

**УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 615.014:582.975

**ШЕРЯКОВА
Юлия Александровна**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(СИРОПА, ТАБЛЕТОК, ТВЕРДЫХ КАПСУЛ) НА ОСНОВЕ
ВАЛЕРИАНЫ И СИНЮХИ**

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.
Организация фармацевтического дела

Витебск, 2016

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель

Хишова Ольга Михайловна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной технологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Царенков Валерий Минович, доктор фармацевтических наук, ведущий консультант по науке управления инновационного развития РУП «Белмедпрепараты», Заслуженный работник промышленности Республики Беларусь

Покачайло Людмила Иосифовна, кандидат фармацевтических наук, заместитель директора по науке и развитию ИП УП «Мед-интерпласт»

Оппонирующая организация:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится «19» мая 2016 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.02 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27 (конференц-зал). E-mail: admin@vgmu.vitebsk.by.

Телефон ученого секретаря (8-0212) 60-14-08; (+375-29) 217-62-05.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан 15 мая 2016 года

Ученый секретарь

совета по защите диссертаций Д 03.16.02

Г.А. Хуткина

ВВЕДЕНИЕ

Создание лекарственных средств (ЛС) на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) является актуальной задачей, которая согласуется с программой развития отечественной фармацевтической промышленности, утвержденной правительством Республики Беларусь (РБ).

Фармацевтическая разработка новых эффективных ЛС из ЛРС для лечения наиболее распространенных заболеваний, а также совершенствование существующих и создание инновационных ЛС с учетом влияния фармацевтических факторов на их эффективность – важная задача фармацевтической технологии и фармации в целом, особенно учитывая сырьевую базу РБ.

ЛС на основе ЛРС зачастую по эффективности не уступают синтетическим средствам, превышая последние по уровню безопасности. По литературным данным, ЛС на основе ЛРС составляют около 20% ассортимента аптек (Государственный реестр ЛС РБ). Указанные ЛС являются альтернативными при лечении многих заболеваний как самостоятельно, так и в комплексной терапии, что обуславливает внимание врачей разных специальностей и широкое их использование.

В Государственном реестре РБ ЛС, содержащие в составе растительное сырье, представлены в следующих лекарственных формах: расфасованное измельченное или цельное сырье, сборы, чаи, настойки, сиропы, таблетки, капсулы.

Распространение сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний во всем мире, в том числе в РБ, обязывает вести постоянный поиск безопасных и эффективных ЛС. Среди различных ЛС для профилактики и лечения заболеваний нервной системы (повышенная возбудимость, бессонница) значительное место занимают ЛС, изготовленные из лекарственных растений. Особый интерес в этом плане представляют валериана лекарственная и синюха голубая. Статьи на ЛРС корневища с корнями валерианы лекарственной и корневища с корнями синюхи голубой включены в Государственную фармакопею (ГФ) РБ.

В настоящее время разработан ряд ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на основе ЛРС. Примером являются таблетки тонко измельченного порошка корневищ с корнями валерианы, синюхи (автор О.М. Хишова), жидкий и сухой экстракт корневищ с корнями синюхи (авторы О.М. Хишова, Н.В. Дубашинская), мягкие капсулы на основе тонко измельченного порошка корневищ с корнями валерианы, синюхи и их сухих экстрактов (авторы О.М. Хишова, Н.В. Дубашинская).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Тема диссертации соответствует подпункту 2.7. «Новые лекарственные средства и биокорректоры различных заболеваний, фармацевтические субстанции, современные диагностические тест-системы, технологии их производства, оценки качества и безопасности» перечня приоритетных направлений научных исследований РБ на 2011-2015 годы, утвержденного постановлением Совета Министров РБ от 19.04.2010г. № 585.

Тема диссертации включена в утвержденный план научно-исследовательской работы кафедры промышленной технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» по теме «Способы производства и стандартизации лекарственных средств» на 2010–2015 гг.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационного исследования является фармацевтическая разработка инновационного комбинированного ЛС на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой в виде сиропа, таблеток и твердых капсул.

Для достижения поставленной цели в рамках диссертационной работы необходимо было решить следующие **задачи**:

1) разработать состав комбинированного сиропа, таблеток и твердых капсул на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой; подобрать оптимальный состав вспомогательных веществ;

2) разработать технологию производства комбинированного сиропа, таблеток и твердых капсул, включая технологические схемы с контрольными точками производства;

3) разработать методы контроля качества разработанных ЛС на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой; определить срок годности и условия хранения комбинированного сиропа. Разработать проект фармакопейной статьи производителя (ФСП) на производство комбинированного сиропа на основе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой;

4) изучить токсикологические свойства комбинации тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой (таблеток, твердых капсул).

Научная новизна

Впервые созданы инновационные комбинированные ЛС на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой – сироп на основе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой, таблетки, твердые капсулы на основе тонко измельченных порошков корневищ с корнями

валерианы лекарственной и синюхи голубой. Впервые разработаны способы стандартизации комбинированных ЛС на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой при совместном их присутствии. Впервые предложен инструментальный метод подтверждения подлинности тритерпеновых сапонинов (ТС) с помощью метода ВЭЖХ. По сравнению с фармакопейной методикой в предлагаемой нами методике заменен способ обработки хлороформом ЛРС с использованием обратного холодильника на ультразвук, что соответствует современным подходам к извлечению ТС. Кроме того, заменен спирт этиловый 40% на спирт этиловый 96% как наиболее подходящий.

Разработаны и утверждены спецификации на комбинированный сироп сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой и комбинированные таблетки тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой, включающие показатели качества разработанных ЛС, их упаковку, хранение и срок годности.

Впервые подтверждена безопасность комбинации тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой в соотношении 1:1 путем изучения острой и хронической токсичности.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан оптимальный состав комбинированного сиропа на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой, в который входят сухие экстракты валерианы лекарственной и синюхи голубой (в соотношении 1:1), калия сорбат (консервант), кислота аскорбиновая (консервант), масло мяты перечной (корригент вкуса), сахарный сироп 64% (наполнитель, корригент вкуса). Данная комбинация вспомогательных веществ обеспечивает стабильность и срок годности ЛС.

Разработан состав комбинированных таблеток и твердых капсул на основе тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной (0,25–0,5 или 0,1–0,25) - 100,0 мг и синюхи голубой (0,25–0,5 или 0,1–0,25) - 100,0 мг. В состав таблеточной массы и содержимого твердых капсул введены в качестве вспомогательных веществ крахмал картофельный (разрыхляющий компонент), лактозы моногидрат (наполнитель), 6 % раствор крахмала картофельного (связывающий компонент) и кальция стеарат (опудриватель).

Разработаны технологии производства комбинированного сиропа на основе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой и комбинированных таблеток и твердых капсул на основе тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой,

которые включают технологические схемы с контрольными точками производства.

2. Впервые разработана методика подтверждения подлинности и количественного определения БАВ валерианы лекарственной (суммы сесквитерпеновых кислот (СК)) и синюхи голубой (тритерпеновых сапонинов (ТС) в пересчете на β -эсцин) при совместном их присутствии с помощью метода ВЭЖХ. Методика валидирована по показателям: линейность, правильность, специфичность.

Впервые разработана методика подтверждения подлинности и количественного определения ТС в пересчете на β -эсцин на ЛРС и ЛС на основе синюхи голубой с помощью метода ВЭЖХ. Методика валидирована по показателям: линейность, правильность, специфичность.

3. Подтверждена безопасность комбинации двух видов ЛРС валерианы лекарственной и синюхи голубой в соотношении 1:1 путем изучения острой и хронической токсичности.

Комплексные исследования хронической токсичности позволяют сделать вывод, что комбинация тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой, входящая в состав таблеточной массы и гранулята для твердых капсул в испытуемых дозах, не оказывает отрицательного влияния на организм лабораторных животных.

При изучении острой и хронической токсичности отсутствие гибели животных при максимально возможном объеме введения в желудок позволяет, согласно классам токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического сотрудничествия и развития, комбинацию тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой (в соотношении 1:1) отнести к V классу, т.е. практически нетоксичные ($ЛД_{50}$ 2001 – 5000 мг/кг).

Личный вклад соискателя

Формулирование цели и задач исследования, положений, выносимых на защиту, и заключения проведено совместно с научным руководителем. Автором проведен патентный поиск, подготовлен обзор литературы, спланирована и выполнена вся экспериментальная часть работы, проведены статистическая обработка данных, обобщение результатов, написание диссертационной работы и автореферата. Техническую помощь в работе с лабораторными животными, в проведении испытаний и гистологическом исследовании оказал доцент кафедры фармакологии и токсикологии УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» Авдаченок В.Д. Теоретическое обсуждение и оформление результатов в виде научных

публикаций проведено совместно с научным руководителем. Соавтором публикаций является научный руководитель доктор фармацевтических наук, профессор О.М. Хишова. Личный вклад соискателя - 97% .

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования доложены на 68-й научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2013 г.); III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». (Санкт-Петербург, 2013 г), XV международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2015 г.).

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, используются в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», Национальный фармацевтический университет (Харьков), что подтверждено тремя актами о внедрении. Представлено письмо УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» «О рассмотрении материалов для частной фармакопейной статьи» по контролю качества ЛРС корневищ с корнями синюхи голубой. Разработан проект ФСП на ЛС «Валесин, сироп во флаконе 200,0 г в упаковке № 1» для фармацевтического предприятия ОАО «БелВитунифарм», РБ, что подтверждено справкой о возможном практическом использовании результатов исследования в фармацевтической промышленности, разработаны и утверждены спецификации на комбинированный сироп сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой и комбинированные таблетки тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой, включающие показатели качества разработанных ЛС, их упаковку, хранение и срок годности.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликованы 9 работ. В журналах, включенных в «Перечень научных изданий Республики Беларусь» для опубликования результатов диссертационных исследований, опубликовано 5 статей (объем в авторских листах – 1,88). В материалах конференций и тезисах доклада опубликовано 4 работы (объем в авторских листах – 0,43). Общий объем опубликованных работ – 2,31 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 158 страницах на русском языке и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, которая включает шесть глав (аналитический обзор литературы; материалы и методы

исследований; четыре главы результатов экспериментальных исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Работа содержит 46 таблиц, которые занимают 19 страниц, и 26 рисунков, которые занимают 19 страниц. Библиографический список занимает 14 страниц и включает 147 источников, в т.ч. – 18 на иностранных языках и 9 публикаций соискателя. Объем текста без библиографического списка и приложений – 123 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 Обзор литературы

В обзоре литературы приведена классификация и свойства вспомогательных веществ, используемых в технологии производства сиропов, таблеток и капсул. Данна информация о фармакологических свойствах и применении в медицинской практике валерианы лекарственной и синюхи голубой. Проведен анализ сегментов рынка жидких (сиропы) и твердых (таблетки и твердые капсулы) ЛС РБ на основе ЛРС. Представлены данные об отсутствии в существующей рецептуре жидких и твердых ЛФ комбинации двух видов сырья (валерианы лекарственной и синюхи голубой) при совместном их присутствии, а также об отсутствии современных методов подтверждения подлинности и количественного содержания БАВ синюхи голубой – ТС.

Глава 2 Объекты и методы исследования

Во второй главе приведены объекты исследования. Описаны физико-химические методы исследования ЛРС валерианы лекарственной и синюхи голубой. Описаны методики количественного определения БАВ валерианы лекарственной (суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты с помощью метода УФ-спектроскопии и суммы СК с помощью метода ВЭЖХ) и синюхи голубой (суммы ТС в пересчете на β-эсцин с помощью метода УФ-спектроскопии). Представлены методики по определению физико-химических свойств сиропа (описания, относительной плотности и pH).

Описаны фармакогностические и фармако-технологические методы исследования измельченного ЛРС валерианы лекарственной и синюхи голубой: угол естественного откоса, сыпучесть и насыпная плотность (насыпной объем), а также методы экстракции – ускоренная дробная мацерация методом противотока (по ЦАНИИ) и метод реперколяции по Босину.

Впервые определен коэффициент водопоглощения корневищ с корнями синюхи голубой, равный 5, и коэффициент набухания, который составил 4,1 (для сырья со степенью измельчения 1,0 мм) и 4,9 (для сырья со степенью измельчения 0,5 мм).

Описаны биологические методы исследования острой и хронической токсичности комбинации (1:1) ЛРС валерианы лекарственной и синюхи голубой.

Глава 3 Разработка состава и технологии получения комбинированного сиропа

В третьей главе изложены результаты экспериментальных исследований с обоснованием состава и технологии получения комбинированного сиропа на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой, в который входят сухие экстракты валерианы лекарственной и синюхи голубой (в соотношении 1:1).

Выбор экстрагента и метода экстракции.

Валериана лекарственная. Первоочередной задачей явилось определение оптимального метода экстракции БАВ валерианы лекарственной и синюхи голубой из ЛРС и возможность использования воды в качестве экстрагента. С этой целью в качестве объекта исследования были использованы корневища с корнями валерианы лекарственной из-за физико-химических свойств ее БАВ, которые легко растворимы в воде. Было определено количественное содержание БАВ корневищ с корнями валерианы лекарственной – сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валериановой кислоты в исходном ЛРС и водных экстрактах, полученных с помощью двух наиболее широко используемых методов: метода ЦАНИИ и метода Босина. Количественное содержание БАВ валерианы лекарственной проводили с помощью методики, описанной в ГФ РБ, т. 2, с. 328 (метод УФ-спектроскопии) при длине волны 512 нм на спектрофотометре марки Specord 250-222Р122. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в ЛРС валерианы лекарственной, водных экстрактах, полученных методом ЦАНИИ и методом Босина

Исходное ЛРС валерианы		Полученный водный экстракт			
		методом ЦАНИИ		методом Босина	
A	Содержание, %	A	Содержание, %	A	Содержание, %
0,3688	2,81	0,1290	0,98	0,0713	0,54
0,3649	2,78	0,1273	0,97	0,0697	0,55
0,3701	2,82	0,1312	1,0	0,0735	0,56

Примечание – А – оптическая плотность.

Из полученных данных видно, что для получения водного жидкого экстракта из ЛРС корневищ с корнями валерианы лекарственной следует использовать метод экстракции по ЦАНИИ (таблица 1).

Синюха голубая. Выбранный метод экстракции ЦАНИИ и экстрагент вода (с добавлением натрия гидрокарбоната) были использованы для извлечения БАВ корневищ с корнями синюхи голубой – ТС. В качестве объекта исследования было взято ЛРС со степенью измельчения 1,0 мм и 0,5 мм.

Количественное содержание БАВ корневищ с корнями синюхи голубой – ТС в пересчете на β -эсцин в исходном ЛРС и полученных водных экстрактах проводили с помощью методики ГФ РБ, т. 2, с. 421 (метод УФ-спектроскопии), на спектрофотометре марки Specord 250-222Р122 при длине волны 321 нм.

Данные количественного содержания ТС в пересчете на β -эсцин представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты количественного содержания ТС в пересчете на β -эсцин в исходном ЛРС синюхи голубой и в водных экстрактах

Содержание ТС в пересчете на β -эсцин, % (об/об)	Фракция сырья синюхи голубой, мм	
	1,0	0,5
В исходном ЛРС синюхи голубой	6,6	7,4
	6,2	7,9
	7,0	6,7
	6,6	7,3
В водном экстракте, полученном методом ЦАНИИ	0,25	0,49
	0,22	0,55
	0,19	0,4
	0,22	0,48

Из полученных данных был сделан вывод о том, что экстрагент вода (с добавлением натрия гидрокарбоната) не является оптимальным для извлечения ТС из корневищ с корнями синюхи голубой.

Выбор состава сиропа.

Из приведенных выше данных видно, что водная экстракция не является оптимальным процессом для извлечения БАВ валерианы лекарственной и синюхи голубой, поэтому получение сиропа на основе водных извлечений невозможно, т.к. не достигается высокий выход БАВ валерианы лекарственной и синюхи голубой в водное извлечение.

Для получения сиропа целесообразно брать либо готовые стандартизованные сухие экстракты валерианы лекарственной и синюхи

голубой, либо проводить спиртовую экстракцию как одну из стадий технологического процесса производства сиропа.

Было разработано 3 состава сиропа на основе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой, результаты разработки приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Составы сиропов

Ингредиент	Состав		
	№ 1	№ 2	№ 3
Сахарный сироп, г	200,0	200,0	200,0
Сухой экстракт валерианы лекарственной, г	4,0	3,0	2,0
Сухой экстракт синюхи голубой, г	4,0	3,0	2,0
Масло мяты перечной, кап. (г)	1 (0,02)	1 (0,02)	1 (0,02)
Калия сорбат, г	0,6	0,6	0,6
Кислота аскорбиновая, г	0,4	0,4	0,4
Вода очищенная, мл	15	15	15

По результатам проведенных исследований в качестве оптимального выбран состав сиропа № 1, так как он соответствует требованиям ГФ РБ по следующим показателям: pH, относительная плотность, содержание БАВ валерианы лекарственной и синюхи голубой, микробиологическая чистота:

Сухого экстракта валерианы лекарственной	4,0 г
Сухого экстракта синюхи голубой	4,0 г
Калия сорбата	0,4 г
Кислоты аскорбиновой	0,6 г
Масла мяты перечной	1кап. (0,02 г)
Воды очищенной	15,0 мл
Сахарного сиропа 64%	200,0 г

Разработана технология производства сиропа на основе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой, которая содержит технологическую схему его производства с контрольными точками.

Технологическая схема представлена на рисунке 1.

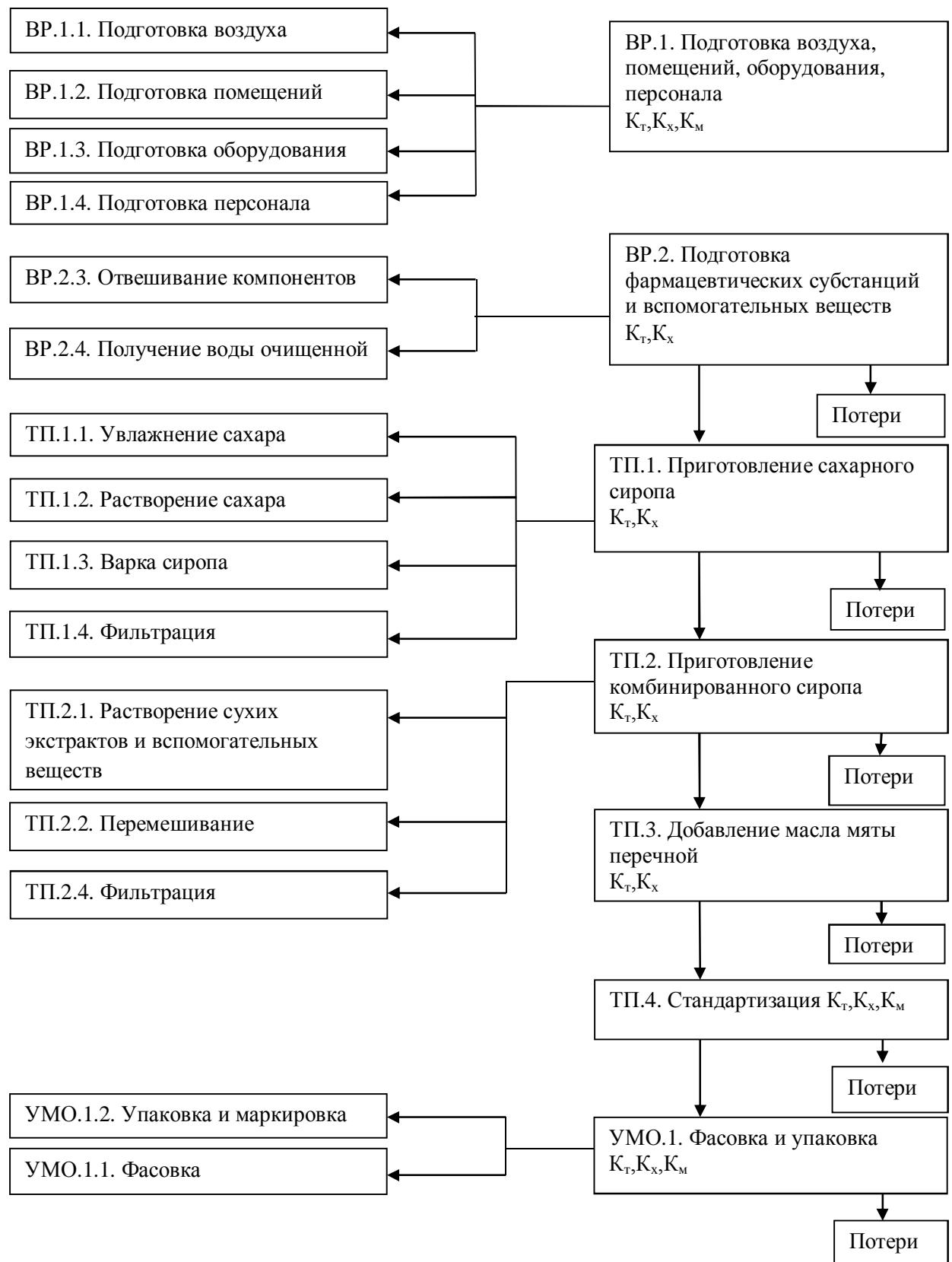


Рисунок 1. – Технологическая схема производства комбинированного сиропа на основе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой

Глава 4 Разработка состава и технологии получения комбинированных таблеток и твердых капсул

В четвертой главе изложены результаты экспериментальных исследований с обоснованием состава и технологии получения комбинированных таблеток и твердых капсул. В качестве объектов исследования были использованы тонко измельченные порошки корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой со степенью измельчения (0,5 – 1,0) мм, (0,25 – 0,5) мм и (0,1 – 0,25) мм.

Изучили технологические свойства тонко измельченных порошков ЛРС валерианы лекарственной и синюхи голубой (сыпучесть, насыпная плотность (объем), угол естественного откоса), а также насыпную плотность (объем) смеси тонко измельченных порошков (в соотношении 1:1).

Изучили технологические характеристики (сыпучести и насыпной плотности) гранулята (9 серий (составов)) – смеси тонко измельченных порошков корневищ с корнями синюхи голубой и валерианы лекарственной (1 : 1) со вспомогательными веществами. Для приготовления гранулята брали порошки ЛРС валерианы лекарственной и синюхи голубой разной степени измельченности: (0,5–1,0) мм, (0,25–0,5) мм и (0,1–0,25) мм, в качестве связывающего вещества брали три раствора: раствор крахмала картофельного 6%, раствор желатина 5% или раствор карбоксиметилцеллюлозы 6%; другие вспомогательные вещества: крахмал картофельный (разрыхляющий компонент), лактозу моногидрат (наполнитель), кальция стеарат (опудриватель). Состав гранулята представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Состав гранулята

Серия №	Степень измельчения порошков валерианы лекарственной и синюхи голубой (в соотношении 1 : 1), мм	Связывающий раствор
1	0,5–1,0 : 0,5–1,0	Раствор крахмала картофельного 6%
2	0,25–0,5 : 0,25–0,5	
3	0,1–0,25 : 0,1–0,25	
4	0,5–1,0 : 0,5–1,0	Раствор желатина 5%
5	0,25–0,5 : 0,25–0,5	
6	0,1–0,25 : 0,1–0,25	Раствор карбоксиметилцеллюлозы 6%
7	0,5–1,0 : 0,5–1,0	
8	0,25–0,5 : 0,25–0,5	
9	0,1–0,25 : 0,1–0,25	

Технология приготовления гранулята (из расчета на 1 таблетку (содержимое капсулы)): отвещивали необходимое количество исходных

веществ (тонко измельченных порошков корневищ с корнями синюхи голубой и валерианы лекарственной по 100,0 мг, крахмала картофельного 50,0 мг, лактозы моногидрат 50,0 мг, кальция стеарата 5,0 мг). Далее к ним добавляли связывающие растворы достаточное количество. Проводили влажное гранулирование с использованием сита № 3, с дальнейшей сушкой влажных гранул и последующим сухим гранулированием с использованием сита № 1. Сухой гранулят опудривали кальция стеаратом.

Изучали технологические характеристики полученных серий гранулята (таблица 5).

Таблица 5 – Технологические свойства гранулятов на основе тонко измельченных порошков валерианы лекарственной и синюхи голубой (1:1)

Серия №	Насыпная плотность до усадки, г/мл	Насыпная плотность после усадки, г/мл	Сыпучесть, г/с
1	0,49	0,51	6,07
2	0,37	0,47	3,56
3	0,34	0,46	3,08
4	0,41	0,45	7,0
5	0,32	0,40	3,5
6	0,49	0,51	2,93
7	0,35	0,45	4,77
8	0,25	0,43	4,57
9	0,28	0,39	3,12

По результатом проведенных исследований в качестве оптимального выбран следующий состав комбинированных таблеток и твердых капсул (содержимого капсул) (таблица 6):

Таблица 6 – Разработанный состав комбинированных таблеток и твердых капсул

Состав таблеток	Состав содержимого капсул
ЛРС валерианы лекарственной (0,25–0,5) – 100,0 мг	ЛРС валерианы лекарственной (0,25–0,5) – 100,0 мг
ЛРС синюхи голубой (0,25–0,5) – 100,0 мг	ЛРС синюхи голубой (0,25–0,5) – 100,0 мг
Крахмала картофельного – 50,0 мг	Крахмала картофельного – 50,0 мг
Раствора крахмала картофельного 6% – q.s.	Раствора крахмала картофельного 6% – q.s.
Кальция стеарата – 5,0 мг	Кальция стеарата – 5,0 мг
Лактозы моногидрата – 50,0 мг	Лактозы моногидрата – 50,0 мг

Разработана технология получения таблеток и твердых капсул.

Глава 5 Стандартизация комбинированных сиропа, таблеток и твердых капсул

В пятой главе представлены данные о методиках подтверждения подлинности и количественного определении БАВ валерианы лекарственной и синюхи голубой в таблетках, твердых капсулах и сиропе при совместном их присутствии с использованием ВЭЖХ, их валидации, спецификации на ЛС – сироп и таблетки. Разработан проект фармакопейной статьи производителя РБ на ЛС – сироп.

Валериана лекарственная. Для идентификации и количественного определения БАВ валерианы лекарственной в разрабатываемых ЛС выбран метод ВЭЖХ. За основу принята методика, рекомендуемая ГФ РБ, т. 2, с. 328, для определения СК (валереновая, ацетоксивалереновая кислоты) в корневищах с корнями валерианы лекарственной, в которую из-за совместного присутствия ТС корневищ с корнями синюхи голубой были внесены изменения: заменен экстрагент метанол на спирт этиловый 96%, время и способ экстракции, скорость подвижной фазы.

В ходе предварительных испытаний нами установлено, что для полноты экстракции СК достаточно 50 мл спирта этилового 96% в течение 30 мин вместо 2-кратной экстракции метанолом (20 мл и 20 мл в течение 30 и 15 мин соответственно).

Приготовление испытуемого раствора:

- для таблеток и содержимого твердых капсул - 1,000 г порошка растертых таблеток или содержимого твердых капсул помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл *этилового спирта 96% Р*, присоединяли к обратному холодильнику и кипятили в течение 30 мин на водяной бане. Охлажденное до комнатной температуры извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили *этиловым спиртом 96% Р* до метки и тщательно перемешивали;
- для сиропа - 1,000 г сиропа помещали в колбу вместимостью 50 мл, доводили *спиртом этиловым 96% Р* до метки и тщательно перемешивали.

Необходимое количество полученного раствора фильтровали через мембранный фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм.

Хроматографирование проводили в следующих условиях: колонка размером 250×4,6 мм типа Zorbax SB-C18, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р, с размером частиц 5,0 мкм или аналогичная; скорость подвижной фазы – 0,63 мл/мин; детектирование при длине волны 220 нм; температура хроматографической колонки – 30°C;

длительность хроматографирования – 22 мин. Состав подвижной фазы меняется во времени (таблица 7).

Таблица 7 – Условия для подвижной фазы хроматографирования при определении СК валерианы лекарственной

Время, мин	Буферный раствор pH 3,5, %	Ацетонитрил Р, %
0–5	53	47
5–18	53→32	47→68
18–22	32	68

Выполнена валидация методики подтверждения подлинности и количественного определения суммы СК. В результате проведенных валидационных процедур доказана пригодность хроматографической системы, исследованы линейность, специфичность и правильность методики. Доказана специфичность методики по отношению к сиропу. Определен предел ее обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО): для валерианы ПО – 0,0012 мг/мл и ПКО – 0,0041 мг/мл; RSD=2,98% (для таблеток), RSD=2,98% (для твердых капсул), RSD≤1,1% (для сиропа).

Синюха голубая. Ввиду того, что предполагаемые готовые ЛС содержат смесь корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой, для экстракции ТС синюхи голубой из ЛРС за основу была взята методика экстракции БАВ корневищ с корнями валерианы лекарственной, описанная в ГФ РБ, т. 2, с. 328. Однако предварительные исследования показали, что использование спирта этилового в качестве экстрагента не подходит для извлечения ТС, а для их извлечения с целью разрушения комплекса сапонинов со стеаринами необходима предварительная стадия обработки ЛРС хлороформом.

По сравнению с фармакопейной методикой, в предлагаемой методике нами заменен способ обработки хлороформом ЛРС с использованием обратного холодильника на ультразвук, что соответствует современным подходам к извлечению ТС, а также замен спирт этиловый 40% на спирт этиловый 96%, как наиболее подходящий.

В ходе предварительных испытаний нами установлено, что для полноты экстракции ТС достаточно по 50 мл хлороформа и 96% спирта этилового в течение 30 мин, вместо 2-кратной экстракции хлороформом (по 50 мл в течение 30 мин) и 40% спиртом этиловым (по 50 мл в течение 30 мин).

Приготовление испытуемого раствора:

- для таблеток и содержимого твердых капсул - 1,1000 г (точная навеска) порошка растертых таблеток или содержимого твердых капсул

помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл хлороформа *P*, выдерживали на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждали полученный раствор до комнатной температуры, фильтровали через ватный фильтр. Фильтр с остатком количественно переносили в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл спирта этилового 96% *P*, присоединяли к обратному холодильнику и кипятили в течение 30 мин на водяной бане. Охлажденное до комнатной температуры извлечение помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили спиртом этиловым 96% *P* до метки и тщательно перемешивали;

- для сиропа - 1,000 г сиропа помещали в колбу вместимостью 50 мл, доводили спиртом этиловым 96% *P* до метки и тщательно перемешивали.

Необходимое количество полученного раствора фильтровали через мембранный фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм.

Хроматографирование проводили в следующих условиях: колонка размером 250×4,6 мм, типа Zorbax SB-C18, заполненная силикагелем октадецилильным для хроматографии Р, с размером частиц 5,0 мкм или аналогичная; скорость подвижной фазы – 0,5 мл/мин; детектирование при длине волны 210 нм; температура хроматографической колонки – 30°C; длительность хроматографирования – 35 мин. Состав подвижной фазы меняется во времени (таблица 8).

Таблица 8 – Градиентный состав подвижной фазы хроматографирования при определении ТС в пересчете на β-эсцин

Время, мин	Буферный раствор рН 3,5, %, об/об	Ацетонитрил Р, %, об/об
0–20	95	5
20–30	95→40	5→60
30–35	40→95	60→5

Выполнена валидация методики подлинности и количественного определения суммы ТС. В результате проведенных валидационных процедур доказана пригодность хроматографической системы, исследованы линейность, специфичность и правильность методики. Доказана специфичность методики по отношению к сиропу. Определен ее ПО и ПКО: для синюхи ПО – 0,24570 мг/мл и ПКО – 0,81900 мг/мл; RSD=0,15% (для таблеток), RSD=0,38% (для твердых капсул), RSD≤3,5% (для сиропа).

При оценке качества комбинированных таблеток были проведены фармако-технологические испытания по показателям: «Средняя масса таблеток», «Прочность на изтирание», «Распадаемость», «Прочность таблеток на сжатие».

Согласно приложению Ж к ТКП 123-2008 (02040) «Фармакопейные статьи. Порядок разработки и утверждения», разработанный сироп был стандартизирован по следующим показателям: состав, описание, подлинность, масса содержимого флакона, относительная плотность, рН, количественное определение, микробиологическая чистота, упаковка, маркировка, условия хранения, срок годности.

Глава 6 Фармако-токсикологические свойства комбинации тонко измельченных порошков (1:1)

Шестая глава посвящена изучению фармако-токсикологических свойств выбранной комбинации тонко измельченных порошков валерианы лекарственной и синюхи голубой (в соотношении 1:1).

Острую и хроническую токсичность изучали в соответствии с «Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических средств».

Исследования проводили на беспородных мышах обоего пола (50/50) массой 18–20 г. Животные были разделены на 9 групп по 10 голов в каждой. Мышам 1–8 групп одновременно вводили в/ж водную суспензию тонко измельченного порошка валерианы лекарственной, синюхи голубой и их комбинацию 1:1. Испытуемые растворы давали животным в убывающих дозах: от 2250 мг/кг до 500 мг/кг. Мыши 9-й группы служили контролем, и им вводили 0,8 мл воды очищенной в/ж. Препарат вводили после 12-часовой голодной диеты. Контролем служили интактные животные.

Общая продолжительность наблюдения за животными контрольной и опытных групп составляла 14 суток. Взвешивание животных проводили 3 раза в течение периода наблюдения. Исследования проводили в виварии УО «Витебская академия ветеринарной медицины».

Изучение хронической токсичности проводили на белых беспородных крысах обоего пола (50/50) массой 180 – 200 г.

Для опыта было сформировано две группы животных по 10 голов в каждой. Первая группа служила контролем и получала физиологический раствор. Животным второй (опытной) группы вводили в/ж водную суспензию тонко измельченного порошка валерианы лекарственной, синюхи голубой и их комбинацию (1:1) в дозе 1/10 от ЛД 50–145 мг/кг.

В процессе эксперимента у крыс брали кровь и проводили исследования на гематологическом и биохимическом анализаторах.

Проводили исследования отдельных компонентов комбинированных таблеток и твердых капсул на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой. Ни один из компонентов по отдельности не проявил более высокую токсичность в сравнении с их комбинацией (в соотношении 1:1).

Отсутствие гибели животных при максимально возможном объеме введения в желудок позволяет, согласно классам токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического сотрудничества и развития, комбинацию смеси ЛРС валерианы и синюхи (в соотношении 1:1) отнести к V классу, т.е. практически нетоксичные ($ЛД_{50}$ 2001- 5000 мг/кг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. На основании проведенных исследований предложены оптимальный состав и рациональная технология получения комбинированного сиропа сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой, комбинированных таблеток и твердых капсул на основе тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой.

Подобрана оптимальная композиция вспомогательных веществ для получения комбинированного сиропа сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой, обеспечивающая стабильность и срок годности лекарственного средства.

Для выбора оптимального состава комбинированных таблеток и твердых капсул изучены технологические свойства тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой и их комбинации в соотношении 1:1. По полученным данным технологических характеристик – сыпучести, насыпной плотности до и после усадки, углу естественного откоса, рекомендовано использовать предварительную грануляцию для их улучшения и обеспечения бесперебойного объемного дозирования при прессовании таблеток и инкапсулирования капсул [1,2, 6, 7, 8].

2. Разработана методика идентификации (подлинности) и количественного определения тритерпеновых сапонинов в пересчете на β -эсцин с помощью метода ВЭЖХ в корневицах с корнями синюхи голубой и комбинированных таблетках и твердых капсулах в присутствии БАВ валерианы лекарственной (сесквитерпеновых кислот) и вспомогательных веществ (крахмала картофельного, лактозы моногидрата, кальция стеарата) в среде спирта этилового 96% в качестве экстрагента.

Научно обоснована экстракция тритерпеновых сапонинов 50 мл хлороформа и спирта этилового 96% в течение 30 мин с обработкой ультразвуком.

Данная методика использована для составления спецификации по контролю качества комбинированных таблеток на основе тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и

синюхи голубой. Воспроизводимость результатов определения тритерпеновых сапонинов в пересчете на β -эсцин синюхи голубой составила RSD = 0,15%.

Разработана методика идентификации (подлинности) и количественного определения сесквитерпеновых кислот (валереновой и ацетоксивалереновой) с помощью метода ВЭЖХ в корневищах с корнями валерианы лекарственной, комбинированных таблетках и твердых капсулах на ее основе в присутствии тритерпеновых сапонинов синюхи голубой и вспомогательных веществ (крахмала картофельного, лактозы моногидрата, кальция стеарата) по временам их удерживания в среде спирта этилового 96% в качестве экстрагента.

Научно обоснована экстракция сесквитерпеновых кислот валерианы лекарственной 50 мл спирта этилового 96% в течение 30 мин.

Данная методика использована для составления спецификации по контролю качества комбинированных таблеток на основе тонко измельченных корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой. Воспроизводимость результатов определения сесквитерпеновых кислот составила RSD = 2,98% [3, 4].

3. Научно обоснована возможность использования разработанных методик идентификации (подлинности) и количественного определения тритерпеновых сапонинов синюхи голубой и сесквитерпеновых кислот валерианы лекарственной в комбинированных таблетках и твердых капсулах для идентификации (подлинности) и количественного их определения в комбинированном сиропе сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой в присутствии вспомогательных веществ (калия сорбата, аскорбиновой кислоты, масла мяты перечной, сиропа сахарного 64%) с помощью метода ВЭЖХ. Доказана специфичность методики по отношению к комбинированному сиропу.

Методика использована для составления спецификации по контролю качества комбинированного сиропа сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой RSD \leq 1,1% и RSD \leq 3,5% соответственно.

Разработана спецификация и проект ФСП на комбинированный сироп сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой [5].

4. Изучена острая и хроническая токсичность комбинации тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой 1:1. Доказано, что данная комбинация обладает низкой токсичностью при максимально возможном объеме введения в желудок подопытных животных и это позволяет, согласно классам токсичности веществ Организации экономического сотрудничествия и развития, комбинацию

тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой (в соотношении 1:1) отнести к V классу, т.е. практически нетоксичные (ЛД₅₀ 2001 – 5000 мг/кг) [9].

Рекомендации по практическому использованию

Предложен состав и технология инновационного ЛС на основе комбинации двух видов ЛРС валерианы и синюхи в виде сиропа, таблеток и твердых капсул (в соотношении 1:1).

Разработан проект ФСП РБ на ЛС «Валесин, сироп во флаконе 200,0 г в упаковке № 1», для дальнейшего его использования ОАО «БелВитунифарм», РБ, что подтверждено справкой.

Утверждены спецификации на комбинированный сироп сухих экстрактов валерианы лекарственной и синюхи голубой и комбинированные таблетки тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы лекарственной и синюхи голубой, включающие показатели качества разработанных ЛС, их упаковку, хранение и срок годности.

Разработана и утверждена технологическая инструкция на производство предложенного ЛС. На участке ЖЛС фармацевтического предприятия ОАО «БелВитунифарм» проведена апробация технологии на опытно-промышленной серии.

Результаты доклинических испытаний предложенной комбинации двух видов сырья валерианы лекарственной и синюхи голубой свидетельствуют о низкой ее токсичности.

Результаты научных исследований включены в учебный процесс на кафедрах заводской технологии лекарств и фармацевтической химии Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина), кафедре промышленной технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины». Представлено письмо УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» «О рассмотрении материалов для частной фармакопейной статьи» по контролю качества ЛРС корневищ с корнями синюхи голубой и возможности их включения в очередное издание ГФ РБ.

Разработанное ЛС на основе ЛРС валерианы и синюхи в виде сиропа, таблеток и твердых капсул расширит ассортимент представленных на фармацевтическом рынке РБ седативных ЛС и окажет значимую помощь врачам в лечении сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах, включенных в «Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований»

1. Шерякова, Ю.А. Сиропы как лекарственная форма на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2014. - № 1 (63). – С. 44 – 50.
2. Шерякова, Ю.А. Подсластители в сиропах и их характеристика / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2014. - № 2 (64). – С. 106 – 111.
3. Шерякова, Ю.А. Идентификация и количественное определение суммы сесквитерпеновых кислот корневищ с корнями валерианы в лекарственных средствах методом ВЭЖХ / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Рецепт. – 2015. - № 1 (99). – С. 94 – 103.
4. Шерякова, Ю.А. Идентификация и количественное определение тритерпеновых сапонинов синюхи методом ВЭЖХ / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2015. - № 1 (67). – С. 69 – 77.
5. Шерякова, Ю.А. Использование метода ВЭЖХ для определения биологически активных веществ валерианы и синюхи в сиропе / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2015. - № 3 (69). – С. 50 – 60.

Материалы конференций и съездов

6. Шерякова, Ю.А. Изучение способов экстракции БАВ корневищ с корнями валерианы / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Материалы 68-ой научной сессии сотрудников университеты ВГМУ / под ред. В.П. Дейкало. - Витебск, 2013. – С. 299-301.
7. Шерякова, Ю.А. Изучение факторов, влияющих на процесс извлечения БАВ синюхи / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» / Санкт-Петербург, 25-26 апреля, 2013. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2013. - С. 216.
8. Шерякова, Ю.А. Изучение технологических характеристик тонко измельченных порошков валерианы и синюхи / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Материалы XV международной конференции студентов и молодых ученых. - Витебск, 2015. - С. 333 - 335.
9. Шерякова, Ю.А. Изучение острой и хронической токсичности комбинированных таблеток валерианы и синюхи / Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова // Материалы XV международной конференции студентов и молодых ученых. - Витебск, 2015. - С. 336 - 338.

РЭЗЮМЭ

Шэраковай Юліі Аляксандраўны
Фармацэўтычная распрацоўка лекавых сродкаў (сіроп, таблеткі,
цвёрдые капсулы) на аснове валяр'яны і сінюхі

Ключавыя слова: валяр'яна лекавая, сінюха блакітная, сіроп, таблеткі, цвёрдые капсулы, тэхнагія, колькаснае вызначэнне, валідацыя, стандартызацыя, сесквитарпенавыя кіслоты, тритарпенавыя сапаніны, β-эсцын, ВЭЖХ.

Мэта даследвання: фармацэўтычная распрацоўка інавацыйных камбінаваных ЛС на аснове валяр'яны лекавай і сінюхі блакітной - сіропу, таблетак і цвёрдых капсул. Распрацоўка методыкі сапраўднасці і колькаснага вызначэння БАВ валяр'яны лекавай і сінюхі блакітной з дапамогай метаду ВЭЖХ пры сумеснай іх прысутнасці.

Метады даследавання і іх навізна: выкарыстаны фармако-тэхналагічныя, фізіка-хімічныя і біялагічныя метады даследавання; выкарыстоўвалася наступнае абсталяванне: шалі аналітычныя AS220 / 3 / 2, вадкасны храматаграф Agilent 1200, рэгіструючы спектрафатометр Specord 250.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: эксперыментальна аргументавана аптымальна эфектыўная камбінацыя двух відаў лекавай расліннай сырэвіны валяр'яны і сінюхі (1:1). Аргументаваны аптымальны склад камбінаванага сіропу, таблетак і цвёрдых капсул. Распрацавана тэхнагія іх вытворчасці, уключаючы тэхналагічную схему з контрольнымі крапкамі. Распрацавана і валидавана сучасная методыка сапраўднасці і колькаснага вызначэння БАВ сінюхі з дапамогай метаду ВЭЖХ. Распрацаваны і валидаваны методыкі сапраўднасці і колькаснага вызначэння БАВ валяр'яны (сумы сесквитарпенавых кіслот) і сінюхі (тритарпенавых сапонінаў у пераліку на β-эсцын) з дапамогай ВЭЖХ пры сумеснай іх прысутнасці, якія ўключаны ў праект фармакапейнага артыкула вытворцы. Вывучаны фармакатаксікалагічныя ўласцівасці камбінацыі ЛРС валяр'яны і сінюхі (у супадносінах 1:1).

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі даследавання выкарыстоўваюцца ў лабараторыі стандартизацыі і контролю якасці лекавых сродкаў, у адукатыўным працэсе.

Вобласць прыменення: фармацэўтычная прамысловасць і медыцина.

РЕЗЮМЕ

Шерякова Юлия Александровна

Фармацевтическая разработка лекарственных средств (сироп, таблетки, твердые капсулы) на основе валерианы и синюхи

Ключевые слова: валериана лекарственная, синюха голубая, сироп, таблетки, твердые капсулы, технология, количественное определение, валидация, стандартизация, сесквитерпеновые кислоты, тритерпеновые сапонины, β -эсцин, ВЭЖХ.

Цель работы: фармацевтическая разработка инновационных комбинированного ЛС на основе валерианы лекарственной и синюхи голубой - сиропа, таблеток и твердых капсул. Разработка методики подлинности и количественного определения БАВ валерианы лекарственной и синюхи голубой с помощью метода ВЭЖХ при совместном их присутствии.

Методы исследования и аппаратура: использованы фармако-технологические, физико-химические и биологические методы исследования; использовалось следующее оборудование: весы аналитические AS220/C/2, жидкостной хроматограф Agilent 1200, регистрирующий спектрофотометр Specord 250.

Полученные результаты и их новизна: экспериментально обоснована оптимально эффективная комбинация двух видов лекарственного растительного сырья валерианы и синюхи (1:1). Обоснован оптимальный состав комбинированного сиропа, таблеток и твердых капсул. Разработана технология их производства, включая технологическую схему с контрольными точками. Разработана и валидирована современная методика подлинности и количественного определения БАВ синюхи с помощью метода ВЭЖХ. Разработаны и валидированы методики подлинности и количественного определения БАВ валерианы (суммы сесквитерпеновых кислот) и синюхи (тритерпеновых сапонинов в пересчете на β -эсцин) с помощью ВЭЖХ при совместном их присутствии, которые включены в проект фармакопейной статьи производителя. Изучены фармакотоксикологические свойства комбинации ЛРС валерианы и синюхи (в соотношении 1:1).

Рекомендации по использованию: результаты исследования используются в лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств, в образовательном процессе.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

SUMMARY

Sheryakova Ylia Alexandrovna

Pharmaceutical development of drugs (syrup, tablets, hard capsules) based on Valerianae and Polemonii

Key words: Valeriana officinalis, Polemonium caeruleum, syrup, tablets, hard capsules, technology, quantification, validation, standardization, sesquiterpene acids, triterpene saponins, β -escin, HPLC.

Aim of the study: pharmaceutical development of innovative medicines based on the combination Valerianae and Polemonii - syrup, tablets and hard capsules. Development of methods of identification and quantitative determination of BAS Valeriana officinalis and Polemonium caeruleum by HPLC method in their joint presence.

Methods of research and used equipment: used pharmaco-technological, physico-chemical and biological methods of research; the following equipment are used: analytical scales of AS220/C/2, a liquid chromatograph Agilent 1200, recording spectrophotometer Specord 250.

Results of the research and its novelty: Experimentally proved optimally effective combination of the two types of medicinal plants Valeriana officinalis and Polemonium caeruleum (1: 1). Grounded combined optimum composition of syrup, tablets and hard capsules. Developed technology of their production, including a flow chart of the control points. Developed and validated the modern method of identification and quantitative determination of BAS Polemonium caeruleum by HPLC. Developed and validated methods of identification and quantitative determination of BAS Valeriana officinalis (the sum of sesquiterpene acids) and Polemonium caeruleum (the sum of triterpene saponins calculated of β -escin) by HPLC method in their joint presence, are included in the pharmacopoeia article producer project. Studied pharmaco-toxicological properties of the combination of Valerianae and Polemonii (a ratio of 1: 1).

Recommendation for use: the research of results are used in the laboratory standardization and quality control of medicinal products, in the educational process.

Fields of application: pharmaceutical industry and medicine.

Подписано в печать 14.04.2016 г. Формат 60x84/16.

Бумага типографская №2 гарнитура Times. Усл. печ. листов ____

Уч.-изд. л. _____. Тираж 60 экз. Заказ №____

Издатель и полиграфическое оформление:

УО «Витебский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Пр-т Фрунзе, 27, 210023, Витебск