Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО**

**«ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

**На правах рукопису**

**БОНДАРЕНКО ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА**

**УДК 615.322:615.214.24]:615.453.07+661.12**

**РОЗРОБКА І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПРОМИСЛОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ, М’ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ І МЕЛІСИ**

**15.00.03 – стандартизація та організація**

**виробництва лікарських засобів**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук**

**НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:**

**КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ, доктор фармацевтичних наук, професор**

**Харків - 2008**

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АНД – аналітична нормативна документація

БАР – біологічно активні речовини

БАС – біологічно активні сполуки

ВЕРХ – високо ефективна рідинна хроматографія

ГАМК - γ-аміномасляна кислота

ГКВЛ – гідрофільний комплекс валеріани лікарської

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДП «ДНЦЛЗ» - Державне підприємство «Держаний науковий центр лікарських засобів»

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЗАТ – закрите акціонерне товариство

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

ЛКВЛ – ліпофільний комплекс валеріани лікарської

ЛКМП – ліпофільний комплекс м’яти перцевої

НВЦ – науково – виробничий центр

ПВП – полівінілпіролідон

ПЕГ - поліетиленгліколь

РСЗ – робочий стандартний зразок

ТШХ – тонко шарова хроматографія

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод

ЗМІСТ

[ВСТУП 6](#_Toc216180961)

[РОЗДІЛ 1](#_Toc216180962). [СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ](#_Toc216180963) [ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ 11](#_Toc216180964)

[1.1. Обґрунтування доцільності розробки вітчизняних препаратів заспокійливої та снотворної дії 11](#_Toc216180965)

[1.2. Обґрунтування створення препаратів на основі валеріани лікарської та її комбінації з іншими лікарськими рослинами 14](#_Toc216180966)

[1.3. Сучасний стан технології та апаратурне оформлення виробництва капсульованих лікарських препаратів 22](#_Toc216180967)

[1.3.1. Вплив фізико-хімічних та технологічних властивостей лікарських речовин на вибір схеми виробництва 22](#_Toc216180968)

[1.3.2. Допоміжні речовини у виробництві препаратів у формі капсул. 25](#_Toc216180969)

[1.4. Сучасний стан технології виробництва таблетованих лікарських препаратів 27](#_Toc216180970)

[1.4.1. Матеріали для захисного плівкового покриття таблеток. 29](#_Toc216180971)

[1.4.2. Деякі аспекти одержання таблеток методом вологого гранулювання. 30](#_Toc216180972)

[ВИСНОВКИ. 33](#_Toc216180973)

[РОЗДІЛ 2](#_Toc216180974). [ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 34](#_Toc216180975)

[2.1. Характеристика лікарських та допоміжних речовин як об’єктів досліджень 34](#_Toc216180976)

[2.2. Методи оцінки фармако - технологічних характеристик досліджуваних порошків, гранулятів для капсулювання і таблетування 36](#_Toc216180977)

[2.3. Методи оцінки показників якості препаратів 40](#_Toc216180978)

[2.3.1. Методи якісного та кількісного визначення лікарських речовин у препаратах. 43](#_Toc216180979)

[ВИСНОВКИ. 50](#_Toc216180980)

[РОЗДІЛ 3](#_Toc216180981) [РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ «ВАЛЕВІГРАН» НА ОСНОВІ ГІДРОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ 52](#_Toc216180982)

[3.1. Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул «Валевігран» 54](#_Toc216180983)

[3.1.1. Дослідження з розробки технології одержання капсул. 54](#_Toc216180984)

[3.1.2. Визначення параметрів сушіння грануляту. 62](#_Toc216180985)

[3.1.2. Технологічний процес одержання капсул «Валевігран». 67](#_Toc216180986)

[3.2. Дослідження критеріїв якості капсул «Валевігран» 68](#_Toc216180987)

[ВИСНОВКИ. 71](#_Toc216180988)

[РОЗДІЛ 4](#_Toc216180989). [РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ЛІПОФІЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ ТА М’ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ – КАПСУЛ «МЕНОВАЛЕН» 75](#_Toc216180990)

[4.1. Вивчення фізико - хімічних властивостей ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої 75](#_Toc216180991)

[4.2. Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул «Меновален» 77](#_Toc216180992)

[4.2.1. Дослідження з розробки технології одержання капсул. 77](#_Toc216180993)

[4.3. Вивчення параметрів сушіння гранул 80](#_Toc216180994)

[4.4. Фармако - технологічні дослідження гранул «Меновален» 81](#_Toc216180995)

[4.4.1. Дослідження з вивчення вологопоглинання гранул «Меновален» 82](#_Toc216180996)

[4.5. Дослідження критеріїв якості капсул «Меновален» 84](#_Toc216180997)

[ВИСНОВКИ. 90](#_Toc216180998)

[РОЗДІЛ 5](#_Toc216180999). [Розробка складу та технології виробництва таблеток і капсул АНАЛОГІВ ПРЕПАРАТІВ «Персен», що містять сухі рослинні екстракти, та обґрунтування вибору раціональної лікарської форми 92](#_Toc216181000)

[5.1. Дослідження з розробки технології одержання таблеток 92](#_Toc216181001)

[5.2. Обґрунтування складу та технології одержання таблеток - аналога препарату «Персен» методом прямого пресування 95](#_Toc216181002)

[5.3. Обґрунтування складу й технологічних параметрів виробництва таблеток аналога препарату «Персен» методом вологого гранулювання 101](#_Toc216181003)

[5.4. Дослідження з розробки складу та технології нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра аналога препарату «Персен» 104](#_Toc216181004)

[5.1.4. Технологічний процес одержання таблеток - аналога препарату](#_Toc216181005) [«Персен». 107](#_Toc216181006)

[5.1.4.1. Технологія одержання таблеток-ядер методом вологого гранулювання. 108](#_Toc216181007)

[5.1.5. Технологія нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра. 108](#_Toc216181008)

[5.2. Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул «Релаксил» 110](#_Toc216181009)

[5.2.1. Дослідження з розробки технології одержання капсул. 110](#_Toc216181010)

[5.2.2. Технологічний процес одержання капсул «Релаксин». 117](#_Toc216181011)

[5.3. Дослідження критеріїв якості капсул «Релаксил» 119](#_Toc216181012)

[5.4. Економічна оцінка доцільності розробки твердих лікарських форм із субстанцій рослинного походження 120](#_Toc216181013)

[ВИСНОВКИ 128](#_Toc216181014)

[ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ 129](#_Toc216181015)

[СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 131](#_Toc216181016)

ДОДАТОК……………………………………………………………………….............

# ВСТУП

**Актуальність теми**. В наш час відзначається тенденція до росту рівня психопатологічних розладів, особливо різних психогенних невротичних порушень. Найбільш оптимальними засобами для лікування невротичних станів є препарати седативної дії на основі рослинної лікарської сировини. Потреба ринку України в таких препаратах сьогодення задовольняється менш ніж на 40 %. Ці препарати безрецептурного застосування користуються особливою популярністю у зв’язку з тим, що їх використання не призводить до небажаних побічних ефектів, в порівнянні з синтетичними препаратами. Багато з них являють собою суміші біологічно активних речовин, виділених з різних рослин, що забезпечують в комплексі більш широкий спектр фармакологічної дії.

У медичній практиці застосовується ряд ефективних лікарських засобів на основі валеріани лікарської, м’яти перцевої, як у вигляді галенових препаратів, так і в комбінації з синтетичними речовинами у вигляді настоїв, настоянок, крапель, мазей та інших комплексних засобів, що володіють заспокійливою, спазмолітичною, жовчогінною, антисептичною та знеболюючою дією. В основному це препарати зарубіжного виробництва, які мало доступні широким верствам населення України через високу вартість.

У зв’язку з цим створення вітчизняних високоефективних препаратів рослинного походження, що спрямовані на підвищення ефективності та зниження вартості лікування захворювань нервової системи, є актуальною проблемою.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДП «ДНЦЛЗ» за темою НАН України «Створення лікарських препаратів при комплексній переробці коренів та кореневищ валеріани лікарської. Комбінований ліпофільний комплекс валеріани лікарської та м’яти перцевої» (№ держ. реєстрації 0197U008823), за господарчими договорами між ДП «ДНЦЛЗ» та ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ), ЗАТ «Київський вітамінний завод» (м. Київ) за темою: «Розробка лікарського препарату Персен-форте, капсули» (№ держ. реєстрації 0108U007706).

**Мета та задачі дослідження**. Метою роботи є розробка та стандартизація промислових технологій виробництва трьох лікарських засобів седативної дії у формі твердих желатинових капсул на основі: сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси; гідрофільного комплексу валеріани лікарської; ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої та їх впровадження у вітчизняне промислове виробництво.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- вивчити та провести аналіз щодо сучасного стану проблеми створення лікарських засобів заспокійливої та снотворної дії на основі лікарської рослинної сировини;

- провести дослідження фізико-хімічних та фармако - технологічних властивостей субстанцій: гідрофільного комплексу валеріани лікарської та ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої; сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси;

- на підставі результатів фізико-хімічних, фармако – технологічних, біофармацевтичних досліджень обґрунтувати оптимальний склад та технологію виробництва трьох препаратів у вигляді твердих желатинових капсул, що містять рослинні екстракти;

- провести дослідження зі стандартизації промислових технологій виробництва запропонованих препаратів у формі твердих желатинових капсул;

- розробити вихідні дані для розробки аналітичної та технологічної нормативно - технічної документації на вказані препарати;

- впровадити розроблені лікарські препарати у вітчизняне промислове виробництво.

*Об’єкт дослідження.* Субстанції сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої, меліси; гідрофільного комплексу валеріани лікарської та ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої, маси для наповнення капсул на їх основі та твердих лікарських форм у вигляді желатинових капсул.

*Предмет дослідження.* Процес розробки та стандартизація технологій промислового виробництва капсульованих лікарських препаратів на основі: сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої, меліси; гідрофільного комплексу валеріани лікарської та ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої.

*Методи дослідження.* У вирішенні поставлених в роботі задач використовували такі фізичні, фармако – технологічні методи, методи логічного, графічного та безпосереднього простежування: методи визначення насипної густини, плинності, кута природного укосу для оцінки технологічних властивостей порошків та гранул; методи визначення середньої маси та однорідності маси, розпадання капсул для контролю їх якості.

Опрацювання експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів**. На підставі результатів фізико-хімічних, фармако - технологічних і біологічних досліджень вперше науково обґрунтовано і стандартизовано склад і технологію отримання седативного засобу на основі гідрофільного комплексу валеріани лікарської - капсули «Валевігран».

Науково обґрунтовано, розроблено та стандартизовано склад і технологію отримання нового препарату заспокійливої та снотворної дії на основі ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої у вигляді твердих желатинових капсул «Меновален».

Запропонований спосіб одержання препаратів у вигляді твердих желатинових капсул відрізняється поліпшеною технологією, що дозволяє зберегти біологічно активні речовини, які містяться у природних рослинних комплексах, протягом 2 років.

На підставі проведених досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад та технологію виробництва комбінованого вітчизняного фітопрепарату «Релаксил» капсули (аналогу «Персен-форте»).

Наукову новизну отриманих результатів на комбінований препарат «Меновален» та препарат «Валевігран» підтверджено патентами України (№32757U А61 К 9/48 від 26.05.2008 р. та №34718U А61К 9/48 від 26.08.2008, відповідно).

**Практичне значення одержаних результатів**. Створені вітчизняні технології виробництва трьох препаратів на основі валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси, які впроваджені у вітчизняне промислове виробництво на фармацевтичних підприємствах галузі: капсули «Валевігран» та «Меновален» на ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», капсули «Релаксил» на ЗАТ «Київський вітамінний завод». Препарати зареєстровані в Україні (номери реєстраційних посвідчень UA/3801/01/01 від 09.11.2005, UA/5286/01/01 від 18.10.2006, UA/5286/01/01 від 18.10.2006, відповідно). Препарат «Релаксил» серійно виробляється ЗАТ «Київський вітамінний завод».

**Особистий внесок здобувача**. Особисто здобувачем здійснено пошук і аналіз даних наукової літератури щодо сучасних підходів до створення твердих лікарських засобів заспокійливої та снотворної дії на основі рослинної сировини, номенклатури фітопрепаратів, спектра їх терапевтичної дії. Автором особисто проведено всі експериментальні дослідження з вивчення фармако - технологічних та біофармацевтичних властивостей капсул.

За участю автора спільно зі співробітниками лабораторії аналітичної хімії ДП «ДНЦЛЗ» під керівництвом к.хім.н. Рибаченко А.І. розроблені методики якісного і кількісного аналізу діючих речовин, обґрунтовані і встановлені терміни придатності препаратів.

Здобувачем проведені дослідження з розробки та стандартизації якісних показників та кількісних характеристик складу та технологічних параметрів постадійного виробництва напівпродуктів, які забезпечують отримання твердих желатинових капсул необхідної якості.

Теоретично обґрунтовані та стандартизовані оптимальні технологічні параметри трьох капсульованих препаратів на основі: ліпофільних комплексів валеріани лікарської і м’яти перцевої; гідрофільного комплексу валеріани лікарської та сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси. Технології апробовані в промислових умовах та впроваджені у виробництво на фармацевтичних підприємствах України. За участю автора розроблені три проекти технологічних регламентів для фармацевтичних підприємств України на виробництво: капсул - «Релаксил» на ВАТ «Київський вітамінний завод»; капсул «Валевігран» на ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»; капсул «Меновален» на ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені й обговорені на Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю створення фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету «Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки і просвіти» (Запоріжжя, 2004); Науково-практичній конференції молодих вчених та спеціалістів «Наукові досягнення в області створення лікарських засобів: технологія, аналіз, фармакологія» (Харків, 2004); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Створення, виробництво, стандартизація, фармако - економіка лікарських засобів та біологічно активних добавок» (Тернопіль, 2004).

**Публікації**. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових робіт, у тому числі: 4 статті у наукових фахових виданнях, 2 патенти і 3 тези доповідей.

# ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі результатів фізико-хімічних та фармако - технологічних досліджень субстанцій, розроблено та стандартизовано склади та промислові технології виробництва двох оригінальних препаратів у формі капсул: «Валевігран» на основі гідрофільного комплексу валеріани лікарської та «Меновален» на основі суміші ліпофільних комплексів валеріани лікарської та м’яти перцевої, а також вітчизняного комбінованого засобу у капсулах «Релаксил» - аналогу капсул «Персен-форте» (ф. Lek, Словенія) на основі сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси.

2. На підставі аналізу даних наукової літератури та номенклатури препаратів седативної дії обгрунтовано доцільність розробки та впровадження у виробництво вітчизняних фітопрепаратів седативної дії у формі твердих желатинових капсул.

3. На підставі результатів дослідження фізико-хімічних, фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси обгрунтовано доцільність використання методу роздільного вологого гранулювання у процесі отримання твердих желатинових капсул «Релаксил». Дана економічна оцінка доцільності розробки твердих лікарських форм рослинного походження та доведені технологічні та економічні переваги капсульовано форми перед таблетованою формою.

4. Доведено, що для одержання нової твердої лікарської форми - капсул «Валевігран» на основі гідрофільного комплексу валеріани лікарської необхідно використання 15 % целюлози мікрокристалічної, 59,5 % крохмалю картопляного, 0,5 % аеросилу, що збезпечують технологічний процес виробництва препарату та його якість згідно вимогам Державної фармакопеї України.

5. Досліджено вплив складу та вмісту допоміжних речовин на властивості гранулятів для наповнення твердих желатинових капсул «Меновален». Встановлено, що процес отримання маси для наповнення капсул залежить від вмісту сухого залишку у густих ектрактах і має бути не більше 80 %. Результати цих досліджень дозволяють на етапі фармацевтичної розробки отримувати препарати із необхідними характеристиками, що відповідають фармакопейним вимогам.

6. Розроблено відповідну нормативну документацію, у якій стандартизовано склади, показники якості та технології виробництва трьох препаратів у формі твердих желатинових капсул на основі екстрактів валеріани лікарської, м’яти перцевої і меліси, які впроваджені у вітчизняне промислове виробництво на фармацевтичних підприємствах галузі: капсули «Валевігран» та «Меновален» на ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», капсули «Релаксил» на ЗАТ «Київський вітамінний завод». Препарати зареєстровані в Україні (номери реєстраційних посвідчень UA/3801/01/01 від 09.11.2005 р., UA/5286/01/01 від 18.10.2006 р., UA/5286/01/01 від 18.10.2006 р., відповідно). Препарат «Релаксил» серійно випускається ЗАТ «Київський вітамінний завод». Новизну проведених досліджень з розробки капсул «Валевігран» та «Меновален» підтверджено 2 патентами України (№32757U А61 К 9/48, від 26.05.2008, №34718U А61К 9/48, від 26.08.2008, відповідно).

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>