

—

На правах рукописи УДК 615.272:615.35:615.468

МИРЖАЛОЛОВА Лола Мирджалоловна

**СОЗДАНИЕ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА
ОСНОВЕ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

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

Ташкент – 2011

Работа выполнена в Узбекском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. А. Султанова

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор **Азизов Умархон Мухтарович**

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор **Камилов Хусан Масудович**

кандидат фармацевтических наук,
старший научный сотрудник
Исмаилова Мохинур Гафуровна

Ведущая организация: Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз

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

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

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь
специализированного совета Д 087.12.01
доктор фармацевтических наук М.И. Алиходжаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Одной из первоочередных задач поставленных Правительством Республики Узбекистан перед фармацевтической отраслью является разработка и внедрение в производство новых лекарственных препаратов на основе местного сырья. Лекарственные препараты растительного происхождения благодаря своей многосторонней активности, низкой токсичности и хорошей усвояемости занимают важное место в мировой практической медицине.

По данным ВОЗ заболеваемость нервной системы за последние 65 лет в мире возросла более чем в 20 раз. И их относят к так называемым «болезням цивилизации» и связывают их рост с воздействием на организм неблагоприятных социально-бытовых факторов, урбанизацией населения, уменьшением доли физического труда в жизни современного человека, информационными перегрузками, психотравмирующими ситуациями.

Основным компонентом отечественных, а также импортных препаратов с седативным действием природного происхождения являются: валериана лекарственная, мята перечная, Melissa лекарственная, пустырник, боярышник, зверобой, хмель обыкновенная и др. Использование их в составе многокомпонентных комплексных препаратов позволяет достичь высокого терапевтического эффекта, по сравнению с монопрепаратами и уменьшение дозы препарата из-за проявления синергизма и взаимного потенцирования действующих начал.

В связи с этим, разработка технологий эффективных седативных лекарственных препаратов на основе комбинированных местных лекарственных растений и внедрение их в производство является актуальной задачей фармацевтической науки и промышленности.

Степень изученности проблемы. Анализ литературных данных показывает, что в качестве седативных средств используются многокомпонентные лекарственные препараты – Новопассит (состав из 7 компонентов, содержит 4% гвайфеназина, Чехия), Седафит (состав 4 компонента, Россия) и др.

Однако, в Республике Узбекистан производство высокоэффективных комбинированных седативных препаратов отсутствует.

Связь диссертационной работы с тематическим планом НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Узбекского научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. А. Султанова «Разработка технологии и стандартизация сиропов медицинского назначения» (Договор №6461-645 с ГАК «Узфармсаноат 2003 г.), «Разработка НТД и организация производства препарата «Триогален» (Договор №6461-727 с ООО «Galenika» 2006 г.), «Разработка технологии препарата «Фитогален» и организация его производства» (Инновационный контракт № И-09-01 2009 г.).

Цель исследования. Целью настоящей работы является разработка технологий и стандартизация кардиотонического и седативного препарата

4

«Сироп боярышника с шо-тутом» и седативных лекарственных препаратов «Триогален» и «Фитогален» на основе местных лекарственных растений.

Задачи исследования:

- подбор компонентов и нахождение оптимальных составов препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален» путем фармакологических скрининговых исследований, а также проведение доклинических фармакологических исследований по установлению безопасности и специфической активности;
- разработка технологий получения препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален»;
- разработка усовершенствованной технологии получения препарата «Триогален»;
- разработка методик контроля качества и стандартизация препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален» и выдача проектов ФСП;
- подготовка пакета документов для препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален» и сдача в ГУККЛС и МТ МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение и на производство;
- проведение клинических испытаний и получение регистрационных удостоверений;
- отработка разработанных технологий получения препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален» в промышленных условиях и внедрение в производство на ООО «Galenika».

Объект и предмет исследования. Объектами исследований являются новые оригинальные препараты «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален». Предметами исследований являются технология получения, разработка опытно-промышленных регламентов, методы контроля качества, фармакологические исследования по подбору композиций, а также изучение безопасности и специфической активности вышеприведенных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты исследований по подбору компонентов входящих в состав препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален»; - результаты исследования по разработке технологий производства препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален»; - результаты исследований по стандартизации и разработке методик контроля качества препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален»;
- результаты фармакологических исследований препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален».

Научная новизна. Впервые разработаны композиции и технологии получения препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и

«Фитогален» на основе местного растительного сырья, а также разработаны методики контроля качества и стандартизации указанных препаратов с выдачей необходимых НТД (регламенты, ФСП).

5

Научная и практическая значимость результатов исследования. На основании проведенных исследований создан оригинальный кардиотонического и седативного действия «Сироп боярышника с шо-тутом», седативный «Триогален», седативного и спазмолитического действия «Фитогален» препараты и разработаны технологии их производства.

Для препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом» и «Триогален» получены разрешения ГУККЛС и МТ МЗ РУз на медицинское применение и на производство (Рег. удост. № 06/553/1 и № 09/11/2, соответственно), также разработаны и утверждены Фармакопейные статьи предприятия (ФСП 42 Уз 18522199-0945-2010 и ФСП 42 Уз-18522199-1394-2009, соответственно). Препарат «Фитогален» успешно прошел клинические испытания и находится на стадии утверждения в ГУККЛС и МТ МЗ РУз.

Реализация результатов. На производство препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» утверждены промышленные технологические регламенты ПР-42 Уз-1924/18522199-868-07 от 14.02.2007 г и ПР-42 Уз-03873/18522199-1123 от 26.11.2009 г, соответственно и регулярно производятся на ООО «Galenika». Внедрение препарата «Фитогален» в промышленное производство планируется в 2012 г.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2008, 2009), научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной Году гармонично развитого поколения (Ташкент, 2010), научной конференции молодых ученых, посвященной памяти академика Х.Н. Арипова (Ташкент, 2010), а также на научных семинарах УзКФИТИ и Ташкентского фармацевтического института.

Опубликованность результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей и 6 тезисов докладов. **Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 14 рисунками. Библиографический указатель включает 118 источников.

В приложение включены копии Регистрационных удостоверений и ФСП на препарат «Сироп боярышника с шо-тутом» (№ 06/553/1, ФСП 42 Уз 18522199-0945-2010), на препарат «Триогален» (№ 09/11/2, ФСП 42 Уз 18522199-1394-2009), проект Фармакопейной статьи предприятия препарата «Фитогален».

6

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Первая глава охватывает обзор литературы, включая общие сведения о лекарственных растениях, как о перспективном источнике препаратов седативного действия, современные подходы к их выбору, технологии получения и стандартизации препаратов на основе лекарственного растительного сырья.

Во второй главе описаны объекты, используемые материалы, методы исследования контроля качества и стандартизации.

В третьей главе диссертации изложены результаты исследований по разработки технологии, а также оптимизации процессов получения препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален».

В качестве исходного лекарственного сырья для получения лечебного сиропа боярышника с шо-тутом впервые был использован плоды шо-тута, произрастающего только в Среднеазиатском регионе, применяемые в виде соков, отваров и др. в народной медицине.

Нами был разработан способ получения концентрата шо-тута, для дальнейшего его использования в составе комбинированного препарата с настойкой боярышника.

Технология производства концентрата шо-тута. Плоды шо-тута перебирают и взвешивают. В качестве экстрагента используют 80 % этиловый спирт, извлечение проводят в соотношении сырьё: спирт = 1:2 методом перколяции.

Для получения 14,6 л готового продукта необходимо 100 кг сырья (плодов шо-тута), 215,8 л 80 % этилового спирта.

На дно экстрактора помещают 4-х слойную марлю, уплотняют зазоры между днищем и стенками экстрактора, вручную загружают 100 кг подготовленного сырья. Затем открывают вентили на линии воздушных в экстракторе и самотеком подают из мерника экстрагента и оставляют настаиваться. Через трое суток производят первый слив настойки и заливают остаток экстрагента. Через трое суток производят второй слив настойки и объединяют с первым. Отгонку и концентрирование настойки шо-тута производят в реакторе, под вакуумом при температуре 40-50⁰С до образования концентрата с плотностью 1,25-1,35 г/см³.

При удовлетворительном результате анализов полученный концентрат используют для приготовления сиропа боярышника с шо-тутом. Технологическая схема производства концентрата шо-тута приведена ниже (Рис.1).

Для получения сиропа боярышника с шо-тутом в лабораторных условиях в реактор с мешалкой объемом 1 л загружают заранее приготовленный по известному способу сахарный сироп с плотностью $(1,301-1,313)$ г/см³ в количестве 789,0 г, к нему прибавляют 20,0 г концентрата шо-тута, также 200 г заранее приготовленную настойку боярышника, 1,0 г нипагина и перемешивают в течение 10 минут до однородного состояния. Полученный сироп боярышника с шо-тутом в количестве около 870 мл отфильтровывают и далее расфасовывают по 90 мл в стеклянные флаконы с крышками. Получают 9 фл готового продукта.

Отработка технологии получения «Сиропа боярышника с шо тутом» в промышленных условиях ООО «Galenika». На основании ранее проведенных лабораторных исследований по производству «Сиропа боярышника с шо-тутом» для отработки технологии в промышленных условиях разработаны ниже прилагаемые технологическая и аппаратурная схемы (Рис. 2,3).

Для осуществления промышленной технологии производства сиропа боярышника с шо-тутом на ООО «Galenika» согласно вышеуказанной аппаратурной схеме была смонтирована промышленная установка.

Данная установка рассчитана на производство за одну операцию 232,8 л сиропа или 2533 фл по 90 мл готового продукта.

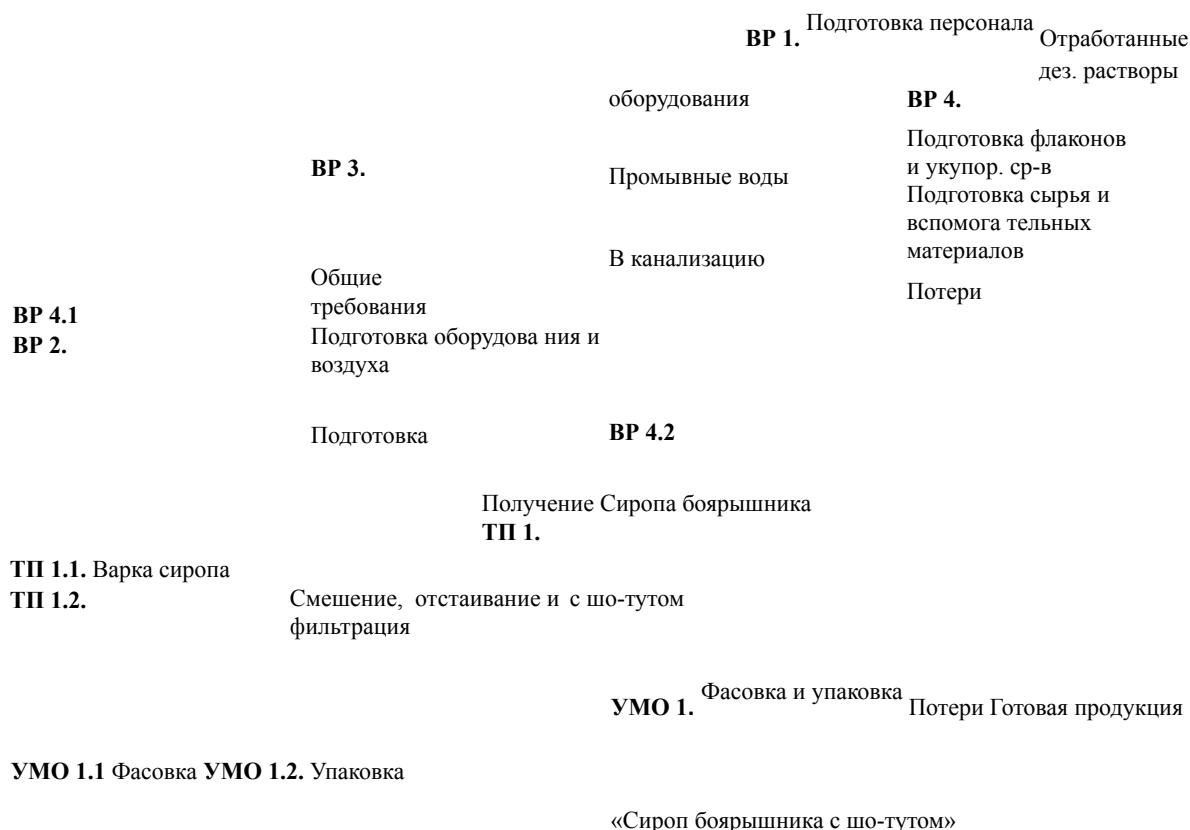


Рис. 2. Технологическая схема производства препарата «Сироп

боярышника с шо-тутом»

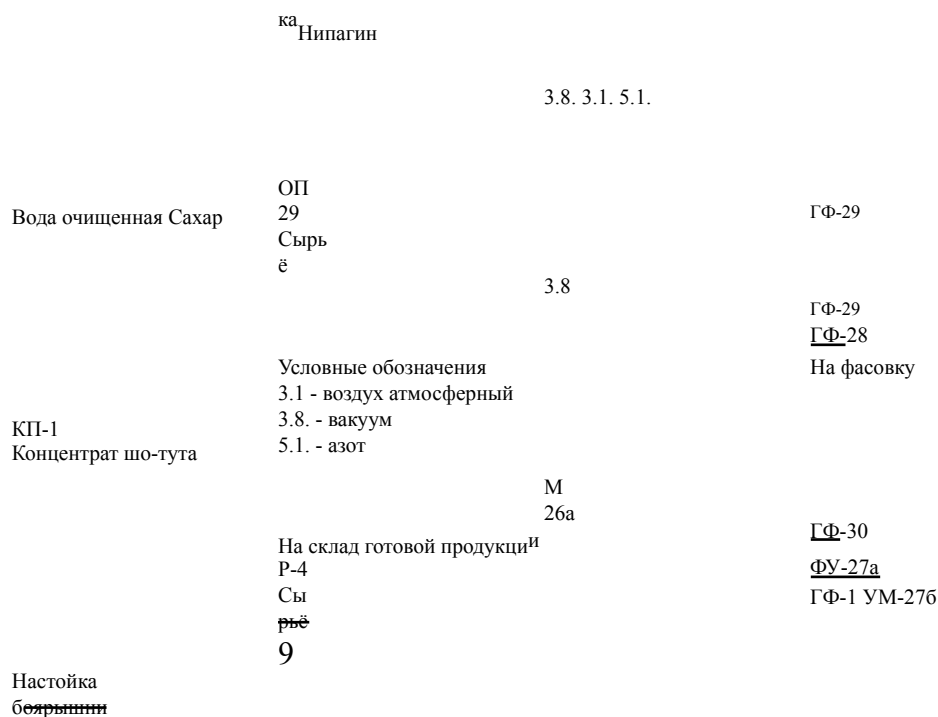


Рис. 3. Аппаратурная схема производства препарата «Сироп боярышника с шо-тутом»

Количество загружаемого сырья на одну операцию (серию):

концентрат шо-тута	- 6,0 кг
настойка	- 60,0 кг
боярышника	- 0,3 кг
нипагин	- 158,916 кг
сахар	

Стадия ТП 1. Основные этапы технологии производства сиропа боярышника с шо-тутом состоят из следующих стадий:

Операция ТП 1.1. Приготовление сахарного сиропа.

Варку сахарного сиропа производят в котле варочном ОП-29, куда заливают 80,124 кг воды очищенной. Воду нагревают подачей пара в рубашку котла ОП-29 до температуры 60-70 °С. Далее вручную при перемешивании постепенно всыпают в котел 158,916 кг сахара. После растворения сахара котел ОП-29 накрывают крышкой. Сироп кипятят в течение 10-12 минут. Снимают образующуюся пену и прекращают подачи пара в рубашку, охлаждают сироп пуском холодной воды в рубашку аппарата до температуры 50 °С.

Варить сироп больше 20-25 минут не рекомендуется, так как сироп пожелтеет вследствие частичного разложения сахара (карамелизация). Признаком готовности сиропа является прекращение образования пены.

При положительном результате анализа сахарный сироп передают на

стадию ТП 1.2.

Операция ТП 1.2. Смешивание ингредиентов, отстаивание и фильтрация сиропа боярышника с шо-тутом.

226,689 кг сахарного сиропа из котла ОП-29 с помощью вакуума передают в реактор Р-4, куда добавляют 58,2 кг настойки боярышника, 5,82

10

кг концентрата шо-тута и 0,291 кг нипагина. Смесь перемешивают в течение 30 минут.

Полученный сироп боярышника с шо-тутом представляет собой сиропообразную жидкость красно-коричневого цвета, сладковатого вкусом с характерным запахом, который отстаивают в течение 24 часов.

После получения положительного результата анализа «Сироп боярышника с шо-тутом» передается в мерник М-26а и далее на фасовку. Фасовку «Сиропа боярышника с шо-тутом» в количестве 232,8 л (291 кг) производят во флаконы по 90 мл и получают 2533 фл готового продукта. Разработанная промышленная технология производства препарата «Сироп боярышника с шо-тутом» внедрена в производство на ООО «Galenika» в 2007 г. Составлен и утвержден промышленный технологический регламент ПР 42 Уз-1924/18522199-868-07.

С 01.04.2007 г по 01.05.2011 г предприятием выпущены и реализованы 22 серии препарата в количестве 110903 флаконов по 90 мл.

Разработка технологии производства препарата «Триогален». С целью создания седативного препарата на основе комбинации настоек валерианы, пустырника и боярышника, нами проведены фармакологические исследования по установлению седативного эффекта и переносимости разных соотношений компонентов.

По результатам проведенных исследований оптимальным составом препарата «Триогален» является следующий:

Настойка валерианы

(ФС 42 Уз-0139-2007) - 33,4 мл

Настойка пустырника

(ФС 42 Уз-0045-2006) - 33,3 мл

Настойка боярышника

(ФС 42 Уз-6261-2007) - 33,3 мл

В работе исследованы индивидуальные настойки каждого в отдельности указанных препаратов, которые в настоящее время производятся на ООО «Galenika» по существующим технологиям.

Технологическая схема производства препарата «Триогален» путем смешения в равных соотношениях индивидуальных настоек валерианы, пустырника, боярышника приведена на рисунке 4.

Данная технология производства препарата «Триогален» была апробирована в промышленных условиях на ООО «Galenika». Для этой цели была создана промышленная установка мощностью производства за 1 операцию 495 л настойки или 9800 фл по 50 мл «Триогалена».

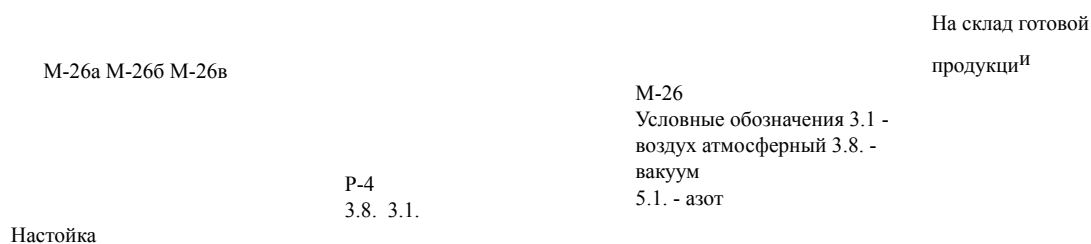
Аппаратурная схема производства препарата «Триогален» приведена на рисунке 5.

11



Рис. 4. Технологическая схема производства препарата «Триогален»

3.8. 3.1. 5.1.



ГФ-29

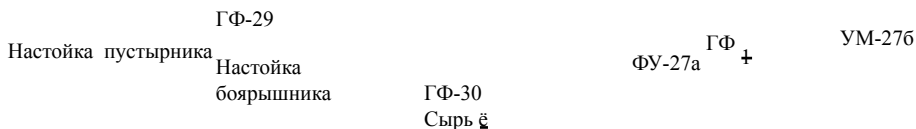


Рис. 5. Аппаратурная схема производства препарата «Триогален»

Стадия ТП 1. Получение настойки «Триогален».

Операция ТП 1.1. Смешение ингредиентов.

12

Получение настойки «Триогалена» проводят в реакторе Р-4. Из мерников М-26а, М-26б, М-26в настойка валерианы в количестве 167 л, настойка пустырника в количестве 166,5 л и настойка боярышника в количестве 166,6 л поочередно поступают в реактор Р-4.

Полученную смесь в реакторе перемешивают в течение 20-30 минут до однородного состояния компонентов, далее выдерживают в течение 1 часа. Полученная настойка «Триогален» в количестве 495 л представляет собой прозрачную жидкость зеленовато-коричневого цвета, характерного запаха.

После получения положительного результата анализа настойка с помощью вакуума передается в мерник М-26 и далее на фасовку. **Стадия УМО 1. Фасовка и упаковка.**

Операция УМО 1.1. Фасовка.

Фасовку настойки «Триогален» по 50 мл производят во флаконы из оранжевого стекла на универсальной фасовочной машине ФУ-27а или на автоматической линии розлива жидкостей ФУ-27, получают 9800 фл препарата по 50 мл.

Операция УМО 1.2. Упаковка.

Заполненные настойкой флаконы после розлива на универсальной фасовочной машине ГФ-27а передают на стол ГФ-1 для укупоривания и приклеивания этикеток.

Флаконы с настойкой укупоривают вручную полиэтиленовыми пробками, после чего навинчивают пластмассовые крышки. На флаконы наклеивают этикетки.

Затем флаконы упаковывают в пакеты из пленки полиэтиленовой термоусадочной с поддоном из картона с вложением внутрь этикетки. В настоящее время данная промышленная технология производства препарата «Триогален» внедрена в производство и утвержден промышленный регламент ПР 42 Уз-03873/18522199-1123-2009. С 01.07.2009 г по 01.05.2011 г

ООО «Galenika» выпущены и реализованы 5 серий настойки «Триогален» в количестве 66417 флаконов.

Усовершенствованная технология производства седативного препарата «Триогален». В целях экономии времени и средств нами рекомендована новая усовершенствованная технология получения настойки «Триогален».

Для этой цели экстракцию смеси лекарственных растений корневища с корнями валерианы, траву пустырника и плоды боярышника в соотношениях 2:2:1 подвергали трехкратной экстракции 70 % спиртом, при первой экстракции при гидромодуле 1:2,5, при второй и третьей экстракции при гидромодуле 1:2,0. Измельченные и просеянные через сито 50 г корневище с корнями валерианы, 50 г траву пустырника и 25 г плоды боярышника перемешивали до однородного состояния, перенесли в перколятор и слегка утрамбовали. Сверху наливали 70 % этилового спирта в количестве 312,5 мл. После чего открывали сливной кран и сливали около 50 мл растворителя и обратно заливали в перколятор. Верхнюю часть перколятора закрывали и оставляли для настаивания на одни сутки. На следующий день настойку

13

сливали и в перколятор наливали вторую порцию экстрагента в количестве 250 мл и настаивали аналогичным образом. Третью экстракцию проводили таким же образом.

Объединенные извлечения в количестве 750 мл оставляли для отстаивания в холодильнике при температуре (6-8) °С в течение 24 часов. Выпавшие балластные вещества отделяли, и экстракт фильтровали через бумажный фильтр. При этом получали 740 мл спиртового извлечения, объем которого доводили до 750 мл 70 % спиртом.

Технологическая схема получения «Триогалена» данным способом приведена на рисунке 6.

		ВР 1.	Подготовка персонала	Отработанные дез. растворы
	ВР 2.		Подготовка обору дования и воздуха	
	ВР 3.		Подготовка оборудования	
			Промывные воды	
ВР 4.1 ВР 4.2	Общие требования		В канализацию	
	Подготовка вспом. матер.			
	Измельчение сырья Приготовление экстрагента			
	ВР 4.			
	Подготовка сырья и вспомогательных материалов			
ВР 4.3 ВР 4.4	Потери			

ТП 1.1. Настаивание

ТП 1.2. Отстаивание Отгон спирта

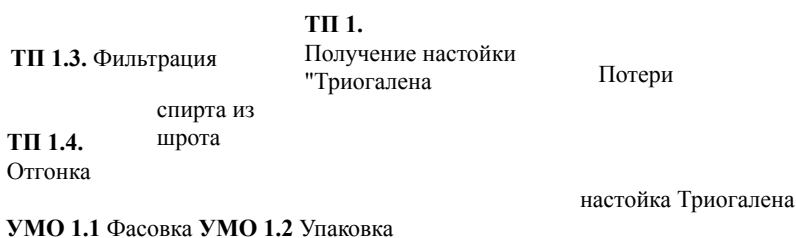


Рис. 6. Технологическая схема получения препарата «Триогален»

Параллельно получали аналогичным образом настойки боярышника, и корневищ и корней валерианы и пустырника по известной методике путем экстракции 70 % спиртом в соотношениях 1:10, 1:5 и 1:5, соответственно.

Полученные настойки смешивали в равных соотношениях и получали настойку «Триогален».

Полученные обоими методами настойки «Триогален» подвергали анализу по требованиям ФСП 42 Уз-18522199-1394-2009 (табл.1).

14

Как видно из таблицы 1, существенной разницы в показателях не обнаружено. Фармакологические исследования двух образцов также показали их биологическую эквивалентность.

На основании полученных результатов подготовлен пакет документов для внесения изменений в технологический регламент.

Таблица 1

Результаты анализов препарата «Триогален» полученных двумя способами

Исучаемый параметр	Требование	Препарат	
		1 способ	2 способ
Описание	Прозрачная жидкость зеленовато коричневого цвета, с характерным запахом.	Прозрачная жидкость зеленовато-коричневого цвета, с характерным запахом	Прозрачная жидкость зеленовато-коричневого цвета, с характерным запахом
Подлинность	По НД	Подтверждено	Подтверждено

Сухой остаток, %	Должно быть не менее 1,85%	2,14%	2,12%
Спирт, %	Должно быть не менее 64%	66,1%	66,3%
Сумма флавоноидов, %	Должно быть не менее 0,011%	0,0134%	0,0132%

Разработка технологии получения седативного и спазмолитического препарата «Фитогален». С целью создания более эффективного седативного и спазмолитического препарата на основе комбинации настоек валерианы, пустырника, боярышника, а также мяты нами проведены скрининговые фармакологические исследования по выявлению оптимального состава препарата. По результатам проведенных исследований наиболее эффективным оказалась композиция в следующих соотношениях:

Настойка валерианы

(ФС 42 Уз-0139-2007) - 10 мл

Настойка пустырника

(ФС 42 Уз-0045-2006) - 8 мл

Настойка боярышника

(ФС 42 Уз-6261-2007) - 5 мл

Настойка мяты

(ФС 42 Уз-0375-2009) - 2 мл

Для получения препарата «Фитогален» были использованы индивидуальные настойки каждого в отдельности указанных препаратов, которые в настоящее время производят на ООО «Galenika» по существующим технологиям.

15

Технологическая, аппаратная схемы производства препарата «Фитогален» путем смешивания в вышеуказанных соотношениях индивидуальных настоек валерианы, пустырника, боярышника и мяты приведены ниже (Рис. 7, 8).

Подготовка

ВР 1. Отработанные

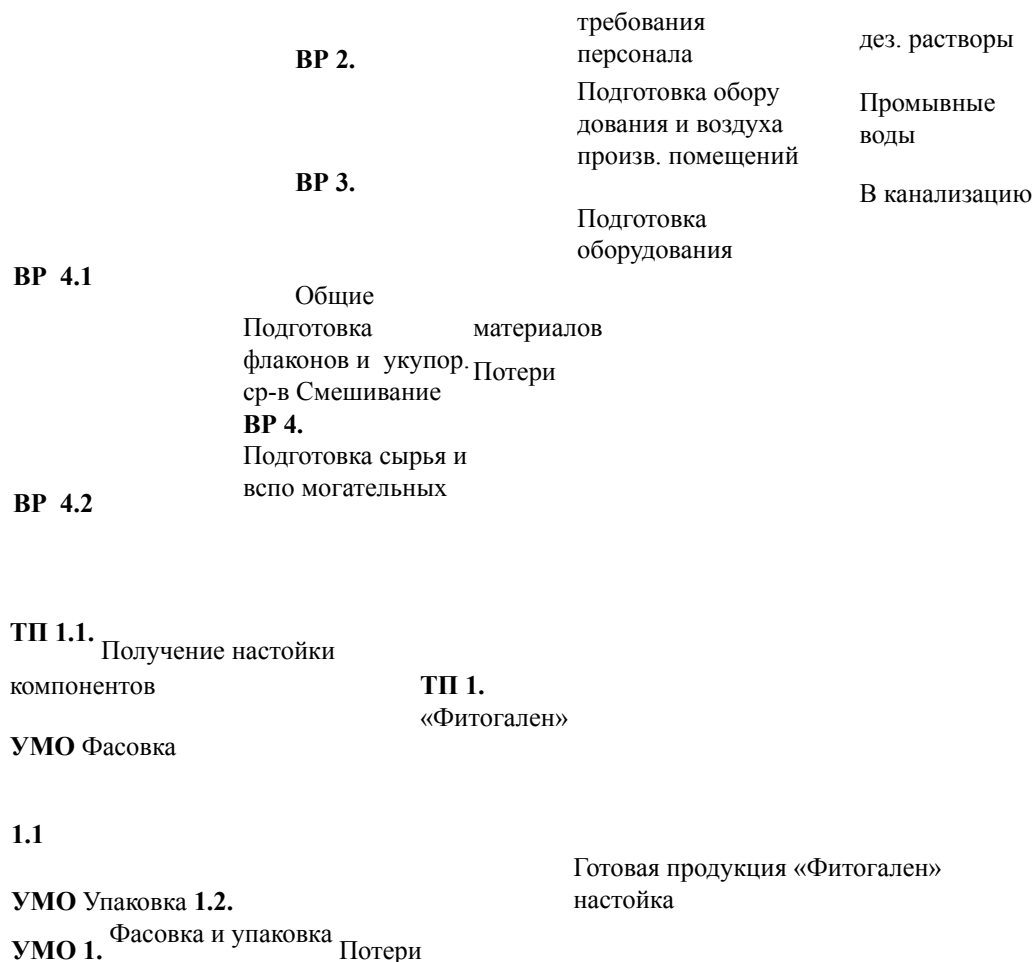


Рис. 7. Технологическая схема производства препарата «Фитогален»

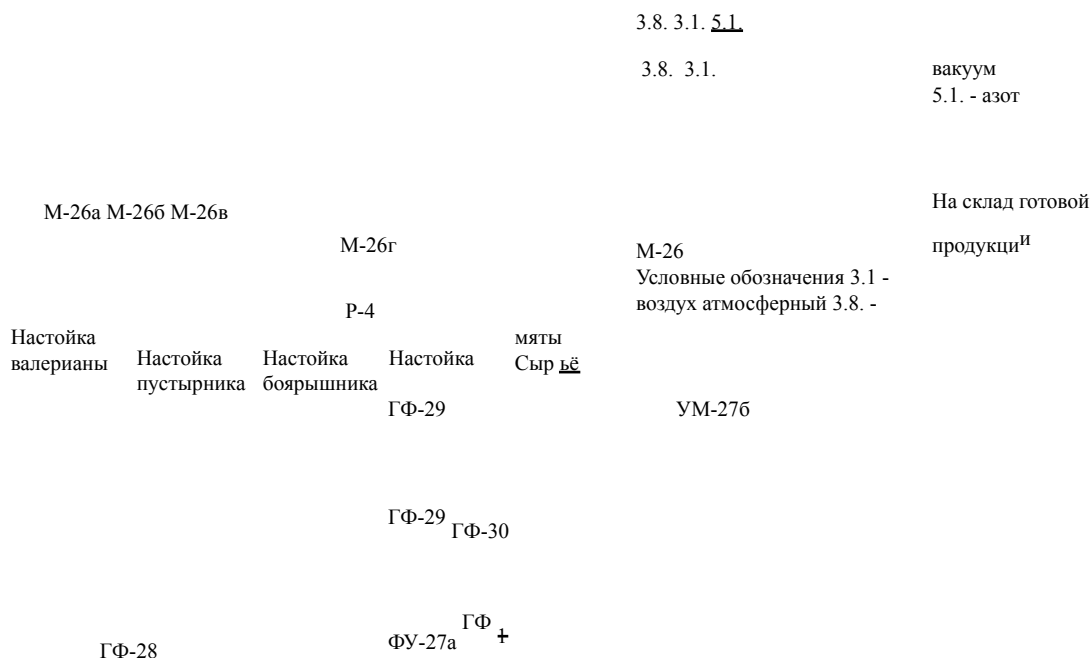


Рис. 8. Аппаратурная схема производства препарата «Фитогален»

Данная технология производства препарата «Фитогален» была апробирована в промышленных условиях на ООО «Galenika». Выпущены

опытные партии в количестве 5 серий, которые переданы в ГУККЛС и МТ МЗ РУз для регистрации.

В настоящее время препарат «Фитогален» успешно прошел клинические испытания в НИИ медицинской реабилитации и физической терапии. В **четвертой главе** диссертации приведены результаты стандартизации разработанных препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален», а также валидация методик количественного определения основных действующих веществ.

Разработанные препараты стандартизировали исходя из требований TSt 42-01:2002 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» и ГФ XI по следующим показателям: описание, подлинность, pH, тяжелые металлы, содержание спирта или плотность, сухой остаток, количественное определение, объем заполнения упаковки, микробиологическая чистота, упаковка, маркировка, хранение, срок годности, основное фармакологическое действие.

«Сироп боярышника с шо-тутом» представляет собой жидкость фиолетово-красного цвета с ароматным запахом. Установление подлинности препарата проводили по характерным реакциям на компоненты препарата, в частности на этанол, сахара и антоцианы.

Количественное определение проводили по содержанию суммы флавоноидов (табл. 2.).

Таблица 2

**Результаты исследований по стандартизации препарата
«Сироп боярышника с шо-тутом»**

Название показателя	Партия				
	1	2	3	4	5
pH	3,25	3,56	3,78	4,28	4,41
Сухие вещества, %	53,18	59,24	57,67	61,25	60,14
Спирт, %	12,54	15,24	14,35	16,14	13,47
Плотность, г/см ³	1,26	1,30	1,28	1,27	1,28
Сумма флавоноидов, %	0,00058	0,00061	0,00047	0,00049	0,00054

Стандартизация препарата «Триогален». Настойка «Триогален» представляет собой прозрачную жидкость зеленовато-коричневого цвета, характерного запаха. Подлинность препарата устанавливали по характерным реакциям на валериановую кислоту, антоцианы, иридоиды и флавоноиды. Количественные определения проводили по содержанию суммы флавоноидов и органических кислот (табл. 3).

Таблица 3

Результаты исследований по стандартизации препарата «Триогален»

Название показателя	Партия				
	1	2	3	4	5
Сухой остаток, %	2,24	2,14	1,97	2,34	2,36
Спирт, %	66,3	65,4	66,1	65,4	65,1
Сумма флавоноидов, %	0,0129	0,0131	0,0118	0,0125	0,0133
Содержание органических кислот, %	0,135	0,142	0,129	0,144	0,136

Стандартизация препарата «Фитогален». Препарат «Фитогален» прозрачная жидкость зеленовато-коричневого цвета, характерного запаха, со вкусом мяты перечной. Подлинность препарата устанавливали по характерным химическим реакциям на флавоноиды, восстанавливающие сахара, ментол.

Количественное определение проводили по содержанию суммы флавоноидов, органических кислот и ментола (табл. 4).

Таблица 4

Результаты исследований по стандартизации препарата «Фитогален»

Название показателя	Партия				
	1	2	3	4	5
Сухой остаток, %	2,13	2,22	2,09	1,91	1,72
Спирт, %	66,3	67,4	65,4	65,3	64,8
Сумма флавоноидов, %	0,0128	0,0131	0,0141	0,0136	0,0124
Содержание ментола, %	0,121	0,115	0,145	0,116	0,124
Содержание органических кислот, %	0,152	0,125	0,164	0,154	0,121

Исходя из вышеприведенных, была проведена валидация методик количественного определения разработанных препаратов.

Пятая глава включает в себя результаты доклинических фармакологических исследований разработанных препаратов.

Экспериментальными исследованиями, проведенными на различных лабораторных животных в условиях опытов *in vivo* и *in vitro* показано, что препарат «Сироп боярышника с шо-тутом» оказывает кардиотоническое,

седативное, умеренно антиаритмическое действие. Препараты «Триогален» и «Фитогален» - седативное, умеренно антиаритмическое и спазмолитическое действия. Они малотоксичны и безопасны, местно-раздражающим и кумулятивным свойствами не обладают.

Препарат «Сироп боярышника с шо-тутом» оказывает, главным образом кардиотоническое действие, усиливает сокращения сердечной мышцы, уменьшает ее возбудимость и повышает тонус центральной нервной системы.

18

«Триогален» обладает выраженной способностью усиливать действие наркотиков и снотворных, обладает выраженным антагонистическим действием против судороги коразола, т.е. препарат снимает коразоловую судорогу, и в этом отношении он не уступает известному импортному препарату «Фитосед», а по некоторым показателям превосходит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработан препарат «Сироп боярышника с шо-тутом», обладающий кардиотоническим, седативным и умеренно антиаритмическими действиями.
2. Найден оптимальный состав препарата, разработаны технологии получения концентрата шо-тута и «Сироп боярышника с шо-тутом», стандартизированы и разработаны методики контроля качества, утвержден ФСП 42 Уз-18522199-0945-2010. Препарат разрешен к медицинскому применению и производству.
3. Разработан и утвержден промышленный регламент на производства «Сироп боярышника с шо-тутом», данная технология внедрена в производства на ООО «Galenika».
4. Разработаны комбинированные седативные препараты «Триогален» и «Фитогален» и технологии их производства.
5. Разработаны методики контроля качества и стандартизированы препараты «Триогален» и «Фитогален».
6. Разработан и утвержден ФСП 42 Уз-18522199-1394-2009, а также промышленный регламенты на производство препарата «Триогален», который внедрен в производства на ООО «Galenika».
7. Препарат «Фитогален» успешно прошел клинические испытания и материалы находятся на стадии утверждения в ГУККЛС и МТ МЗ РУз.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. Миржалалова Л.М., Джахангиров Ф.Н., Азизов У.М. Изучение токсичности и фармакологической активности «Сиропа боярышника с шо-тутом» // Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент. – 2008. - №4. - С.72-75.

2. Миржалалова Л.М., Азизов У.М. Разработка лекарственного препарата

«Сироп боярышника с шо-тутом» // Материалы научно практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2008. – С.322-323.

3. Миржалалова Л.М., Джахангиров Ф.Н., Азизов У.М. Фармакологическая активность препарата «Сироп боярышника с шо-тутом» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2008. – С.371-372.

4. Миржалалова Л.М., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение острой токсичности препарата «Триогален» – седативного средства // Материалы

19

научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2009. – С.304. 5. Миржалалова Л.М., Камбаров Х.Ж., Азизов У.М. Разработка методик стандартизации седативного препарата «Сироп боярышника с шо-тутом» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», посвященной Году гармонично развитого поколения. – Ташкент, 2010. – С.155. 6. Миржалалова Л.М., Азизов У.М. Новая технология получения препарата «Триогален» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», посвященной Году гармонично развитого поколения. – Ташкент, 2010. – С.287-288.

7. Миржалалова Л.М., Камбаров Х.Ж., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение фармакологических свойств препарата «Триогален» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010. - №1. – С.69-72.

8. Миржалалова Л.М., Камбаров Х.Ж., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение влияния препарата «Триогален» на ЦНС, местно-раздражающих, аллергизирующих и кумулятивных свойств // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2010. - №1. – С.58-60.

9. Миржалалова Л.М., Азизов У.М. Изучение фармакологической активности препарата «Сироп боярышника с шо-тутом» // Сб. тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2010. – С.155.

10. Миржалалова Л.М., Камбаров Х.Ж., Азизов У.М. Стандартизация «Сиропа боярышника с шо-тутом» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010. - №3. – С.42-44.

11. Миржалалова Л.М., Камбаров Х.Ж., Кузмичева Е.Л., Азизов У.М. Стандартизация препарата «Триогален» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2011. - №1. – С.23-25.

20

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Л.М. Миржалолованинг 15.00.01 – дорилар технологияси ва фармацевтика ишларини ташкил қилиш ихтисослиги бўйича “Маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида седатив дори воситалари

РЕЗЮМЕСИ

Калит сўзлар: «Дўлана сиропи шо-тут билан», «Триогален», «Фитогален», флавоноидлар, органик кислоталар, технология, сифат таҳлили, валидация.

Изланиш объектлари: шакар қиёми, дўлана, арслонқуйрук, валериана, ялпиз настойкалари, шо-тут концентрати.

Ишнинг мақсади: маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида кардиотоник ва седатив “Дўлана сиропи шо-тут билан” препарати ва седатив “Триогален” ва “Фитогален” препаратларининг технологиясини яратиш ва стандартлаш.

Изланиш усуллари: УБ-спектрофотометрия, титрлаш усули, газ-суюқлик хроматографияси.

Олинган натижалар ва уларнинг илмий янгилиги: биринчи мартаба маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида “Дўлана сиропи шо-тут билан”, “Триогален” ва “Фитогален” препаратларининг композициялари ва технологиялари ишлаб чиқилди. Келтирилган препаратларни стандартлаш усуллари ва керакли МТХ (регламент, КФМ) ишлаб чиқилди. “Дўлана сиропи шо-тут билан”, “Триогален” ва “Фитогален” препаратларининг таркибий компонентлари ўрганилди, уларнинг технологияси ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди, фармакологик тадқиқотлари ўтказилди.

Амалий аҳамияти: олиб борилган тадқиқотлар асосида янги оригинал кардиотоник ва седатив таъсирга эга бўлган “Дўлана сиропи шо-тут билан” ва седатив – “Триогален” ва “Фитогален” препаратлари яратилди. **Тадбиқ**

этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: “Дўлана сиропи шо-тут билан” ва “Триогален” препаратлари “Galenika” МЧЖ да ишлаб чиқаришга жорий этилган. “Фитогален” препарати жорий этилиш арафасида.

Юқоридаги препаратларнинг ишлаб чиқаришга жорий этилиши импорт бўйича олиб келинаётган аналог препаратларнинг ўрнини босади.

Қўлланиш соҳаси: фармацевтика саноати ва тиббиёт.

21

РЕЗЮМЕ

диссертации Л.М. Миржалоловой на тему: «Создание и разработка технологии седативных препаратов на основе местного растительного сырья» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: сироп шо-тута с боярышником, триогален, фитогален, флавоноиды, органические кислоты, технология, контроль качества, валидация.

Объекты исследования: сахарный сироп, настойки боярышника, пустырника, валерианы, мяты, концентрат шо-тута.

Цель работы: разработка технологий и стандартизация кардиотонических и седативных препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и

«Фитогален» на основе местных лекарственных растений.

Методы исследования: УФ-спектрофотометрия, титриметрический метод, газо-жидкостная хроматография.

Полученные результаты и их новизна: впервые разработаны композиции и технологии получения препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален» на основе местного растительного сырья. Разработаны методики стандартизации указанных препаратов с выдачей необходимых НТД (регламенты, ФСП). Исследован состав компонентов препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален»; разработана технология производства препаратов «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален», а также методы их стандартизации.

Проведены фармакологические исследования вышеуказанных препаратов.

Практическая значимость: на основании проведенных исследований созданы оригинальные препараты кардиотонического и седативного действия «Сироп боярышника с шо-тутом», «Триогален» и «Фитогален». **Степень внедрения и экономическая эффективность:** препараты «Сироп боярышника с шо-тутом» и «Триогален» внедрены в производство на ООО «Galenika». Препарат «Фитогален» на стадии утверждения. Внедрения данных препаратов приводит к замещению импортируемых аналогично действующих препаратов.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

22

RESUME

Thesis of L.M. Mirdjalolova on the scientific degree competition of the candidate of sciences in Pharmacy on specialty 15.00.01 – Drug manufacturing technology and pharmacy organizing on the subject “Creation and development of technology for sedation on the based of local plant material”

Key words: syrup of hawthorn with *Morus rubra*, Triogalen, Fitogalen, flavonoids, organic acids, technology, quality control, validation. **Subject of research:** the sugar syrup, tincture of hawthorn, *Leonurus*, valerian, mint, concentrate of *Morus rubra*.

Purpose of work: development of technologies and standardization of cardiotonic and sedative remedy “Syrup of hawthorn with *Morus rubra*” and sedative remedies “Triogalen” and “Fitogalen” based on local medicinal plants. **Methods of research:** UV-spectrophotometry, titrimetric method, gas-liquid chromatography.

The results obtained and their novelty: for the first time developed compositions and technologies of drugs “Syrup of hawthorn with *Morus rubra*”, “Triogalen” and “Fitogalen” on the based of local plant materials. The techniques of standardization of these drugs with the issuance of the necessary technical documentation have been developed (regulations, Pharmacopeias). The composition of components have been comprised of the “Syrup hawthorn with *Morus rubra*”, “Triogalen” and “Fitogalen”; its technologies and their

standardization. Pharmacological studies of drugs have been conducted.

Practical value: on the basis of these studies established the original cardiogenic and sedative action remedy “Syrup of hawthorn with *Morus rubra*” and sedative drugs: “Triogalen” and “Fitogalen”.

Degree of embed and economic effectivity: medicines “Syrup of hawthorn with *Morus rubra*” and “Triogalen” have been introduced into production at LLC “Galenika”. The “Fitogalen” is on the stage of approval. Introduction of these drugs will be come to the substitution of imported similar products.

Field of application: pharmaceutical industry and medicine.