

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 615.453.62

РАВШАНОВА СЕВАРА ЭРГАШЕВНА

**Разработка технологии и состава капсулы на основе сухого экстракта
«Трибулипил» и аскорбиновой кислоты**

**Специальность: 5А 510603 - Промышленная технология
лекарственных средств**

ДИ С С Е Р Т А Ц И Я

на соискание академической степени магистра

Научный руководитель:

д.ф.н. Х.М.Юнусова

Ташкент – 2015

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ.....	4
----------------------	----------

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА I. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ, ПРИКЛАДНЫХ И ЭМПИРИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	10
--	-----------

- | | |
|--|----|
| 1. Лекарственное средства против аденомы и простат..... | 10 |
| 2. Простатит, симптомы и лечение простатита..... | 12 |
| 3. Современная классификация и общая характеристика капсул..... | 18 |
| 4. Роль фитопрепаратов для лечения и профилактики простаты и аденомы простаты..... | 24 |

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
---	-----------

- | | |
|--|----|
| 1. Характеристика ингредиентов | 29 |
| 2. Использованные вспомогательные вещества..... | 30 |
| 3. Использованные приборы и лабораторное оборудование..... | 30 |
| 4. Методы исследования..... | 31 |

ГЛАВА III. ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
--	-----------

- | | |
|---|----|
| 1. Оценка конъюнктуры фармацевтического рынка Республики Узбекистан капсулированных лекарственных препаратов..... | 33 |
| 2. Исследование в области разработки технологии капсул «Трибас»...36 | 36 |
| 3. Технологические исследования по выбору оптимального состава гранулированной композиции «Трибас»..... | 36 |

4. Определение природы и количества вспомогательных веществ.....	40
5. Изучение технологических свойств смеси сухой экстракт «Трибулипил»+аскорбиновая кислота	42
6. Исследования в области подбора оптимального состава и технологии капсул «Трибас».....	44
7. Определение количественного содержания действующих веществ в разработанных капсулах «Трибас».....	53
ГЛАВА IV. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ КАПСУЛ «Трибас».....	57
1. Определение биодоступности капсул «Трибас» методом in vitro.....	57
2. Изучение стабильности капсулы «Трибас».....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	72
ВЫВОДЫ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....	77
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	83

ВВЕДЕНИЕ

Обоснованность темы магистерской диссертации и ее актуальность. Аденома (доброкачественная гиперплазия) предстательной железы является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин зрелого возраста. В возрасте 40 – 60 лет у 60% мужчин эта железа уже увеличена, а среди тех, кому за 60, заболевания предстательной железы наблюдаются примерно в 80% случаев. В таком возрасте только один из пяти мужчин не имеет выраженной аденомы. В последнее время это заболевание сильно помолодело. Патологии предстательной железы представляют серьезную проблему для современного общества. Это в свою очередь делают необходимым разработку и внедрение в медицинскую практику новых препаратов на основе синтетических и растительных субстанций. Поэтому разработка препаратов на основе лекарственных растений для лечения аденомы простаты, практически не имеющих побочных эффектов, является актуальной задачей современной фармации[1].

В последние годы всё большую актуальность приобретают использование лекарственных средств природного происхождения, в частности растительного сырья, животных организмов и т.д. Поскольку длительное применение синтетических препаратов вызывает возникновение различных побочных эффектов, нежелательное влияние на органы и системы организма, а также появление резистентных форм патогенных микроорганизмов, оправдан возрастающий интерес медиков к препаратам на основе средств природного происхождения[3].

В настоящее время создание новых лекарственных форм на основе лекарственных растений является актуальной задачей современной фармации. А также разработка удобных при применении, стабильных лекарственных форм на основе местного сырья дает возможность, расширит арсенал готовых лекарственных форм менее токсичными

препаратами растительного происхождения. Действие лекарственных препаратов полученных из лекарственных растений мягкое, они менее токсичны и в отличие от синтетических препаратов, практически не вызывают побочных эффектов, что определяет возможность их длительного применения при лечении хронических заболеваний или в целях профилактики болезней.

Растительные препараты отличаются низкой токсичностью, широтой терапевтического действия, малой стоимостью. В связи с этим, поиск и создание новых эффективных комплексных средств, полученных из растительного сырья и предназначенных для профилактики хронического простатита, доступных широким массам населения, безопасных в применении является актуальной задачей фармации[2].

Объект и предмет исследования. Объектами исследования явились - сухой экстракт «Трибулипил» и аскорбиновая кислота.

Цель и задачи исследования. Цель наших исследований - разработка оптимального состава и научно обоснованной технологии капсул «Трибас» с сухим экстрактом «Трибулипил» и аскорбиновой кислоты.

Для достижения цели было поставлена следующие задачи:

- изучение физико-химических и технологических свойств сухого экстракта «Трибулипил» и аскорбиновой кислоты;
- подбор оптимального состава и рациональной технологии капсул на основе сухого экстракта «Трибулипил» и аскорбиновой кислоты с применением различных вспомогательных веществ и технологических операций;
- изучение качественных показателей рекомендуемой капсулированной лекарственной формы «Трибас»;
- разработка количественного определения действующего вещества в капсулах «Трибас»;
- изучение биофармацевтических характеристик в опытах *in vitro* ;

- изучение стабильности капсул «Трибас» для обоснования срока годности.
- рассмотрения данных литературы и результатов собственных экспериментальных исследований.

Научная новизна выполненной работы заключается в том, что на основании комплексных экспериментальных исследований разработан научно-обоснованный оптимальный состав, рациональная технология и разработан метод количественного определения действующего вещества капсул на основе сухого экстракта «Трибулипил» и аскорбиновой кислоты.

Биофармацевтическими исследованиями, проведенными в опытах *in vitro*, установлена достаточная биологическая доступность капсул «Трибас». Определены условия хранения и сроки годности рекомендуемых капсул «Трибас».

Основная задача и гипотеза исследования. Согласно прогнозу в начале XXI века следует ожидать значительного прогресса в разработке новых лекарственных препаратов, содержащих новые субстанции, а также с использованием новых систем введения и доставки в организм человека с их программированным распределением. В настоящее время создание отечественных растительных лекарственных средств - приоритетное направление современной фармацевтической науки и практики. В наши дни актуальной остается проблема заболеваемости простаты и аденомы простаты. Патологии простаты и аденомы простаты представляют серьезную проблему для современного общества. Несмотря на арсенал противовоспалительных лекарственных средств, многие из них проявляют ряд побочных эффектов у больных и поэтому их применение ограничено, особенно в случаях наличия сопутствующих заболеваний. В этом отношении рядом преимуществ обладает новое лекарственное средство полученный на основе природного происхождения. В Ташкентском Фармацевтическом институте разработан технология получения сухого экстракта «Трибулипил». Сухой экстракт «Трибулипил» является

препаратом растительного происхождения, которое применяется при лечении простаты и аденомы простаты. Создания на его основе готовых лекарственных форм является актуальной задачей. Сухой экстракт «Трибулипил» получен из растительного сбора. Сбор «Трибулипил» в своем составе содержит два растения: кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium* L.) и якорца стелющегося (*Tribulus terrestris* L.).

Капсулированная лекарственная форма, в отличие от других, не требует обязательного введения вспомогательных веществ, если лекарственные вещества имеют удовлетворительные технологические характеристики, что позволяет непосредственно заполнять капсулы лекарственным веществом и значительно упрощает технологический процесс производства. Если это условие не выполняется, необходимо вводить вспомогательные вещества, которые бы улучшали технологические свойства лекарственных веществ, чаще для этих целей используются наполнители. На сегодняшний день препараты в форме капсул, предназначенные как для перорального, так и для местного применения, занимают до 9–12% номенклатуры препаратов в странах с развитой фармацевтической промышленностью. Полученные данные о высвобождении действующих веществ из капсул «Трибас» форм позволяют судить о фармацевтической эквивалентности препаратов-дженериков и могут быть использованы для решения вопроса о целесообразности их дальнейшего фармакокинетического исследования в условиях клиники.

Обзор (анализ) литературы по теме исследования. Лекарство является исторически древнейшим, практически полезнейшим и наиважнейшим, экономически наиболее рентабельным изобретением человечества. Растительный мир считается первым и древнейшим лечебным источником, который был использован человечеством для лечения и профилактики своих недугов. Поэтому фитотерапия, или лечение травами, по праву считается ровесницей медицины. Фитотерапия

тысячелетиями была самая широко распространенная форма терапии в народной и традиционной медицине разных народов и разных медицинских систем. Она и сейчас занимает ведущее место в системе традиционной медицины в мировом масштабе.

Аденомой простаты называется воспаление в предстательной железе. Поскольку эта железа присутствует только у мужчин, данная болезнь присуща исключительно мужскому полу. Хотелось бы сказать пару слов об истории возникновения заболевания. Итак, впервые о простате писали еще в девятнадцатом веке, а в древние времена эту болезнь прозвали "болезнью старцев"[42,43,44,46].

Болезнь протекает в трех стадиях: застойная, бактериальная и абактериальная. Стоит также сказать, что аденома простаты поражает, как правило, лиц престарелого возраста. Принимать терапевтические меры в отношении простатита следует на начальной фазе развития болезни. Острую форму воспаления предстательной железы можно излечить без последствий, а вот хроническая форма может повлечь за собой серьезные осложнения. Лечение простатита – это длительный процесс, который может затянуться на несколько лет. Важно соблюдать все рекомендации по лечению, не пропускать курсы приема медикаментов и самопроизвольно не менять препараты, назначенные лечащим врачом. К группе препаратов, применяемых для лечения простатита можно отнести следующие: антибактериальные препараты, НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), гормональные препараты, альфа-адреноблокаторы, спазмолитики, мышечные релаксанты, биорегуляторные пептиды и фитотерапевтические препараты. Хороший эффект достигается при применении растительных препаратов (фитотерапия), ферментов, цитокинов, медиаторов, иммуномодуляторов[46,48,55,78].

Капсулы (от лат. *Capsula* - футляр или оболочка) – это дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. Первые сообщения о капсулах найдены в

Папирусе Эберса, датированном около 1500 годом до н.э. Следующее упоминание относится к 1730 году, когда венецианский фармацевт де Паули сделал облатированную капсулу с целью спрятать «плохой вкус» чистого терпентина. Спустя сто лет (1833) в Париже выдан патент фармацевтам François Achille Barnabé Mothes (Моте) и Joseph Gérard Auguste Dublanc (Дюблан), применивших оригинальный способ получения желатиновых капсул, путем погружения кожаных мешочков с ртутью в расплав желатина. В 1874 году Hubel (Хьюбел) из Детройта сконструировал промышленный аппарат для получения капсул методом погружения и впервые были получены капсулы в большом количестве. Он также предложил систему нумерации размеров капсул. В настоящее время капсулированные лекарственные средства приобретают все большее значение. Так, за рубежом среди дозированных лекарственных форм промышленного производства препараты в капсулах занимают третье место после капсул и ампулированных растворов [51,57,73,75].

Характеристики методик, примененных в исследовании. В научной работе использованы методы, приведенные в литературе, НД. Количественное определение действующих веществ определено методом спектрофотометрии.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что на основании проведенных исследований разработаны и обоснованы технологии и методы количественного определения действующих веществ из капсул «Трибас». Изучен биофармацевтические свойства рекомендуемых капсул методом *in vitro*.

Характеристика структуры работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка литературы. Работа изложена на 76 страницах, результаты исследований приведены на 8 рисунках и 10 таблицах. Список литературы включает 86 источников.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА I. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ, ПРИКЛАДНЫХ И ЭМПИРИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Лекарственные средства против аденомы и простаты

В настоящее время одной из актуальных и первоочередных проблем отечественного здравоохранения является профилактика и лечение таких широко распространенных и трудно излечимых заболеваний, как аденомы простаты и простата. В связи с этим особое внимание уделяется поиску новых, удобных в применении и стабильных лекарственных форм. Медикаментозное лечение является ведущим методом, применяемым при заболеваниях предстательной железы, в частности – простатита. Воспаление простатита лечатся следующими препаратами:

- **Антибиотики.** К ним относятся препараты группы пеницилиновых, фторхиноловых, тетрациклиновых, цефалоспорины, макролиды. Назначаются не зависимо от формы простатита, при его обострениях и рецидивах. Отличаются своим составом, способностью накапливаться в тканях простаты в необходимом количестве и степенью воздействия на болезнетворные микроорганизмы. Применение антибиотиков направлено на снятие воспаления и устранение главной причины его появления — инфекции. Форма выпуска: капсулы, инъекции, свечи (в состав которых входит антибиотик).
- **Нестероидные препараты противовоспалительного действия.** Действующее вещество — деклофенак, кетапрофен. Используют на первых этапах терапии, чтобы снять воспаление, отек и болевые симптомы. Производятся преимущественно в виде ректальных свечей. Воздействуют на различные виды возбудителей.
- **Спазмолитики.** Аналогами этих лекарств являются миорелаксанты. Действие баклофена направлено на расслабление гладкой мускулатуры

железы, чтобы устранить спазм и унять болевые ощущения в промежности и области таза. Облегчают состояние и снимают боль.

- **Альфа-адреноблокаторы.** В эту категорию препаратов входят: Теразозин, Доксизозин, Альфузозин, Тамсулозин. При хроническом простатите возникают проблемы с мочеиспусканием и естественным выделением секрета простаты. Это является следствием спазмов и нарушения нервно-мышечной работы. Альфа-адреноблокаторы нормализуют состояние гладкой мускулатуры, блокируя нервные импульсы. Это способствует устранению застоя, нормальному выделению мочи и секрета железы.
- **Витамины и макро-элементы.** В комплексной терапии необходимы для укрепления иммунитета, чтобы организм имел возможность самостоятельно противостоять инфекции и бороться с возбудителями. Особенно важны для мужского организма цинк, витамины А, С и Е. Лучшим комплексным витаминным препаратом считается Витрум.
- **Анальгетики.** Назначаются в случаях, когда простатита сопровождается сильной болью, резью и постоянным дискомфортом. Выделяют из этой группы Анальгин, Новокаин, Анестезин, Антипирин. Более эффективны данные препараты в виде микро-клизм, так как в таком виде оказывают прямое действие на простату. В форме таблеток также применяют, но в этом случае обезболивающее действие препарата менее выражено.
- **Иммуномодуляторы.** Играют важную роль в укреплении защитных функций организма мужчины. Лучшими признаны препараты Иммунал, Иммуноглобулин, Пентоксил и Метилурацил. Среди стимуляторов иммунной системы выделяют также Циклоферон, Неовир, Виферон.
- **Гормональные средства.** Имеют место при нарушении гормонального фона и гормональных расстройствах.
- **Антихолинергические лекарства.** Наиболее применяемые из этого ряда: Оксibuтинин, Троспиум и Толтеродин. Нормализуют

мочеиспускание и работу мочеполовой системы, восстанавливают половую функцию.

- **Био-регуляторы (пептиды).** Это всем известные препараты Витапрост и Простатилен. Такие препараты содержат с себе компоненты предстательной железы, которые выделены у крупного рогатого скота. Эти вещества обладают противовоспалительными свойствами, снимают отек и препятствуют образованию тромбов в мелких сосудах тканей простаты.
- **Антидепрессанты.** Поддерживают состояние нервной системы у мужчин, страдающих простатитом. Как известно, длительное протекание этого заболевания с ярко выраженными признаками, вызывает сильные психические расстройства, неврозы и депрессию. Чтобы избежать появления подобных состояний, следует совместно с другими медикаментами принимать и антидепрессанты или транквилизаторы[59,68,69,72,76,78]

2. Простатит, симптомы и лечение простатита

Аденома (доброкачественная гиперплазия) предстательной железы является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин зрелого возраста. В возрасте 40 – 60 лет у 60% мужчин эта железа уже увеличена, а среди тех, кому за 60, заболевания предстательной железы наблюдаются примерно в 80% случаев. В таком возрасте только один из пяти мужчин не имеет выраженной аденомы. В последнее время это заболевание сильно помолодело. Патологии предстательной железы представляют серьезную проблему для современного общества [1]. Это в свою очередь делают необходимым разработку и внедрение в медицинскую практику новых препаратов на основе синтетических и растительных субстанций. Поэтому разработка препаратов на основе лекарственных растений для лечения аденомы простаты, практически не

имеющих побочных эффектов, является актуальной задачей современной фармации [11,17,18,19,25,32].

В последние годы всё большую актуальность приобретают использование лекарственных средств природного происхождения, в частности растительного сырья, животных организмов и т.д. Поскольку длительное применение синтетических препаратов вызывает возникновение различных побочных эффектов, нежелательное влияние на органы и системы организма, а также появление резистентных форм патогенных микроорганизмов, оправдан возрастающий интерес медиков к препаратам на основе средств природного происхождения.

Простатит - это воспаление ткани предстательной железы, ее отек. Это самое частое урологическое заболевание у мужчин в возрасте 20-50 лет. Принято считать, что после 30 лет от простатита страдает 30% мужчин, после 40 - 40%, после 50 - 50% и т.д.[34,36,38,65,66,71,77]

Причины простатита:

- Общее переохлаждение организма. Вы можете провалиться в прорубь, отдохнуть на холодном камне, два часа ехать в заиндевевшей электричке или у вас дома просто-напросто вовремя не включено отопление.
- Частые запоры. Простатит может вызывать не эпизодический запор, а регулярные нарушения стула.
- Работа в сидячем положении. В первую очередь рискуют водители, операторы ЭВМ и все те, кто весь рабочий день сидит и не имеет возможности (или ленится) встать и поразмяться.
- Длительное половое воздержание и, наоборот, чрезмерная половая активность.
- Малоподвижный образ жизни.
- Хронические воспалительные заболевания организма (например, хронический бронхит) и хронические очаги инфекции в вашем организме (например, тонзиллит, нелеченные кариозные зубы).

- Перенесенные венерические и урологические заболевания (гонорея, уретрит).
- Любые другие состояние, способствующие угнетению иммунной системы вашего организма (например, перетренированность у спортсменов, регулярное недосыпание, прирабатывание, неполноценное и нерегулярное питание, хронический стресс и проч [40, 41,49,52,53,70,74]).

Классификация простатитов:

- острый простатит;
- хронический бактериальный простатит;
- а симптоматический хронический простатит;
- воспалительный синдром хронической тазовой боли.

Острый простатит (бактериальный). Может быть вызван различными микроорганизмами. Наиболее частым этиологическим фактором бактериального простатита являются грамотрицательные патогенны, и в первую очередь *escherichia coli* (кишечная палочка). Симптомы острого простатита характеризуются общей интоксикации организма вызванной инфекционным процессом, повышенная температура тела, озноб. Возможны боли в пояснице и паховой области, болезненное мочеиспускание и их частые позывы, возможны гнойные выделения [79,81,84,87].

Лечение острого простатита. Для лечения острого простатита применяются антибиотики хорошо проникающие в ткань предстательной железы, например Ципрофлоксацин. При не сложном течении больные острым простатитом лечатся амбулаторно. Госпитализации подлежат больные с признаками тяжёлой интоксикации. Хирургическое лечение простатита показано при развитии:

- абсцесса предстательной железы - дренирование абсцесса: трансуретральное, трансректальное;
- острой задержки мочи - пункционная эпицистостомия.

Хронический простатит. Обычно развивается после перенесённого острого простатита. Больной испытывает тянущие, ноющие боли в промежности, половых органах, прямой кишке. Боли усиливаются после долгого сидения и стихают после ходьбы, легких физических упражнений. Еще отмечается жжение во время мочеиспускания. Больные, как правило, становятся раздражительными, плохо спят ночью. Запущенный хронический простатит может привести к развитию бесплодия, воспалению соседних органов и многим другим неприятностям.

Лечение хронического простатита. Лечение хронического простатита проводится амбулаторно, но более длительно. Помимо антибиотиков, тепловых процедур и свеч, проводятся массаж предстательной железы, рефлексотерапия. Больным рекомендован активный образ жизни, исключение из употребления алкоголя и острой пищи.

Асимптоматический хронический простатит. Как правило протекает бессимптомно. Лечение простатита такой форму происходит назначением противомикробных и противовоспалительных препаратов. Стоит отметить, что в некоторых случаях рак простаты имеет клиническую картину схожую с хроническим бессимптомным простатитом. Большую роль в развитии простатита играют перенесенные ранее или существующие в настоящее время Инфекции, передаваемые половым путем, которые помимо вовлечения в патологический процесс мочеиспускательного канала могут осложнить течение воспалительного процесса в простате. Клинически значимыми являются хламидии, уреоплазма, микоплазма, вирус герпеса, цитомегаловирус, трихомонады, гонококк, грибок рода Кандида. Эти возбудители - бактерии и вирусы - помимо уретры могут обнаруживаться и в ткани предстательной железы. Внутри тазовые нарушения кровообращения, т.е. застойные явления в простате как следствие нарушения капиллярного кровотока также приводят к ее воспалению. Этому способствуют особенности сексуального

режима, двигательная активность, пища, регулярность стула и др. Половое воздержание губительно для простаты. Сидячий образ жизни (водители, офисные служащие) является одной из причин застоя железы. Вредно практиковать прерванный половой акт или искусственное удлинение полового сношения[9,10,78,83,86].

На сегодняшний день актуальной остается антибактериальная терапия при лечении хронических простатитов. Специалист должен учитывать индивидуальные особенности течения заболевания, наличие инфекционных агентов, состояние иммунной системы. Широко применяются физиотерапевтические методы лечения простатита: магнито-лазеро-индуктотерапия, ультразвук, рефлексотерапия, лечение простатита пиявками, массаж предстательной железы, тепловые процедуры. В каждом конкретном случае выбор и тактика лечения простатита остается за урологом-андрологом.

Течение и прогноз. Острый простатит - благоприятный. Хронический простатит - часто заболевание протекает длительно и с трудом поддается лечению. Лечение простатита обязательно должно быть под присмотром врача. Виды медикаментозного лечения аденомы простаты **Альфа-блокаторы**, включая доксазоцин (Cardura) и теразоцин (Hytrin), облегчают симптомы в течении нескольких недель, но не останавливают увеличение простаты. Альфа блокаторы: не уменьшают размер простаты, но очень эффективны для облегчения симптомов. Способ действия основан на расслаблении мышц вокруг простаты и шейки мочевого пузыря, благодаря чему улучшается ток мочи. Эти препараты действуют быстро, так что улучшение может наступить уже через день или два. Они наиболее эффективны для мужчин с нормальной или средне увеличенной предстательной железой. Названия препаратов: Фломакс (Flomax (tamsulosin), Уроксатрал (Uroxatral (alfuzosin), Гитрин (Hytrin (terazosin), Кардура (Cardura (doxazosin).

Изначально альфа-блокаторы применялись для лечения высокого кровяного давления, головокружение – один из самых распространенных побочных эффектов. Другие побочные эффекты – более слабые и контролируемые. Возможные побочные эффекты: головная боль, раздражение пищевода, заложенный нос. Препараты не предназначены для мужчин с тяжелым случаем удержания мочи и частыми инфекциями мочевых путей.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, такие как дутастерид (Avodart) или финастерид (Proscar), могут уменьшить размер простаты, но облегчение симптомов может занять 6 и более месяцев. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы: способны частично уменьшать размеры простаты снижая уровень мужского гормона – дигидротестостерона (ДГТ), который участвует в росте простаты. Действие препарата не такое быстрое, как у альфа-блокаторов, но в течении трех месяцев наступает улучшение тока мочи. Препарат может снизить риск острого удержания мочи (невозможности помочиться), а также снижает риск необходимости хирургического вмешательства. Вам понадобится принимать их от 6 до 12 месяцев, чтобы понять помогают они или нет.

Названия препаратов: Проскар (Proscar (finasteride) и Аводарт (Avodart (dutasteride)).

- Возможные побочные эффекты: проблемы с эрекцией, снижение полового влечения, уменьшение количества спермы. Данные побочные эффекты обычно слабовыражены и полностью исчезают после окончания приема препарата, или после первого года приема препарата.
- Использование комбинации альфа-блокаторов с ингибиторами 5-альфа-редуктазы дает больший эффект, чем их одиночное использование.

- Альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы влияют на разные ткани простаты. Улучшение симптомов зависит от того, какие ткани простаты влияют на их возникновение. Никакой из этих препаратов не подходит всем пациентам без исключения.
- Альфа-блокаторы улучшают симптомы вызванные блокадой шейки мочевого пузыря. При таком виде обструкции у Вас могут наблюдаться трудности связанные с началом процесса мочеиспускания и слабым током мочи. Альфа-блокаторы расслабляют ткани гладких мышц простаты и шейки мочевого пузыря. Расслабление этих мышц улучшает ток мочи.
- Ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут уменьшить размер простаты и замедлить ее увеличение. Пациенты со слабо увеличенной простатой не ощущают большого облегчения по сравнению с пациентами с большей простатой. Для пациентов со слабо увеличенной простатой больше подходят альфа-блокаторы..
- Ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут снизить половое влечение (либидо) [1,47,50,54,56].

3. Современная классификация и общая характеристика капсул

Капсулированная лекарственная форма, в отличие от других, не требует обязательного введения вспомогательных веществ, если лекарственные вещества имеют удовлетворительные технологические характеристики, что позволяет непосредственно заполнять капсулы лекарственным веществом и значительно упрощает технологический процесс производства. Если это условие не выполняется, необходимо вводить вспомогательные вещества, которые бы улучшали технологические свойства лекарственных веществ, чаще для этих целей используются наполнители [63,80,82]. На сегодняшний день препараты в

форме желатиновых капсул, предназначенные как для перорального, так и для местного применения, занимают до 9–12% номенклатуры препаратов в странах с развитой фармацевтической промышленностью [2,3,4,12,14,45,85].

Капсулы применяются в медицине с давних пор. В 1872 г. француз Лимузин изобрел первый аппарат для производства и заполнения гладких двухсекционных капсул. В 1874 г. фармацевт из Детройта Хубель начал промышленное производство пустых желатиновых капсул. Он также ввел систему нумерации размеров капсул: 00 - для самых больших и 5 - для самых маленьких. В 1888 г. Джон Б. Рассел из Детройта запатентовал процесс изготовления желатиновых покрытий, который впервые стал использоваться фирмой "Парке, Дэвис энд Ко.". В настоящее время зарубежными и российскими производителями используются капсулы фирм "Шерер" (Германия), "Капсугель" (Бельгия), "Ассисиатед Капсуле ЛтД" (Индия), "Развитак Лудбрег-ПЦ Лукапс" (Хорватия) и др. Твердые капсулы имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей: корпуса и крышечки; обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров.

В зависимости от содержания пластификаторов и по технологическому принципу различают два типа капсул:

- твердые, с крышечками (*Capsulae durae operculatae*);
- мягкие, с цельной оболочкой (*Capsulae molles*).

Мягкие капсулы получили свое название потому, что наполнитель помещается в еще мягкую эластичную оболочку в процессе их изготовления. Затем капсулы подвергаются дальнейшим технологическим процессам, в результате которых первоначальная эластичность оболочки может теряться частично или полностью. Такие капсулы имеют цельную оболочку, которая бывает эластичной или жесткой. Иногда в состав оболочки мягких капсул входит действующее вещество.

Твердые капсулы заполняют после того, как полностью пройдет весь технологический процесс формования, и они приобретут соответствующую упругость и жесткость. Твердые капсулы имеют двухсекционное строение и могут быть изготовлены заранее, а наполнение их лекарственными веществами осуществляется по мере необходимости.

Капсулы предназначены для орального, реже для ректального, вагинального и других способов введения. В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на:

- сублингвальные;
- желудочнорастворимые;
- кишечнорастворимые.

Отдельную группу составляют капсулы с регулируемой скоростью и полнотой (продолжительностью) высвобождения лекарственных веществ – ретард-капсулы. Капсулы с модифицированным высвобождением имеют в составе содержимого или оболочки (или и в том и другом одновременно) специальные вспомогательные вещества, предназначенные для изменения скорости или места высвобождения действующих веществ. Кишечно-растворимые капсулы также относят к средствам с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующие вещества в кишечнике. Они могут быть изготовлены покрытием твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой или методом наполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивыми оболочками.

Некоторые виды капсул имеют самостоятельное название:

- **Тубатины** – это специальная детская лекарственная форма, представляющая собой мягкие желатиновые капсулы с «удлиненной шейкой», предназначенные для маленьких детей, не умеющих глотать таблетки. При надкусывании шейки ребенок всасывает содержимое капсул.

- **Спансула** – это твердая желатиновая капсула для внутреннего применения, содержащая смесь микрокапсул (микродраже) с жировой оболочкой и различным временем растворения лекарственных веществ.
- **Медула**– твердая желатиновая капсула, содержащая микрокапсулы с пленочной оболочкой.

В спансулы и медулы можно помещать три, четыре и даже более пяти типов микрокапсул с разной оболочкой и временем высвобождения ядра, а значит пролонгировать действие лекарственных веществ. Спансулы и медулы относят к капсулам с модифицированным высвобождением действующих веществ. В последние годы появились работы по созданию мягких эластичных капсул для жевания. Интерес к желатиновым капсулам объясняется их высокой биодоступностью и целым рядом преимуществ: они имеют красивый внешний вид; легко проглатываются; проницаемы для пищеварительных соков; лечебное действие содержимого проявляется через 5-10 минут после введения; оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха (что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств); заключение в оболочку удобно для отпуска веществ, имеющих красящий эффект или неприятный вкус и запах, поскольку разрушение ее и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы. Поэтому капсулы весьма перспективны для применения в педиатрии и геронтологии. Как преимущество капсул следует отметить возможность с их помощью улучшать терапевтическую активность действующих веществ, способствовать пролонгированию последних, обеспечивать растворение в определенном отделе ЖКТ и ректальное применение. Ректальное применение капсул обусловлено высокой всасывательной способностью слизистой оболочки прямой кишки, что приводит к экономии лекарственного средства, заключенного в оболочку. Ректокапсулы быстрее высвобождают содержимое, не оказывая раздражение на слизистую кишечника. При производстве капсулированных

лекарственных средств соблюдается высокая точность дозирования, так как изготовление их почти полностью механизировано и автоматизировано[5,7,13,15,20,26].

В мягких и твердых капсулах можно капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как в случае производства капсул. Кроме того, число факторов, влияющих на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ изкапсул, значительно меньше, чем у других лекарственных форм[31,37,62].

Широкие возможности назначения лекарственных средств в форме капсул вызвали увеличение их производства и потребление.

Разнообразен ассортимент капсулированных препаратов за рубежом. Капсулируют лекарственные вещества различной химической природы и направленности действия, включая препараты растительного происхождения, витамины, антибиотики и их смеси в разнообразных комбинациях с другими веществами, спазмолитические, противосудорожные, транквилизаторы, антигельминтные, слабительные, диуретики, анальгетики, сложные витаминные составы с микроэлементами. Особенно разнообразны комбинации ацетилсалициловой кислоты с различными веществами (аскорбиновой кислотой, атропином, барбитуратами, камфорой, фенацетином, эфедрином и др.) [21,22,23,28,35].

Кроме большого спектра лекарственных и лечебно-профилактических средств, в капсулы инкапсулируют различные пищевые добавки, препараты для ветеринарии, косметические средства (ароматизаторы для ванн, масла и т.д.) [16,19,24].

В нашей стране номенклатура капсулированных препаратов находится на стадии развития, с каждым годом увеличиваясь.

Производство желатиновых капсул - сложный технологический процесс, состоящий из следующих стадий:

1. приготовление желатиновой массы;

2. изготовление (формование) желатиновых оболочек;
3. наполнение капсул;
4. их обработка;
5. контроль качества (стандартизация).

В процессе изготовления капсул стадии могут совмещаться. В производстве желатиновых капсул большое внимание уделяется качеству и технологии приготовления желатиновой массы – основы для получения капсул. Она должна обладать определенными физико-химическими свойствами, которые зависят от качества желатина, состава капсульной основы и способа ее приготовления. В настоящее время существуют два метода приготовления капсульной основы: с процессом набухания и без процесса набухания желатина. По первому процессу приготовления желатин в реакторе заливают холодной водой с температурой 15-18°C для набухания в течение 1,5-2 часов. Набухший желатин расплавляют при температуре 45-75°C в зависимости от его концентрации, при работающей мешалке в течение 1 часа. Реактор должен быть снабжен водяным кожухом с авто терморегулированием. После растворения желатина добавляют консерванты, пластификаторы и другие вспомогательные вещества, продолжая перемешивание в течение 0,5 часа. После отключения мешалки и обогрева желатиновую массу оставляют в реакторе в течение 1,5-2 часов с подключением вакуума для удаления из массы пузырьков воздуха. Приготовленную массу передают для стабилизации в термостатирующую емкость с контролируемой температурой и выдерживают при температуре 45-60°C (в зависимости от концентрации желатина) в течение 2,5-3 часов. Перед началом капсулирования контролируют величину вязкости.

Такая технология связана с высокой концентрацией желатина и обычно применяется для получения капсул методом прессования [].

Для приготовления желатиновой массы без процесса набухания в закрытый реактор, снабженный водяной рубашкой, автоматическим

регулятором температур и лопастной мешалкой, вносят рассчитанный объем воды очищенной и нагревают до 70-75°C. В нагретой воде последовательно растворяют консерванты, пластификаторы и другие вспомогательные вещества, после чего загружают желатин при включенной мешалке. Перемешивают до его полного растворения. Далее поступают так же, как при получении массы с процессом набухания желатина, контролируют временные параметры растворения желатина, работы мешалки и стабилизации желатиновой массы. Процесс капсулирования проходит в условиях термостатирования желатиновой массы при температуре не менее 40-45°C.

4. Роль фитопрепаратов для лечения и профилактики простаты и аденомы простаты

Для лечения простаты и аденомы простаты особого внимания заслуживают лекарственные средства на основе природного происхождения. В процессе поиска новых эффективных препаратов принято считать, что препараты полученные на основе природного происхождения являются менее токсичными. В настоящее время создание новых лекарственных форм на основе лекарственных растений является актуальной задачей современной фармации. А также разработка удобных при применении, стабильных лекарственных форм на основе местного сырья дает возможность расширит арсенал готовых лекарственных форм менее токсичными препаратами растительного происхождения. Действие лекарственных препаратов полученных из лекарственных растений мягкое, они менее токсичны и в отличие от синтетических препаратов, практически не вызывают побочных эффектов, что определяет возможность их длительного применения при лечении хронических заболеваний или в целях профилактики болезней [27,29,30,33,39] .

В связи с развитием капсулированных лекарственных форм большое внимание уделяется биодоступности лекарственных средств в капсулах.

На биологическую доступность капсулированных препаратов оказывают влияние основные и вспомогательные вещества, как в составе содержимого капсул, так и в составе желатиновой оболочки, а также методы получения капсул.

Усиливающийся интерес к капсулам как к лекарственной форме объясняется тем, что они обладают высокой биодоступностью, быстро набухая и растворяясь в желудочно-кишечном тракте. Биополимерная желатиновая оболочка медленно, порция за порцией, освобождает действующее вещество, обеспечивая его полноценное всасывание. Сам желатин, как основное сырье для капсул, легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях функций желудочно-кишечной системы человека.

Важнейшими специфическими методами оценки капсулированных форм *in vitro* является определение их распадаемости и растворимости, которые при условии корреляции с данными *in vivo* могут служить методами оценки биологической доступности.

Механизм распадаемости твердых и мягких желатиновых капсул существенно отличается. На скорость растворения лекарственных препаратов в твердых капсулах обычно влияет только содержимое. Особое влияние на кинетику высвобождения лекарств из таких капсул оказывают вспомогательные вещества, их природа, количество, соотношение в составе содержимого [60,61,67].

Выбор размера капсулы и величина уплотнения массы (плотности набивки капсул), с учетом природы и величины частиц основного и вспомогательных веществ, существенно влияет на биодоступность капсулированных препаратов в твердых капсулах.

Для мягких капсул, в отличие от твердых, кинетика растворения связана с началом высвобождения содержимого. По мере растворения оболочки или вскрытия по месту шва происходит постепенное выделение содержимого капсул. Тогда как для твердых капсул после быстрого

растворения оболочки начинается, как правило, замедленный распад содержимого в зависимости от его структуры и составных частей. Время высвобождения содержимого из мягких желатиновых капсул зависит от состава желатиновой оболочки и метода получения. Быстрее всего наблюдается выход лекарственных веществ из капсул, полученных капельным методом. Капсулы, полученные методом прессования, имеют более толстую и равномерную толщину стенки. Поскольку содержимое мягких капсул находится в жидком состоянии, активный ингредиент быстро всасывается, что особенно важно в случае его малых дозировок (сердечные гликозиды, гормоны, стероиды, снотворные препараты) [13,15,20].

Перспективы развития фармацевтической технологии определяются требованиями современной фармакотерапии, которые предполагают создание максимально эффективных с лечебной точки зрения лекарственных препаратов при содержании в них минимума лекарственных субстанций, не обладающих побочными действиями. В основе решения этой задачи лежат положения и принципы биофармации, базирующиеся на оптимальном подборе состава и вида лекарственной формы и использовании оптимальных технологических процессов. Этим объясняется широкое распространение и углубление биофармацевтических исследований во многих странах [5,11,22].

В настоящее время популярной и востребованной лекарственной формой являются капсулы, которые могут также уменьшить влияние влажности на стабильность сухих экстрактов.

По данным ВОЗ, в ряде стран использование методов традиционной медицины преобладает над современными медицинскими вмешательствами: в некоторых африканских странах до 80% медицинской помощи оказывается традиционными методами, в Индии – до 65%. Популярна традиционная медицина и в развитых странах: в Австралии до 48% случаев оказания медицинской помощи приходится на традиционные методы, в

Бельгии – 40%, в Канаде – 70%, во Франции – 75% и в США – 42% [6,8,64].

Таким образом, развитие фармацевтической промышленности в Республике Узбекистан целесообразно и экономически выгодно осуществлять посредством развития фитохимических производств, что обусловлено наличием в республике уникальной сырьевой базы лекарственных растений, значительным научно - техническим потенциалом в области химии, медицины и фармации, накопленным в республике, и традиционной направленностью отечественных производителей субстанций лекарственных препаратов на переработку лекарственного растительного сырья.

Фитопрепараты содержащие комплекс биологических активных веществ, характеризуются широким спектром фармакологического действия, эффективностью и малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений[64]. В процессе поиска новых эффективных препаратов для лечения простаты и аденомы простаты особого внимания заслуживают лекарственные средства на основе природного происхождения. Лекарственные средства на основе сырья растительного происхождения в последние годы занимает все больший интерес в медицинской практике. Действие этих препаратов осуществляется через готовые лекарственные формы удобных в применении.

Перспективным направлением является создание новых препаратов на основе комплексных фитопрепаратов, например, как «Трибулепил», полученный на основе двух растения: кипрея узколистного (*ChamerionangustifoliumL.*) и якорца стелющегося (*TribulusterrestrisL.*).

На кафедре фармакогнозии и заводской технологии лекарств Ташкентского фармацевтического института проводится изучение возможности выделения биологических активных веществ из сбора

«Трибулипил», с целью создания твердой лекарственной формы для лечения простаты и аденомы простаты. В современной медицинской практике важное место отведено лекарственным средствам на основе растительного сырья. Исследования последних лет показывают, что своими целебными свойствами лекарственные растения обязаны оптимальному соотношению и гармоничному взаимодействию комплекса содержащихся в них биологически активных веществ, имеющих эволюционно и генетически большее сродство с организмом человека. В связи с этим биологически активные вещества из лекарственных растений легче включаются в процессы жизнедеятельности и усваиваются организмом. Препараты растительного происхождения обладают малой токсичностью, широким спектром действия, большим диапазоном лечебных свойств, хорошей переносимостью в терапевтических дозах [5].

В связи с этим особое значение приобретают исследования по созданию эффективных, целенаправленных технологий в производстве фитохимических лекарственных средств с целью комплексного использования лекарственных растительных средств. Одним из основных направлений фармацевтической науки является дальнейшее расширение научных исследований по изысканию и внедрению в медицинскую практику высокоэффективных средств, в том числе и лекарственных препаратов растительного происхождения. Создание эффективных и удобных для применения фитопрепаратов, содержащих комплекс биологически активных веществ, позволяет рационально использовать лекарственные растения для профилактики и лечения заболеваний различного характера. Актуально при этом создание новых препаратов на основе известного доступного лекарственного растительного сырья, действие и состав которого изучен. С этой точки зрения необходим поиск лекарственных растений и создание на их основе лекарственных препаратов для лечения широко распространенных почечных заболеваний.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Характеристика ингредиентов

Сухой экстракт «Трибулепил»

Сухой экстракт «Трибулепил», получен на основе два растения: кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium* L.) и якорца стелющегося (*Tribulus terrestris* L.).

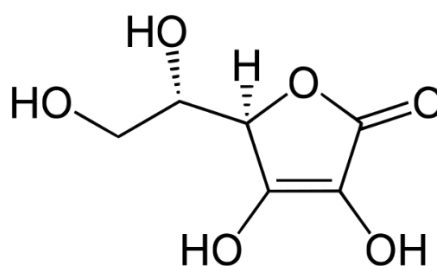
Сухой экстракт представляет собой сухие гигроскопичные, мелкодисперсные порошки от красного до темно- бурого цвета со специфическим запахом. При взбалтывании с водой образует коллоидный раствор. Имеет своеобразный запах и вкус.

Acidum ascorbicum

Кислота аскорбиновая

Vitaminum C

Г - Лактон 2,3 - дегидро – L - гулоновой кислоты



$C_6H_8O_6$

М.в. 176,13

Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе. Температура плавления 190-193° (с разложением). Аскорбиновая кислота - лекарственное средство из группы витамины и витамин подобные средства.

2. Используемые вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества в капсулированном производстве не всегда используются. Субстанциям не обладающим положительными свойствами используются вспомогательные вещества в целях улучшения необходимых технологических свойств, обеспечивающие точность дозирования, текучесть, распадаемость и стабильность капсул.

В исследованиях использованы следующие вспомогательные вещества:

Лактоза	-ТУ 6-09-2293-79
Сахароза	-ГОСТ 5833-75
Крахмал картофельный	- ГОСТ 7699-78
Кальция стеарат	- ТУ 6-09-42-33-76
Кальция карбонат	- ГОСТ 4530-76
МКЦ	- ТУ 42-002-96 «Интрацел»
Вода очищенная	- ФС 42 Уз 0511-2012
Спирт этиловый	- ФС 42 Уз-0171-2010

3. Используемые приборы и лабораторное оборудование

При проведении экспериментов были использованы следующие приборы и оборудование:

Микроскоп оптический - «Неофот-21» производства фирмы Карл Цейс

Прибор для определения сыпучести порошков - ВП-12-ТУ

Набор сит и вибросит фирмы «ЭРВЕКА»

Прибор для определения насыпной плотности - 545 АК-3

Влагомер фирмы «Кетт» (Япония)

Прибор «Вращающаяся корзинка» - 545 АК-7 ТУ 64-7-296-78

Уплотнитель сыпучих масс - АК-3 тип УПО-42-25 ГОСТ 162640-85

Спектрофотометр СФ-46

Термостат ТС-80М-2

Сушильный шкаф и другое лабораторное оборудование.

4. Методы исследования

Проведены изучение физико-химических и технологических характеристик активных субстанций и вспомогательных веществ с целью разработки технологии капсул «Трибас».

Для разработки технологии и подбора состава капсулы трибаса по технологическим показателям были изучены размер частиц и их форма, пористость, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, остаточная влажность, прессуемость, коэффициенты уплотнения и др.

В исследованиях были изучены пористость, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, остаточная влажность и др. Эксперименты проводились методами приведенными в литературе и приборами указанными в главе 2.3. Для определения фракционного состава использовали специальный комплект из 5 сит, расположенных одно над другим, с диаметром отверстий 2, 1, 0,5, 0,25, мм. Точную навеску субстанции (100 г) помещали на верхнее сито с диаметром отверстий 2 мм. Весь комплект встряхивали на вибраторе в течение 5 мин. Затем сита поочередно снимали и взвешивали их содержимое, находя процентное содержание каждой фракции. Для определения сыпучести использовали прибор Эрвека марки ВП 12-А. Аппарат состоит из конической воронки с углом конуса 60° , укороченным стеблем и диаметром выпускного отверстия 10 мм. Конец стебля воронки срезан под прямым углом на расстоянии 3 мм от вершины конуса. Навеску порошка 50 г засыпали в воронку прибора, затем при закрытой заслонке включали вибро устройство и одновременно секундомер. После 20 секунд утряски материала, необходимой для получения, открывали заслонку и

фиксируют время полного истечения порошка из воронки. Также с помощью прибора ВП-12А определяют угол естественного откоса. Определение насыпной плотности порошка проводят на приборе модели 545Р-АК-3 Мариупольского завода технологического оборудования.

Насыпная плотность – масса единицы объема свободно насыпанного порошкообразного материала. Насыпная плотность зависит от формы, размера, плотности частиц порошка, их влажности. Пористость – объем свободного пространства (пор, пустот) между частицами порошка. Пористость определяют, исходя из значений насыпной (объемной) плотности и истинной плотности.

Гранулометрический состав определяют при помощи набор сит. Для определения природы и количества вспомогательных веществ при разработке капсул с сухим экстрактом «Трибулипил» эксперименты проводились методами приведенными в ГФ XI и в литературе и соответствующей НТД. Образцы гранулятов готовили методом влажного гранулирования, соблюдая следующие технологические операции: измельчение и просеивание лекарственного и вспомогательных веществ; смешивание; увлажнение раствором связывающих веществ; продавливание через сито с диаметром отверстий 1-1,5 мм. Сушку гранул проводили при температуре 40-50⁰С, вторичное протирание производили через сито диаметром 1 мм, отсев от пыли осуществляли через шелковое сито №10. Определение фракционного состава полученных гранул показало, что допустимая фракция гранул от 0,2 до 1 мм, составляет не менее 95 %.

Стабильность лекарственных форм определена в естественных условиях и методами «ускоренного старения» в различных упаковках, согласно инструкции И 42-2-82 [19].

Определение растворения вещества из капсул проводили в приборе «Вращающаяся корзинка» [17]. Количественное определение действующего вещества в капсулах было определено методом спектрофотометрии в УФ области.

ГЛАВА III. ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка конъюнктуры фармацевтического рынка Республики Узбекистан капсулированных лекарственных препаратов

В данном этапе исследования посвящались маркетинговым исследованиям фармацевтического рынка с целью выявления условий, обеспечивающих наиболее полное удовлетворения спроса населения и лечебно-профилактических учреждений в лекарственных формах и создающих предпосылки для эффективного сбыта произведенной продукции. Следовательно, основной задачей изучения данного рынка является оценка конъюнктуры – анализ текущего соотношения спроса и предложения на капсулированные лекарственные средства.

С целью выявления перспективы изменения спроса на состояние рынка капсулированных лекарственных препаратов, проведена оценка конъюнктуры данного рынка. Комплексный подход к изучению конъюнктуры рынка предполагает использование совокупности различных методов анализа, а также различных взаимодополняющих источников информации.

Важным аспектом изучения спроса лекарственных средств является анализ ассортимента, который производятся местными производителями. Результаты исследования приводились на рис.3.1.

Выявлено, что ассортимент лекарственных средств в капсулах на фармацевтическом рынке Узбекистана ф 2014 году представлен 787 торговыми наименованиями, с учетом ассортиментных разновидностей.

Изучение динамики роста зарегистрированных капсулированных лекарственных форм показало, что рост зарегистрированных препаратов за последние годы увеличились. На рис.3.2. представлены полученные данные.

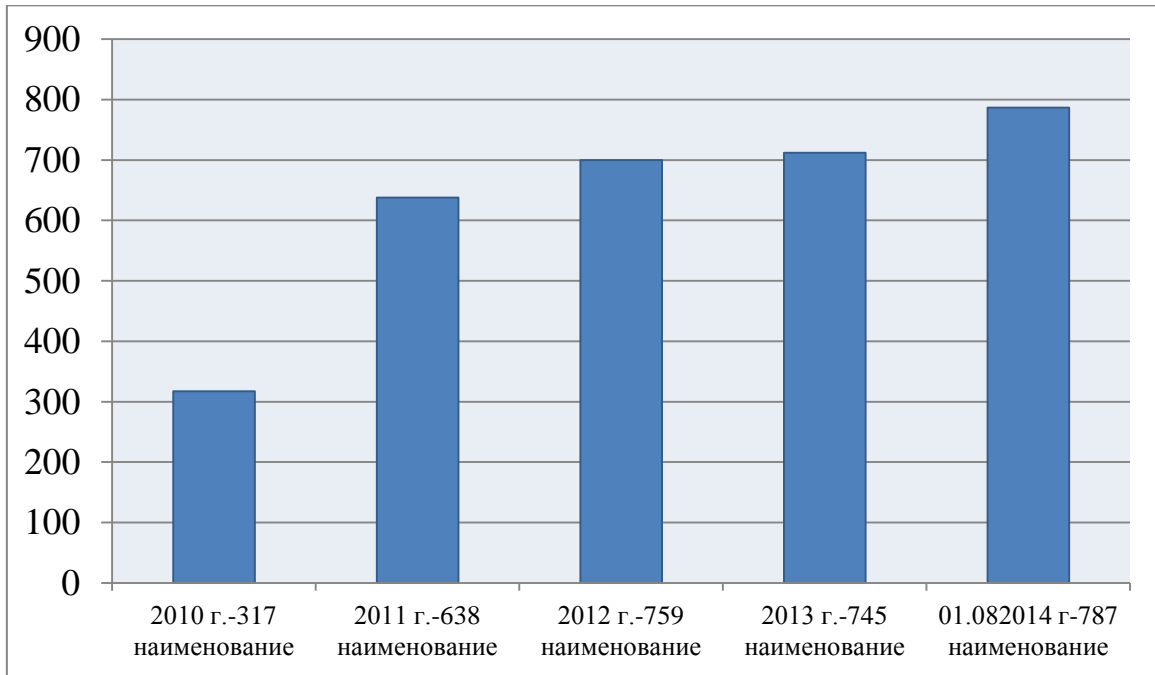


Рис.3.1. Кинетика динамики роста производства капсулированных лекарственных форм местными производителями

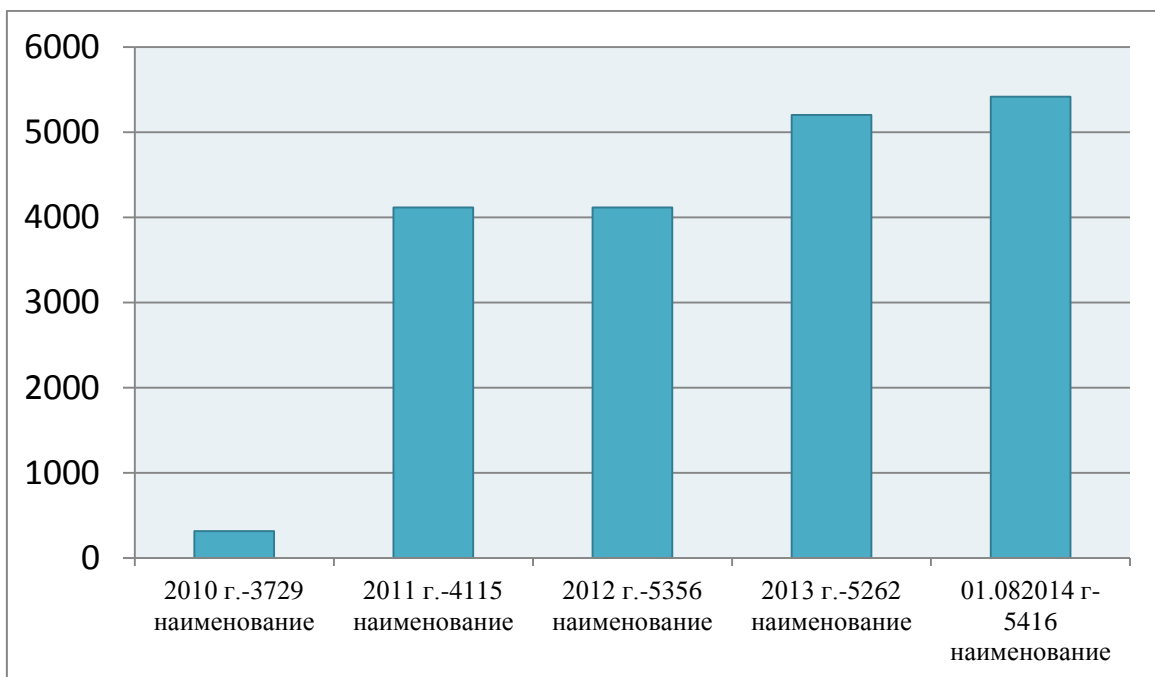


Рис.3.2. Кинетика динамики роста зарегистрированных капсулированных лекарственных форм в Республике Узбекистан

На рисунке 3.3. приведены данные по изучению доли местных производителей по выпуску капсулированных лекарственных форм.

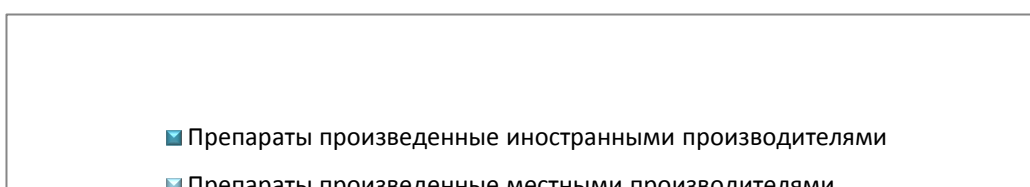


Рис.3.3. Доля местных производителей по выпуску капсулированных лекарственных форм

Как видно по рисунку на долю местных производителей приходится 14,5% от общего количества зарегистрированных капсулированных лекарственных форм. Количественный анализ капсулированных препаратов на фармацевтическом рынке по данному показателю выявил, что доля зарубежных фирм 85.5%.

Несмотря вышесказанного год за годом выпуск лекарственных средств в капсулированных лекарственных формах увеличивается.

Таким образом проведено изучение капсулированных лекарственных форм на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан, характеризующие конъюнктуру рынка, и определяющие перспективу его развития.

Выявлена целесообразность увеличения выпуска и информационного обеспечения, рекламы отечественных капсулированных лекарственных препаратов. с целью улучшения их рыночных позиций.

2. Исследование в области разработки технологии капсул «Трибас»

3. Технологические исследования по выбору оптимального состава гранулированной композиции «Трибас»

В настоящее время одной из актуальных и первоочередных проблем отечественного здравоохранения является профилактика и лечение таких широко распространённых и трудно излечимых заболеваний, как аденомы простаты и простата. В связи с этим особое внимание уделяется поиску новых, удобных в применении и стабильных лекарственных форм. Перспективным направлением является создание новых препаратов на основе комплексных фитопрепаратов, например, как «Трибулепил», полученный на основе два растения: кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium* L.) и якорца стелю-щегося (*Tribulusterrestris* L.).

С целью теоретического обоснования технологии получения капсулированного лекарственного форма с сухим экстрактом были изучены физико-химические и технологические свойства (фракционный состав, влагосодержание, сыпучесть, насыпной объем и др.) Сухой экстракт представляет собой сухие гигроскопичные, мелкодисперсные порошки от красного до темно- бурого цвета со специфическим запахом и в свободном состоянии склонен к образованию конгломератов. Результаты изучения фракционного состава приведены в табл3.1.

Определение кристаллографических характеристик проводилось с помощью микроскопа «Неофот-21» производства фирмы Карл Цейс при увеличении 170 крат с последующим фотографированием. По результатам исследования установлено, что сухой экстракт «Трибулепил» представляет собой мелкодисперсный однородный порошок с размерами частиц от 2,8

мкм до 4,7 мкм. Усиление силы притяжения между частицами экстракта, обусловленное размерами частиц (2,8-4,7мкм), является причиной плохой

Таблица 1

**Результаты определения фракционного состава субстанции
(сухой экстракт «Трибулипил» и аскорбиновая кислота)**

Фракционный состав, мкм	Сухой экстракт «Трибулипил»	Аскорбиновая кислота
	Содержание частиц данной фракции, %	
+2000	14,30	7,83
-2000 +1000	18,70	31,31
-1000 +500	22,40	27,57
-500 +250	23,60	23,37
-250	21,00	9,94

сыпучести и относительно малой насыпной плотности.

Согласно данным таблицы, субстанция представляет собой полидисперсный порошок. Результаты фракционного состава свидетельствуют о том, что большая часть субстанции распределена в диапазоне от 500 до -250 мкм.

Насыпная плотность – масса единицы объема свободно насыпанного порошкообразного материала. Насыпная плотность зависит от формы, размера, плотности частиц порошка, их влажности. По значению насыпной плотности можно прогнозировать объем матричного канала. Содержимое матрицы взвешивают и рассчитывают насыпную плотность по формуле:

$$P = m / v,$$

где: P- кг/м;

m - масса, кг;

v - объем, м.

Результаты определения насыпной плотности субстанции приведены в таблице 3.2. Как видно из таблицы, насыпная плотность субстанции составляет $223,35 \text{ кг/м}^3$, которое, по литературным данным, относится к легким порошкам и требует добавления вспомогательных веществ или отдельных технологических операций для улучшения насыпной плотности.

Насыпная масса при свободном падении смеси ингредиентов равна на $0,69 \text{ г/см}^3$, насыпная масса при уплотнении равна на $0,78 \text{ г/см}^3$;

Сыпучесть - это способность порошка вытекать из отверстия под силой собственной тяжести с определенной скоростью, что обеспечивает равномерное заполнение матричного канала. Низкие показатели сыпучести порошка приводят к изменению ритмичности поступления в матрицу и стабильности в массе капсул.

Для определения сыпучести использовали прибор Эрвека марки ВП 12-А. Навеску порошка 50 г засыпали в воронку прибора, затем при закрытой заслонке включали виброустройство и одновременно секундомер. После 20 секунд утряски материала, необходимой для получения, открывали заслонку и фиксировали время полного истечения порошка из воронки. Сыпучесть рассчитывали по формуле:

$$V = m / \tau - 20,$$

где: V - сыпучесть, г/с;

m - масса навески, г;

τ - полное время опыта, сек.

Результаты исследования приведены в таблице 3.2. Как видно из результатов, представленных в этой таблице, субстанция имеет сыпучесть, равную - $2,01 \text{ г/с}$;

Угол естественного откоса – угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью. Определяется с помощью прибора ВП 12-А. После истечения порошка из воронки подводили угломер и измеряли угол естественного откоса. По результатам

исследований, приведенным в таблице 3.2, угол естественного откоса составляет 40 градуса, который в дальнейшем был сопоставлен с показателями отдельных капсулируемых масс для анализа приемлемости подобранного состава и рекомендуемой технологии капсул.

Анализ технологических характеристик показал необходимость использования вспомогательных веществ, которые уменьшали бы комкование сухого экстракта, снижали влагосорбционную активность и улучшали бы его сыпучесть, насыпной плотность в производстве капсул.

Приготовление капсулированного препарата без гранулирования — прямым наполнением - представляет большой практический интерес в силу своей экономичности: не требуется дополнительного оборудования, сокращаются энерго- затраты, повышается производительность. Однако показатели технологических свойств сухого экстракта прогнозировали, что для образования качественного конечного продукта надо использовать грануляцию. Для улучшения технологических свойств порошковые смеси подвергали влажному гранулированию. В качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный, аэросил и кальция стеарат. Были исследованы действие увлажнителей: спирт этиловый 40%, спирт этиловый 70%, крахмальный клейстер разной концентрации (2%, 5% и 7%) и гель микрокристаллической целлюлозы. При выборе увлажнителя необходимо было учитывать, что растительные экстракты очень гигроскопичны.

Таблица 2

**Результаты изучения технологических свойств субстанций
(сухой экстракт «Трибулипил» и аскорбиновая кислота)**

Показатель	Сухой экстракт	Аскорбиновая кислота
------------	----------------	----------------------

	«Трибулипил»	
Внешний вид	Коричневый аморфный, мелкодисперсный порошок	Белый кристаллический порошок
Сыпучесть	2,10	0,892
Угол естественного откоса	40,00	61,8
Насыпная плотность	690,10	298,54
Пористость, %	58,64	22,15
Остаточная влажность	6,8	5,11

Полученные результаты показывают, что субстанции аскорбиновой кислоты и сухой экстракт «Трибулипил» полидисперсными порошками с частицами анизодиаметрической формы. Было установлено, что изученные субстанции не являются сильно текучими материалами и обладают различных технологических свойств.

4. Определения природы и количества вспомогательных веществ

Целью следующих исследований явилось научно обосновать выбора вспомогательных веществ для разработки технологии получения гранулированной композиции в капсулах с сухим экстрактом «Трибулипил».

Для определения природы и количества вспомогательных веществ при разработке капсул с сухим экстрактом «Трибулипил» эксперименты проводились методами приведенными в ГФ XI и в литературах и соответствующей НТД. Образцы гранулятов готовили методом влажного гранулирования, соблюдая следующие технологические операции: измельчение и просеивание лекарственного и вспомогательных веществ; смешивание; увлажнение раствором связывающих веществ; продавливание через сито с диаметром отверстий 1-1,5 мм. Сушку гранул проводили при температуре 40-50⁰С, вторичное протираие производили через сито диаметром 1 мм, отсев от пыли осуществляли через шелковое сито №10. Определение фракционного состава полученных гранул показало, что допустимая фракция гранул от 0,2 до 1 мм, составляет не менее 95 %.

Результаты исследований показало, что при использовании в качестве наполнителей микрокристаллической целлюлозы и магния карбоната основного, образуются прочные гранулы, но имеющие низкую насыпную массу и время распадаемости. При увлажнении смеси с молочным сахаром и 10% водными растворами ПВП, образуются прочные гранулы, но наблюдается прилипание массы к стенкам смесителя. При сравнении составов по распадаемости гранул оптимальный результат получен в случае применения в качестве связывающего вещества 50% спирта этилового.

По полученным данным результата проведенных экспериментов по изучению физико-химических и технологических свойств действующих субстанций и вспомогательных веществ прогнозировали дальнейшей задачи по разработке капсулированной формы «Трибас» комбинированного лекарственного препарата с сухим экстрактом «Трибулипил» местного производства.

5. Изучение технологических свойств смеси сухой экстракт «Трибулипил»+аскорбиновая кислота

Следующий этап научной работы посвящались к изучению технологических свойств смеси ингредиентов для прогнозирования разработки состава и технологии капсулированной лекарственной формы на основе сухого экстракта «Трибулипил».

С целью теоретического обоснования технологии получения препарата с растительными экстрактами были изучены физико-химические и технологические свойства (фракционный состав, влагосодержание, сыпучесть, насыпной объем, способность к усадке и др.) входящих в его состав субстанций и их смеси. Для улучшения технологических свойств порошковые смеси подвергали влажному гранулированию. Были исследованы также увлажнители: спирт этиловый 70%, спирт этиловый 40%, крахмальный клейстер разной концентрации (2%, 5% и 7%). Сушку гранул осуществляли в сушильном шкафу при температуре 40⁰С до остаточного влагосодержания 1,5- 2,5% .

В качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный и кальция стеарат. Сыпучесть порошков, определяли в соответствии с методикой приведенной в литературе. Исходя из значения насыпной массы экстракта, рассчитывали объем капсулы. Для установления оптимального состава капсул нами было проведено изучение технологических характеристик вспомогательных веществ и смесей экстракта с различными вспомогательными веществами. Далее изучались влагосорбционные свойства порошковых композиций методом приведенного в НТД и литературе.

Полученные результаты показали, что исследуемые композиции имели неудовлетворительную сыпучесть за счет высокой степени дисперсности, большой удельной поверхности и анизодиаметричности

частиц. При выборе увлажнителя необходимо было учитывать, что растительные экстракты очень гигроскопичны. Приготовленные порошковые композиции имели значения сыпучести от 3,5 до 4,5 г/сек.

Таблица 3.

**Результаты изучения технологических свойств
смеси – сухой экстракт «Трибулипил» + аскорбиновая кислота**

Изучаемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		Однородные порошки белого цвета, без запаха
Фракционный состав:	мкм, %	
+2000		10,25
-2000+1000		23,47
-1000+500		29,24
-500+250		20,62
-250		9,52
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	4,9
Угол естественного откоса	градус	51
Насыпная плотность	кг/м ³	354
Коэффициент уплотняемости		4,1
Остаточная влажность	%	3,91
Пористость	%	39

Изучение технологических характеристик гранул показало, что сыпучесть полученных гранул увеличилось в два раза по сравнению с порошковой смесью. На основании приведенных исследований можно

сделать вывод о целесообразности проведения грануляции, используя в качестве увлажнителя спирт этиловый.

Также, результаты полученных данных показали, что на сыпучесть и влагопоглощение композиции наиболее существенно влияет присутствие вспомогательных веществ. Кроме того, близкие значения насыпной массы и объемной плотности данной композиции показывает, что она не будет уплотняться в разных условиях - при транспортировании и хранении.

Учитывая тот факт, что влагосорбционные свойства сухого экстракта очень высоко, поэтому необходимым является введение адсорбентов. Для заполнения могут быть выбраны капсулы № 4 или № 3. Выбор капсул большего размера приведет к необоснованному увеличению количества вспомогательных веществ (свыше 50%).

На основании приведенных исследований можно сделать вывод о целесообразности проведения грануляции, используя в качестве увлажнителя 40% спирт этиловый. Экспериментально обосновано использование метода влажной грануляции для получения капсул с растительными экстрактами.

6. Исследования в области подбора оптимального состава и технологии капсул «Трибас»

Капсулированная лекарственная форма, в отличие от других, не требует обязательного введения в состав вспомогательных веществ, если лекарственные средства имеют удовлетворительные технологические свойства. Ими можно заполнять желатиновые капсулы, что значительно упрощает технологический процесс производства. Если требуемые условия при заполнение капсул не выполняются, необходимо вводить вспомогательные вещества, которые бы улучшали технологические свойства лекарственных препаратов. Для этого следует вводить наполнители, связывающие, антифрикционные вещества. Для определения вида и количества вспомогательных веществ при разработке капсул с

сухим экстрактом «Трибулипил» были учтены физико-химические и технологические свойства экстракта.

Анализ предыдущих исследований показал необходимость использования вспомогательных веществ, которые уменьшали бы комкование, снижали влагосорбционную свойству и улучшали бы сыпучесть в производстве капсул.

Фармакологическими исследованиями была установлена терапевтическая доза сухого экстракта «Трибулипил» (0,3), на основании которой, с учетом вышеуказанных факторов, был проведен выбор оптимального размера капсул. Для этого, исходя из значения насыпной массы экстракта, рассчитывали объем, который занимает 0,5 г препарата. Капсулы № 5 не подходят для заполнения, так как не вмещают терапевтической дозы основного действующего вещества. Учитывая тот факт, что для снижения влагосорбционных свойств сухого экстракта необходимым является введение только адсорбентов, для заполнения могут быть выбраны капсулы № 1 или № 2.

Выбор капсул большего размера приведет к необоснованному увеличению количества вспомогательных веществ (свыше 50%). В табл.3.4. приведены результаты выбора капсул. Для установления оптимального состава капсул с экстрактом «Трибулипил» нами было проведено изучение технологических характеристик вспомогательных веществ и смесей экстракта с различными вспомогательными веществами (табл.3.5.).

Результаты полученных данных показали, что на сыпучесть и влагопоглощение композиции наиболее существенно влияет присутствие лактозы.

Кроме того, близкие значения насыпной массы и объемной плотности данной смеси прогнозируют, что она не будет уплотняться (прессоваться) в разных условиях - при транспортировании и хранении

Выбор оптимального размера капсул

Номер капсул	Средняя емкость капсул, см. куб.	Свободный объем капсулы, %
000	1,37	84,1
00	0,95	76,52
0	0,68	78,7
1	0,5	67,0
2	0,37	61,8
3	0,30	45,8
4	0,21	23,9
5	0,13	—

Процесс получения гранул осуществляли в лабораторных условиях методом влажной грануляции. Влажную массу протирали сквозь сито с размером отверстий 2,0 мм. Сушку гранул производили в сушильном шкафу при температуре $40 \pm 1 \text{C}^\circ$. Гигроскопичность оценивали по методу Носовицкой с соавторами т.е. в эксикаторах с растворами веществ, которые имеют фиксированное значение давления паров воды над своей поверхностью.

Изучение кинетики влагопоглощения гранул при 40% относительной влажности воздуха показало, что они гигроскопичны – содержание влаги на протяжении двух суток возросло с 1,5% до 7,5%.

**Технологические характеристики композиций гранулы капсулы
«Трибас» с вспомогательными веществами**

№	Смесь экстракта со вспомогательными веществами	Сыпучесть, г/сек	Угол естественного откоса, град	Насыпная масса кг/м ³	Объемная плотность, г/куб. см.	Влагопоглощение, %
1	Магния оксид	5,01 ± 0,11	46 ± 5	0,49 ± 0,06	0,79 ± 0,02	5,65 ± 0,15
2	Сахар-песок	4,91 ± 0,11	36 ± 5	0,60 ± 0,10	0,78 ± 0,03	7,91 ± 0,11
3	Лактоза	5,99 ± 0,12	30 ± 5	0,57 ± 0,05	0,79 ± 0,06	7,98 ± 0,15
4	Крахмал картофельный	6,10 ± 0,14	35 ± 5	0,54 ± 0,10	0,69 ± 0,09	9,54 ± 0,11
5	Магния карбонат основной	4,95 ± 0,14	39 ± 5	0,47 ± 0,11	0,82 ± 0,05	5,11 ± 0,10
6	Кальция карбонат	6,94 ± 0,10	35 ± 5	0,55 ± 0,11	0,78 ± 0,09	5,51 ± 0,15

Наблюдения за влагопоглощением смеси действующих веществ показали, что при 100% относительной влажности воздуха через 2 часа содержание влаги увеличивается на 5,5%, а внешний вид смеси порошков изменяется.

На основании приведенных исследований можно сделать вывод о целесообразности проведения грануляции, используя в качестве увлажнителя геля микрокристаллической целлюлозы так, как он позволило гидрофобизировать гидрофильные свойства экстракта. Следующий этап исследований посвящались изучению зависимости сыпучести композиций сухого экстракта с различными вспомогательными

веществами от их влагосодержания. Полученные данные наглядно показали разную динамику прироста влаги в исследуемых смесях и соответствующее снижение сыпучести композиций. Кальций карбонат, магниевый оксид, магниевый карбонат основной в капсулах с сухим экстрактом позволило получить композиции, сохраняющие сыпучесть масс при повышенной влажности. Так, как известно что он способен связывать воду в количестве до 40% относительно своей массы без потери сыпучести. Исходя из насыпной массы гранулированной смеси, мы рассчитали, что объем, занимаемый им вместе с действующим веществом, недостаточен для заполнения капсул № 4(0,185 см³). Поэтому нами были проведены исследования по выбору наполнителя и по полученным данным выбрали магния карбоната основного.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан состав капсул «Трибас», вспомогательных веществ -0,010 г. Твердые желатиновые капсулы № 1,2, средней массой 0,4 г. Средняя масса одной наполненной капсулы - 0,45г. При разработке технологии учитывали свойства и состояние порошков, потери при измельчении и количественное соотношение ингредиентов.

Были приготовлены экспериментальные образцы гранулы капсул «Трибас» с добавлением в различных соотношениях и сочетаниях вспомогательных веществ. Выбран составы более 20 прописей гранул капсул «Трибас», которые отличаются между собой как по виду, так и по количеству использованных вспомогательных веществ. Выбор этих количественных наполнителей проводился на основании предыдущих экспериментов.

В таблице 3.6. приведены составы семи прописей гранулы капсул «Трибас», которые отличаются между собой как по виду, так и по количеству использованных вспомогательных веществ. Полученные гранулы испытывались по требованию предъявляемую к капсулированным

лекарственным препаратам. Самые позитивные показатели получили показатели гранул капсул полученный по прописи один.

В дальнейших исследований подвергались гранулы полученные по прописи 1.

Таблица 6

**Исследуемые составы для получения капсул «Трибас»
приготовленных методом влажного гранулирования**

Ингредиенты	Прописи				
	1	2	3	4	5
Сухой экстракт “Трибулипил ”Аскорбиновая кислота	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сахароза		0,0445			0,0105
Лактоза моногидрат	0,0105				0,0340
Картофельный крахмал	0,0340				
Микрокристалли ческая целлюлоза					0,0445
Кальций карбонат			0,0445		
Кальция стеарат	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055
Средняя масса	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45

Технологические свойства композиции порошков, определяли в соответствии с методикой приведенной в литературе. Приготовленные порошковые композиции имели значения сыпучести от 3,5 до 4,5 г/сек, насыпной плотности 798,55 кг/м³, Угол естественного откоса 31,25 градус, коэффициент уплотняемости 2,5 и т.д.

Изучение технологических характеристик гранул показало, что сыпучесть полученных гранул увеличилось в два раза по сравнению с порошковой смесью. Полученные результаты приведены в табл.3.7.

Таблица 7

**Результаты изучения технологических свойств
прессуемой массы**

Изучаемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		Однородные гранулы белого цвета, без запаха
Фракционный состав:	мкм, %	
+2000		10,14
-2000+1000		27,55
-1000+500		37,19
-500+250		17,87
-250		7,25
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	6,5
Угол естественного откоса	градус	30
Насыпная плотность	кг/м ³	595
Коэффициент уплотняемости		2,5
Остаточная влажность	%	3,5
Пористость	%	52

В дальнейшем нами использовался метод получения капсул после предварительного гранулирования влажным методом согласно схеме гранулируемого порошка, приведенной на рисунке 3.4

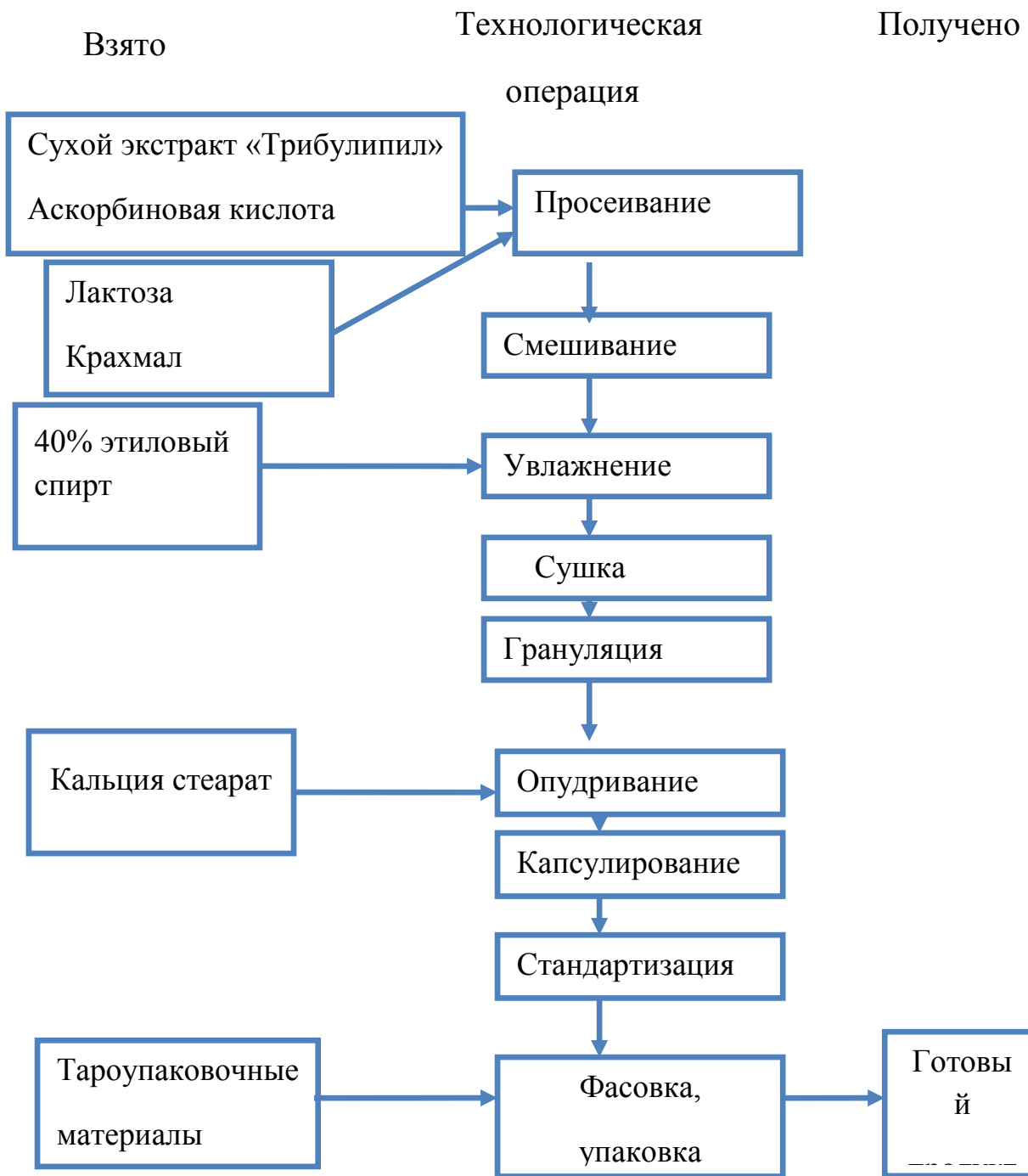


Рис. 3.4. Технологическая схема приготовления капсул «Трибас» методом влажного гранулирования

Полученные капсулы по 1 составом были оценены следующими показателями: внешний вид, средний вес и отклонения от средней массы,

распадаемость и растворимость. Определение проводили согласно методикам ГФ XI. Результаты изучения приведены в таблице 8.

Таблица 8

**Результаты изучения качественных показателей
капсул “Трибас”**

№	Внешний вид	Средний вес отклонения от средней массы (г, %)	Распадаемость (мин)	Растворимость (%)
1	Размер №2, белого цвета желатиновые капсулы	0,424±3,39	12-14	80
2	-//-	0,420±3,42	10-12	78
3	-//-	0,423±3,37	11-13	75
4	-//-	0,418±3,39	13-15	82
5	-//-	0,425±3,36	10-14	77
6	-//-	0,422±3,40	15-17	76
7	-//-	0,424±3,32	16-18	87

Капсулы по внешнему виду отвечают требованиям ГФ XI, имеют допустимые отклонения в массе содержимого отдельных капсул (до 5%) и время растворимости (до 20 мин.).

Таким образом, изучены технологические характеристики сухого экстракта «Трибулипил», кислоты аскорбиновой и масс для наполнения

капсул (линейные размеры, поверхность кристаллов, сыпучесть, насыпная масса, объемная плотность, влагопоглощение и др.). Экспериментально установлено, что оптимальным влаго регулятором является лактоза наполнителем — крахмал картофельный, позволяющие получить однородную смесь для наполнения капсул.

7. Определение количественного содержания действующих веществ в разработанных капсулах «Трибас»

При разработке технологии готовых лекарственных форм важное значение имеет создание точного, современного метода количественного определения терапевтически активных веществ. Одним из наиболее часто используемых методов качественного и количественного анализа на сегодняшний день является спектрофотометрия. В литературах имеется достаточное количество сведений об использовании спектрофотометрического метода определения биологически активных веществ в растительных препаратах.

Целью данной исследований явилось разработка количественного определения действующих веществ в капсулированной лекарственной формы «Трибас», рекомендуемый для лечения простаты и аденомы простаты.

В растительных и фармацевтических объектах флавоноидные соединения в основном содержатся в виде смесей различных гликозидов, относящихся к разным классам полифенолов, что затрудняет выбор метода их определения и требует проведения системных исследований. Анализ литературных данных показал, что с этой целью используют разнообразные хроматографические, электрохимические, электрофоретические методы анализа. Наиболее простым и доступным является метод молекулярной абсорбционной спектроскопии в УФ- и видимой областях спектра, позволяющий определять суммарное содержание флавоноидов в исследуемых объектах. В связи с этим настоящая работа посвящена

разработке спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в капсулах растительного происхождения «Трибас» и кислоты аскорбиновой.

Исследования по разработке метода количественного определения действующих веществ было начато с изучения спектральных характеристик препарата. Полученные результаты показали, что «Трибулепил» имеет максимум поглощения при длине волны 414 нм, и поглощение на данной длине волны характеризуется достаточной чувствительностью и использовалось в целях количественного определения рекомендуемого готового лекарственного форма.

В дальнейших исследованиях изучены сумма флавоноидов в сухом экстракте «Трибулепил» и капсул «Трибас» оценивали по содержанию основного вещества. Эксперименты проводились следующим: Около 0,5г (точная навеска) порошка помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляли 65 мл 90 % спирта, содержащего 1% концентрированной хлористоводородной кислоты, колбу присоединяли к ультразвуковой бане в течение 30 мин. Затем в мерную колбу вместимостью 100мл и доводили объем фильтрата 90 % спиртом до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2 мл раствора А, прибавляли 1 мл 2 % раствора алюминия хлорида в 95 % спирте и доводили объем раствора 95 % спиртом до метки. Через 20 минут измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 414 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 2 мл раствор А доведенного 95% спиртом до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Экспериментально установлен подчиненность интенсивности свето поглощения спиртовых растворов суммы фенольных соединений при длине волн 414 нм закону Бугера-Ламберта-Бера. Из полученных данных, следует, что разработанный метод характеризуется достаточной точностью

и чувствительностью, что позволяет оценить качество приготовленного препарата согласно требованиям ГФ XI.

УФ-спектр препарата может быть использован для идентификации рутина в рекомендуемой капсулированной лекарственной форме.

Таким образом, разработана методика анализа, пригодная для анализа суммы флавоноидов в капсулах «Трибас». Спектрофотометрическим методом проведено определение содержания флавоноидов в капсулах «Трибас». Выбраны оптимальные условия спектрофотометрирования. Установлено содержание суммы флавоноидов обеспечивающих противовоспалительное действие при лечении простаты и аденомы простаты, в образце разработанного капсульного препарата растительного происхождения.

На основании полученных результатов разработана методика спектрофотометрического определения суммарного содержания флавоноидов в пересчете их содержания на рутин. Установлено, что в капсуле «Трибас» содержание суммы флавоноидов (в пересчете на рутин) составляет $26,6 \pm 5,9$ мкг/мл.

Разработка спектрофотометрического метода количественного содержания аскорбиновой кислоты в капсулах «Трибас». Около 0,5г (точная навеска) порошка капсул растворяют в 20 мл воды очищенной, прибавляют 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл раствора крахмала, 1 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 моль/л раствором калия йодида до появления стойкого светло-синего окрашивания. 1 мл 0,1 моль/л раствора калия йодида соответствует 0,008806 $C_6H_8O_6$ (кислоты аскорбиновой). Около 0,12 г (точная навеска) порошка капсул растворяют в 10 мл воды очищенной, прибавляют 50 мл 0,1 моль/л раствора йода, затем медленно, по одной капле через 2-3 с, при перемешивании прибавляют 10 мл 10% раствора натрия карбоната безводного и оставляют на 5 мин в темном месте. Через 5 мин прибавляют 5 мл раствора кислоты серной разведенной и оттитровывают 0,1 моль/л

раствором натрия тиосульфата (индикатор-крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. Содержание аскорбиновой кислоты в одной капсуле, в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\left(V - \frac{a \cdot m}{0,008806 \cdot K \cdot b} \right) \cdot 0,009008 \cdot K_1 \cdot b}{m},$$

где:

V – разность объемов 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата, израсходованных на титрование испытуемого раствора и контрольного опыта, в мл

a – содержание кислоты аскорбиновой в одной капсуле, в г;

b – средняя масса капсул, в г;

m – масса навески препарата, в г;

0,008806 – количество кислоты аскорбиновой, соответствующее 1 мл 0,1 моль/л раствора калия йодида, в г;

K – поправочный коэффициент 0,1 моль/л раствора калия йодида;

K₁ – поправочный коэффициент 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата

ГЛАВА IV. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДУЕМЫХ КАПСУЛ «ТРИБАС»

1. Определение биодоступности капсул «Трибас» методом *in vitro*

В настоящее время создание новых лекарственных форм на основе лекарственных растений является актуальной задачей современной фармации. А также разработка удобных при применении, стабильных лекарственных форм на основе местного сырья дает возможность расширит арсенал готовых лекарственных форм менее токсичными препаратами растительного происхождения. Основным критерием показателя качества новых разработанных лекарственных форм является проведение биофармацевтических исследований в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Учитывая это, в очередные серии экспериментов были посвящены к изучению скорости высвобождения действующих веществ методом *in vitro* из рекомендуемых капсулах «Трибас», полученный на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой.

В данный момент существуют стандартизированные фармакопейные требования относительно проведения теста "Растворения", которые охватывают приборы, среды растворения, температурные условия, продолжительность тестирования и статистические методы обработки полученных результатов. При данном эксперименте использовался общепринятый метод «Вращающейся корзинки», включенный в ГФ XI. Объектом исследования явилась рекомендуемые нами капсулы «Трибас». Как известно, что на скорость высвобождения активного вещества оказывают различные факторы такие, как: используемые вспомогательные вещества, объем и рН растворяющей среды, скорость вращения корзинки. Для подбора оптимального значения рН

растворяющей среды были использованы следующие растворяющие среды с различными значениями рН. В качестве нейтральной - вода очищенная, кислой - 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты и щелочной - 0,1 н раствор гидроксида натрия. В экспериментальных исследованиях объем растворяющей среды был 500 и 1000мл.

На рисунке 4.1 и 4.2 представлены результаты изучения влияния рН растворяющей среды на скорость растворения капсул «Трибас».

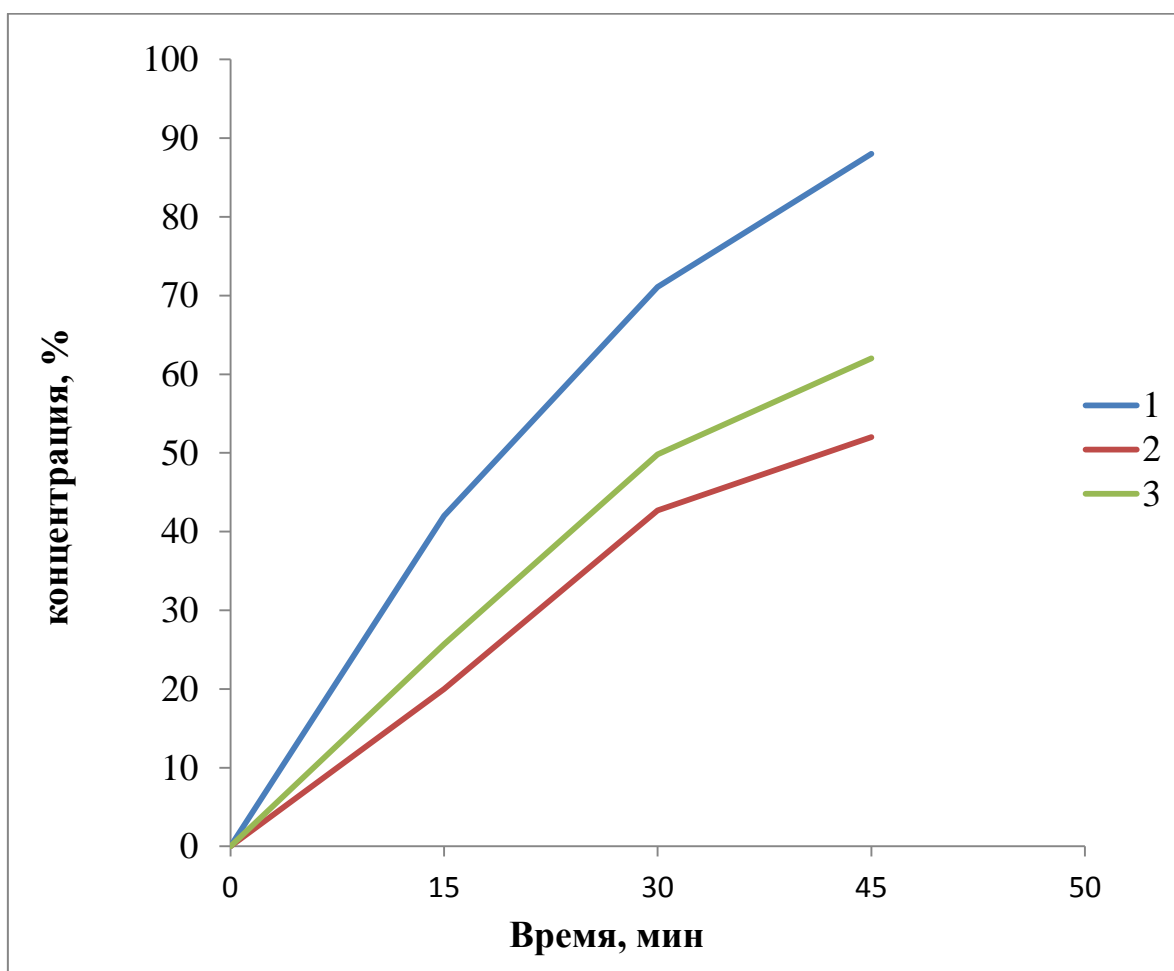


Рис.4.1. Результаты изучения влияния рН растворяющей среды на скорость растворения капсул «Трибас» (флаваноиды)

1-нейтральная среда (вода очищенная)

2-кислая среда (0,1 н раствор HCL)

3-щелочная среда (0,1 н раствор NaOH)

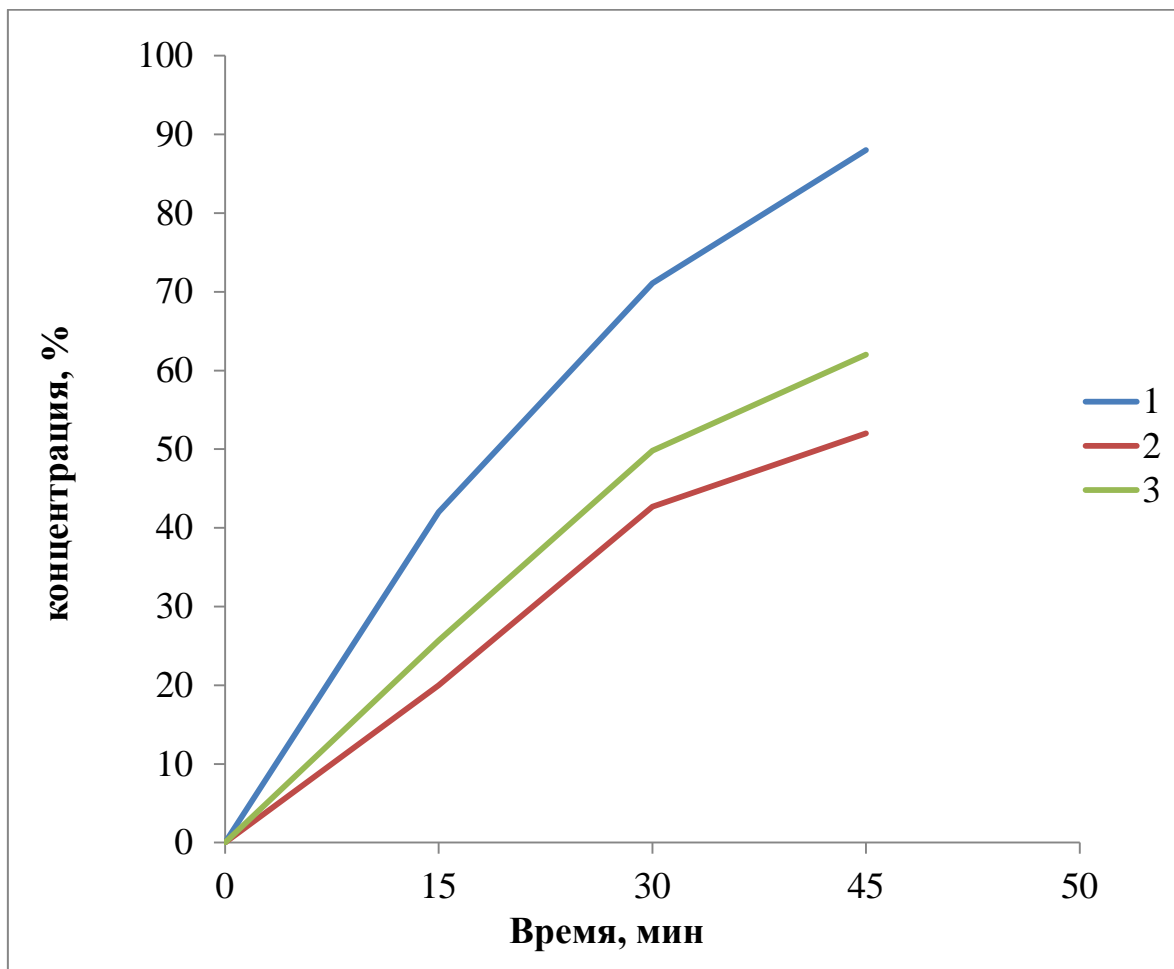


Рис.4.2. Результаты изучения влияния pH растворяющей среды на скорость растворения капсул «Трибас» (кислота аскорбиновая)

- 1-нейтральная среда (вода очищенная)
- 2-кислая среда (0,1 н раствор HCL)
- 3-щелочная среда (0,1 н раствор NaOH)

Также проведены исследования по определению зависимости процесса перехода действующих веществ из капсул от скорости вращения корзинки. Растворение капсул проводили при следующих скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин. Количественного содержания растворяющих действующих веществ определяли спектрофотометрическим методом.

На основании полученных данных проводимых экспериментов по изучению влияния рН среды на скорость растворения капсул «Трибас» для дальнейших исследований нами выбрано нейтральная среда – вода очищенная.

На рисунке 4.3. и 4.4 представлены результаты эксперимента. Из его данных видно, что высвобождение действующих веществ из капсул при различных скоростях вращения корзинки происходит интенсивно.

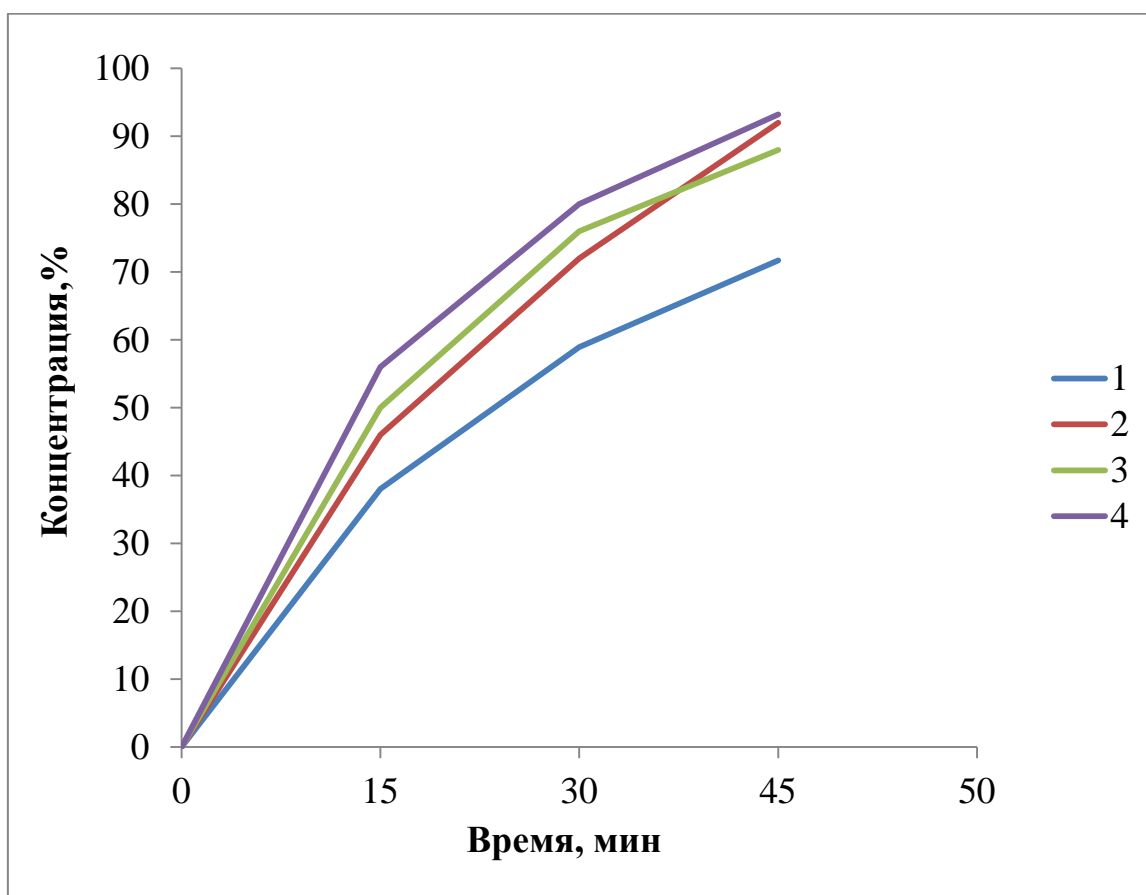


Рис.4.3. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на интенсивность высвобождения флаваноидов из капсул «Трибас»

- скорость вращения корзинки 50 об/мин

2- скорость вращения корзинки 100 об/мин

3- скорость вращения корзинки 150 об/мин

4- скорость вращения корзинки 200 об/мин

Изучение влияния скорости вращения корзинки показало, что при скорости вращения корзинки 50 об/мин высвобождение действующих веществ из анализируемых капсул составило 54%.

При скоростях вращения корзинки 100, 150, 200 об/мин высвобождение действующих веществ происходило интенсивно, и составило более 75% за 45 минут. Эти данные отвечают требованиям ГФ XI.

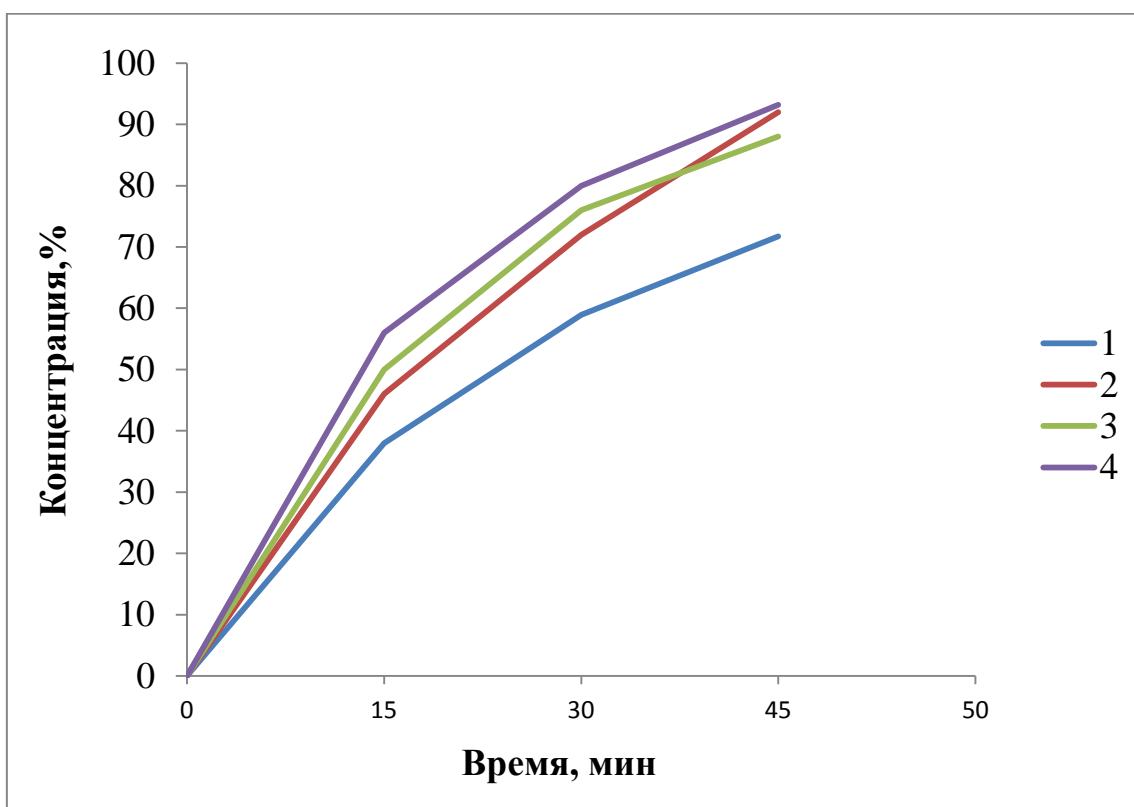


Рис.4.3. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на интенсивность высвобождения флаваноидов из капсул «Трибас»

1 - скорость вращения корзинки 50 об/мин

2- скорость вращения корзинки 100 об/мин

3- скорость вращения корзинки 150 об/мин

4- скорость вращения корзинки 200 об/мин

Таким образом, на основании результатов проводимых экспериментов для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной. Также, исходя из полученных результатов можно рекомендовать, для дальнейшего исследования качества капсул «Трибас» скорость вращения корзинки 100 об/мин., объем растворяющей среды 1000мл.

2. Изучение стабильности капсулы “Трибас”

В последние годы всё большую актуальность приобретают использование лекарственных средств природного происхождения, в частности растительного сырья. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости хроническим простатитом, что связано с малоподвижным образом жизни, бесконтрольным приемом лекарственных средств и т.д., Однако в случаях, не требующих экстренного вмешательства, все большее значение для лечения и профилактики хронического простатита приобретает фитотерапия - лечение лекарственными травами. В связи с этим, поиск и создание новых эффективных комплексных средств, полученных из растительного сырья и предназначенных для профилактики хронического простатита, доступных широким массам населения, безопасных в применении является актуальной задачей фармации.

В данном этапе исследования посвящались к изучению стабильности капсулированной лекарственной формы на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой. Капсулы «Трибас» для проведения исследований были упакованы в следующие тароупаковочные материалы:

1. Контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88;
2. Контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78;

3. Банки из бесцветной стекломассы тип по ТУ 13-7308001-477-85;
4. Банки из солнцезащитной стекломассы тип БДС-25 по ТУ 64-228-84;

Определение стабильности проводили двумя методами: методом естественного хранения и методом «ускоренного старения» согласно временной инструкции И-42-2-82 при температуре 40° С. Экспериментальные исследования методом естественного хранения производилось в лабораторных помещениях при температуре 22⁰±2С. Далее изучались: органолептическая оценка, среднее содержание массы, рН (1% раствор) микробного предел тест, общей золы, не растворимая в кислоте золы, количество действующих веществ.

Результаты исследования показывают, что капсулы стабильны при комнатной температуре в течение более чем 1,5 лет. Однако в реальном времени ведутся исследования, чтобы подтвердить эти выводы. Такой подход, несомненно, будет строить инновационный способ для поддержания качества, целостности, безопасности, а также стабильности различных растительных продуктов. Эти усилия могут обеспечить равномерное терапевтический функциональность и устойчивость различных растительных продуктов. По внешнему виду капсулы отвечают требованиям ГФ XI, имеют допустимые отклонения в массе содержимого отдельных капсул (до10%) и времени распадаемости.

Полученные результаты приведены в табл. 4.1 и 4.2.

Таким образом, рекомендуемый нами выбранный состав и технология получения капсул «Трибас» на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой обеспечивают стабильность в течение 3-х лет исследованиях методом «ускоренного старения», так и при хранении в обычных условиях 1,5 лет.

Таблица 1

**Результаты исследований сроков годности капсул «Трибас»
методом «обычного хранения»**

Определяемые показатели	Продолжительность исследования (сутки)	Вид использованного тароупаковочного материала			
		контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88	контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78	банки из бесцветной стекломассы тип по ТУ 13-7308001-477-85	банки из солнцезащитной стекломассы тип БДС-25 по ТУ 64-228-84
1	2	3	4	5	6
Внешний вид	Исходный образец	Капсулы белого цвета	Капсулы белого цвета	Капсулы белого цвета	Капсулы белого цвета
Средняя масса, г ±	Исходный	0,424±3,39	0,420±3,42	0,420±3,42	0,420±3,42

отклонения от средней массы, %	образец				
Распадаемость, мин	Исходный образец	17,40	18,15	15,50	11,10
Количественное содержание действующего вещества, %	Исходный образец	99,72	101,56	99,16	99,48
Растворение, %	Исходный образец	92,18	96,11	95,46	95,74
Внешний вид	Через 23 суток	Не изменился	Не изменился	Не изменился	Не изменился
Средняя масса, г ± отклонения от средней массы, %	Через 23 суток	0,421±3,35	0,424±4,42	0,415±3,56	0,420±4,12
Распадаемость, мин	Через 23 суток	16,34	78,11	16,65	14,15
Количественное	Через	99,72	100,56	98,16	99,88

содержание действующего вещества, %	23 суток				
Растворение, %	Через 23 суток	95,18	96,19	97,40	96,74
Внешний вид	Через 46 суток	Не изменился	Не изменился	Не изменился	Не изменился
Средняя масса, г ± отклонения от средней массы, %	Через 46 суток	0,424±3,39	0,420±3,42	0,420±3,42	0,420±3,40
Распадаемость, мин	Через 46 суток	17,40	18,15	15,50	15,10
Количественное содержание действующего вещества, %	Через 46 суток	99,45	99,56	98,76	98,98
Растворение, %	Через 46 суток	94,11	98,36	96,46	97,74

Внешний вид	Через 69 суток	Не изменился	Не изменился	Не изменился	Не изменился
Средняя масса, г ± отклонения от средней массы, %	Через 69 суток	0,421±3,35	0,424±4,42	0,421±3,66	0,420±4,11
Распадаемость, мин	Через 69 суток	16,40	17,15	15,34	12,14
Количественное содержание действующего вещества, %	Через 69 суток	99,72	101,56	98,96	98,78
Растворение, %	Через 69 суток	96,69	98,10	99,65	97,34

Таблица 2

**Результаты исследований сроков годности капсул «Трибас»
методом «ускоренного старения» при температуре 60⁰С**

Определяемые показатели	Продолжительность исследования (сутки)	Вид использованного тароупаковочного материала			
		контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88	контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78	банки из бесцветной стекломассы тип по ТУ 13-7308001-477-85	банки из солнцезащитной стекломассы тип БДС-25 по ТУ 64-228-84
1	2	3	4	5	6
Внешний вид	Исходный образец	Капсулы белого цвета	Капсулы белого цвета	Капсулы белого цвета	Капсулы белого цвета
Средняя масса, г ± отклонения от	Исходный образец	0,421±3,55	0,419±3,42	0,420±3,48	0,423±3,32

средней массы, %					
Распадаемость, мин	Исходный образец	16,50	17,34	16,75	14,68
Количественное содержание действующего вещества, %	Исходный образец	98,68	100,34	98,96	98,48
Растворение, %	Исходный образец	97,10	97,45	98,46	96,97
Внешний вид	Через 23 суток	Не изменился	Не изменился	Не изменился	Не изменился
Средняя масса, г ± отклонения от средней массы, %	Через 23 суток	0,422±3,39	0,422±3,67	0,421±3,55	0,420±3,46
Распадаемость, мин	Через 23 суток	17,67	77,15	17,67	14,15
Количественное содержание	Через 23 суток	98,72	990,56	99,69	98,88

действующего вещества, %					
Растворение, %	Через 23 суток	96,55	97,79	98,35	97,79
Внешний вид	Через 46 суток	Не изменился	Не изменился	Не изменился	Не изменился
Средняя масса, г ± отклонения от средней массы, %	Через 46 суток	0,422±3,78	0,418±4,42	0,422±3,42	0,418±3,11
Распадаемость, мин	Через 46 суток	18,89	18,56	17,56	17,45
Количественное содержание действующего вещества, %	Через 46 суток	98,89	97,56	99,76	99,56
Растворение, %	Через 46 суток	98,19	99,36	98,42	99,74
Внешний вид	Через	Не изменился	Не изменился	Не изменился	Не изменился

	69 суток				
Средняя масса, г ± отклонения от средней массы, %	Через 69 суток	0,419±4,35	0,423±3,32	0,421±3,66	0,420±4,45
Распадаемость, мин	Через 69 суток	15,98	16,45	16,38	15,47
Количественное содержание действующего вещества, %	Через 69 суток	99,55	98,56	99,76	99,00
Растворение, %	Через 69 суток	97,69	99,10	97,62	97,56

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка отечественных препаратов таких фармакологических групп, как противовоспалительные средства представляется в настоящее время актуальной задачей. В наши дни актуальной остается проблема заболеваемости простаты и аденомы простаты. Патологии простаты и аденомы простаты представляют серьезную проблему для современного общества. Тяжелое протекание хронических форм и частая инвалидизация делают необходимым разработку и внедрение в медицинскую практику новых комбинированных препаратов на основе синтетических и растительных субстанций. Разработка препаратов для лечения простаты и аденомы простаты, улучшающих качество жизни больных и практически не имеющих побочных эффектов, на основе растительных компонентов, является перспективной задачей современной фармации. Анализ фармацевтического рынка по выпуску капсулированных лекарственных форм свидетельствуют о необходимости разработки и локализации производства капсулированных лекарственных форм. Приоритетной задачей является разработка технологии и методов стандартизации твёрдых дозированных лекарственных форм этих лекарственных средств в виде капсул. Эта лекарственная форма имеет определённые преимущества перед капсулированной: фармакологическая эффективность лекарственного вещества в обычной капсулированной форме может развиваться относительно медленнее, когда необходим быстрый эффект; овальная форма капсул более удобна для приёма пациентами; твёрдая желатиновая капсула является своеобразной защитной оболочкой для лекарственного вещества; технология изготовления капсулированной формы имеет определённые преимущества перед капсулированием.

Разработка новой отечественной капсулированной лекарственной формы «Трибас» включает следующие этапы:

- Выбор вспомогательных веществ и оптимального состава лекарственной формы, обеспечивающих получение твёрдой дозированной лекарственной формы с заданными характеристиками, включая требуемое высвобождение активных веществ.
- Изучение структурно-механических и физико-химических свойств лекарственной формы в объёме, необходимом для определения показателей её качества; разработка методик анализа, позволяющих осуществлять контроль качества препаратов и их стандартизацию.
- Разработка технологии получения препарата на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой в виде твёрдой дозированной лекарственной формы — капсулы, обеспечивающей выпуск препаратов стандартного качества.

Необходимость разработки рационального состава лекарственной формы, технологии получения капсулированных форм, методов стандартизации явилось основанием для проведения теоретических и экспериментальных исследований, которые и предопределили выбор темы, цель и задачи исследования.

Аденома (доброкачественная гиперплазия) предстательной железы является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин зрелого возраста. В возрасте 40 – 60 лет у 60% мужчин эта железа уже увеличена, а среди тех, кому за 60, заболевания предстательной железы наблюдаются примерно в 80% случаев. В таком возрасте только один из пяти мужчин не имеет выраженной аденомы. В последнее время это заболевание сильно помолодело. Патологии предстательной железы представляют серьезную проблему для современного общества. Это в свою очередь делают необходимым разработку и внедрение в медицинскую практику новых препаратов на основе синтетических и растительных субстанций. Поэтому разработка препаратов на основе лекарственных растений для лечения аденомы простаты, практически не

имеющих побочных эффектов, является актуальной задачей современной фармации.

В последние годы всё большую актуальность приобретают использование лекарственных средств природного происхождения, в частности растительного сырья, животных организмов и т.д. Поскольку длительное применение синтетических препаратов вызывает возникновение различных побочных эффектов, нежелательное влияние на органы и системы организма, а также появление резистентных форм патогенных микроорганизмов, оправдан возрастающий интерес медиков к препаратам на основе средств природного происхождения.

В начальном этапе исследования посвящались маркетинговым исследованиям фармацевтического рынка с целью выявления условий, обеспечивающих наиболее полное удовлетворения спроса населения и лечебно-профилактических учреждений в лекарственных формах и создающих предпосылки для эффективного сбыта произведенной продукции. Следовательно, основной задачей изучения данного рынка является оценка конъюнктуры – анализ текущего соотношения спроса и предложения на капсулированные лекарственные средства.

Проведено изучение капсулированных лекарственных форм на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан, характеризующие конъюнктуру рынка, и определяющие перспективу его развития. Выявлена целесообразность увеличения выпуска и информационного обеспечения, рекламы отечественных капсулированных лекарственных препаратов. с целью улучшения их рыночных позиций.

По полученным данным результата проведенных экспериментов по изучению физико-химических и технологических свойств действующих субстанций и вспомогательных веществ прогнозировали дальнейшей задачи по разработке капсулированной формы «Трибас» комбинированного лекарственного препарата с сухим экстрактом «Трибулипил» местного производства.

На основании результатов проводимых экспериментов для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной. Также, исходя из полученных результатов можно рекомендовать, для дальнейшего исследования качества капсул «Трибас» скорость вращения корзинки 100 об/мин., объем растворяющей среды 1000мл. На основании результатов проводимых экспериментов для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной. Также, исходя из полученных результатов можно рекомендовать, для дальнейшего исследования качества капсул «Трибас» скорость вращения корзинки 100 об/мин., объем растворяющей среды 1000мл.

Таким образом, рекомендуемый нами выбранный состав и технология получения капсул «Трибас» на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой обеспечивают стабильность в течение 3-х лет исследованиях методом «ускоренного старения», так и при хранении в обычных условиях 1,5 лет.

На основании анализа данных литературы и собственных исследований представляется актуальной разработка технологии комбинированного лекарственного препарата для лечения почечной недостаточности на основе доступных, сырьевых ресурсов. В связи с выше изложенным представляет особый интерес изыскание и внедрении новых высокоэффективных капсулированных лекарственных форм растительного происхождения.

ВЫВОДЫ

1. В результате анализа ассортимента узбекского фармацевтического рынка установлена целесообразность расширения ассортимента готовых лекарственных форм в виде капсул и внедрения в производство отечественных фирм капсулированных лекарственных форм.
2. На основании изучения структурно-механических и технологических параметров субстанций разработан научно-обоснованный состав и предложены рациональная технология капсулированных лекарственных форм на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой.
3. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения действующих веществ в рекомендуемых капсулах «Трибас», который характеризуется специфичностью, точностью и достаточной чувствительностью.
4. На основании биофармацевтических исследований, проведенных в условиях *in vitro* отмечена достаточная биологическая доступность рекомендуемых капсул. На основании полученных результатов по изучению влияния рН среды на скорость растворения капсул «Трибас» для дальнейших исследований рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной, объем растворяющей среды установлен в количестве 1000 мл, рекомендуется скорость вращения корзинки 100 об/мин.
5. Установлены следующие сроки годности: рекомендуемый нами выбранный состав и технология получения капсул «Трибас» на основе сухого экстракта «Трибулипил» и кислоты аскорбиновой обеспечивают стабильность в течение 3-х лет исследованиях методом «ускоренного старения», так и при хранении в естественных условиях 1,5 лет.
6. Результаты экспериментов реализованы путем апробирования технологии и контроль качества капсул «Трибас» на базе ООО «SAMO».

Список литературы:

I. Нормативные документы:

1. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года»
2. «О мерах по дальнейшему повышению конкурентоспособности отечественной продукции и усилению борьбы с незаконным ввозом товаров».
3. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №49 «О регулировании импорта готовых лекарственных средств постановлении кабинета министров республики Узбекистан» 25.02.2011 г.

II. Учебники и методические указания:

4. Британская Фармакопея, 2001 г, т.2, с. 2096.
5. Ужегов Г.Н. Болезни мочеполовой системы.-СПб.: Атон: Фолио-Пресс, 1999.-224 с.- (Рецепты знахаря).
6. Способ получения средства, обладающего противовоспалительной активностью (Ратникова Г.В., Глызин В.И., Даргаева Т.Д. и др.) Патент РФ № 2064300 от 27 .07.1996.
7. Батюк В.С., Колесников Д.Г., Соколова В.Е. и др. Способ получения суммы флавоноидов, обладающих гипозотемическим действием А.С. 457476 //Бюллетень: открытия, изобретения М., 1975,- №3.- С.12.
8. Гомелла Л.Г., Фрайд Д.Д. Простатит и другие заболевания предстательной железы./Пер. с англ. В.Г. Яковлева.-М.: Крон-Пресс, 1995.- 224 с.
9. Способ получения средства, обладающего мочегонной и противовоспалительной активностью (Нагаслаева Л.А., Глызин В.И., Даргаева Т.Д. и др.) Патент РФ № 2064301 от 27 .06.1997.
10. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика: практический курс. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999 г, 720 с.
11. Простатит / Елисеев Ю.Ю., Гольбрайх Е.Б., Суворов А.П., Гельбрайх Г.Е.-М.: Крон-Пресс, 2000.-160 с.

III. Научные статьи:

12. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии. — М.: МЕД пресс-информ, 2005. — 240с.
13. Ажгихин И.С. Технология лекарственных форм. М. Медицина, 1980 г, 127 с.
14. Астахова А.В., Брайцева Е.В., Лепяхин В.К. Контроль безопасности лекарственных средств, ж. Фармация, 2000 г, № 4, с. 38-41.
15. Ажгихин И.С., Генцова А.И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств.- М.-1974. 256 с.
16. Александров Н.П., Александров В.Н., Александров А.Н. Болезни предстательной железы. СПб.: ИД «Весь», 2003.- 96 с.
17. Алюшин М.Т., Артемьев А.Н. Астраханова М.М. и др. Технология лекарственных средств на фармацевтических производственных предприятиях. //Сб. трудов НИИ фармации МЗ РФ МЖ994.-С. 100-137.
18. Амосов А.В. Лечение некоторых форм простатита //Урология и нефрология,-1989.- №5.- С.22-24.
19. Арнольди Э.Г. Хронический простатит. Ростов-на-Дону, 1999.
20. Асеева Т.А., Блинова К.Ф., Яковлев Г.П. Лекарственные растения тибетской медицины. Новосибирск, «Наука», 1985. - 160 с.
21. Баев О.М., Шепель Ф.Г., Сорочинская Т.Г. и др. Особенности влияния степени измельчения растительного сырья на процесс экстракции БАВ //Тез. докл. VI Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство» М.- 1999. - С.384.
22. Б.Л. Молдавер. Несовместимости лекарственных средств. Санкт-Петербург, 1993 г, с. 1-47.
23. Бабин В.Н. и др. Новые подходы к разработке лекарственных средств. Российский Химический журнал. 1996 г. т 40, № 4, с. 125-130.
24. Балтикайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. М., Медицина, 1991 г.
25. Баторова С. М., Яковлев Г.П., Николаев С.М. и др. Растения тибетской медицины. Новосибирск, 1989. -159 с.
26. Башмулин А.Ф. Фармакологическое исследование галеновых и новогаленовых препаратов толокнянки. //Сб. науч. тр. Ленингр. института усовер. врачей.- 1951, вып. 7.-е. 174-177.
27. Беликов В.В., Точкова Т.В., Колесник Н.Т. Некоторые особенности спектрофотометрического метода анализа флавоноидных соединений //Тез. докл. IV съезда фармацевтов. Казань.-1986. С.514-515.
28. Беликов В.В., Точкова Т.В., Колесник Н.Т. Проблемы стандартизации и контроль качества лекарственных средств. М.-1991,- Е.2, ч.2.-С.13-14.
29. Белов В.В. Микробиологические требования к нестерильным препаратам. 1984. С.230-240.

30. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода "ускоренного старения" при повышенной температуре. И 42-2-82. М. 1983 г.
31. Галлиулина Т.Н. Оптимизация состава и технологии капсул, ж. Фармация, 2001 г. № 6, с. 12,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35
32. Бондарев А.Н., Зарудий Ф.С., Русаков И.А. Солодка (обзор) // Химико-фармацевтический журнал.-1995, №10. С.33-39.
33. Вальтер М.Б. Процессы и аппараты химико-фармацевтических производств. М.,1990.- С.28- 41.
34. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия.- М.:«Олма Пресс», Издательный дом «Нева», 1998.- С.640.
35. Высочина Г.И. Динамика содержания и компонентного состава флавоноидов *Polygonum aviculare* L. //Растительные ресурсы.- 1999.- Вып. 3.- С. 67-74.
36. Высочина Г.И. Содержание суммы некоторых основных флавоноидов в надземной части *Polygonum aviculare* L., произрастающего в Сибири // Растительные ресурсы.- 1998.- Вып. 4.- С. 47-54.
37. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск, 1990.- 333с.
38. Георгиевский В.П., Конев Ф.А. Технология и стандартизация лекарств.- Х.: ООО «Рирер», 1996.-779 с.
39. Глызин В.И., Масюк И.М., Гуляев В.Г. Способ получения экстракта из леспедецы. А.С. № 1162438.-М.-1985.
40. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. В трех томах. М. 2001.- Т.1.- 350 с. Т.П. - 764 С.-2002, Т.Ш. - 216 с.
41. Егоров В. А., Машкова Л.В. и др. Фармакоэкономические аспекты исследования новых фитопрепаратов //Тез. докл. VIII Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство". М. - 2000. - С. 460.
42. Ермакова В.А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сборов, брикетов, растительных порошков: Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. докт. фарм. наук. М. -1999. - 46 с.
43. Ефремов А.П. Фитотерапия заболеваний предстательной железы. М.: Старко, 1999.- 120 с.
44. Запрометов М.Н. Фенольные соединения. М.-1993-271с.
45. Карпенко Е.И. Профилактика простатитов. 1986.
46. Ковалев В.Н., Журавлев Н.С., Хованская П., Ильина Т.В. Совершенствование методов количественной оценки природных веществ в растительном сырье и препаратах //Фармацевтический журнал. 1991. - № 4. -С. 11-15.

47. Колхир В.К., Трумпе Т.Е., Глазова Н.Г и др. Простанорм новое средство для лечения простатитов //Тез докл. У Вснероссийского национального конгресса «Человек и лекарство» - М.-1998.- С.374.
48. Корик Г.Г. Хронический простатит. Л., «Медицина», Ленингр. Отд-ние, 1975.
49. Корсун В.Ф., Суворов П.П. Фитотерапия мочеполовых болезней.- Санкт-ГТетербург, Диля, 1999.- С. 5-7.
50. Кравченко Н.В., Муравьев И.А., Пшуков Ю.Г. Выбор оптимальных размеров частиц при совместном экстрагировании различных видов растительного сырья, входящего в состав сборов //Фармация. 1976. - № 6. -С. 9-13.
51. Кругляк Л. Г. Простатит: Как определить. Как предупредить. Как вылечить. СПб: Весь, 2000.-94 с.
52. Краснов К.А., Березовская Т.П., Алексюк Н.В. Выделение и анализ природных биологически активных веществ //Томск. 1987. - 184 с.
53. Куваев В.Б., Жуков В.М., Николаев А.Б. Растения и средства для профилактики и лечения аденомы предстательной железы / Растит. Ресурсы. 1988. - Т. 24, вып. 4. - С.615-621.
54. Лекарственные растения Государственной фармакопеи: фармакогнозия. /И.А. Самылина, В.А. Северцев, А.А. Сорокина, В.А. Ермакова и др. М.: АНМИ, - 1999. - 488 с.
55. Лекарственные растения Государственной фармакопеи: фармакогнозия. /И.А. Самылина, В.А. Северцев, А.А. Сорокина, В.А. Ермакова и др. М.: АНМИ,-2003.-534 с.
56. Мамчур Ф.И., Кушнирук Ю.И. Фитотерапия в комплексном лечении половых расстройств у мужчин.- Киев, 1992.-144 с.
57. Манждраков К.Л. Хронический простатит. М. - 1980. - 26 с.
58. Машковский М.Д. Лекарственные средства М. 1993.-Т. 1-736 с.-Т.2. - 688 с.
59. Минина С.А., Громова Н.А. Теория и аппаратурное оформление процесса экстракции. Л: ЛХФИ, 1985. - 35 с.
60. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник.- 4-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, 2002,- 656 с.
61. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Александрова А.Е., Арзамасцев А.П., Багирова В.Л. и др.- Санкт-Петербург. 2001 .223 с.
62. Николаев С.М., Матханов Э.И., Перинов Р.А. и др. Растения и здоровье. Улан-Удэ, 1994. - 167 с.
63. Никонов Г.К., Савина А.А., Фитохимическое изучение почечного чая //Фармация.-1971 .-№ 1 .-С.29-32.
64. Регг М. Предстательная железа, болезни и их лечение./Пер.с англ. под общ. ред. И.А. Горячева.-СПб.: Норинт, 2000.-80 с.

65. Сафин В. А. Изучение сырья, процесса экстракции Б АВ и некоторых суммарных препаратов крапивы двудомной Автореф. Дисс .канд. фармац.наук. - Тарту. - 1966 - 11 с.
66. Способ получения экстрактивных веществ, обладающих диуретической активностью (Леднева И.П., Николаев С.М., Тимашова Г.Н и др.) А.С. № 1737797 от 15 03.1993.
67. Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф., Михайличенко В.В. Заболевания половых органов мужчин.- М.-1985. — 38 с.
68. Тиктинский О.Л. Хламидийный простатит: как избежать заболевания хламидийным или иным урогенитальным простатитом и болезней партнерши («Гоголевский круг»)/ О.Л.Тиктинский, С.Н. Калинина. СПб: Питер, 2001.-128 с.
69. Ткачук В.Н. Хронический простатит. Л.: Медицина. 1989.-208с.
70. Трофимов В.И., Кошечкин Д.В. Лекарственные травы: Солодка голая (лакрица) //Санкт-Петербург. Врачебные ведомости.-1993 № 5,-С.67-68.
71. Щетинин В.В. Лечение хронического простатита: Монография/ В.В. Щетинин, Е.А. Зотоев, Г.И. Колпинский. М.: Медицина, 2002.-240 с.
72. Catarano A.Z. Antioxidant effect of flavonoids //Allergology. -1997. Jan. - 48(1). - P. 39-44.
73. Hardin J.M., Stufe C.A. Analysis of phenolic and flavonoid compounds by High-pressure performance Liquid Chromatography //Anal. Bio-chem. 1980. - vol. 102. - P. 171-175.
74. Robak S., Gryglewski R.S. Bioactivity of flavonoids /Pol. J. Pharmacol. 1996. - 48(6). - P. 555-564.
75. Singia A.K., Pathak Kamia. Quantitative spectrofluoremetric deformation of flavonoids and their glycosides. //Indian J. Pharm. Sci. 1991. -V. 53.-№ 1.-P. 27-30.
76. Sims, Calvin (1986-02-15). "Despite "mystique" of capsules, many drugs work in other forms". *New York Times*.
77. "History of dosage forms and basic preparations".*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 7. Informa Health Care. 1998. pp. 304–306. ISBN 0-8247-2806-8.
78. Bill Bennett and Graham Cole (2003). *Pharmaceutical Production, an Engineering Guide*. IChemE. pp. 126–129. ISBN 0-85295-440-9.
79. Pennsylvania Patient Safety Authority (December 2004), "Drug name suffix confusion is a common source of errors", *PA PSRS Patient SafAdvis* pp 17–18.
80. Vranić, E; Uzunović, A (August 2009). "Influence of splitting on dissolution properties of metoprolol tablets.". *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenjebasicnihmediciniskihznanosti* , Association of Basic Medical Sciences 9 (3): 245–9.
81. Haverland F. Polugonumaviculare //Pharmazie 1963 - Vol. 18. -№ 1 - P.

82. Ермакова В.А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сборов, брикетов, растительных порошков

IV. Сайты интернета:

83. <http://ijps.aizeonpublishers.net/content/2015/1/ijps858-863.pdf>

84. <http://www.aizeonpublishers.net/submit/upload/>

85. <http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-journals>

86. <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/100004842.html>

П Р И Л О Ж Е Н И Е