

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК 615.9:610.3:633.88

МАДАТОВА Назира Абдугаффаровна

**СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ БИОАКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЯ ПУСТЫРНИК**

15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

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

Ташкент – 2008

Работа выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор
Комилов Хусан Маъсудович

Официальные оппоненты: доктор технических наук
Абдуллаев Шухратилла Убайдуллаевич

кандидат фармацевтических наук, доцент
Шодмонова Шахноза Носировна

Ведущая организация: Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.С. Султанова

Защита состоится «__» _____ 2008 г. в «__:__» часов на заседании специализированного совета Д 087.12.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (100015, г. Ташкент, ул. Айбек, 45).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2008 г.

**Ученый секретарь
специализированного совета Д 087.12.01,
доктор фармацевтических наук, профессор**

М. А. Таджиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Несмотря на большие успехи в создании синтетических лекарственных средств, применение растительных препаратов в современной медицинской практике имеет тенденцию к увеличению. В современном каталоге лекарственных средств препараты растительного происхождения составляют около 40 %. В некоторых группах количество лекарственных средств, полученных из растений, достигает 80 % (препараты для лечения сердечных заболеваний). По мнению специалистов, в ближайшие годы ожидается еще большее увеличение доли таких препаратов. Это объясняется тем, что они, как правило, обладают низкой токсичностью, мягкостью действия, хорошей переносимостью, возможностью длительного применения без побочных явлений.

Как и во всем мире, в нашей Республике также ведутся исследования по изучению лекарственных растений, выделению из них биоактивных веществ, изучению их фармакологического действия и получению на их основе рациональных лекарственных форм. Особенно велик в этой области вклад учёных Ташкентского фармацевтического института, Института химии растительных веществ им. академика С. Юнусова, Института биоорганической химии им. академика А. С. Садыкова АН РУз и Узбекского научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. А.С. Султанова. В результате проведённых ими исследований, изучен ряд отечественных лекарственных растений и разработаны технологии выделения содержащихся в них биоактивных веществ. Некоторые из лекарственных средств, полученных на основе биоактивных веществ лекарственных растений, уже внедрены в современную медицинскую практику, а остальные находятся на стадии внедрения.

Из числа новых лекарственных растений, введённых в научную медицину учёными Ташкентского фармацевтического института в плане создания эффективных импортозамещающих препаратов, особый интерес представляет объект нашего исследования – пустырник туркестанский (*Leonurus Turkestanicus* V. Krecz. et Rupr.). Препараты пустырника рекомендованы в медицинскую практику в качестве седативного средства при сердечно-сосудистых заболеваниях и гипертонии.

Принимая во внимание специфическую биологическую активность пустырника туркестанского и достаточные запасы его сырья, разработка технологами сухого экстракта надземной части данного растения и его рациональной лекарственной формы представляется актуальной задачей, решение которой расширит арсенал отечественных лекарственных средств седативного и сердечно-сосудистого действия.

Степень изученности проблемы. В научной литературе приведены общие сведения о технологии сухого экстракта и таблетированной лекарственной формы. Но отсутствуют сведения по созданию лекарственных препаратов на основе биологически активных соединений растений. Исследования диссертации направлены на изучение данных проблем: проведён научно-обоснованный подбор таблеток и разработана их технология.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института (номер государственной регистраций 01910000744).

Цель исследования. Целью диссертационной работы является разработка технологии получения сухого экстракта и получение на его основе лекарственной формы – таблетка из надземной части пустырника туркестанского.

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

- определить оптимальные параметры сухого экстракта путем изучения технологического процесса его получения из надземной части пустырника туркестанского;
- разработать технологию получения сухого экстракта; и на ее основе получить необходимое количество сухого экстракта;
- изучить технологические свойства сухого экстракта и на основе результатов исследования выбрать состав его лекарственной формы – таблеток;
- изучить качественные и количественные показатели таблеток, полученных по выбранному составу;
- разработать нормативно-техническую документацию на субстанцию и таблетки; представить их в ГУККЛС и МТ МЗ РУз.

Объекты и предмет исследования. В качестве объекта исследования взята надземная часть пустырника туркестанского, а также ряд вспомогательных веществ. Предметом исследования являлось: изучение физико-химических и технологических свойств сухого экстракта пустырника; подбор научно-обоснованного состава таблеток; изучение технологических свойств таблеточной массы; разработка методов анализа количественного содержания флавоноидов в сухом экстракте и таблетках.

Методы исследований. При выполнении диссертационной работы были использованы современные физико-химические методы: при получении сухого экстракта применяли распылительную сушилку; остаточную влажность определяли методом ГФ XI в вакуумной сушилке; таблетки прессовали на ручном гидравлическом прессе; качество таблеток определяли по внешнему виду, средней массе и отклонению от неё; распадаемость, прочность на истирание определяли по методам, описанным в ГФ XI; количественное содержание флавоноидов в сухом экстракте и таблетках определяли методом СФ и ВЭЖХ; биэфективность таблеток методами *in vitro* и *in vivo*.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты изучения по определению основных технологических параметров процесса экстракции и влияние различных факторов на данный процесс;
- результаты изучения условий сушки полученного экстракта;
- результаты изучения качественных и количественных показателей сухого экстракта надземной части пустырника туркестанского;

- результаты изучения технологических свойств сухого экстракта;
- результаты исследований по подбору наполнителей, смазывающих и других вспомогательных веществ, включённых в состав таблеток;
- результаты определений качественных и количественных показателей таблеток;
- результаты изучения биоэффективности таблеток в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Научная новизна. В результате изучения процесса экстракции надземной части пустырника туркестанского определены оптимальные значения основных факторов, действующих на данный процесс. При определении оптимальных технологических параметров процесса экстракции были использованы математические методы планирования эксперимента. При получении сухого экстракта, выбрав оптимальный метод сушки, были определены его технологические параметры. Разработан обоснованный состав и предложена технология таблеток, условно названных нами таблетки «Леоком».

Научная и практическая значимость результатов исследования. На основе результатов проведённых исследований разработан проект нормативно-технических документов на полученную субстанцию сухого экстракта пустырника туркестанского и его лекарственную форму – таблетки, а также, составлен опытно-промышленный регламент для производства субстанции. Изучена фармакологическая активность созданной лекарственной формы.

Реализация результатов. Для сухого экстракта пустырника и его таблеток «Леоком» разработан проект ВФС, который представлен в ГУККЛС и МТ МЗ РУз.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы обсуждены: на научно-практической конференции «Достижения в получении, анализе и применении лекарственных средств, получаемых из природного сырья», посвященной 100-летию со дня рождения проф. Р. Л. Хазанович (Ташкент, 2006 г.); научно-практической конференции «Основные достижения и проблемы развития фармацевтического сектора Таджикистана», посвящённой 25-летию фармацевтического факультета Таджикского государственного медицинского университета имени Абу Али ибн Сино (Душанбе, 2006 г.); научной конференции «Значение учёных-женщин в развитии медицины Узбекистана» (Ташкент, 2007 г.); Международной конференции химических технологий ХТ'07, посвященной 100-летию со дня рождения академика Н. М. Жаворонкова (Ташкент, 2007 г.); научной конференции «Научные работы студентов вчера, сегодня, завтра», посвящённой 50-летию Казахской государственной медицинской академии им. Марата Оспанова (Актоба, 2007 г.); научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвящённой 70-летию Ташкентского фармацевтического института (Ташкент, 2007 г.).

Опубликованность результатов. По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи и 7 тезисов докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 115 страницах компьютерного текста и состоит из: введения, обзора литературы, глав экспериментальной части, заключения, списка использованной литературы и приложений. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 5 графиками. В приложениях приведены официальные документы. Список литературы включает 130 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении отражены: актуальность работы и степень изученности проблемы, связь диссертационной работы с тематическими планами НИР, цель и задачи исследования, объекты и предметы исследования, методы исследований, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, научная и практическая значимость работы и опубликованность результатов исследования.

Первая глава охватывает: описание пустырника и других лекарственных растений, используемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний; фармакологические свойства флавоноидов; закономерности получения экстракта; технологию получения таблеток и обзор литературы по их оценке.

Во второй главе приведены методы исследования, а также приборы и инструменты, использованные в работе.

В третьей главе изложены: факторы, влияющие на процесс получения сухого экстракта из пустырника; степень измельченности сырья; действие гидромодуля и кинетики процесса; показатели оптимизации процесса, качественные и количественные показатели полученного сухого экстракта.

В четвёртой главе описаны: технологические свойства полученного сухого экстракта; метод влажной грануляции и технологические свойства гранулированной массы; технология получения таблеток из прессуемой массы.

В пятой главе приведены параметры изучения биодоступности полученных таблеток.

В приложении представлены: копия проекта ВФС на сухой экстракт пустырника туркестанского и таблетки «Леоком», переданного в ГУККЛС и МТ МЗ РУз; акты; выписки.

Технология получения сухого экстракта из пустырника

При получении сухого экстракта пустырника, на процесс экстракции оказывают воздействие такие факторы как концентрация экстрагента, степень измельченности сырья, кинетика, температура и гидромодуль процесса экстракции. Проведённые опыты показали, что наибольший выход флавоноидов наблюдается при экстракции 70 % спиртом в течение 180 минут, при размерах измельчённого сырья 3-5 мм и гидромодуле 1:18.

Оптимизация процесса экстракции. Описанные выше опыты проводили для определения основных факторов, действующих на экстракцию наземной части пустырника и для отметки областей изменений данных

факторов. Опыты, имеющие один действующий фактор, не дали возможности определить оптимальные значения действующих в технологическом процессе факторов. Для определения данных значений и оценки степени их воздействия использовали метод математического планирования эксперимента и модели процесса. В качестве параметра оптимизации была принята выход флавоноидов.

Все опыты проводились с использованием сырья одного растения. Для экстракции брали по 100 г высушенного растительного сырья. На основе первичных опытов были определены основные действующие факторы и отмечены области их изменений (таблица 1): X_1 – гидромодуль; X_2 – размер измельченного сырья; X_3 – время экстракции.

Таблица 1

Действующие факторы и области их изменений

Фактор	Степень действия фактора			Область изменения	Единица измерения
	Начальная	Основная	Высокая		
X_1	1:6	1:10	1:14	1:4	-
X_2	1 – 3	3 – 5	5 – 7	2	мм
X_3	20	40	60	20	мин.

Для проведения экспериментов использовали метод математического планирования полнофакторных опытов. Результаты приведены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3,$$

где, b_0 , b_1 , b_2 , b_3 – коэффициенты уравнения регрессии. В результате статической обработки полученных результатов исследования проверены адекватность модели, значения коэффициентов и точность опытов.

Получение сухого экстракта из надземной части пустырника туркестанского. Полученный при определённых выше оптимальных технологических параметрах, экстракт в целях очистки от балластных веществ помещали в центрифугу, затем экстракт сгущали на роторно-плёночном испарителе до получения 10–12 % суммы экстрактивных веществ. Сгущённый экстракт сушили в распылительном устройстве. В зависимости от концентрации экстракта и конечной влажности готового продукта, производительность сушильного устройства с объёмом сушильной камеры 0,8 м³, может составлять 8–14 л/час.

Для определения оптимальных показателей процесса сушки нами был проведён ряд экспериментов. В опытах варьировались значения, подаваемого частично сгущённого экстракта и температура на входе сушильной установки. Результаты исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Условия сушки сгущенного экстракта надземной части пустырника
туркестанского**

№	Температура воздуха, °С		Производи- тельность, л/час	Влаж- ность продукта, %	Соответ- ствие внешнего вида продукта ВФС
	при входе в сушильное устройство	при выходе из сушильного устройства			
1	150	70	6,0	8,5	Не соответ.
2	150	70	5,5	7,1	Соответ.
3	160	70	6,5	7,5	Соответ.
4	170	70	7,5	4,8	Соответ.
5	180	70	9,0	6,3	Не соответ.
6	180	70	8,0	5,2	Не соответ.
7	190	70	10,0	4,5	Не соответ.

Из результатов опыта видно, что при температуре воздуха свыше 170 °С повышается производительность сушильного устройства. Однако это отрицательно влияет на качество готового продукта – наблюдались случаи почернения продукта. Самые лучшие результаты наблюдались при температуре воздуха 160–170 °С. При этом температура воздуха на выходе из сушильного устройства должна не превышать 60–70 °С.

Технология получения сухого экстракта. В результате проведённых исследований по получению сухого экстракта пустырника туркестанского была предложена следующая технология:

На первом этапе взвешенное растительное сырьё измельчается на мельнице с режущим барабаном и просеивается через сито. Отмеряется необходимое количество экстрагента, подготавливаются к работе приборы.

На втором этапе экстрагируется сырьё. После фильтрации экстракта из него отгоняют спирт и очищают от балластных веществ. Сгущённый экстракт сушат на распылительной сушилке.

Общая технологическая схема получения сухого экстракта из надземной части пустырника туркестанского приведена на рис. 1.

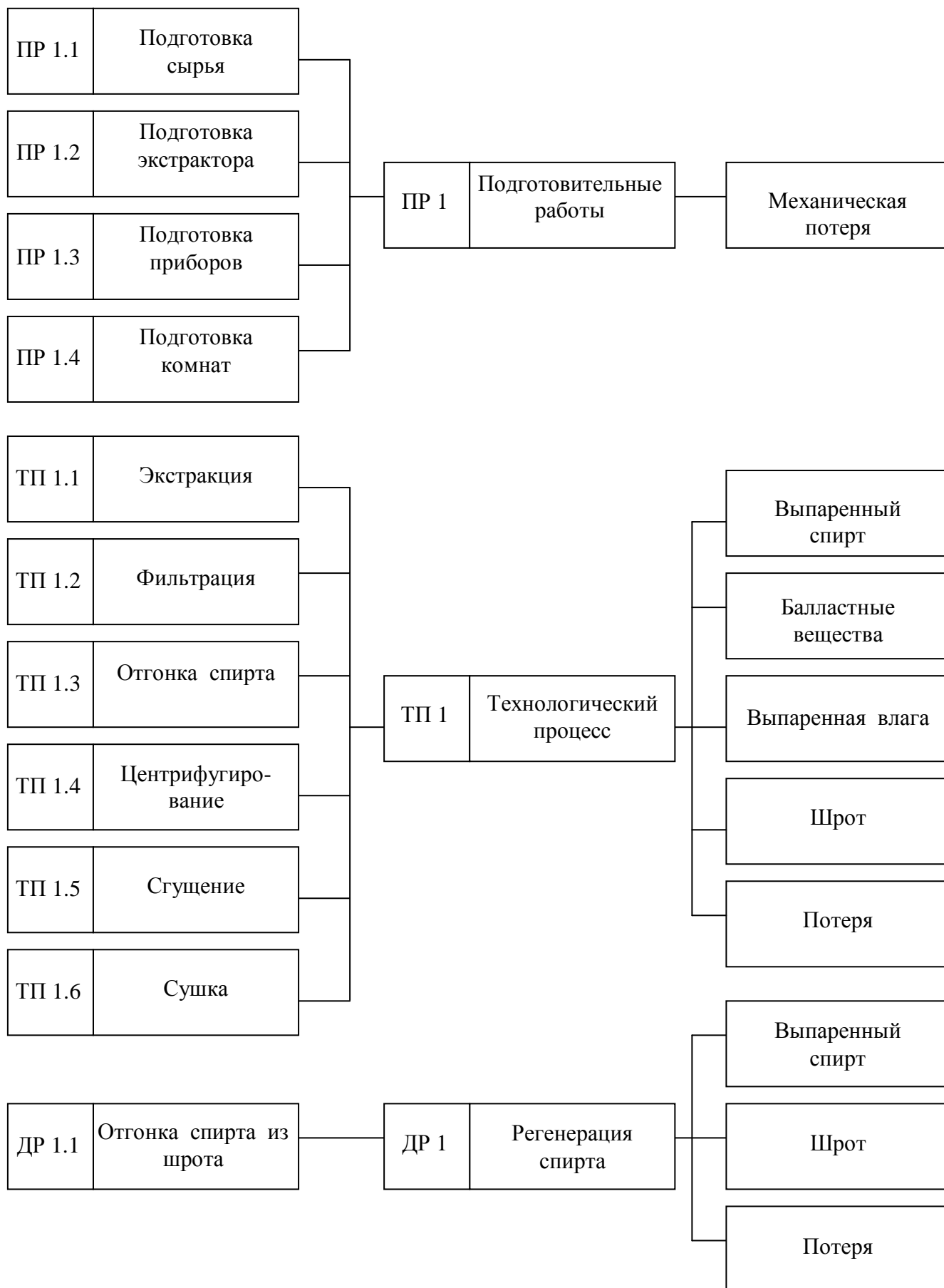


Рис. 1. Технологическая схема получения сухого экстракта из надземной части пустырника туркестанского

Качественные и количественные показатели сухого экстракта, полученного по данной схеме, были определены методами, приведёнными в ГФ. Результаты опытов приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Качественные и количественные показатели сухого экстракта
пустырника туркестанского**

Качественные показатели	Норма	Результаты исследования
Внешний вид	Гигроскопический, аморфный порошок коричневого цвета с характерным запахом.	Соотв. НТД
Качественная реакция	Реакция на флавоноиды (цианидиновая реакция)	Соотв. НТД
Влажность	Не более 5 %	4,7
Тяжёлые металлы	Не более 0,01 %	0,006 %
Микробиологическая чистота	Определяется по категории - 3Б, 2-го изменения, издания - ГФ XI 2	Соотв. НТД
Количественный анализ	Содержание флавоноидов не менее 3 %.	3,5 %

Создание технологии таблеток «Леоком»

Изучение технологических свойств сухого экстракта. Для определения вида и количества вспомогательных веществ, используемых при создании лекарственной формы – таблетки сухого экстракта, полученного по описанной выше технологии, были изучены его технологические свойства. Было выявлено, что подобно другим сухим экстрактам лекарственных растений, сухой экстракт растения пустырника проявляет высокую гигроскопичность. Это было учтено при выборе вспомогательных веществ для получения таблеток.

При изучении технологических свойств сухого экстракта были использованы известные методы, описанные в литературе.

При этом установлено, что ряд технологических свойств сухого экстракта, имеющего полидисперсный фракционный состав, характеризуется негативными показателями. Особенно неудовлетворительны показатели рассыпчатости и плотности рассыпания сухого экстракта.

Для приготовления прессуемой массы, обладающей позитивными технологическими показателями, необходимо, было выбрать вспомогательные вещества, учитывая гигроскопичность сухого экстракта.

На первом этапе нами рассмотрена возможность получения таблеток непосредственным (прямым) прессованием масс, полученных с помощью различных вспомогательных веществ. Результаты показали, что использование данного метода не позволяет получить качественные таблетки. Особенно они далеки от требуемых значений по механическим показателям и по распадаемости таблеток.

Поэтому, последующие исследования были направлены на получение таблеток сухого экстракта по 0,15 г методом влажной грануляции. При этом рассмотрено 6 серий составов, приготовленных из масс, отличающихся видом и количеством веществ, относящихся к группам наполнителей, разрыхляющих и смазывающих вещества. Показана абсолютная нецелесообразность использования крахмальной патоки различной концентрации и других водных растворов в качестве увлажняюще-связующих веществ. Поэтому, в дальнейшем в качестве связующего вещества использовали 96 % этанол. Составы, приготовленные методом влажной грануляции, приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Составы, приготовленные методом влажной грануляции,
для таблеток сухого экстракта по 0,15 г**

Ингредиенты	Составы (масса, г)					
	1	2	3	4	5	6
Сухой экстракт	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Кукурузный крахмал	0,070	0,060	-	-	-	0,100
Картофельный крахмал	-	-	0,147	0,100	0,074	-
МКЦ «Интроцель»	0,077	-	-	0,047	-	0,047
Кальций карбонат	-	0,087	-	-	0,074	-
Тальк	-	-	-	0,003	0,003	-
Кальций стеарат	0,003	0,003	0,003	-	-	0,003
Средняя масса	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300

В последующих экспериментах были изучены технологические свойства приготовленных масс (составов). Изучение фракционного состава показало, что более 50 % в массах составляют частицы размером 250÷315

мкм. Было обнаружено, что устранение гигроскопичности и улучшение фракционного состава масс положительно влияет на их сыпучесть.

Результаты опытов показывали, что почти из всех серий масс, особенно из составов 2-й, 3-й серий, можно получить таблетки с положительными показателями.

Необходимо отметить, что внешний вид и физико-механические характеристики образцов таблеток, полученных на ручном (механическом) гидрокпрессе, имеют положительные показатели: прочность на истирание – в пределах 97,0–99,3; прочность на излом – в пределах 50–70 Н; время распада – в пределах 7–15 минут; они имеют ровную поверхность и коричневый с вкраплениями цвет.

Принимая во внимание вышеизложенное, в целях подбора оптимального состава таблеток сухого экстракта по 0,15 г и в целях изучения влияния вспомогательных веществ на сыпучесть прессуемой массы, прочность и распадаемость образцов таблеток, при планировании эксперимента, был применён метод латинских квадратов 4х4. Выбор метода обусловлен тем, что по сравнению с применением 4-й степени 3-х факторов полнофакторного опытного плана, требующего проведения $4^3=64$ опытов, использование метода латинских квадратов 4х4 дает возможность сократить количество опытов в 4 раза, то есть общее количество опытов равно 16-ти.

Ниже, в таблице 5 приведены изученные факторы и их степени.

Таблица 5

Ингредиенты и их кодовые обозначения, используемые при подборе оптимального состава

Наполнитель фактор «А»	Смазывающие фактор «В»	Фракционный состав фактор «С»
a_1 - МКЦ «Интроцел»	B_1 - тальк	c_1 - 250 мкм > 60 %
a_2 - крахмал картофельный	b_2 - стеариновая кислота	c_2 - полидисперс
a_3 - кальций карбонат	b_3 - кальция стеарат	c_3 - 250÷315 > 70 %
a_4 - крахмал кукурузный	b_4 - тальк+кальция стеарат	c_4 - +315 > 60 %

Полученные данные были обработаны методом дисперсионного анализа. Результаты опытов по определению сыпучести прессуемой массы, полученной в указанных выше условиях приведены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты опытов и дробный план 3-х факторных опытов на основе латинских квадратов 4x4:

$\begin{matrix} a \\ b \end{matrix}$	a_1	a_2	a_3	a_4	Σb_i
b_1	3,20	4,68	4,67	7,70	20,25
b_2	2,20	8,45	5,74	4,78	21,07
b_3	4,60	6,74	5,67	3,38	20,39
b_4	3,46	10,35	5,28	6,02	25,11
ΣA_i	13,36	30,22	21,36	21,88	$Y = 86,82$
Σc_k	$c_1 = 23,34$	$c_2 = 15,44$	$c_3 = 19,65$	$c_4 = 28,39$	

Показано, что основными факторами, влияющими на сыпучесть прессуемой массы, являются вид и количество наполнителя, а также её фракционно-массовый состав. Отмечено одинаковое влияние всех веществ, обеспечивающих смазанность прессуемой массы.

В последующих опытах было изучено воздействие вышеуказанных факторов на распадаемость таблеток.

В данном случае также был использован метод латинских квадратов. Дисперсионный анализ результатов опытов дает возможность проведения сравнительной оценки факторов:

$$a_3 > a_4 > a_2 > a_1; \quad b_2 > b_4 > b_1 > b_3; \quad \text{ва} \quad c_2 > c_1 > c_3 > c_4.$$

Следовательно, таблетки с наилучшей распадаемостью можно получить из состава, включающего в себя картофельный крахмал (a_2), кальция стеарат (b_3) и имеющего фракционный состав c_3 .

При выборе оптимального состава таблеток оценивались распадаемость прессуемой массы (y_1), время распада таблеток (y_2), прочность на излом (y_3), прочность на истиранию (y_4). Как известно, время распада таблеток не должно превышать 15 минут. Наилучшее время распадаения у нас наблюдалось при использовании картофельного крахмала (a_2) и при значениях b_2 и c_4 факторов В и С.

Наибольшей прочностью обладали таблетки, содержащие в своём составе кальция стеарат (b_3), картофельный крахмал (a_2), при значениях $+315 > 60 \%$ (c_4). Наибольшая прочность таблеток на истирание проявлялась при содержании МКЦ «Интроцел» (a_1), стеариновой кислоты (b_2), при значениях $+315 > 60 \%$ (c_4).

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что использованные вспомогательные вещества могут оказать негативное влияние на качественные показатели таблеток. Например, крахмал оказывает положительное влияние на распадаемость таблеток, однако, уменьшает их прочность на истиранию. Поэтому при выборе оптимального состава нами была использована функция обобщённой склонности Харрингтона. По данному методу, значения y_1 , y_2 , y_3 и y_4 переводятся в шкалу d без единицы склонности. При этом между определёнными в опыте значениями « y » и d существует следующая зависимость:

$$d = \exp [- \exp (-y')]; \quad y' = b_0 + b_1 y$$

В уравнении целесообразные значения коэффициентов b_0 и b_1 для каждого y_i рассчитываются в соответствии с значениями d от 0 до 1. Данным методом вычислены значения частных функций желательности для d_1 , d_3 и d_4 . При определении оптимального состава таблеток 3-х факторные эксперименты проводились по дробным репликам латинских квадратов 4x4.

В результате проведённых опытов был определён оптимальный состав таблеток, включающий картофельный крахмал (a_2), кальция стеарат (b_3) при значении фактора c_3 ($-250 \pm 315 > 70 \%$). С учетом полученных данных предложен следующий состав и технология таблеток:

Сухой экстракт пустырника	0,150 г
Картофельный крахмал	0,147 г
Кальция стеарат	0,003 г
Средняя масса	0,300 г

Необходимое количество высушенного сухого экстракта смешивается с картофельным крахмалом и размалывается. Полученная однородная масса просеивается через сито с размерами отверстий 250 мкм и увлажняется 95 % спиртом.

Образованные гранулы высушиваются при температуре 20–30 °С, после чего опудриваются кальция стеаратом. Навески массы по 0,3 г формуется в 9-ти миллиметровой форме под давлением 30–40 Н. Внешний вид, количественные и качественные показатели полученных таблеток оцениваются в соответствии с требованиями ГФ XI (таблица 7).

Таблица 7

Качественные и количественные показатели таблеток «Леоком»

Качественные показатели	Норма	Результаты исследования
Внешний вид	Таблетки светло-коричневого цвета с вкраплениями, диаметром 9 мм, с бороздкой по середине поверхности. Допускается слабая мраморность.	Соотв НТД
Чистота	Качественная реакция на флавоноиды (цианидиновая реакция)	Соотв НТД
Средний вес таблеток и отклонения от него	Не должны превышать $\pm 5 \%$	$0,3 \pm 3,5 \%$
Прочность таблеток на истирание	Должна быть не ниже 97 %	98,2 %
Время распадаемости таблетки в жидкости	Не должно превышать 15 мин	12 мин
Микробиологическая чистота	Определяется по 2-му изменению категории ЗБ по ГФ XI 2, вып 2	Соотв НТД
Количественный анализ	Содержание флавоноидов должно составлять не менее 2,8 мг/таб.	2,8 мг/таб.

Изучение биодоступности таблеток «Леоком» в опытах *in vitro*. Качественные и количественные показатели таблеток, полученных в лабораторных условиях на основе выбранного состава и по разработанной технологии, были на уровне требуемых. Для оценки выбранного состава и разработанной технологии получения таблеток, нами изучена их биодоступность в опытах *in vitro* и *in vivo*. Опыты *in vitro* проводили по известной методике на приборе «вращающаяся корзинка». При скорости её вращения 50, 100, 150 и 200 об/мин., а в качестве растворителя была использована вода.

В результате установлено, что только при скорости вращения корзинки 50 об/мин. в течение 45 мин. переход биоактивных веществ таблетки в растворитель происходит в наименьшей степени по сравнению с нормой. Для определения порядка реакции результаты исследования

выражали в полулогарифмических координатах. Они приведены на рисунке 2.

Показано, что реакция становится первоначальной при скорости вращения корзинки 150 об/мин. Согласно графику, константа скорости растворения (K_p) равна 0,095.

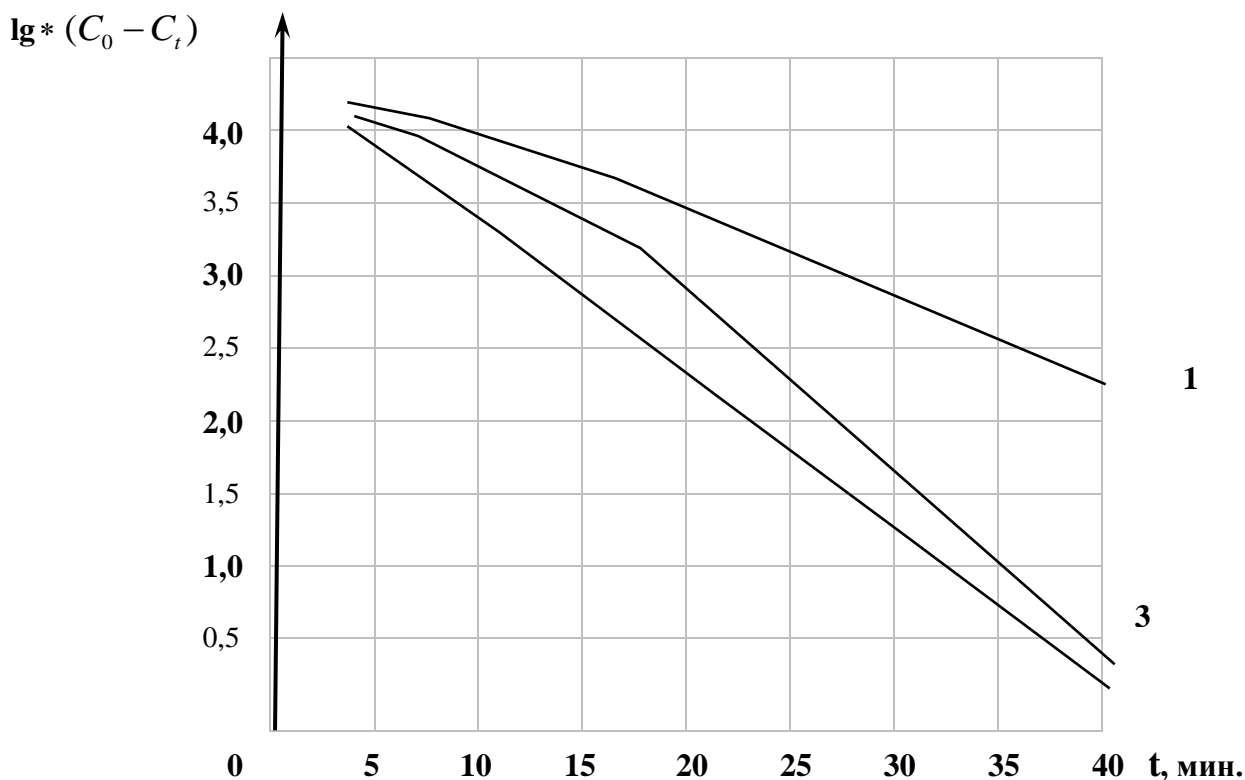


Рис.2. Кинетика растворения биоактивных веществ:
1 – 100 об/мин; 2 – 150 об/мин; 3 – 200 об/мин.

Изучение биодоступности таблеток «Леоком» на опытах in vivo. Биодоступность таблеток сухого экстракта надземной части пустырника изучена в опытах in vivo фармакодинамическим методом. Принимая во внимание высокую седативную активность сухого экстракта, изучали действие препарата на двигательную активность мышей на кафедре фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института под руководством профессора Х. У. Алиева. Опыты 2 проводили на 21 мыши массой 17–23 г. Подопытной группе животных вводили препарат в дозе 25 мг/кг, контрольной группе – по 0,3 миллилитра очищенной воды. Результаты исследования приведены в таблице 8.

Из них видно, что сухой экстракт растения через 15 минут после его введения уменьшает двигательную активность мышей на 37,5 %, через 1 час после введения препарата – на 57,7 %. А таблетки на его основе в той же дозе через 1 час после введения уменьшают двигательную активность мышей более, чем на 64 %. После введения таблетки, полученной на основе выбранного состава, у мышей проявлялась активность, аналогичная в случае

с сухим экстрактом. Максимальную активность полученные таблетки проявляли через 50–60 минут.

Таблица 8

Действие сухого экстракта и таблеток «Леоком» на двигательную активность мышей

Время, мин.	Двигательная активность мышей				
	Контрольная группа мышей (введено по 0,3 мл очищенной воды)	Подопытная группа мышей (введено по 25 мг/кг сухого экстракта)		Подопытная группа мышей (введено по 25 мг/кг таблеток)	
	условных единиц	условных единиц	%	условных единиц	%
15	52,0±4,7	32,0±3,5	37,5	30,0±4,7	42,3
30	48,0±5,1	28,5±4,0	45,2	26,2±4,5	49,6
45	46,0±4,2	26,0±3,7	50,0	22,0±4,5	57,7
60	44,0±4,8	22±3,5	57,7	18,5±4,6	64,4

Определение сроков хранения таблеток «Леоком». В последующих опытах определяли срок хранения выбранных таблеток с оптимальным составом.

В процессе исследования контролировались показатели внешнего вида таблеток, количество биоактивных веществ в их составе, прочность на истирание и излом, время распадаемости и растворения.

На всём протяжении наблюдений в естественных условиях и в условиях «ускоренного старения» все качественные показатели таблеток оставались в неизменном виде. Мы определили срок хранения таблеток, равный 2 годам. В настоящее время продолжают наблюдения за состоянием таблеток, хранящихся в естественных условиях.

Биологическая активность сухого экстракта пустырника и таблеток «Леоком». Как известно из литературы (А. Д. Турова, 1967 г.; И. З. Акопов, 1990 г. и др.), в медицине различные виды пустырника применяются в качестве успокаивающего средства наряду с валерианой лекарственной. В эксперименте установлено, что препараты пустырника уменьшают беспорядочную двигательную активность лабораторных животных, потенцируют седативное действие снотворных и наркотических препаратов.

Учитывая вышеизложенное, при сравнительном изучении активности сухого экстракта пустырника и его лекарственной формы в виде таблетки, нами использованы снотворные и наркотические препараты двойного действия – коркового (хлоралгидрат) и подкоркового (барбитурат барбитал) действия.

Опыты проводились на 36 белых мышах мужского пола массой 19–23 г. Сухой экстракт и таблетка вводили орально в дозе 50 мг/кг за 30 минут до введения снотворного. Снотворные наркотики – хлоралгидрат и барбитал вводили в брюшную полость в дозах 300 мг/кг и 80 мг/кг, соответственно. Контрольной группе животных орально вводили соответствующие объёмы очищенной воды. Опыты показали, что в отличие от животных из контрольной группы, у подопытной группы под действием препарата пустырника наступление начала латентного периода сна сокращалось в 1,5–1,75 раза, а сухой экстракт и таблетка пустырника более чем в 2 раза повышал действие хлоралгидрата и барбитала.

На основе полученных результатов можно сделать вывод, что таблетки «Леоком» по своей биологической активности не уступают сухому экстракту и поэтому могут быть использованы наравне с ним.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана технология получения сухого экстракта из надземной части пустырника туркестанского. При этом было изучено влияние технологических факторов (степени измельчённости растительного сырья, концентрации экстрагента, времени экстракции, температуры и гидромодуля процесса) на производительность процесса экстракции. Исследования показали, что наилучших результатов можно добиться при двойной экстракции растительного сырья, измельчённого до размеров 3–5 мм в течение 180 минут (120 минут + 60 минут), при общем гидромодуле процесса – 1:18.

2. Определены качественные и количественные показатели полученного сухого экстракта методами, приведёнными в ГФ XI.

3. На основе изучения технологических свойств сухого экстракта пустырника туркестанского и использования различных вспомогательных веществ разработан оптимальный состав таблеток на его основе.

4. Определены качественные и количественные показатели полученного таблеток «Леоком» методами, приведёнными в ГФ XI. В опытах *in vitro* и *in vivo* определена биодоступность таблеток. Результаты подтвердили правильность выбора состава и технологии таблеток.

5. В результате проведённых исследований разработаны проекты временных фармакопейных статей для сухого экстракта пустырника туркестанского и таблеток «Леоком», которые представлены в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение препаратов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х., Комилов Х. М. Кинетика экстракции надземной части растения пустырник // Изучение и получение на основе природного сырья лекарственных средств и достижения в их применении: материалы научно-практической конференции (9-10 октября). – Ташкент, 2006. – С. 137–138.

2. Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х., Комилов Х. М. Выделение суммы флавоноидов из надземной части *Leonurus Turkestanicus* // Вестник Авиценны. – Душанбе, 2006. - № 1-2. – С. 234–236.

3. Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х., Комилов Х. М. Определение содержания биологически активных компонентов сухого экстракта надземной части *Leonurus Turkestanicus* // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. - №1. – С. 13–14.

4. Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х., Комилов Х. М. Управление при помощи поверхностно-активных веществ гигроскопическим свойством, технологическими свойствами сухих экстрактов лекарственных растений // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. - № 1. – С. 14 – 17.

5. Мадатова Н. А. Получение сухого экстракта из надземной части Пустырника – *Leonurus Turkestanicus* // Тез. докл. науч. конф. по химической технологии. – Москва, 2007. – С. 227.

6. Мадатова Н. А. Создание лекарственной формы на основе биоактивных веществ растения пустырник // Значение учёных женщин в развитии медицины Узбекистана: научная конференция. – Ташкент, 2007. – С. 112–114.

7. Мадатова Н. А., Одилбеков Ж. А., Комилов Х. М. О биологической активности пустырника // Студенческая наука вчера, сегодня, завтра: Сб. науч. конф. – Актобе, 2007. – С. 31.

8. Мадатова Н. А. Оценка качественных показателей таблеток, полученных на основе растения пустырник // Матер. науч.-практ. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвящ. 70-летию Ташкентского фарм. ин-та. – Ташкент, 2007. – С. 42–43.

9. Комилов Х. М., Мадатова Н. А. Технология получения сухого экстракта из растения пустырника // Матер. науч.-практ. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвящ. 70-летию Ташкентского фарм. ин-та. – Ташкент, 2007. – С. 49.

10. Алиев Х. У., Мадатова Н. А., Тухтаев Ф. Х. О фармакологической активности настоя и сухого экстракта пустырника // Матер. науч.-практ. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвящ. 70-летию Ташкентского фарм. ин-та. – Ташкент, 2007. – С. 278–279.

РЕЗЮМЕ

диссертации Мадатовой Назиры Абдугаффаровны на тему: «Получение лекарственной формы на основе биологически активных веществ растения пустырник» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: жидкий экстракт, экстракция, надземная часть пустырника, экстрагент, сухой экстракт, распылительная сушилка, тяжелые

металлы, плотность, сухой остаток, сумма флавоноидов, таблетка, вспомогательное вещество, прессуемая масса, прессование, биодоступность.

Объекты исследования: надземная часть пустырника, жидкий экстракт, сухой экстракт, таблетка.

Цель работы: получение сухого экстракта из надземной части пустырника, разработка состава и технологии получения его лекарственной формы – таблеток, стандартизация таблеток, изучение биодоступности, устойчивости таблеток и разработка нормативно-технической документации (НТД).

Методы исследования: экстракция, сушка, прессование, спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Полученные результаты и их новизна: разработаны научно-обоснованные состав и технология получения сухого экстракта пустырника. Предложены состав и технология получения сухого экстракта пустырника и таблеток, обладающих высокой биодоступностью и достаточным сроком годности.

Практическая значимость: разработаны состав и технология получения сухого экстракта пустырника и его лекарственной формы – таблетки на основе сухого экстракта. Выполнены количественные анализы основных действующих веществ лекарственных средств. Полученные результаты включены в соответствующие проекты ВФС на сухой экстракт пустырника и на его таблетки «Леоком».

Степень внедрения и экономическая эффективность: для сухого экстракта пустырника и его таблетки «Леоком» составлена временная фармакопейная статья (ВФС) и представлена в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. ОАО «Узхимфарм» им. С. К. Исламбекова дано согласие (исх. № 02-386/25 от 18.10.2006 г.) на промышленное производство таблеток «Леоком».

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Мадатова Назира Абдугаффаровнанинг 15.00.01 – дорилар технологияси ва фармация ишини ташкил қилиш ихтисослиги бўйича «Арслонқуйруқ ўсимлигининг биофаол моддалари асосида дори шаклини яратиш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч сўзлар: суюқ экстракт, экстракция, арслонқуйруқ ер устки кисми, экстрагент, куруқ экстракт, пуркагичли курутгич, оғир металллар, зичлик, куруқ қолдик, флавоноидлар йиғиндиси, таблетка, ёрдамчи модда, тахтакачланадиган масса, тахтакачлаш, биосамарадорлик.

Тадқиқот объектлари: арслонқуйруқ ер устки қисми, суюқ экстракт, куруқ экстракт, таблетка.

Ишнинг мақсади: арслонқуйруқ ер устки қисмидан куруқ экстракт олиш, у асосида таблетка дори шаклини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш, унинг биосамарадорлигини, турғунлигини ўрганиш ва олинган натижалар асосида меъёрий техник хужжатлар (МТХ) тузиш.

Тадқиқот усуллари: экстракция, қуриштиш, тахтакачлаш, спектрофотометрия, юқори самарали суюқлик хроматографияси.

Олинган натижалар ва уларни янгилиги: арслонқуйруқ куруқ экстрактининг илмий асосланган технологияси ишлаб чиқилди; куруқ экстракт ва у асосида яратилган, юқори биосамарадорликка ва етарли сақлаш муддатига эга бўлган таблетканинг таркиби ва технологияси таклиф этилди.

Амалий аҳамияти: арслонқуйруқ куруқ экстракти ва унинг асосида таблетка дори турларини таркиби ва технологияси яратилди.

Дори воситалари таркибидаги асосий таъсир этувчи моддалари миқдорий таҳлил қилинди, олинган натижалар арслонқуйруқ куруқ экстракти ва «Леоком» таблеткаси учун тузилган ВФМ лойиҳаларига киритилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: арслонқуйруқ куруқ экстракти ва «Леоком» таблеткаси учун вақтинчалик фармакопёя мақоласи (ВФМ) тузилиб, ЎЗР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди. С. Қ. Ислombeков номли «Ўзкимёфарм» очик акциядорлик жамияти «Леоком» таблеткасини ишлаб чиқариш учун розилик билдирди (18.10.2006 йилдаги 02-386/25-сонли чиқ. хати).

Қўлланиш соҳаси: фармацевтика саноати, тиббиёт.

RESUME

Thesis of Madatova Nazira Abdugaffarovna on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01-drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject «Creation of medicinal form on the base of biological active substances of the plant of Leonurus Turkestanicus ».

Key words: liquid extract, extraction, Leonurus Turkestanicus aerial part, extragent, dry extract, dispersive dryer, heavy metals, density, dry residue, sum of flavonoids, tablet, auxiliary substance, pressing mass, pressing, biological efficiency.

Subjects of the inquiry: Leonurus Turkestanicus aerial part, liquid extract, dry extract, tablet .

Aim of the inquiry: obtaining liquid extract from Leonurus Turkestanicus aerial part, development of composition and technology for obtaining a dosage form – a tablet on the base of Leonurus Turkestanicus dry extract, standardization of the tablets, study of biological activity, stability of the tablets and development of the normative technical documentation (NTD).

Methods of inquiry: extraction, drying, pressing, spectrophotometry, HPLC.

The results achieved and their novelty: the scientifically substantiated composition and technology for obtaining Leonurus Turkestanicus aerial part dry extract have been developed. The composition and technology for obtaining Leonurus Turkestanicus aerial part dry extract and on its base tablets having high bioavailability and rather long shelf life have been suggested.

Practical value: the composition and technology for obtaining Leonurus Turkestanicus aerial part dry extract and its dosage form – tablets on the base of its dry extract have been developed. The assay for the main active substances have been carried out; the received results have been included into appropriate projects the Provisional Pharmacopoeial Paper for the dry extract from Leonurus Turkestanicus and its tablets of «Leocom».

Degree of embed and economic effectivity: the Provisional Pharmacopoeial Paper for Leonurus Turkestanicus dry extract and its tablets of «Leocom» have been elaborated and submitted to the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Public Health Ministry of the Republic of Uzbekistan. «Uzchimpharm» opened joint stock company named after S.K. Islambekov (№ 02-386/25 18.10.2006) gave its agreement for industrial production of «Leocom» tablets.

Sphere of usage: pharmaceutical industry, medicine.