка лекарственных форм на
основе сух экстракта растения бувицевого в виде
таблеток берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Методология сбора сырья.
(номи)

2-боб Объемы и сроки исследований.
(номи)

3-боб Разработка технологии таблеток и
установление срока годности.
(номи)

Илмий раҳбар Шадрманов Шахноза Носифжановна, к.фар.н
(сана, ой, йил)
(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 200 8 й “ 10 ” февраль да топшириқни қабул қилди.

Оглавление

Введение	4
Глава I. Обзор литературы.	
1.1 Роль фитотерапии и фитопрепаратов в народной медицине.....	6
1.2 Экстракты. Номенклатура лекарственных препаратов на основе экстрактов	17
1.3 Общая характеристика, географическое распространение, химический состав, применение и лекарственные препараты чистеца буквицецветного	25
1.4 Современное состояние технологии биофармацевтических исследований таблетированных препаратов	28
1.5 Стабильность качественных показаний таблеток при хранении	37
 Глава II. Экспериментальная часть. Объекты и методы исследования.	
2.1 Характеристика лекарственного вещества и вспомогательных материалов	38
2.2 Методы исследования	39
2.3 Анализ субстанции и таблеток чистеца буквицецветного	39
 Глава III. Разработка технологии получения сухого экстракта из травы чистеца буквицецветного.	
3.1 Изучение набухаемости травы чистеца буквицецветного	43
3.2 Изучение влияния измельченности сырья на процесс экстракции ...	44
3.3 Изучение влияния гидромодуля на процесс выхода экстрактивных веществ	46
3.4 Разработка технологии получения сухого экстракта	47

Глава IV. Разработка состава и технологии таблеток сухого экстракта.

4.1 Исследование физико-химических и технологических свойств сухого экстракта	49
4.2 Подбор вида и количества вспомогательных веществ	54
4.3 Изучение технологических свойств прессуемой массы	55
4.4 Изучение влияния давления прессования на качество таблеток	57
4.5 Оценка качества таблеток сухого экстракта	58
4.6 Изучение стабильности таблеток	60
Общие выводы	62
Список литературы	63

Цели и задачи исследования. Основная задача исследования заключалась в научно-обоснованной разработке состава и технологии таблеток из сухого экстракта чистоты буквицецветного, обеспечивающих высокую биологическую эффективность препарата, стабильность при хранении на основе комплексного физико-химического и биофармакологического изучения.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- провести тематический обзор литературы;
- изучить стадии технологического процесса получения сухого экстракта чистоты буквицецветного с целью определения оптимальных технологических параметров экстрагирования;
- изучить числовые показатели сухого экстракта;
- изучить физико-химические и технологические характеристики субстанции сухого экстракта, необходимые для разработки оптимального состава и технологии таблеток;

Введение

Актуальность темы. Одной из важнейших задач здравоохранения является расширение ассортимента эффективных лекарственных препаратов, нормализующих обменные процессы и применяемые для профилактики различных заболеваний. Особую актуальность приобретает изыскание отечественных лекарственных препаратов взамен импортных.

Каждый год в медицинскую практику внедряются десятки новых лекарственных средств, которые выпускаются в различных лекарственных формах. Самой распространённой лекарственной формой на сегодняшний день является таблетированная, занимающая в общем объёме производства готовых лекарственных средств наибольший удельный вес и имеющая тенденцию к неуклонному росту /11 /.

Цель и задачи исследования. Основная задача исследования заключалась в научно-обоснованной разработке состава и технологии таблеток из сухого экстракта чистеца буквицецветного, обеспечивающих высокую биологическую эффективность препарата, стабильность при хранении на основе комплексного физико-химического и биофармацевтического изучения.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- провести тематический обзор литературы;
- изучить стадии технологического процесса получения сухого экстракта чистеца буквицецветного с целью определения оптимальных технологических параметров экстрагирования;
- изучить числовые показатели сухого экстракта;
- изучить физико-химические и технологические характеристики субстанции сухого экстракта, необходимые для разработки оптимального состава и рациональной технологии таблеток;

- выбрать оптимальный состав и разработать рациональную технологию таблеток;
- изучить качественные и количественные показатели полученных таблеток;
- изучить стабильность предлагаемой лекарственной формы в процессе хранения

Научная новизна. Изучен процесс экстракции и разработана технология получения сухого экстракта травы чистеца буквицецветного.

В результате изучения реологических характеристик субстанции разработаны состав и технология таблеток сухого экстракта чистеца буквицецветного.

Практическая значимость работы. По результатам проведённых исследований разработана технология сухого экстракта и на основе сухого экстракта разработаны состав и технология таблеток, обеспечивающие их высокую биологическую доступность.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 67 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, общих выводов, а также списка использованной литературы. Иллюстрирована 2 рисунками и 11 таблицами.

Список использованной литературы включает 56 источников.

Глава I. Обзор литературы

1.1 Роль фитотерапии и фитопрепаратов в народной медицине.

Принято считать, что фитотерапия - область народной (или альтернативной) медицины, занимающейся лечением травами. Однако и участковый врач на приеме запросто присовокупит пару примочек из лекарственных трав к списку традиционных препаратов. Фитотерапия, скорее, грань, соединяющая официальную и нетрадиционную медицину. И та и другая использует траволечение в своей практике.

Испокон веков наши предки лечились травами, копился громадный опыт человечества, который во многом оказался утерянным. Наука и общество в XX веке с новой силой принялось не только за лечение лекарственными растениями, но и за изучение воздействия трав на организм человека. /12/.

Флора земли - огромная, неиссякаемая кладовая лекарственных средств. Общее количество лекарственных растений насчитывается более двенадцати тысяч видов...

Фитотерапия и в русской народной медицине, и в народной медицине континентов и всех времен была основным видом лечения, ибо растительный мир предлагал человеку обширный и доступный набор лечебных средств...

Непрекращающиеся археологические исследования обнаруживают все новые данные об использовании растений для лечения шумерийцами и другими древнейшими народами мира

Лекари Шумера из стеблей и корней растений изготавливали порошки и настои. Они считали, что груши и фиги обладают целебными свойствами, а молодые побеги ивы и сливового дерева, иглы сосны и пихты, высушенные и растертые, применяли в качестве компонента припарок и компрессов.

К порошкам из высушенных и измельченных растений иногда примешивались порошки животного и минерального происхождения. В качестве растворителя применялась не только вода, но также вино и пиво. Следовательно, уже не менее 80 веков назад люди применяли для лечения простейшие лечебные препараты из растений.

Вавилоняне, пришедшие на смену шумерийцам в XI веке до н. э., а затем ассирийцы широко использовали растения в лечебных целях.

Вавилоняне применяли сотни лекарственных растений, в том числе корень солодки, льняное семя, дурман, белену, молодые почки различных растений. Они вывозили их и в другие страны./38/.

Вавилоняне уже тогда заметили, что солнечный свет вредно действует на лечебные свойства собранных растений, поэтому высушивали их в тени, что рекомендуется и современными руководствами по сбору и сушке лекарственных растений.

Часть глиняных табличек, обнаруженных в библиотеке ассирийского царя Ассурбанипала (VII век до н. э.), содержит описание лекарственных средств с указанием заболеваний, при которых они применяются, и способа употребления. В столице Ассирии Ниневии - был сад лекарственных растений.

У вавилонян и ассирийцев сведения о целебных свойствах растений были заимствованы египтянами. Источниками сведений о фитотерапии в Египте служат изображения лекарственных растений и иероглифы на стенах храмов, саркофагах (каменных гробах) и пирамидах. При раскопках захоронений египтян находят остатки сохранившихся до наших дней растений.

Исследования записей, сделанных на папирусах, изготовлявшихся в Египте из одноименного растения, указывают, что египтяне еще за 4000 лет до н.э. составили некоторое подобие фармакологии с описанием применявшихся тогда лекарственных растений./12/.

В известном “папирусе Эберса”, относящемся примерно к 1570 г до н.э., приведены рецепты для лечения различных заболеваний, в состав которых входили в основном растения. Всего в этом папирусе перечислено несколько сот растений.

В Египте применялись не только дикорастущие, но и культивируемые лекарственные растения. Так, клещевина, из которой добывается касторовое масло, разводилась за 2600 лет до н. э.

Касторовое масло применялось как профилактическое средство. Египтяне, считая причиной возникновения всех болезней избыток пищи, рекомендовали в третий день каждого месяца принимать касторовое масло как слабительное./38/

Кроме клещевины, в Древнем Египте использовались такие лекарственные растения, как алоэ, акация, анис, белена, лен, лотос, мак, мята, подорожник, морской лук, ива, можжевельник и многие другие.

Египтяне применяли также растения, привозимые из других стран, для чего снаряжали специальные экспедиции. Известна, например, посылка с этой целью пяти кораблей в 1500 г. до н. э. в страну Пунт (нынешнее Сомали).

Опыт египтян в лечении растениями внимательно изучали врачи Древней Греции, в медицине которой часто использовались растения, причем некоторые из них были заимствованы у египтян. Греческая литература того времени содержит больше всего сведений о лечебном использовании растений.

Первое дошедшее до нас обстоятельное сочинение о лекарственных растениях, в котором приведено научное обоснование их применения, принадлежит крупнейшему мыслителю, врачу Древней Греции, одному из родоначальников современной научной медицины Гиппократу. В нем он описал 236 лекарственных растений, которые применялись тогда в медицине.

В своей лечебной практике Гиппократ использовал свыше 200 лекарственных растений и применял их без переработки. “Гениальнейший наблюдатель человеческих существ”, как назвал его И. П. Павлов, считал, что лекарственные вещества содержатся в природе в оптимальном виде и что лекарственные растения в необработанном виде или в виде соков оказывают лучшее действие на человеческий организм

Другой выдающийся труд по лекарственным растениям принадлежит знаменитому врачу своего времени греку Диоскороду состоявшему врачом при римской армии в эпоху императоров Клавдия и Нерона, Диоскорида считают отцом европейской фармакогнозии./55/

В своем классическом труде “Materia medica” (“Лекарственные вещества”) он обобщил все, что было известно в его время о лекарственных средствах растительного, животного и минерального происхождения. Наибольшее внимание он уделял растительным лекарственным средствам, и в этом сочинении описал свыше 600 видов лекарственных растений, снабдив описания рисунками растений и указав их применение. Диоскорид использовал опыт египетской, а следовательно, ассирийской, вавилонской и шумерийской медицины. Книга была переведена на латинский язык и являлась авторитетным руководством в Европе до XVI века./9/.

В Древнем Риме медицина развивалась под сильным влиянием греческой. В народной медицине римлян, судя по описаниям римских писателей и ученых Катона старшего (III - II века до н. э.) и Плиния старшего (I век н. э.), также широко использовались дикорастущие, а позднее и сельскохозяйственные растения. Плиний старший в своем сочинении “Естественная история” описал около 1000 видов растений, главным образом лекарственных.

Большое значение древние римляне придавали капусте разных сортов. В сыром виде ей приписывали свойства излечивать бессонницу, успокаивать

головные боли, вылечивать фистулу и глухоту. Диоскорид утверждал, что легко сваренная капуста вызывает послабление, а долго варенная - запор.

В древнеримской медицине выделился как крупнейший врач и естествоиспытатель Клавдий Гален Автор многих сочинений по медицине и фармации, он описывает 304 лекарственных средства растительного, 80 животного и 60 - минерального происхождения

Гален отверг взгляды Гиппократов на растения и указал, что в растительном сырье наряду с полезными веществами содержатся ненужные, а порою и вредные. Он старался извлечь из растений полезные вещества, используя их в виде таких лекарственных форм, как настои, отвары, настойки Его методы широко вошли во врачебную практику Гален подобно Диоскороду был авторитетом в медицине почти до XIX века Так называемые галеновые препараты носят его имя и в настоящее время.

Наряду с применением растений народами Древнего Востока лечение растениями широко применялось и в странах Восточной Азии: в Китае, Индии, Японии, Корее и др.

Достаточно полные данные по истории фитотерапии сохранились в одной из древнейших стран - в Китае. Представители народной медицины Китая применяли главным образом лекарственные растительные средства.

История китайской медицины, судя по документальным данным, имеет 4000-летнюю давность, но фактически она возникла значительно раньше.

Большое распространение в китайской фитотерапии получили настои и отвары. Число исходных продуктов для их приготовления достигает многих десятков, что соответствует одному из основных положений китайской медицины о лечении лекарствами, согласно которому лекарства лечат не болезни, а большую сумму признаков, симптомов, синдромов, наблюдающихся у заболевшего. Состав лекарств должен отвечать проявлениям симптомов. Последних много, а поэтому состав лекарств множественный, рецепт крайне сложный.

Для лекарственных средств, применяемых в китайской народной медицине, характерно более медленное, постепенное по сравнению с современными химиотерапевтическими препаратами действие на организм больного.

Многие лекарственные растения из китайской фитотерапии были заимствованы другими странами. Это относится к таким растениям, как, например, женьшень, известный в Китае уже около 4 тысяч лет, китайский лимонник, эфедра, лакричный корень, пустырник, шлемник, кровохлебка, лук, чеснок, ревень, заря, спаржа, астрагал, корица, камфора, имбирь, мускус, корка мандарина.

Кроме женьшеня, широко популярным целебным средством в медицине Китая считается солодка гладкая. Это растение входит в состав многих лекарственных прописей, назначаемых при лихорадочных состояниях, болях, кашле, одышке и т. п. Часто применяется в прописях для детей.

Ряд растений, применяемых китайской фитотерапией, являются общими и для европейской: мать-и-мачеха - цвет и листья, подорожник большой - семена, ландыш майский - корень, чеснок - стебель, пустырник сибирский - трава, чернобыльник - трава, шиповник - корень, ревень лекарственный - корень, лопух большой - семена, шалфей - корень и др.

Издавна использовались растения для лечения и в Индии, растительный мир которой чрезвычайно богат и разнообразен.

Древнеиндийская фармакопея насчитывает до 800 названий растительных медикаментов, значительная часть которых используется современной медициной./53/

Чилибуха, например, давно значится во всех европейских фармакопеях. В XX веке введено в медицинскую практику чаульмуговое масло, применяющееся в Индии тысячелетиями как специфическое средство при лечении проказы. Раувольфия, широко применяющаяся в современной

медицине для снижения артериального давления, известна индийцам с древности./28/

На Цейлоне большой популярностью пользуются врачи народной медицины. В столице острова Коломбо организован Центральный госпиталь народной медицины, где все больные, помимо специального лечения, получают лечебное питание, включающее травы, корни, семена и плоды.

В Корее в системе здравоохранения также работают врачи народной медицины, и лекарственным растениям там уделяется большое внимание.

В Монголии, которая располагает богатой флорой, местные жители издавна пользовались многими растениями для лечения различных заболеваний у людей и животных.

Известный естествоиспытатель и путешественник Lourens Grin приводит интересные данные о народной медицине Африки, в частности о растительном масле чаульмугра, которым лечат больных проказой. Африканским лекарям оно давно известно, науке же стало известно в период между двумя мировыми войнами.

Необходимо отметить тот факт, что в Африке очень редко встречается такое заболевание, как рак легкого.

У нас эвкалипт называют “деревом-аптекой”, в Африке таким деревом можно считать баобаба. Лекарствами, которые готовят из плодов, листьев и коры баобаба, местные лекари лечат почти все болезни.

Лекарственные растения использовались для лечения, как это теперь можно утверждать, всеми народами мира независимо от времени и места их обитания. Этнографы, изучавшие быт отдельных племен Центральной и Южной Африки, аборигенов Австралии, индейцев Амазонки, установили, что, по-видимому, не было на земле такого племени, которое, как бы примитивна ни была его общественная организация и материальная культура, не знало бы лекарственных растений./2/.

Со времен Галена, уже в нашу эру, возникло стремление к удалению из растений излишних, индифферентных, балластных веществ и получению очищенных, более действенных во всех случаях, по мнению представителей этого направления, чем все растение. Дальнейшее развитие научных знаний привело к тенденции выделения из растений индивидуальных, совершенно чистых действующих веществ, как обладающих постоянством действия и поддающихся более точной дозировке.

Почин в последнем направлении использования лекарственных растений принадлежит швейцарскому врачу и химику Парацельсу (1483 - 1541), который все явления, происходящие в здоровом и больном организме, сводил к химическим процессам. По его утверждению, человеческий организм представляет собой химическую лабораторию. Болезни, по его мнению, возникают из-за отсутствия в организме некоторых химических веществ, которые при лечении и надо вводить в виде лекарств.

Вместе с тем Парацельс широко использовал наблюдения народной медицины. Он считал, что если природа произвела болезнь, то она подготовила и средство для исцеления от нее, которое должно находиться в местности, окружающей больного. По этой причине он был против применения иноземных лекарственных растений./9/

Развитие химии привело к осуществлению в XIX веке мечты Парацельса. Из растений были выделены чистые действующие вещества.

Лекарственные травы - это лекарства и очень сильные. Растения вырабатывают огромное количество сложных химических соединений, не образующихся в животном организме.

Целебными свойствами обладают соединения, которые в медицине называют биологически активными или физиологически активными веществами, или действующими веществами. Они наиболее ценны, хотя растение содержит их обычно в минимальных количествах.

Сопутствующими веществами называют вещества, так или иначе меняющие действие основного соединения, которому принадлежит главный терапевтический эффект. Они могут, например, повышать всасываемость действующего вещества и, следовательно, значительно ускорять его усвоение, могут усиливать полезное действие или уменьшать его вредное влияние; в других случаях, напротив, могут оказывать какое-либо вредное воздействие, и тогда их следует удалить. Присутствие сопутствующих веществ - одно из важнейших отличий природных лекарственных средств от лекарственных средств, полученных синтетическим путем. В большинстве случаев присутствие сопутствующих веществ - важное преимущество сложных лекарств, выделенных из растений.

Хотя целебными свойствами лекарственных растений пользуются тысячелетия, то или иное действие их на организм и биологически активные вещества этих растений стали известны в относительно недавнее время, после зарождения фитохимии (химии растений) и фармакологии. В древности лекарственное растительное сырье применяли обычно в виде порошков или отваров, иногда в виде мазей. Позднее стали изготавливать более сложные лекарства. По предложению древнеримского врача Галена в Европе вошли в обиход сложные извлечения и настойки, до сих пор называемые «галеновыми препаратами». Но преимущество таких лекарств не находило себе объяснения, так как врачи не имели никакого представления об извлеченных химических веществах, знали лишь «силу» растения, т. е. активность. В XVI в. знаменитый европейский врач Парацельс и его последователи впервые выразили мысль, что задача химии - лечение болезней, так как жизненный процесс в основном химический. Парацельс возражал против сложных рецептов арабской медицинской школы, содержащих множество ингредиентов, не известных врачу по своему составу. Он высказал мысль о том, что лечебное действие принадлежит не растению в целом, а определенному веществу, которое надо извлечь,- его

«квинтэссенции» (мы бы сказали - действующему веществу). Хотя Парацельс и открыл новую эпоху в медицине, химическое изучение растений началось не сразу. Только в конце XVII в. фармацевты и врачи занялись исследованием растений с целью выяснения их качественного состава. В 1806 г. аптекарь Ф. Сертюрнер получил чистый алкалоид морфин из опия; он же обнаружил его щелочные свойства и доказал его снотворное действие. Тем самым была показана возможность получения из растений «активного принципа», т. е. терапевтически действующего вещества. Новое вещество было названо «морфий» в честь Морфея - бога сна из греческой мифологии. В середине XIX в. в лекарственных растениях были впервые открыты активные вещества, которые Ю. Либих и Ф. Велер охарактеризовали как гликозиды. В настоящее время гликозиды наряду с алкалоидами считаются важнейшими действующими веществами целебных растений. Вслед за тем были обнаружены и изучены дубильные вещества, сапонины, смолы и др.

На рубеже XIX и XX вв. в растениях были найдены витамины, что открыло новую страницу в понимании лечебных свойств растений. Позднее было обнаружено лекарственное значение биофлавоноидов и производных кумарина. В 1928 г. Б. П. Токин выдвинул теорию, согласно которой летучие выделения многих высших растений - фитонциды - убивают микроорганизмы: бактерии, грибы и простейших. Важное значение в фармакологической активности имеют микроэлементы, т. е. минеральные вещества, содержание которых в растениях не превышает тысячных долей процента (марганец, мышьяк, кобальт, никель и др.). Эти факты дают объяснение действию многих старинных лекарственных растений, в результате чего ряд «забытых» растений снова стали применять в научной медицине. И в настоящее время обнаруживаются все новые группы фармакологически активных веществ у давно используемых растений (пектины, лигнаны, фитоэкдизоны и др.). Действующие вещества лекарственных растений исключительно разнообразны. Сейчас в

большинстве случаев известно, чему именно обязано лекарственное растение своим целебным действием. Насколько разнообразны по химическому строению действующие вещества, настолько неодинаковы и их фармакологические свойства. Любые лекарственные средства могут воздействовать на организм высшего животного и человека двояко. Некоторые обладают местным действием, т. е. оказывают эффект именно на тот участок тела или на тот орган, с которым они соприкасаются (например, прижигание иодом царапины на пальце). Таким же местным действием обладает большинство вяжущих, обволакивающих и раздражающих средств. Но если мы принимаем от зубной боли анальгин, то действие его на зуб связано с целой цепью различных воздействий на организм, в первую очередь на нервную систему, кровеносную систему и т. д. /54/

Одними из самых распространенных биологически активных веществ в растениях являются фенольные соединения. Растительные фенольные соединения представляют собой чрезвычайно пеструю группу органических соединений, весьма неоднородную по химическому строению. В настоящее время принята следующая их классификация: простые фенолы, кумарины, хромоны, ксантоны, стильбены, ауроны, халконы, флавоноиды (и их гликозиды), кумарины (и их гликозиды), хиноны (в том числе антрахиноны и их гликозиды), дубильные вещества, лигнаны, трополоны и пр.

Многие растительные фенольные соединения проявляют самую разнообразную фармакологическую активность. /51/

В последнее время большое значение приобрела группа флавоноидных гликозидов. Название этих веществ (от латинского flavum — «желтый») указывает на их желтую окраску; они относятся к фенольным соединениям. Часто встречаются они в цветках и листьях, в которых их маскирует зеленый хлорофилл. За последнее время было обнаружено, что некоторые флавоноидные соединения, в частности рутин, понижают хрупкость

кровеносных сосудов, предотвращая кровоподтеки и задерживая внутренние кровоизлияния. /56/

Таковы в общих чертах основные вещества, находящиеся в лекарственных растениях и оказывающие целебное действие на организм человека. Надо заметить, что, несмотря на все успехи химии и фармакологии, далеко не во всех случаях известно, что же именно в данном растении является целебным. Иногда поиски алкалоидов, гликозидов, эфирных масел и танидов в каком-либо лекарственном растении дают отрицательный результат, а между тем растение при самой строгой клинической проверке дает вполне четкий лечебный эффект.

Во многих случаях применения лекарственных растений целебным оказывается не одно какое-либо определенное вещество, а комбинация веществ, причем способствовать терапевтическому действию могут такие вещества, которые, взятые сами по себе, никакой особой фармакологической активностью не обладают.

1.2 Экстракты. Номенклатура лекарственных препаратов на основе экстрактов

Экстракты являются одной из старейших лекарственных форм официальной медицины. После открытия способа получения спирта, древнеримским врачом Галеном впервые было введено в медицину применение спиртовых извлечений из растений - галеновых препаратов. Результатом дальнейшего развития этого вида извлечений биологически активных веществ из растительного материала и явились спиртовые экстракты. В наше время эти древнейшие лекарственные категории не потеряли актуальности, постоянно развиваются и, как следствие, во многих государствах они имеют фармакопейный статус.

Экстрактами называют все типы извлечений, при этом проводится чёткое разграничение по консистенции получаемого извлечения: жидкие, густые (мягкие) и твёрдые (сухие). В то же время, жидкие формы классифицируют как жидкие экстракты и настойки, способ получения которых отличается соотношением взятых для экстракции сырья и экстрагента (настойки) или соотношением сырья и готового продукта (экстракты)./38/

Экстракты могут быть стандартизованными и количественно определёнными (дискретными). Стандартизованными экстрактами называют экстракты стандартизация которых проводится в пределах терапевтической активности конкретного действующего вещества, компонента. Количественно определёнными экстрактами называют те экстракты, стандартизация которых проводится в определённых пределах любых маркерных компонентов экстракта. Допускается определение экстрактов по процессу их производства и свойствам. Поскольку экстракты могут быть рассмотрены как субстанции для приготовления других готовых лекарственных средств, так и как лекарственные средства различного применения, к ним выставляются все те требования, которые специфичны для определённого типа готового лекарственного средства./39/

На Украинском рынке существует 2 лидера фитопрепаратов: «Бионорика АГ» и «Natur Produkt vega». Растительное сырьё используемое этими фирмами, выращивается на специально отведенных для этого участках. Такой подход позволяет гарантировать количественный и качественный состав используемого исходного продукта и эффект готового лекарственного средства.

Концепция фитониринга (phyto - растительный, engi - разработка технология) - органично сочетаются рациональный подход к фитотерапии и современные научные и технические достижения фармацевтической отрасли,

знания которые человечество накапливало веками, и высочайшие требования к производству./40/

Экстракты изготавливают соответствующими методами, используя этанол или другой подходящий растворитель. Разные серии лекарственного растительного сырья или животного материала могут быть измельчены перед экстракцией. В некоторых случаях материал, который экстрагируется, может поддаваться предварительной обработке, например, инактивации ферментов, измельчению или обезжириванию. После экстрагирования ненужные материалы, если необходимо, удаляют./11/

Лекарственное растительное сырьё, животные материалы и органические растворители, которые используются при изготовлении экстрактов, должны отвечать требованиям соответствующих статей Фармакопеи. Для густых и сухих экстрактов, в которых органические растворители удаляют выпариванием, могут быть использованы перегнанные или рециркулированные растворители, при условии, что процессы перегонки контролируются и растворитель проверяют на соответствие стандартам перед повторным использованием или смешиванием с другим предложенным материалом. Вода, используемая при экстракции, должна быть подходящего качества. Подходящей водой можно считать воду, которая выдерживает требования для «Воды очищенной «in bulk», за исключением испытания на бактериальные эндотоксины, приведенные в статье «Вода очищенная». Питьевая вода может быть использована, если она соответствует требованиям определенного нормативно-технического документа, который обеспечивает надлежащее качество воды для производства определенного экстракта.

Экстракция определенным растворителем приводит к типичным соотношениям характерных компонентов в материале, который экстрагируется; в ходе производства стандартизованных или количественно определённых экстрактов, процедуры очистки практически могут приводить

к увеличению этих соотношений в сравнении с ожидаемым уровнем; такие экстракты называют «очищенные».

Сухие экстракты - твердые лекарственные формы, полученные удалением растворителя, который используют для приготовления. Потеря в массе при высушивании или содержание воды в сухих экстрактах обычно не превышают 5% (м/м). К ним могут добавляться похожие вспомогательные вещества. Экстракты применяются при приготовлении разных лекарственных форм как вспомогательные вещества. Например: *Экстракты часто применяются в технологии пилюль.*

Растительные экстракты склеивают порошкообразные вещества, придавая пилюльной массе необходимые консистентные свойства. Густые экстракты можно рассматривать как очень концентрированные, вязкие, клейкие, трудновысыхающие сиропообразные жидкости, богатые сахаром и декстрином. Особое место среди растительных экстрактов занимает экстракт солодки. Благодаря наличию глицирризиновой кислоты он обладает хорошими эмульгирующими свойствами и может использоваться для приготовления пилюль с гидрофобными жидкостями.

Растительные экстракты наряду с проявлением склеивающих свойств, оказывают терапевтическое действие.

Приготовление сложных порошков с экстрактами, представляющими собой концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья, зависит от свойств применяемого экстракта и его консистенции. В технологии порошков очень часто используют экстракт красавки. В ГФ X приведены два препарата экстракта красавки: густой, содержащий 1,5% алкалоидов, и сухой, содержащий 0,75% алкалоидов.

В последнее время выпускается ряд лекарственных препаратов в виде экстрактов и на основе экстрактов. Например: густой экстракт листьев ореха грецкого./35/

Рациональным решением проблемы создания новых лекарственных препаратов на основе листьев ореха грецкого (таблеток, капсул и др.) с определенным фармакологическим действием является получение биологически активной субстанции - густого экстракта листьев ореха грецкого. При исследовании условий экстракции биологически активных веществ из листьев ореха грецкого для получения густого экстракта предварительно было получено ряд водно-спиртовых вытяжек из сырья методом дробной мацерации. Наибольшее количество экстрактивных веществ, дубильных веществ и суммы флавоноидов из листьев ореха грецкого экстрагирует 40% этанол. /2/

ЭКСТРАКТ КОРНЕЙ И КОРНЕВИЩА ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО

Биодобавка **ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО** применяется при гипертонии, неврозах; имеет успокаивающий эффект, а также препарат оказывает кардиотоническое, омолаживающее, антиспазматическое, снотворное, противоаллергическое действие, легкое желчегонное, слабительное, отхаркивающее средство.

ЭКСТРАКТ ТЕРМОПСИСА СУХОЙ

На основе сухих экстрактов выпускается следующие препараты: Экстракт термопсиса, входящий в состав комбинированного лекарственного средства Кодесана IC, содержит смолы, слизи, эфирное масло, сапонины, аскорбиновую кислоту, а также биологически активные алкалоиды: термопсин, цитизин, пахикарпин, анагирин, гомотермопсин. Препарат применяют для уменьшения и устранения кашля при заболеваниях дыхательных путей (бронхопневмония, бронхит, эмфизема легких) у взрослых и детей в возрасте до двух лет.

В медицине также используют таблетки от кашля, сухую микстуру от кашля для взрослых, как отхаркивающие средства. Кодтермопс -

комбинированный препарат экстракта термопсиса с кодеином употребляют при кашле

КОДЕСАН - таблетки используют при кашле. Содержит 0,02 г экстракта термопсиса, 0,2 г корня солодки.

ЭКСТРАКТ СЕМЯН КОНСКОГО КАШТАНА

ВЕНОПЛАНТ - фитопрепарат фирмы « Др. Вильмар Швабе», содержит сухой экстракт из семян конского каштана, содержит определённое количество эсцина - 50 мг в одной таблетке.

Оригинальный **ЭКСТРАКТ ГИНКГО** от фирмы Швабе (Германия).

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: 40 мг сухого экстракта из листьев Гинкго билоба (35-67:1), что отвечает 24% гинкофлавоновых гликозидов и 6% терпенлактонов.

Природная поддержка мозга при повышенных нагрузках, профилактика возрастных изменений интеллектуальных возможностей человека.

Высокая эффективность препарата **МЕМОПЛАНТ** (Швабе) многократно доказана в тестах на запоминания, концентрацию внимания и быстроту реакции:

- препарат улучшает как кратковременную, так и долговременную память;
- повышает способность и длительность концентрации внимания;
- при последствиях черепно-мозговой травм и инсульта;
- нарушениях церебрального кровообращения

БИЛОБИЛ - это стандартизованный экстракт Гинко Билоба. Является единственным препаратом Гинкго в капсулах, производства компании КРКК.

1 капсула Билобила содержит 40 мг стандартизованного экстракта листьев Гинко Билоба, а Билобил Форте 80 мг.

Это лекарственное средство обладает вазопротекторным эффектом, нормализует тонус артерий и вен, уменьшает проницаемость капилляров, предотвращает ангиоспазм. Вследствии применения препарата увеличивается потребление в кислороде и глюкозы головным мозгом, а в коре мозга повышается содержания аденозитрифосфата. Проявляет также нейропротекторную активность.

ЭКСТРАКТ КОРНЕЙ ОКОПНИКА

Экстракты корней окопника содержат аллантоним и широкий спектр других биологически активных веществ, обуславливающих выраженное противовоспалительное действие. Экстракт значительно уменьшает инфильтрацию пораженных тканей лейкоцитами через 3-4 часа после начала возникновения воспалительной реакции. Благодаря выраженным противовоспалительным и регенерирующим свойствам, экстракты окопника можно с успехом одновременно применять с антибиотиками и антисептиками в виде комплексных препаратов для местного применения.

ЭКСТРАКТ АДОНИСА ВЕСЕННЕГО

Сухой экстракт адониса весеннего (выпускается 1:1 и 1:2) используют для производства таблеток и настоев. Таблетки адонис-бром, покрытые оболочкой, содержат: сухой экстракт адониса (1:1) - 0,25 или (2:1) - 0,125 г. Используют как успокоительное средство. Адонизид - новогаленовый препарат, который содержит сумму гликозидов адониса, входит в состав препарата кардиовален.

ЭКСТРАКТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ КОМПЛЕКСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

АРМОН, мазь - содержит экстракт цветков календулы, экстракт травы зверобоя, экстракт корней лопуха; оказывает репаративное, антисептическое действие.

БИОВИТАЛЬ, капсулы - содержит экстракт листьев и цветков боярышника, экстракт крапивы собачей; оказывает кардиотоническое, гипотензивное, седативное действие.

ГАСТРОЛИТ, порошок - содержит экстракт ромашки и др.; оказывает регидратирующее действие.

ГЕРБОГАСТРИН - содержит жидкие спиртовые экстракты ромашки, солодки, мяты перечной, шалфея, зверобоя, аира; оказывает противовоспалительное, антимикробное действие, стимулирует секрецию желудочного сока.

ГЕРОВИТАЛ - содержит экстракт листьев, цветков и плодов боярышника, собачей крапивы, витамины; оказывает витаминное действие в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний нервной системы.

КАРДИОВАЛЕН - содержит жидкий экстракт боярышника; оказывает кардиотоническое, спазмолитическое, успокаивающее действие.

МАРЕЛИН, таблетки - содержит экстракт марены красильной, золотушника канадского, хвоща полевого; оказывает литолитическое действие.

ПЕКТОСОЛ, капли - содержит жидкий спиртовой экстракт корней девясила, цетрарии исландской, корней мыльнянки, травы чабреца обыкновенного; оказывает муколитическое, противовоспалительное, антимикробное действие.

СИНУПРЕТ - драже по 50 штук в упаковке. 1 драже содержит: порошок корней генциана - 6 мг, цветки первоцвета с чашечкой - 18 мг, трава щавеля 18 мг, трава вербены - 18 мг.

Входящие в состав препарата компоненты оказывают секретолитическое, противовоспалительное действие, иммуностимулирующее, противовирусное, отхаркивающее и бронхолитическое действие

ТРАВАЛУМЕН - успокаивающее средство, содержит экстракты валерианы, мяты перечной, бобовника трехлистного и хмеля. Препарат хорошо переносится, не вызывает зависимости, не ухудшает работоспособности

ФИТОЛТЗИН, паста - содержит экстракты лука репчатого, корневищ спорыша, листьев берёзы, плодов петрушки, травы золотушника, травы хвоща, травы остудника; оказывает диуретическое, противовоспалительное, бактериостатическое, литолитическое действие

ФИТОН СД, бальзам - содержит водно-спиртовой экстракт сбора различных частей ромашки аптечной, мяты перечной, череды трёхраздельной, аниса обыкновенного, подорожника большого, фенхеля обыкновенного, солодки голой, девясила высокого, липы сердцевидной, крапивы двудомной, шиповника коричневого, алтея лекарственного, одуванчика лекарственного, душицы обыкновенной; оказывает адаптогенное, противовоспалительное, желчегонное, антиоксидантное действие.

ЭЛИКСИР ГРУДНОЙ - содержит жидкий экстракт солодки голой, анисовое масло, нашатырный спирт; оказывает отхаркивающее действие.

ЭСПОЛ, мазь - содержит экстракт перца стручкового, эфирное масло кориандра; оказывает обезболивающее, противовоспалительное, антисептическое действие.

Таким образом, на основе экстрактов можно создать ряд новых комплексных препаратов. /11,12/

1.3 Общая характеристика, географическое распространение, химический состав, применение и лекарственные препараты чистеца буквицецветного.

Растения рода *Stachys* J. семейства *Labiatae* Juss. Семейство губоцветных *Labiatae* Juss., включающее свыше 300 родов и примерно 3400

видов широко представлено в различных климатогеографических зонах мира. Из них 913 видов произрастающих в пределах СНГ, в основном это травы, полукустарник или кустарник./33/

Многие представители семейства губоцветных издавна применяются в народной медицине различных стран (душица, дубровник, буквица аптечная и другие), некоторые широко вошли в научную медицину (шалфей, пустырник, чабрец, тимьян, перечная мята и др.). В большинстве случаев – это ароматические растения. По некоторым данным, в народной медицине используется свыше 300 видов губоцветных, что составляет примерно 9% к общему количеству видов губоцветных, а в научной медицине свыше 50 видов (около 2%). Среди губоцветных много эфирноносных, находящих применение в парфюмерии, кулинарии - перечная мята, лаванда, мускатный шалфей, розмарин, Melissa, тимьян и др. Некоторые растения семейства губоцветных развивают съедобные клубневидные корневища (китайская иначе японская спаржа и др.), а иные представители семейства - декоративны (американские шалфеи, тропические колеусы и другие)./34/

В растениях семейства губоцветных встречаются различные группы действующих веществ: эфирные масла, алколоиды, гликозиды, сапонины, тритерпеновые, флавоноидные соединения и другие).

О содержании в семействе губоцветных стахидрина, бетаина известно по литературным данным.

Кроме того, Wehmer указывает на наличие в растениях этого семейства холина и аргинина.

Растения рода *Stachys* с древних времён использовались с лечебной целью в народной медицине. Род *Stachys* причисляют к сокровищам Гиппократов и Парацельса. Они указывают на применение растений этого рода для лечения подагры, судорог, эпилепсии, при психических расстройствах, истерии, чахотке, отёках, задержке мочи, нарушении пищеварения менструаций и многих других болезнях./35/

Betonica - буквица с давних времён пользовалась большой популярностью в Греции и Риме, как лекарственное растение.

В народной медицине буквицу часто применяли против подагры, мигрени, параличей, судорожных припадков, желтухи, маточных заболеваний, как отхаркивающее средство, при чахотке, приступах бронхиальной астмы, а также при заболевании глаз в сочетании с другими травами./36/

Согласно принятой по флоре бывшей СССР систематике, семейство губоцветных (labiatae) насчитывают на территории СНГ шесть подсемейств. Род Stachys принадлежит к подсемейству Stachydoideae, которое составляет главное ядро семейства губоцветных.

Чистец буквицевидный-Staches betonicae flora Rupr (Betonica Soliosa Ruhr) относится к семейству Labiatae. Многолетнее травянистое растение с высотой 75-100 см.

Описание. Листья обыкновенные, ланцетные, края острозубчатые, нижнее листья овальные, края ровные. Листья расположены по очередно. Цветки мелкие фиолетового цвета. Основное растение цветет в июле-августе, плодоносит в июле.

Географическое распространение. Чистец буквицевидный распространен по всему Средней Азии. В Узбекистане встречается в Ташкентской области в горных районах, Кумушкане, Бустанлыкском районе, Сукоке. В странах СНГ встречается 37 видов чистеца буквицевидного и из них 12 видов применяются в народной медицине.

Применение. Это растение применяется в основном как успокаивающее, кровоостанавливающее, желчегонное, как ранозаживляющее средство.

Чистец буквицевидный в клинической практике часто применяется в сердечно-сосудистых заболеваниях, при гипертонии в гинекологической

практике как кровоостанавливающее средство (сокращающее матку, усиливает свертываемость крови).

Химический состав травы чистеца буквицецветного. В надземной части чистеца буквицецветного были обнаружены 0.83% эфирного масла, 5,72 % смолы, 2.3% флавоноиды, 3.8 % фенолокислоты, 1.14 % иридоиды, 3.78 % антоцианы, 135,4 мг % витамины, 6.2 % органические кислоты и другие вещества. Кроме того в семенах содержится 42 % жирные масла а в листьях до 540 мг % аскорбиновой кислоты. В гидролизатах вытяжек из травы найдены агликаны, лютеолин, апигенин и другие вещества. В данное время выпускается 10% настойка чистеца буквицецветного (*Tinctura Stachydis betonicae florum*) и жидкий экстракт чистеца буквицецветного (*Extractum Stachydis betonicae florum fluidum*). Эти препараты применяются в гинекологической практике как кровоостанавливающее средства. /36,33/

1.4 Современное состояние технологии и биофармацевтических исследований таблетированных лекарственных форм

Ежегодный прирост производства лекарственных средств в мире за последние два десятилетия составляет в среднем 10% и эти темпы сохранятся до конца столетия /22/. Такими же темпами по данным ВОЗ будет возрастать производство лекарственных средств в форме таблеток, составляющих значительную часть всей номенклатуры готовых лекарственных средств промышленного производства /22/. Это объясняется рядом преимуществ таблеток перед другими лекарственными формами: малым объёмом, удобством применения, возможностью точного дозирования в условиях массового производства, удобством транспортировки, хранения, эстетичностью, возможностью пролонгирования действия лекарственных средств и т.п. /43; 41; /.

В настоящее время таблетки занимают наибольший удельный вес (73,4%) в общем объёме производства готовых лекарственных средств и, несмотря на постоянный рост их выпуска, потребность в таблетированных лекарственных средствах удовлетворяется не полностью /25/.

Таблетирование основано на свойстве прессуемости, то есть способности частиц порошкообразных лекарственных веществ к когезии и адгезии под воздействием давления с образованием прочной компактной таблетки. При этом слабоструктурный материал под влиянием сил различной природы механических зацеплений превращается в связнодисперсную систему /23; 22/.

Для объяснения сил, обеспечивающих связь между частицами в таблетке, предложено несколько теоретических вариантов: механическая теория, теория спекания веществ, капиллярная и коллоидная теория, электростатическая теория таблетирования / 32/.

Существует так называемая «теория активации», связывающая пластическую деформацию при таблетировании с количеством и расположением дефектов кристаллической решётки /24; 25/. Причём между кристаллическостью исходного материала и прочностью получаемых таблеток найдена обратная корреляция.

Таблетирование является сложным физическим процессом, поэтому характер связывания частиц в таблетке в зависимости от конкретных физико-химических, механических свойств прессуемой массы, может рассматриваться как комплексное взаимодействие различных сил (молекулярных, капиллярных, электростатических, магнитных, валентных), а также сил механического сцепления, возникающих между контактирующими поверхностями под воздействием давления / 30; 31; 22/.

Для бесперебойного, эффективного процесса прессования и получения таблеток, отвечающих требованиям нормативно-технической документации,

таблетлируемые массы должны обладать определёнными технологическими свойствами, обусловленными рядом факторов /26; 21; 22/.

При разработке технологии таблетирования необходимо изучение физико-химических характеристик лекарственных порошков (форма и размер частиц, дисперсность, гигроскопичность, смачиваемость и т.д.), которые оказывают влияние на технологические свойства прессуемых масс /20; 21/. Технологические параметры таблетлируемых материалов зависят также от наличия различных вспомогательных веществ (наполнители, связывающие, разрыхляющие, антифрикционные), выбор которых находится в тесной взаимосвязи с физико-химическими свойствами лекарственных порошков. Исследование технологических свойств (фракционный состав, сыпучесть, насыпная масса, коэффициент уплотнения, прессуемость, влажность и т.д.), позволяет прогнозировать метод таблетирования, режимы прессования, размеры пресс-форм /22; 26/.

В свою очередь качественные показатели таблеток (прочность, распадаемость) зависят от технических свойств прессуемых масс и параметров процесса таблетирования. Оптимизация давления и скорости прессования является важной задачей таблеточного производства, так как от её правильного решения зависит не только качество получаемой продукции, но и эффективность работы таблеточных машин, выражаемая их производительностью, долговечностью пресс-инструмента, минимальными энергозатратами / 27; 28/.

Таким образом, взаимосвязь физико-химических свойств лекарственных порошков, технологических параметров прессуемых масс, процесса таблетирования и качества таблеток требует комплексного учёта всех перечисленных факторов при разработке состава и технологии таблеток /25/.

В литературе имеется немало работ, посвящённых разработке технологии таблеток из новых лекарственных веществ, усовершенствованию существующего технологического процесса /48; 47/.

Технологический процесс производства таблеток на предприятиях химико-фармацевтической промышленности может осуществляться в основном:

I. Прямым прессованием.

II. Предварительным гранулированием лекарственных порошкообразных веществ.

В свою очередь, предварительное гранулирование может быть влажное и сухое (брикетирование, компактирование).

Прямое прессование - наиболее простой, в технологическом отношении, метод получения таблеток, состоящий из стадий подготовки сырья, смешивания ингредиентов и прессования массы. Прямым прессованием можно получать таблетки из лекарственных порошков или смесей, обладающих необходимыми для получения качественной продукции свойствами сыпучести и прессуемости /26/.

Появление метода связано с необходимостью таблетирования порошков, чувствительных к воздействию влаги и температуры - теряющих активность при влажном гранулировании. Применение прямого прессования увеличивает рентабельность производства, вследствие высвобождения оборудования и площадей /24; 26/.

Без предварительной обработки можно таблетировать крупнокристаллические порошки кубической системы, обладающие хорошей сыпучестью и прессуемостью. Некоторые исследователи ставят задачу получения лекарственных соединений в форме, пригодной для прямого таблетирования, используя для этого направленную их кристаллизацию /23; 24; 26/.

Прямое исследование можно также осуществлять с применением специальных вспомогательных веществ (наполнители, сухие связывающие), придающих таблетлируемой массе хорошую сыпучесть и пластичность, уменьшающих трение /22; 27; 29/.

Например, Тракманом Ю.Г. с соавторами исследованы технологические свойства некоторых вспомогательных веществ отечественного производства в сочетании с мелкокристаллической целлюлозой, подобраны на их основе оптимальные составы разбавителей, обеспечивающих прямое прессование. Изучены свойства смесей прямопрессуемых разбавителей с лекарственными веществами различных групп соединений, дана их биофармацевтическая оценка.

Уникальным вспомогательным веществом, обладающим свойством связующего, разрыхляющего, скользящего компонентов, является микрокристаллическая целлюлоза «Avicel» фирма FMC (США). Добавление её в количестве 5-20% к лекарственным веществам, придаёт смеси способность к прямому прессованию. Микрокристаллическая целлюлоза оказывает также благоприятное воздействие на высвобождение лекарственных веществ из таблеток. Однако широкому применению мешает её сравнительно высокая стоимость /37/. Но, несмотря на это, вопрос применения микрокристаллической целлюлозы в производстве таблеток является актуальным /30; 31/.

Нередко таблетки, полученные прямым прессованием, обеспечивают более высокий уровень биологической доступности по сравнению с таблетками, полученными различными методами грануляции /23/.

Однако, несмотря на ряд преимуществ, метод прямого прессования не нашёл широкого применения. Для указанного метода необходимо создание специальных таблеточных прессов с усовершенствованными питателями-дозаторами, использованием вибрации и аккумуляирования. Но, по мнению большинства специалистов, создание рентабельной машины для прямого

прессования пока невозможно. Кроме того, повышается риск получения таблеток, не соответствующих нормативно-технической документации по составу активного вещества, увеличивается воздействие токсических соединений на обслуживающий персонал и взрывоопасные концентрации порошка в воздухе, следовательно, этот метод может быть использован только в отдельных случаях, технологически и экономически целесообразных /32; /.

Для большинства лекарственных порошков грануляция - неизбежная и пока ничем не заменимая операция повышения сыпучести и прессуемости, следовательно, более или менее рентабельного использования современных и высокоскоростных роторных таблеточных прессов.

Сухая грануляция - брикетирование, компактирование или грануляция прессованием обычно применяются для термолабильных порошков с удовлетворительной прессуемостью, но с плохой сыпучестью /27; 22/.

При методе брикетирования смесь исходных ингредиентов прессуется в брикеты, которые разламываются до гранул с последующим таблетированием. Так, Махкамовым С.М. с соавторами /30/ использована возможность приготовления предварительным брикетированием таблеток ряда лекарственных соединений с минимальным количеством вспомогательных веществ. Однако, из-за отсутствия на отечественных химзаводах брикетных установок этот метод не нашёл пока широкого практического применения.

Не имеет принципиального отличия от брикетирования другая разновидность сухого гранулирования - компактирование /22/. При компактировании материал сначала подвергают первичному уплотнению в специальных грануляторах - компакторах различной конфигурации и, полученный всухую, гранулят таблетуют /27/. В компакторах, в зависимости от профиля прессующих валков, можно получать прочный, примерно одинаковый по размерам, различной формы продукт (пластины,

брикеты, гранулы). Прессуемость массы при необходимости может быть увеличена добавлением связывающих веществ.

Первичное уплотнение порошков при компактировании и брикетировании может рассматриваться как увеличение времени выдержки материала под давлением. Увеличение этого времени в два и более раза вызывает усиление связей структурообразования таблетки, и в зависимости от величины приложенного давления происходит перераспределение деформаций, за счёт уменьшения доли упругих и увеличения доли пластических /27; /.

Прессовое гранулирование широко используется за рубежом и в СНГ в различных отраслях народного хозяйства /22/ и имеет определённые перспективы (при наличии соответствующего оборудования) для применения в производстве таблеток на отечественных фармацевтических предприятиях.

Влажное гранулирование - более длительный и трудоёмкий по сравнению с сухими способами подготовки порошков для таблетирования процесс.

В СНГ и за рубежом влажное гранулирование имеет наиболее широкое распространение, являясь основным технологическим методом в производстве таблеток. Это связано с тем, что, как отмечалось выше, большинство лекарственных порошков обладает плохой сыпучестью и прессуемостью и для разработки технологии таблетирования необходимо введение связывающих и пластифицирующих веществ /22; 24; 22/. Кроме того, указанный способ достаточно универсален, не требует сложного и дорогого оборудования, обеспечивает более равномерное распределение действующих веществ в таблетлируемой массе, позволяет получать гранулы с оптимальными физико-механическими свойствами, максимально отвечающий всем условиям прессования.

Технологический процесс производства таблеток при влажном гранулировании состоит из стадий подготовки сырья, смешивания

ингредиентов, увлажнения и перемешивания массы, сушки, гранулирования сухой массы, опудривания гранулята и прессования. Часто стадию гранулирования влажной массы в производстве можно опустить, что даёт экономию во времени и упрощает технологический процесс /22/.

Применение новой технологии и оборудования позволяет значительно интенсифицировать получение таблеточной массы, увеличить производительность труда по сравнению с традиционными методами при одновременном улучшении качества конечного продукта .

В зарубежной фармпромышленности, для улучшения таблеточной массы, используют высокоскоростные смесители – грануляторы /27/, в которых за счёт работы высокооборотных мешалок импеллеров в одном аппарате за короткое время (10 мин.) происходят процессы измельчения, смешивания и влажного гранулирования. Такие аппараты выпускают английские фирмы «Т.К. Ficder Ltd» и «Baker Perkins».

Интересно отметить новый метод влажного гранулирования таблеточных смесей, предложенный фирмой «N.V. Machines Collefe» (Бельгия), называемый топогрануляцией, и осуществляемый в оригинальном смесителе-грануляторе-топогрануляторе /24/. Процесс топогранулирования осуществляется по заданной программе, в вакууме при перемешивании порошков мешалкой специальной конструкции в среде гранулирующей жидкости (органический растворитель). Установка высокопроизводительна, полностью герметизирована, обеспечивает получение гранулята заданного фракционного состава при одинаковом размере всех гранул.

В последние годы на фармацевтических заводах нашей страны широкое распространение приобрёл способ получения таблеточных масс в псевдооживленном слое, осуществляемый в специальных сушилках-грануляторах (СГ-30) и являющийся, по мнению ряда авторов, наиболее перспективным /27; 24/.

Принцип работы сушилки-гранулятора состоит в том, что исходные компоненты путём подачи с определённой скоростью сжатого воздуха переводят во взвешенное (псевдооживленное) состояние, перемешиваются и опрыскиваются через распылитель-форсунку гранулирующим раствором – происходит одновременная грануляция и сушка смеси.

Процессы смешивания, увлажнения, гранулообразования, сушки и опудривания гранул осуществляются в короткое время 20-120 мин., в автоматическом режиме. Технология таблеточных грануляторов в установках с псевдооживленным слоем имеет ряд преимуществ /27/ по сравнению с классической технологией. Это возможность гранулирования порошков, которые склонны к разложению при длительном воздействии влаги и тепла, равномерное распределение малых количеств веществ во всём объёме обрабатываемой среды, получение многокомпонентных таблеточных смесей, повышение технико-экономических показателей. Гранулы, полученные в псевдооживленном слое, обладают лучшей сыпучестью, а таблетки дают меньшие отклонения в массе. К недостаткам относят способность частиц обрабатываемого материала к слипанию, меньшую прочность гранул, полученных в кипящем слое, образование электростатического заряда /27; 23; 41/.

Необходимо отметить, что применение грануляции в псевдооживленном слое и грануляции прессованием создают условия для создания комплексно-автоматизированного производства. При этом таблеточная масса изготавливается в системе установок, связанных между собой транспортёрами, которые передают полупродукты производства от операции к операции. В СНГ такая поточная линия типа ЛП-1 разработана Институтом тепло и массообмена АН СНГ соответственно с Харьковским объединением «Здоровье». Показана техническая возможность и целесообразность создания подобных линий для производства таблеток /30; /.

1.6. Стабильность качественных показателей таблеток при хранении

Качество таблетированных препаратов в процессе длительного хранения контролируется рядом показателей, таких как внешний вид, распадаемость, прочность, количественное содержание действующих веществ. На перечисленные показатели качества оказывают влияние различные факторы: условия хранения, тароупаковочные материалы, вспомогательные вещества, технология таблеток.

В ряде исследований отмечено увеличение прочности, времени распадаемости таблеток при хранении /33; 35/. Взаимодействие лекарственных веществ со вспомогательными приводит к изменению внешнего вида лекарственной формы, разложению активной субстанции. Физико-химические изменения, происходящие с таблетками в процессе длительного хранения, могут привести к снижению фармакологического действия и терапевтической эффективности лекарственных соединений.

В настоящее время для контроля чистоты и влияния возможных продуктов разложения действующих веществ таблеток в процессе их производства и хранения широкое применение находят такие методы анализа, как хроматоспектрофотометрический, хроматография в тонком слое сорбента /30/.

Исходя из изложенного, следует сказать, что вопрос изучения стабильности качественных показателей таблеток во время длительного хранения является особенно актуальным в свете современного уровня требования в их качестве /13/, которое достигается путём подбора оптимального состава, рациональных технологических приёмов изготовления, правильного выбора тароупаковочных материалов и наблюдения условий хранения.

Глава II.

Экспериментальная часть. Объекты и методы исследования.

2.1. Характеристика лекарственного вещества и вспомогательных материалов.

Сырьем для получения сухого экстракта являлись надземная часть (трава) чистеца буквицецветного. Сухой экстракт, полученный из водного извлечения, представляет собой, порошок коричневого цвета, гигроскопичный горьковатого вкуса со своеобразным запахом. Хорошо растворим в воде, спирте.

Для получения таблеток сухого экстракта был использован ряд вспомогательных веществ, разрешенных к применению в технологии лекарств Фармакологическим комитетом Республики Узбекистан:

1. Метил целлюлоза (МЦ)

Метил целлюлоза-Methyl cellulolum

$[C_6H_7O_2(OH)_3 \times (OCH)_3 \times]_n$ М.м 3-140 кд

Представляет собой белый порошок виде гранул. $\zeta=1,29-1,31$ г/см³, МЦ хорошо растворим в холодной воде, глицерине. В горячей воде нерастворим.

2. Крахмал – (Amylum)

$(C_6H_{10}O_5)_n$ М.м (162,14)_n Белый порошок. В 95% спирте не растворяется. В горячей воде образует прозрачный раствор.

3. Сахар – (Saccharum) Бесцветная или слабо желтого цвета кристаллический порошок, сладкого вкуса, без запаха.

Растворимость. Хорошо растворим воде.

4. Вода очищенная – (Aqua purificatum)

H₂O М.м 18,0

Прозрачная, бесцветная жидкость, без запаха и вкуса, кипит при 100° С. Смешивается во всех соотношениях спиртом.

5. Спирт этиловый (*Spiritus aethylicus*)

C_2H_5OH М.м 46,07

Прозрачная бесцветная, подвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом. Кипит при 78° С. Легко воспламеняется во всех соотношениях с водой, эфиром.

2.2 Методы исследования

Физико-химические и технологические характеристики субстанции изучали по методу описанной в литературе. Влажность измеряли по ГФ X, и на весах влагомерах фирмы Kett. Прочность таблеток на излом определяли на специальном приборе, на истирание с помощью барабанного истерателя. Распадаемость определяли по методике описанной ГФ XI на приборе «Идентификаторе». Таблетки прессовали на ручном гидравлическом прессе. Срок годности изучаемых таблеток определяли хранением их в естественных условиях и методом ускоренного старения.

3. Анализ субстанции и таблеток чистеца буквицецветного.

Качественный анализ субстанции и таблеток чистеца буквицецветного.

Для установления наличия флавоноидов было проведено следующие качественные реакции.

1. Реакция с трихлористой сурьмой, хлористой алюминием.

Спиртовому извлечению в пробирке (2-3мл) добавили несколько капель 1 % раствора $SbCl_3$ и $AlCl_3$, появляется желтое или оранжевое окрашивание.

2. Реакция с растворами щелочей. К спиртовому извлечению в пробирке добавляли несколько капель разбавленного раствора щелочи (NaOH , KOH) появление желтого цвета, указывает на наличии флавоноидов.
3. Реакция с раствором хлорида окисного железа. К спиртовому извлечению добавили несколько капель 1% раствора $FeCl_3$, появление коричневого окрашивание указывает на наличии флавоноидов.
4. Реакция с минеральными кислотами. При добавлении к спиртовому извлечению 2-3 мл концентрированной серной кислоты появляется желтое окрашивание (флавоны).

Для разработки количественного анализа сухого экстракта нами было изучено качественный состав сухого экстракта хроматографическим методом. Определение проводили следующим образом: было приготовлено спиртовой раствор экстракта и нанесен 3-4 капли на стартовую линию хроматографической бумаги. Хроматографическая бумага погружена в камеру с растворителем системы: 15% уксусной кислоты или бутанол: уксусная кислота: вода (4:1:5). Когда фронт растворителя дошло до конца бумаги ее сняли из камеры сушили на воздухе, после чего опрыскивали 1% спиртовым раствором аммония хлорида, при этом постепенно на хроматограмме обнаружено не менее четырех пятен золотисто-желтого цвета (флавоноиды). Данные хроматографического анализа представлены в таблице 1.

Результаты хроматографического анализа флавоноидов сухого экстракта чистеца буквицецветного.

№	Значение Rf в системах		Окраска в видимом свете		Свечение в УФ-свете			После обработки реактивом			Полученный результат	
	БУВ	15% СНЗ 4:1:5 СООН	Натрий карбонат	1% алюминия хлорид	До обработки	Алюминий хлорид	Аммиак	Магний ацетат	Хлор окись цирконий	Реактив Вильсон		Диазотив
1	0,4	0,15	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0,4	0,15	светлового желтый	желтый	бурый	желтогового бурый	желтогового желтый	желтый	-	+	+	флавоон гликозид ориентин
2	0,44	0,2	бурый	бурый	бурый	кирпичный цвет	желтый	желтый	+	+	+	флавоон-гликозид гомоориентин
3	0,86	0,04	желтый	желтый	бурый	желтогового бурый	желтый	желтый	-	+	+	флавоонлиптоледин
4	0,95	0,15	бурогового желтый	бурогового желтый	кирпичный	кирпичный	кирпичный	бурогового желтый	-	+	+	флавоон-апигенин

Количественный анализ сухого экстракта чистеца буквицецветного.

0,1 г сухой экстракт растворяли в 10 мл 10 % ного NaCl , раствор охлаждали, фильтровали через вату в колонку полиамидного сорбента (диаметр колонки 2,5 см, количества полиамида 1,5 г). Колбу повторно промывают 5 мл 10 % ного NaCl , и раствор фильтруют в колонку с полиамидом.

Сумма флавоноидов адсорбируется в верхнем слое полиамида. Колонку с полиамидом промывали 30 мл воды. Элюирование суммы флавоноидов с сорбента проводили 50 мл этилового спирта. Когда зона флавоноидов подходит к нижней части сорбента (в УФ свете характерное свечение), раствор собирали в мерную колбу вместимостью 50 мл.

Раствор доводили спиртом до метки и тщательно перемешивали (раствор А). 1 мл раствора А перенесли в мерную колбу вместимостью 50 мл и объём доводили до метки этиловым спиртом.

Полученный раствор после тщательного перемешивания спектрофотометрируют при $\lambda=353$ нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Процентное содержание суммы флавоноидов X в пересчете на гомоорентин рассчитывали:

$$X = \frac{D * 50 * 25 * 100}{381,4} = \frac{0,028 * 50 * 25 * 100}{381,4} = \frac{28 * 5 * 25}{381,4} = \frac{3500}{381,4} = 9,17\%$$

D-оптическая плотность исследуемого раствора;

50- Объем раствора А, мл;

381,4- удельный показатель поглощения гомоорентина при $\lambda_{\max}=353$

нм.

Глава III.

Разработка технологии получения сухого экстракта из травы чистеца буквицецветного

Процесс экстракции лекарственного сырья является сложным диффузионным процессом, на эффективность которого влияет ряд факторов. При разработке технологии получения сухого экстракта из травы чистеца буквицецветного нами были изучены влияние отдельных факторов, таких как измельченность сырья, его набухаемость и гидромодуль на эффективность процесса.

Учитывая, что водные извлечения, по данным фармакологических исследований, проявляли высокую биологическую активность, в качестве экстрагента была использована вода очищенная./1; 46/

3.1 Изучение набухаемости травы чистеца буквицецветного

Набухаемость лекарственного растительного сырья является важным технологическим показателем. Она влияет на время экстракции и определяет величину удерживаемого фронтом экстрагента. От её значения зависит соотношение диффузионного и внутреннего сока, гидромодуль процесса. Для изучения процесса набухаемости данного сырья эксперименты проводили следующим образом. Определенные навески сырья помещали в мерные цилиндры, заливали очищенной водой в соотношении 1:50 и через определенное время, слив воду, убирали лишнюю воду с поверхности сырья фильтровальной бумагой, после чего взвешивали.

Количество поглащенной влаги определяли как разницу:

$G = m_1 - m_2$, где G – количество поглощенной влаги ;

m_1 ; m_2 масса сырья до и после набухания соответственно.

Результаты экспериментов представлены в таблице № 2

Таблица 2

Изучение набухаемости чистеца буквицецветного

№	Масса сухого сырья, г	Время, час	Масса сырья после набухания, г	Общая масса, %	Набухаемость, %
1	1,210	1,0	1,80	149	49
2	1,210	2,0	2,17	179,3	79,3
3	1,210	3,0	2,61	216	126
4	1,210	4,0	3,17	262	162
5	1,210	6	3,98	329	229
6	1,210	10	3,98	329	229
7	1,210	16	4,11	340	240
8	1,210	24	4,11	340	240

Из выше приведенных результатов следует, что процесс при комнатной температуре длится 16-18 часов, и масса сырья после набухания составляет 340%.

Следует отметить, что данный процесс сильно зависит от температуры. Установлено, что при её повышении скорость процесса увеличивается параллельно./10;45/

3.2 Изучение влияния измельченности сырья на процесс экстракции

Для изучения влияния измельченности сырья на процесс экстракции эксперименты проводим следующим образом. Различные фракции измельченного сырья по 100 грамм, экстрагировали 1000 мл очищенной воды при температуре её кипения в течении 30 минут. Полученный экстракт упаривали и после сушки определяли количество экстрактивных веществ. Количество флавоноидов определяли спектрофотометрически.

Результаты экспериментов приведены в таблице № 3

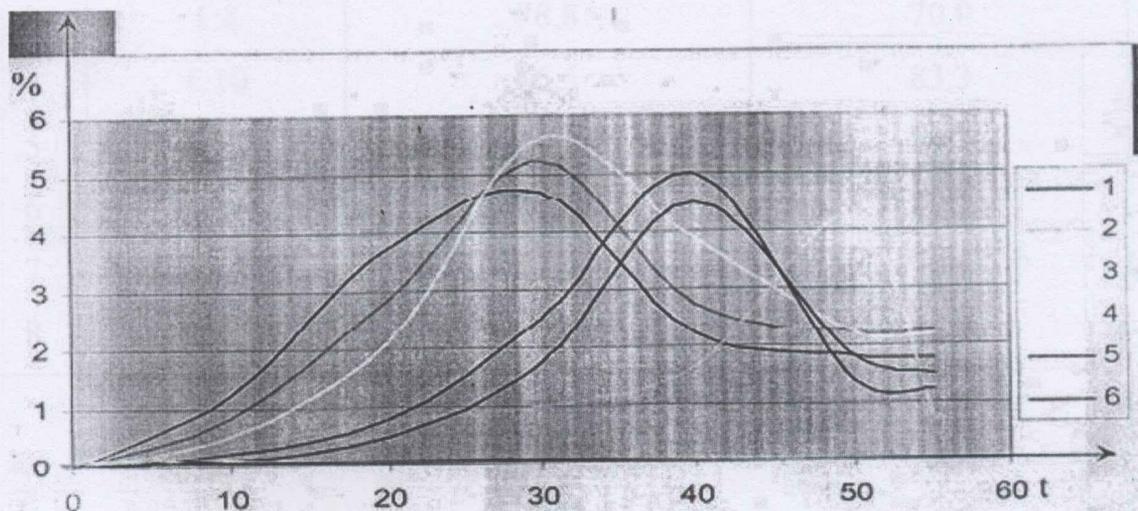
Из результатов, приведенных в таблице видно, что лучшие результаты получены в опытах 5,6, где размеры частиц сырья менее 3 мм.

Но нецелесообразно применять сырья с размерами менее 1 мм. Хотя в этом случае увеличивается общий выход, так как в экстракт переходят больше балластных веществ. Кроме того, фильтрация такого извлечения крайне затруднительна./35;37/

Таблица 3

Влияние измельченности сырья на выход экстрактивных веществ и флавоноидов

№	Размер, мм	Количество экстрактивных веществ, г	Количество флавоноидов по отношению их содержания в исходном сырье	
			г	%
1	6-7	11,00	0,65	65
2	5-6	12,4	0,68	68,3
3	4-5	14,0	0,75	75,6
4	3-4	15,50	0,80	80
5	1-3	16,5	0,84	84,0
6	менее 1	17,51	0,86	86,5



3.1 Изучение влияния гидромодуля процесса на выход экстрактивных веществ

Изучение влияния гидромодуля процесса на выход экстрактивных веществ из сырья проводили следующим образом.

Соотношения количества сырья и экстрагента меняли, начиная от 1:4 до 1:20. Лучшие результаты наблюдались, начиная с гидромодуля 1:12 и выше. Экстракт упаривали и после сушки определяли количество экстрактивных веществ. Количество действующих веществ определяли спектрофотометрически. /35,36/

Результаты экспериментов представлены в таблице № 4

Таблица 4

Влияние гидромодуля на процесс экстракции

№	Гидромодуль	Выход, %	
		Экстрактивные вещества	Флавоноиды
1	1:4	59,4	54,5
2	1:6	66,9	65,0
3	1:8	78,8	70,0
4	1:10	86,5	83,3
5	1:12	90,0	84,2
6	1:14	93,8	89,5
7	1:16	94,4	90,8
8	1:20	95,0	92,6

3.4. Разработка технологии получения сухого экстракта

С целью получения высокого выхода сухого экстракта нами были изучены основные факторы, влияющие на процесс экстрагирования: тип экстрагента и степень измельченности сырья, изучение динамики и кинетики процесса экстрагирования.

Согласно определенным технологическим параметрам процесс экстракции измельченного сырья (1-3 мм) проводили очищенной водой при температуре её кипения в течение одного часа, предварительно замочив их в воде в течение 20 мин. При этом гидромодуль процесса составил 1:10. Процесс проводили при перемещивании массы со скоростью 40 об/мин. Для получения сухого экстракта извлечение сгущали и сгущенный экстракт сушили при температуре 70°C./29;45/

Таким образом, получение сухого экстракта их травы чистеца буквицецветного состоит из следующих технологических стадий:



В соответствии с указаниями статьи ГФ XI «Экстракты» были определены числовые показатели, характеризующие качество предлагаемого экстракта.

Результаты анализов числовых показателей сухого экстракта представлены в таблице № 5

Таблица 5

**Результаты числовых показателей сухого
экстракта чистеца буквицецветного**

Подлинность	Качественная реакция флавоноидам	Соответствует
Влажность	Не должно превышать 5%	4,6
Показатели	Норма	Результаты
Внешний вид	Коричнево-бурого цвета, своеобразным запахом, гигроскопический порошок	Соответствует
Тяжелые металлы	Не должно превышать 0,001%	Соответствует
Количественное содержание действующих веществ	9 %	Соответствует

Как видно из данных таблиц, полученный экстракт чистеца буквицецветного отвечает требованиям ГФ XI

Глава IV.

Разработка состава и технологии таблеток сухого экстракта.

4.1. Изучение физико-химических и технологических свойств сухого экстракта чистеца буквицецветного

С целью научно - обоснованного подбора вспомогательных веществ и оптимальной технологии, на первом этапе работы были изучены физико-химические и технологические показатели, такие как: фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, коэффициент сжатия и остаточная влажность.

Фракционный состав.

Фракционный состав, или распределение частиц материала по крупности, оказывает определенное влияние на сыпучесть порошков, а значит и на ритмическую работу таблеточных машин, стабильность массы таблеток, точность дозировки и качественные характеристики таблеток.

Согласно методике ГФ XI 100, гр. сухого экстракта поместили в набор сит с диаметром отверстий 1000, 500, 250, 150 мкм просеивали в вибраторе фирмы «Эрвека» в течение 5 минут со скоростью 350 раз 1 сек. Затем оставили на 1 минуту для осаждения пыли, и содержимое каждого сита взвешивали с точностью до 0,01 гр. Полученные результаты приведены в таблице. Как свидетельствуют данные таблицы, основная фракция исследуемой смеси состоит из частиц 500-250 мкм это говорит о необходимости измельчит субстанцию и просеять через сито с диаметром отверстий 150 мкм перед таблетированием.

Определение сыпучести.

Сыпучесть – это комплексный параметр характеризующий способность материала высыпаться из емкости под силой собственной тяжести, образуя непрерывный устойчивый поток.

Сыпучесть зависит от формы частиц, остаточной влажности и адгезивных свойств порошков.

Сыпучесть определяли на приборе ВП – 12 А. В воронку насыпали 50 гр субстанции и включали прибор на 20 секунд для уплотнения смеси, затем открыли нижний кран воронки и засекали время прохождения всей смеси, в приемник. Определение проводили 5 раз.

Текучесть.

Время	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t _{ср}
Результат	32,12	33,11	32,15	31,12	32,1	32,12

$$V = \frac{50,0}{32,12 - 20} = 4,12 * 10^{-3} \text{ кг/с}$$

Полученные данные говорят неудовлетворительной сыпучести, что означает необходимость проведения метода влажной грануляции. Результаты приведены в таблице № 6.

Определение насыпной плотности

Насыпная плотность – это масса единицы объема свободно насыпанных материалов, она зависит от формы и размера частиц, степени уплотняемости, влажности и плотности порошка.

Определения проводили в матрице с объемом 11,5 см³ путем насыпания в неё субстанции, постукивая по матрице до уплотнения порошка. Содержимое матрицы взвешивали, опыт повторяли 5 раз. Насыпную плотность «субстанции» рассчитывают по формуле.

$$\rho = \frac{m}{V}$$

где ρ – насыпная масса, кг/м³

m – масса порошка, кг

v – объем матрицы, м³

$$\rho_{\text{ср}} = \frac{m}{V} = \frac{5,0}{\pi r^2 h} = \frac{5,0}{3,14 * (1,25)^2 * 2,23} = \frac{5,0}{11,5} = 0,434 \text{ г/см}^3 = 434 \text{ кг/м}^3$$

Многолетний опыт кафедры ТГЛС показывает, что при насыпной плотности 500 - 700 кг/м³ смесь субстанций считается удовлетворительной. Таким образом, исследуемая субстанция показала плохую насыпную плотность. Результаты приведены в таблице № 6

Определение прессуемости.

Прессуемость порошков - это способность их частиц к взаимному притяжению и сцеплению под давлением. От степени проявления этой способности зависит прочность и устойчивость таблетки после снятия давления. Знания этой величины позволяет прогнозировать типоразмера таблеток и правильно выбрать величину давления прессования для их получения. Прессуемость определяют путем прессования 0,5 г. навески в матрице с диаметром отверстий 11 мм при 120 МПа.

Прессуемость

№	Масса, гр	Давление, МПа	Диаметр, мм	Прочность, кг
1	0,5	120	11,00	60,0
2	0,5	120	11,00	65,0
3	0,5	120	11,00	60,0
4	0,5	120	11,00	55,0
5	0,5	120	11,00	60,0
Ср.	0,5	120	11,00	60,0

У модельной таблетке прочность на излом составила 60 Н. Это говорит об удовлетворительности данной характеристики.

Коэффициент уплотнения.

Эта технологическая характеристика имеет большое значение в определении полезного действия таблеточных машин. Затрачиваемое время на прессование порошка будет больше в порошках с большой уплотняемостью и наоборот.

Значит и на выталкивание таблеток из глубины матричного канала требуется больше времени и энергии. Коэффициент уплотнения зависит от плотности и формы частиц. Коэффициент уплотнения определяют в матрице с диаметром отверстия 11,0 мм при давлении 120 МПа в навеске 0,5 гр. путем деления высоты порошка в матрице до прессования (h_1) на высоту полученных таблеток (h_2).

$$22,3 \text{ — } 1,24 \quad h_1 = 9 \text{ мм}$$

$$h_1 \text{ — } 0,5\text{г} \quad h_2 = 4,45 \text{ мм;}$$

$$k = \frac{h_1}{h_2} = \frac{9}{4.45} = 2$$

Полученные результаты приведены в таблице.

Остаточная влажность.

Остаточная влажность характеризует содержание влаги в материале и оказывает большое влияние на сыпучесть и прессуемость порошков и гранулятов. Поэтому таблетлируемый материал должен иметь оптимальную остаточную влажность (в большинстве случаев 2-5%). В производстве остаточную влажность массы определяют в сушильных шкафах, доведением до постоянной массы. Несмотря до простоту данного метода, требуется много времени на его поведение.

В настоящее время используют экспресс-метод определения остаточной влажности. Методом высушивания инфракрасными лучами на приборе фирмы «Kett».

Прибор построен на основе чашечных весов. Источником энергии служит инфракрасная лампа мощностью 500 Вт, которая установлена на шарнире. На правую чашку весов помещают 5,0 гр. навески, а на левую чашку - разновесы над навеской устанавливают термометр для контроля температуры, которая будет контролироваться путём опускания или подъёма лампы. С уменьшением влажности стрелка уравнивателя отходит вверх от нулевой позиции. С помощью рейстра стрелку уравнивателя приводят к нулевой точке. Если стрелка не меняет своё положение, то это говорит о конце сушки. Шкала разделена на 20 частей. Цифра, которая находится над рейстром, показывает остаточную влажность в процентах. Остаточная влажность «субстанции» представлено в таблице № 6.

Таблица 6

Технологические свойства сухого экстракта чистеца буквицецветного

Показатель	Ед.изм	Результаты
Фракционный состав, мкм, +1000,0	%	15,5
-1000,0 +500,0		55
-500,0 +250,0		21,0
-250,0		8,5
Сыпучесть,	кг/с*10 ⁻³	4,12
Насыпная плотность	кг/м ³	434
Прессуемость	Н	50
Коэффициент уплотнения		2,0
Остаточная влажность	%	4,6

Таким образом, для научно-обоснованного подбора вида и количества вспомогательных веществ и метода прессования нами были изучены физико-химические и технологические свойства «субстанции». Полученные результаты показали неудовлетворительные технологические свойства

Технология получения таблеточных масс, заключается следующем :

Наполнители (сахарная пудра, крахмал, МКЦ, кальция карбонат) и действующие вещество (сухой экстракт) предварительно просеивали через сито с диаметром отверстий 250 мкм и тщательно смешивали.

Для улучшения свойств сыпучести и прессуемости массу подвергали влажной грануляции.

Исходя из физико-химических свойств действующего и вспомогательных веществ, входящих в состав таблетку, в качестве гранулирующего агента применяли 95% спирт. Сушку производили в сушильном шкафу при температуре 70°C до оптимальной для каждой массы остаточной влажности. Высушенную массу гранулировали через сито диаметром 1000 мкм и опудривали кальция стеаратом, просеянным через сито 100 мкм, с последующим получением модельных таблеток.

При этом было выявлено, при таблетировании массы с сахарной пудрой наблюдалось незначительное прилипание к пуансонам, а у таблеток с наполнителем крахмалом крошились края. Лучшие прочностные характеристики :прочность на излом -40Н, на истирание -98,9% были у таблеток приготовленных с сахарной пудрой. Быструю распадаемость таблеток с крахмалом – 35 с следует отнести на счет неудовлетворительной прочности.

Исходя из этого, последующие эксперименты проводили с использованием в качестве наполнителя сахарной пудры с добавлением различных количеств крахмала, кальция стеарата./31,32;5;40/

4.3. Изучение технологических свойств прессуемой массы

В процессе разработки оптимального состава и технологии таблеток были приготовлены массы для таблетирования последующим прописям:

Сухой экстракт – 0,2 г
 Сахарная пудра – 0,07 г
 Крахмала картофельного – 0,027г
 Кальция стеарат – 0,003 г

Средняя масса -0,3 г.

Общая технология заключается в следующем: предварительно просеянные через сито диаметром отверстий 250 мкм сухой экстракт, сахарную пудру и крахмал тщательно смешивали, увлажняли 95 % спиртом, сушили при температуре 70°C до остаточной влажности 4,2%. Высушенную массу гранулировали через сито диаметром отверстий 1000мкм, опудривали кальция стеаратом. Для получения таблеток использовали пресс-инструмент диаметром 9мм.

Были изучены технологические свойства прессуемой массы .

Результаты приведены в таблице № 8

Таблица 8

Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы

№	Фракционный состав в, мкм %		Насыпная плотность, кг/м ³	Сыпучесть, кг/с*10 ⁻³	Кoeff. уплотнения	Прессуемость, Н	Влажность, %
1	+1000	19,2	684	12,2	2,02	50	4,2
	-1000+500	17,2					
	-500+250	25,3					
	-250	37,9					

Из вышеприведенных данных следует, что технологические свойства прессуемых масс приготовленные по рекомендованному составу отвечает по всем показателям.

4.4. Изучение влияние давления прессования на качество таблеток

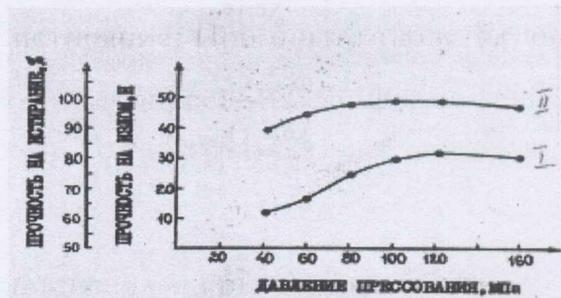
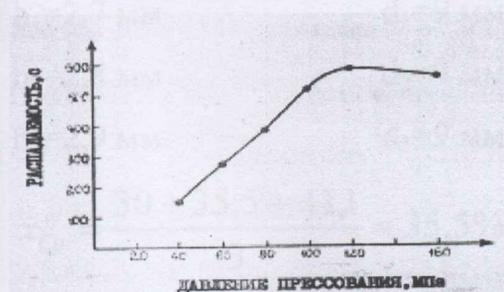
Подбор оптимального давления прессования имеет большое значение для сохранения и увеличения срока службы таблеточной машины и пресс-инструмента.

При прессовании лекарственных порошков образование прочной таблетки обычно происходит при давлении 25-250 МПа, а оптимальное давление для большинства препаратов лежит в пределах 80-250 МПа. Основной рост механической прочности таблеток происходит в диапазоне давления прессования 40-160 МПа. Дальнейшее увеличение давления приводит к понижению интенсивности прироста механической прочности. Кроме того таблетки должны обладать достаточной прочностью, позволяющей их расфасовку, упаковку и транспортирование. Поэтому объективно судить о прочности таблеток можно на основании двух показателей – прочности на излом и истирания. При опыте таблеток чистеца буквицецветного прессовали на ручном гидрпрессе пресс-форме диаметром 9 мм, при давлениях 40,60,80,100,120 МПа. Измеряли их прочность и распадаемость./46;24/

Результаты экспериментов представлены на рисунках.

Из рисунков видно, что увеличением давления прессования почти во всех случаях наблюдается увеличение прочности и времени распадаемости таблеток. Наибольшие прочность и время распадаемости отмечены при давлении 120-160 МПа./26,24/

Результаты эксперимента показали, что качественные таблетки чистеца буквицецветного могут быть получены в диапазоне давлений 60-120 МПа.



4.5. Оценка качество таблеток сухого экстракта чистеца буквицецветного

Полученные таблетки должны отвечать всем требованиям ГФХІ. Внешний вид, колебания массы, типы и размеры, прочность, распадаемость, растворимость таблеток являются существенными показателями в технологии таблеток, позволяющими обосновать рациональные технологические приемы, обеспечивающие получения доброкачественной продукции.

Поэтому количественные характеристики этих свойств имеют важное значение в рациональном выборе технологии, особенно прессования.

Определение физико-механических свойств таблеток чистеца буквицецветного проводили согласно методикой описанной ГФХІ вып.2 стр 155.

Результаты исследование физико-механических свойств таблеток представлены в таблице № 9

Определение колебание в массе :

$$1) \quad 0,3 \text{ ----- } 100 \% \quad X = \frac{0,29 * 100}{0,3} = 96,6\%$$

$$0,29 \text{ ----- } x \quad 100 - 96,6 = - 3,4 \%$$

$$2) \quad 0,3 \text{ ----- } 100\% \quad X = \frac{0,31 * 100}{0,3} = 103,3\%$$

$$0,31 \text{ ---- } x \quad 103,3 - 100 = +3,3 \%$$

Определение типов и размеров :

$$h_1=2,7 \text{ мм} \quad d_1=9 \text{ мм} \quad x_1=30\%$$

$$h_2=2,8 \text{ мм} \quad d_2=9 \text{ мм} \quad x_2=35,5\%$$

$$h_1=2,9 \text{ мм} \quad d_1=9 \text{ мм} \quad x_1=41,1\%$$

$$x_{cp} = \frac{30 + 35,5 + 41,1}{3} = 35,5\%$$

Определение распадаемости :

$$C_1=5\text{мин}$$

$$C_2=6\text{мин}$$

$$C_3=5\text{мин}$$

$$C_{\text{ср}} = \frac{C_1 + C_2 + C_3}{3} = \frac{5 + 6 + 5,5}{3} = 5,5\text{мин}$$

Определение прочности на истирание :

$$П = \frac{P_n - P_k}{P_n} * 100 = \frac{3,0 - 2,9}{3,0} * 100 = 3,3 \quad (100 - 3,3 \approx 97\%) \quad П_{\text{ср}} = 97\%$$

Таблица 9

**Качественные показатели таблеток сухого экстракта чистеца
буквицецветного**

№	Качественные показатели	Результаты
1	Внешний вид	Коричневого цвета, края ровные, не заметным вкраплениями
2	Соотношение высоты к диаметру, %	35,5
3	Отклонение от средней массы, %	0,3±3,35
4	Распадаемость, мин.	5,5
5	Прочность: на излом, Н	50
	на истираемость, %	97
6	Растворение за 45 мин, %	90

Растворение таблеток сухого экстракта чистеца буквицецветного изучали в опытах *in vitro* в приборе «вращающаяся корзинка». В качестве среды растворения использовали очищенную воду в объеме 900 мл. В опытах скорость вращения корзинки составляло 50-100-150 об/мин. Через 45 мин брали пробу раствора, фильтровали. В фильтрате определяли количественное содержание действующего вещества соответствующим методом, приведенным в пункте II.5./25;48/

Результаты экспериментов приведены в таблице № 10

Таблица 10

Результаты определения кинетики растворения таблеток.

Скорость вращения в мин	Концентрация биологически активных веществ в растворе, %			
	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин
50	15,5	21,5	29,5	42,8
100	59,9	82,7	91,9	95,7
150	78,4	98,1	99,3	
200	84,8	102,2		

Из вышеприведенных данных следует, что при скорости вращения корзинки 100 об/мин более свыше 90% биологически активных веществ переходит в раствор./25,27/

4. 6. Изучение стабильности таблеток

Изучение срока годности таблеток полученных по прописям, проводилось методом «ускоренного старения» (инструкция МЗИ -42 - 2 -82).

«Ускоренного старения» проводится в термостате при температуре 50⁰С. Через каждые 11 суток таблеток анализировались. Результате эксперимента по изучению сроков годности представлены в таблице. Все таблетки заложенные на хранение предварительно анализировались.

Критерием оценки качества таблеток в процессе хранения явились следующие показатели : внешний вид, прочность, распадаемость.

Результаты периодического анализа таблеток представленные в таблице, показывают, что таблетки выдерживают срок хранения «ускоренного старения»./21;8/

Общие выводы

1. Разработана технология сухого экстракта чистеца буквицецветного. Изучено влияния основных технологических факторов (измельченность сырья, гидромодуль, температура) на процесс экстракции. При этом установлено оптимальные технологические параметры процесса экстрагирования, измельченность сырья (1-3 мм), время экстракции (60 мин), гидромодуль (1 : 12).

2. Изучены технологические характеристики сухого экстракта. На основании полученных данных разработан состав и технология таблеток сухого экстракта чистеца буквицецветного.

3. Изучены качественные и количественные показатели полученных таблеток. Полученные данные подтвердили оптимальность состава и технологии разработанных таблеток.

4. Изучен срок годности таблеток в условиях «ускоренного старения». Установленный срок годности таблеток составил 2 года, в течение которых качественные и количественные показатели оставались стабильными.

Литература

1. Алиев Х.У, Тухтаев Ф.Х, Камилов Х.М. Фармакологические исследования сухого экстракта и его таблеток тысячелистника тавалголистного // Сборник тезисов 2 - го съезда Российского научного общества фармакологов. М.,2003.-с.21.
2. Аквапов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение., Ташкент., Медицина., 1986 г.
3. Абдубакирова Н.К., Яцын В.К. Получение глицерризиновой кислоты. Мед.пром. СССР 1960. №5.с30-31.
4. Астани Л.П., Благосклонов К.Н. Охрана природы., «Колос» 1984 г.
5. Белоусов В.А, Вальшер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков.- М.Медицина,1980-214 с.
6. Государственная фармакопея СССР X - изд. -Москва 1968 г., 150-152с.
7. Государственная фармакопея СССР XI - изд. -Москва 1990 г. II - том, 154.с.
8. Губина Т.Н., Шостенко Ю.В., Ковалев И.П. Влияний условий хранения на сроки годности некоторых препаратов и их готовых форм. Фармация, 1984г № 2 с 37-39.
9. Гаммерман А.Ф. Курс Фармакогнозии. Л., Медицина., 1967.
10. Государственные стандарты СССР., Лекарственное растительное сырьё., Изд. Стандарт., 1980 г.
11. Головкин Б. О чём говорят названия растений? Ташкент. Мехнат 1988 г.
12. Задорожный А.М., Кошкин А.Г., Соколов С.Я., Шретер А.И. Справочник по лекарственным растениям., М., Лесная пром., 1989 г.
13. Камилов Х.М., Тухтаев Ф.М. Оптимизация процесса экстракции цветков тысячелистника таволголистного//Киме ва фармация.2002.-№2. -с.38-40.
14. Класин П.В., Гришаев И.Г., Июлин И.П. Гранулирование, -М. Химия 1991 г с290.

15. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М. Медицина. 1981 г. Стр. 602-625.
16. Машковский М.Ф. Лекарственные средства., М., Медицина. I-II том, 1984 г.
17. Мадрахимов Ш.Н., Усуббаев М.У., Тураходжаев М.Т. Разработка технологии таблеток аюстан. // Сборник тезисов докладов научной конференции молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора М.А.Азизова, «Биоактивные вещества, синтез, изучение и применение». -Ташкент. 1-2 май, 2003. с.53.
18. Махкамов С.М., Клычев И.А. Некоторые вопросы о рациональном количестве наполнителей в производстве таблеток. // Материалы юбилейной республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти, ТашФарми. -Ташкент.1967.с.75-76.
19. Махмуджанова К.С., Салиходжаев З. Определение токсичности и биологической активности гефегитина нового состава. // Тез. Докл.IV съезда фармацевтов Укр ССр. -Запорожье, 1984.с.121.
20. Махмуджанова К.С. Технология таблеток кобафита и купефитина и их биодоступность. Автореф. дис. Канд фарм наук. -Москва. 1987.с.23.
21. Махмуджанова К.С., Свечникова А.Н. Стандартизация и установление срока годности таблеток «Дипсакозид» Киме ва фармация. 1995.№3. с.20-15. Махмуджанова К.С. О распадаемости таблеток герефитина Мите и форте. // Фармацевтический бюллетень. -Алматы, 1998. № 5(27). с. 14-15.
22. Махмуджанова К.С. Новое иммуносупрессивное вещество - Мебавин. // Фармацевтический бюллетень -Алматы 1998. №5 (27). с .15-16.
23. Махмуджанова К.С. Разработка технологии таблеток на основе производных инозитфосфорной кислоты, госсипола, тритерпеновых гликозидов и биоактивных веществ, содержащих микроэлементы. // Автореф. Дис. Доктора фармацевтических наук. -Ташкент. 1998. с 40.
24. Махмуджанова К.С., Адылбекова Д.Ю. Разработка технологии таблеток мохина // Киме ва фармация 2000.№3 80-82.с.

25. Махмуджанова К.С, Умарова Ф.А. Испытание прибора для одно-
временного определение распадаемости и растворение таблеток.
Сборник научных статей, вып.ХІІ. -Запорожье 2004г. 77-79 стр.
26. Махкамов С.М. Совершенствование технологии таблеток на основе
физико-механического анализа таблетлируемых материалов. Авт.
Дисс.фарм наук. -Харьков, 1979. - 43 с.
27. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства, изд. «Фан» -
Ташкент. 2004 г, 154 стр.
28. Машковский М.Д. Лекарственные средства,10-е изд. -Москва 1990г,
597стр.
29. Мадатова Н.А. Получение сухого экстракта из надземной части
пустырника туркестанского // Тезисы докладов Международной
конференции по химической технологии. -Москва. 2007.- с 227.
30. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиуллин Р.М. Производства таблеток
-М.Медицина.1969-136.с.
31. Осипова И.В., Штейгарт М.В., Новицкая С.А. Исследование процесса
цементизации таблеток. Современные проблемы фармацевтической
науки и практики.
32. Петерсян Э.Ю., Гаеда М.Б. Биофармацевтическая характеристика
некоторых вспомогательных веществ в технологии лекарств. -Рига. 1997 г.
С 80-103.
33. Пулатова Т.П. Фармакогностическое изучение представителей семейства
яснотковых с целью получения лекарственных препаратов. - Москва.
1991. С.41.
34. Правила сбора и сушки лекарственных растений (сборник инструкций)
М., Медицина., 1985 г.
35. Пулатова Т.П., Холматов Х.Х. Химическое исследование травы чистеца
буквицветного // Аптеч. дело. - 1965. -№ 3. - с. 27-31.

36. Пулатова Т.П. Временное техническое условие для травы чистеца буквицецветного // Информ. матер. УзГАПУ. - 1980. -№3. - с.33-36.
37. Пулатова Т.П. Количественное определение иридоидов в сухих экстрактах из травы пустырника. // Тез. док. науч. -Т. -1990 г. -с.169.
38. Сало Л.П. Лекарственные растения: Каталог., М., Медицина., 1985 г.
39. Соколова С.Я., Заматаев И.В. Справочник по лекарственным растения. - М. 1984.с.150-160.
40. Тенцова А.И., Ажгихин Н.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. -Москва. 1974 г. 692 стр. 28.
41. Тагиева Э.И., Усуббаев М.У., Файзуллаева Н.С. Сравнительное изучение технологических и биофармацевтических характеристик субстанции саламида, полученных разными методами. // Киме ва фармация. 2000. №3. -с.78-79.
42. Таджиева А.Д., Хусанова Э.Т. Разработка технологии и методов анализа таблеток Сульфас. // Киме ва фармация. 2000. №3. с72.
43. Собиров К.А., Юнусова Х.М., Джалилов Х.К., Комилов Х.М. Изучение технологических свойств софлафина // Киме ва фармация - 1992. - № 2 с.18-20.
44. Усуббаев М.У., Рахимова О.Р. Оптимизация технологии таблеток инербина // Киме ва фармация. 2001-№1- с 29-31.
45. Усуббаев М.У., Рахимова О.Р. Старнизация сухого экстракта платекса // Сб.тез. докл. Науч- практ.конфер посв.65- летию ТашФарми Интеграция образования, науки и производства в фармации. -Ташкент, 2002г. -с 161-162.
46. Усуббаев М.У., Файзуллаева Н.С., Хакимов Х.М. Стевия курук экстрактнинг фихик-кимевий ва технологик хоссаларини урганиш. // Киме ва фармация. 2002. №1.с19-22.
47. Цветкова Е.А., Волкива М.Ю., Степаненко О.Б. Таблетки гилантамина, их анализ и стардартизация // Хим фарц.журнал. 2002. №1.с.47-49.

48. Шрупова Н.Н. Исследование процесса таблетирования. -Харьков. 1984. с 23.
49. Юлдашев А..А., Абдуллабекова В.Н. Изучение условий сушки сухого экстракта эрвы шерстистой // Материалах XII - го Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - М. 2005. с 815.
50. Юлдашев А.А., Алиев Х.У. Изучение острой токсичности и влияние на мочевыделение сухого экстракта *Aerva lanata* // Киме ва фармация. 2001.- №1, - с 46-48.
51. <http://www.med.ru/>
52. <http://www.google.ru/>
53. <http://www.fito.ru/>
54. <http://www.medrone.ru/>
55. <http://www.dic.academa.ru/>
56. <http://www.enjournal.ru/>