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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ХАМАМ САЛІХ БАДРІ ХАМАМ**

УДК:: 615.451.22 : 615.244 : 615.322

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ**

**НА ОСНОВІ ОЛІЇ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ**

**15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2005**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

**ДЕМ’ЯНЕНКО ВІКТОР ГРИГОРОВИЧ**

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри товарознавства

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор

**КАЗАРИНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

ДП „Державний науковий центр лікарських засобів”

МОЗ та НАН України,

зав. лабораторією таблетованих лікарських засобів

доктор фармацевтичних наук, доцент

**ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ**

Запорізький державний медичний університет,

професор кафедри технології ліків

**Провідна установа:** Київська медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л.Шупика, кафедра технології ліків та клінічної фармації

Захист відбудеться „\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005 року о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м, Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий „\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005 р.

Вчений секретар

спеціалізованої Вченої ради, проф. Малоштан Л.М

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Значне розповсюдження захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також наявність гепатотоксичної дії багатьох синтетичних препаратів обумовлюють актуальність пошуку нових лікарських засобів рослинного походження, які виявляють виражену терапевтичну дію та мінімальні побічні ефекти.

Останніми роками в Україні й за рубежем розроблено і випускається ряд лікарських засобів з групи гепатопротекторів, що містять як активний інгредієнт суму флаволігнанів, виділених з плодів розторопші плямистої. В той же час олія, одержана з даної сировини, має в свою чергу гепатозахисні, протизапальні, епітелізуючі та ранозагоювальні властивості, однак не використовується як лікарська субстанція і є відходом при виробництві вищевказаних препаратів.

Крім того, сучасна фармакотерапія захворювань печінки і ШКТ передбачає використання гепатопротекторів в комплексі з потужними антиоксидантами, одним з яких є кверцетин, що дозволяє досягти більш вираженого і швидкого фармакологічного ефекту внаслідок синергетичних взаємодій компонентів.

Враховуючи вищевикладене, актуальною проблемою є розробка технології нових гепатозахисних фітопрепаратів, яка в той же час дозволить здійснювати комплексну переробку рослинної сировини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (№ держреєстрації 0103U000476) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

**Мета і задачі досліджень.** Метою роботи є розробка складу і технології нового лікарського фітопрепарату «Силіцетин» у вигляді суспензії кверцетину в олії плодів розторопші, дозованої в тверді желатинові капсули.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

* вивчити процес екстракції плодів розторопші зрідженими газами і розробити технологію виділення олії з даної сировини;
* провести аналіз якісних, кількісних показників та мікробіологічної контамінації одержаного продукту порівняно з олією заводського виробництва;
* теоретично й експериментально обґрунтувати склад олійної суспензії кверцетину;
* дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості олійної суспензії й підібрати оптимальний спосіб диспергування;
* розробити методики контролю якості суспензії кверцетину;
* вивчити можливість заповнення твердих желатинових капсул суспензією та обґрунтувати вибір способів герметизації;
* розробити технологію виробництва препарату «Силіцетин» в капсулах і проект тимчасового технологічного регламенту;
* провести аналіз якісних і кількісних показників готової лікарської форми та розробити проект АНД на препарат;
* вивчити стабільність лікарської форми в процесі зберігання;
* провести фармакологічні дослідження капсул «Силіцетин».

**Об'єкти досліджень.** Об'єктами досліджень є плоди розторопші плямистої, олія розторопші, олійна суспензія кверцетину, капсули «Силіцетин».

**Предмет досліджень.** Предметом досліджень служить розробка складу і технології нового фітохімічного препарату гепатозахисної дії, що дозволить розширити номенклатуру лікарських засобів даної фармакологічної групи, розв'язати проблему комплексної переробки плодів розторопші та забезпечити випуск продукції належної якості.

**Методи досліджень.** При виконанні даної роботи використовувалися: фармакопейні методи визначення технологічних і фізико-хімічних властивостей рослинної сировини, суспензії й капсул; тонкошарова і газова хроматографія, УФ- спектроскопія і якісні хімічні реакції для ідентифікації об'єктів дослідження; спектрофотометричні, титрометричні та гравіметричні методи кількісного аналізу діючих речовин; мікрофотозйомки і комп'ютерний кристалографічний аналіз при дослідженні фракційного складу суспензій; інфрачервона фотометрія для оцінки гомогенності суспензій; ротаційна віскозиметрія; мікробіологічні і фармакологічні методи. Статистичну обробку експериментальних даних проводили програмою Microsoft Excel XP.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше в Україні досліджено процес екстракції олії з плодів розторопші зрідженими газами, проведений аналіз її якісних та кількісних показників порівняно з олією заводського виробництва.

Вперше науково обґрунтовані і експериментально відтворені склад і технологія оригінального препарату в новій лікарській формі, що являє собою олійну суспензію кверцетину, в якій дисперсна фаза і дисперсійне середовище мають фармакологічну активність. Даний препарат захищений патентом України № 63301А від 15.01.04 р.

Проведені комплексні дослідження фізико-хімічних, технологічних і реологічних властивостей олійної суспензії кверцетину, запропоновані об'єктивні методики і прилад для аналізу гомогенності дисперсних систем.

Вперше в Україні вивчено можливість випуску суспензій у формі твердих желатинових капсул, розроблено методики контролю їх герметичності, проведені дослідження стабільності готової лікарської форми при зберіганні.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблена і апробована в умовах промислового виробництва (м. Хартум, Судан) технологія препарату «Силіцетин» у формі твердих желатинових капсул, складений проект тимчасового технологічного регламенту.

Розроблено методики якісного і кількісного аналізу олійної суспензії кверцетину і капсул «Силіцетин». Створено проект аналітичної нормативної документації на препарат.

Проведено фармакологічні дослідження препарату «Силіцетин», які свідчать про його більш високу специфічну активність в порівнянні з існуючими гепатопротекторами.

Окремі фрагменти роботи впроваджені в учбовий процес Київської медичної академії післядипломної освіти їм. П.Л. Шупіка, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

**Особистий внесок дисертанта.** Автором особисто проведено патентний пошук і аналіз літературних даних, що стосуються проблем сучасного стану технології і контролю якості суспензій, екстракції зрідженими газами, виробництва рідких лікарських субстанцій у формі герметизованих твердих желатинових капсул.

Дисертантом особисто досліджено процес екстракції плодів розторопші зрідженими газами (хладонами), проведено якісний і кількісний аналіз одержаної олії.

В наукових роботах, опублікованих зі співавторами, дисертантом вивчено вплив різних способів і режимів диспергування на технологічні й фізико-хімічні характеристики одержаних суспензій, розроблено методики контролю їх якості.

Здобувачем теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію гепатопротекторного препарату «Силіцетин». Спільно зі співавторами розроблені проекти АНД і тимчасового технологічного регламенту на вказаний препарат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на ІIІ Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія» (Харків, 2003 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Україна наукова–2003» (Дніпропетровськ, 2003 р.), Міжвузівській студентській науковій конференції «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2004 р.), VIІ Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і освіта–2004» (Дніпропетровськ, 2004 г).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових робіт, у тому числі - 3 статті у фахових журналах і 1 деклараційний патент України, 3 тези доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація викладена на 158 сторінках машинописного тексту, містить 21 таблицю і 37 рисунків. Бібліографія включає 176 літературних джерел, зокрема 125 іноземних.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розробка технології виділення олії з плодів розторопші**

**зрідженими газами**

В даний час олію плодів розторопші одержують холодним пресуванням насіння з виходом готового продукту в межах 8-15%. Дана технологія не дозволяє здійснити повне знежирення сировини, що призводить до зниження виходу силімарину при подальшій комплексній переробці шроту. Крім того, вказаний спосіб одержання олії не забезпечує його належну мікробіологічну чистоту і стабільність, що є перешкодою до використання його як лікарської субстанції.

Для виділення олії з плодів розторопші нами використовувалася лабораторна установка для екстракції зрідженими газами, яка являє собою замкнуту систему, що дозволяє здійснювати безперервну екстракцію з одночасним упарюванням одержаного продукту і регенерацією екстрагента.

З метою розробки оптимального режиму екстракції нами досліджувалися технологічні властивості сировини та вплив різних факторів на вихід олії розторопші.

Було встановлено, що технологічні властивості плодів розторопші значною мірою залежать від ступеня подрібненості. Насипна густина дрібної фракції (<0,5 мм) була в 1,5-1,7 рази нижче, ніж у вихідної сировини, що вказує на різке збільшення порозності матеріалу при подрібненні. При цьому пористість часток даної фракції знижувалася в 1,7-2,1 рази в порівнянні з неподрібненими плодами.

Вплив способу подрібнення на вищевказані показники виявлявся у меншій мірі. Найменша пористість і порозність досягалася при подрібненні на ексцельсіорі.

Набухання плодів розторопші в зрідженому газі було незначне навіть після подрібнення, що може пояснюватися високим гідростатичним тиском в системі, а також інтактністю хладонів до високомолекулярних сполук, що викликають набухання.

Підвищення вологості вихідного матеріалу до 12% супроводжувалося незначним зниженням виходу продукту в порівнянні з абсолютно сухою сировиною, що свідчить про недоцільність додаткової сушки сировини (табл. 1).

Порівняння ефективності екстракції хладонами – 12 та 22 показало, що вони проявляють однакову екстрагувальну здатність відносно жирної олії плодів розторопші (табл. 1).

Найзначнішими факторами, що впливають на вихід олії, виявилися ступінь подрібненості сировини і швидкість руху екстрагента. Було показано, що фракція плодів розторопші з розмірами часток 0,5–1,4 мм екстрагується з достатньою ефективністю (табл. 1).

Результати дослідження динаміки процесу екстракції залежно від швидкості і напрямку подачі екстрагента показали, що найбільший вихід олії досягається при подачі розчинника знизу вверх із змінною швидкістю (рис. 1).

Таблиця 1.

Вплив вологості, ступеня подрібненості сировини і типу екстрагента

на вихід олії плодів розторопші

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вологість сировини % | Вихід олії, % | | | |
| Неподрібнена | Фракція I  (>1,4 мм) | Фракція II  (0,5-1,4 мм) | Фракція III  (<0,5 мм) |
| Хладон-12 | | | | |
| 0 | 2,7 | 22,5 | 27,9 | 28,4 |
| 5 | 2,3 | 22,6 | 27,6 | 27,6 |
| 8 | 2,3 | 21,6 | 27,4 | 28,0 |
| 10 | 1,8 | 21,4 | 25,6 | 26,8 |
| 12 | 1,8 | 21,3 | 25,0 | 26,2 |
| Хладон-22 | | | | |
| 0 | 3,2 | 23,0 | 28,4 | 28,9 |
| 5 | 2,8 | 23,1 | 28,2 | 28,8 |
| 8 | 2,9 | 21,6 | 27,4 | 28,5 |
| 10 | 2,4 | 22,0 | 27,0 | 28,6 |
| 12 | 2,4 | 21,9 | 27,2 | 27,4 |

Ris1

Рис. 1. Динаміка екстракції плодів розторопші хладоном-22

(наважка сировини 170 г, подача екстрагента знизу).

На підставі одержаних даних були встановлені оптимальні технологічні параметри для стадії екстрагування олії з плодів розторопші:

* екстрагент – хладон-22;
* вологість сировини – 0 - 12 %;
* розмір часток сировини – 0,5-1,4 мм;
* подача екстрагента – знизу вверх;
* питома витрата екстрагента: у перші 10 хв. екстрагування – 120 мл/хв•кг, в подальші 10 хв – 60 мл/хв•кг, впродовж решти періоду – 30 мл/хв•кг;
* співвідношення сировини до екстрагента – 1:2;
* тривалість екстракції – 30 хв.

В результаті аналізу якісних і кількісних характеристик одержаної олії було встановлено, що вона характеризується кращими показниками якості (перекисне, йодне числа, в'язкість) і мікробіологічною чистотою в порівнянні з олією заводського виробництва. Крім того, її вихід в 2-3 рази вищий, ніж за традиційною технологією. Вміст вітамінів і фітостеролів в усіх зразках знаходився практично на одному рівні, а жирнокислотний склад розрізнявся в незначній мірі (табл. 2).

Фармакологічні дослідження показали, що гепатопротекторна активність одержаної нами олії розторопші в комбінації з кверцетином при співвідношенні 10:1 в 1,3-1,4 рази вище, ніж у препарату порівняння „Силібор”.

**Розробка складу і технології суспензії кверцетину**

**в олії розторопші**

Враховуючи низьку розчинність кверцетину в більшості рідин, нами були проведені дослідження з розробки складу і технології олійної суспензії цієї речовини. Як стабілізатори використовувалися різні концентрації ПАР з величиною гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) не більше 7: спен-65, моностеарат гліцерину дистильований (МГД) та дистеарат сахарози (Crodesta F10).

При вивченні поверхнево-активних властивостей розчинів вказаних речовин в олії розторопші було встановлено, що критична концентрація стабілізації спену-65 становить 0,11 %, МГД – 0,3%, дистеарату сахарози – 0,77%. Таким чином, спен-65 володіє найбільшою поверхневою активністю.

Диспергування кверцетину в олії розторопші проводили механічним і ультразвуковим способами з додаванням різних концентрацій ПАР.

Кристалографічний аналіз суспензій, одержаних в різних технологічних режимах, показав, що помітне зменшення розмірів часток кверцетину досягалося при швидкості обертання турбінної мішалки 5000 об/хв і концентраціях спену-65 не менше 0,01%, Crodesta F10 – 2,5 %, МГД – 5,0 %. При менших оборотах мішалки не забезпечувалася необхідна дисперсність твердої фази. Збільшення концентрації ПАР сприяло кращому подрібненню часток з переважанням однорідної за діаметром фракції. Крім того, спостерігалося формування просторової структури, тобто флокульованої суспензії.

Таблиця 2.

Основні показники олії розторопші, одержаної за різними технологіями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники якості | Олія, одержана холодним пресуванням | Олія, одержана екстракцією хладоном-12 | Олія, одержана екстракцією хладоном-22 |
| Зовнішній вигляд | Масляниста рідина жовтого кольору, з невеликим осадом | Масляниста рідина жовтого кольору із зеленуватим відтінком, прозора | |
| В'язкість, мПа • с (при 20°С) | 79,37±0,49 | 55,81±0,53 | 54,71±0,98 |
| Показник заломлення | 1,4734±0,0006 | 1,4730±0,0002 | 1,4726±0,0005 |
| Густина, г/см3 | 0,9122±0,0014 | 0,9112±0,0010 | 0,9113±0,0011 |
| Кислотне число | 4,07±0,16 | 4,40±0,18 | 4,25±0,28 |
| Перекисне число | 29,42±1,31 | 2,34±0,12 | 2,21±0,17 |
| Число омилення | 171,5±7,16 | 172,1±4,54 | 172,7±4,70 |
| Йодне число | 81,78±2,65 | 91,36±1,93 | 99,19±3,92 |
| Залишкова к-ть хладону, % | - | 0,094±0,002 | 0,084±0,003 |
| Мікробна контамінація:  - бактерій, КУО/г  - грибів, КУО/г  - наявність Enterobacteriaceae | 1340  190  відсутні | 60  30  відсутні | 20  10  відсутні |
| Жирнокислотний склад, %:  - пальмітинова кислота  - пальмітолеїнова -«-  - стеаринова -«-  - олеїнова -«-  - лінолева -«-  - ліноленова -«-  - арахінова -«-  - гондоєвая -«-  - бегенова -«-  - лігноцеринова -«- | 6,84  0,60  5,54  33,35  41,72  2,92  3,82  0,99  2,68  0,75 | 7,44  0,65  4,12  19,05  55,35  4,60  2,52  1,06  1,95  0,55 | 6,57  0,29  4,53  20,80  58,25  2,10  3,12  1,06  2,57  0,71 |
| Неомилювальна фракція, % | 1,815±0,037 | 1,617±0,032 | 1,613±0,031 |
| Сума токоферолів, % | 0,383±0,004 | 0,397±0,002 | 0,405±0,005 |
| Сума фітостеролів, % | 0,775±0,003 | 0,724±0,007 | 0,735±0,005 |
| Вміст β- каротину, % | 0,118±0,002 | 0,122±0,004 | 0,120±0,002 |
| Вихід, % від маси сировини | 8-15 | 25-27 | 27-29 |

На основі комп'ютерного аналізу мікрофотозйомок суспензій розраховувався середній діаметр часток кверцетину шляхом.

Залежність середнього діаметра часток олійної суспензії кверцетину від часу диспергування, типу і частоти обертів мішалок і складу ПАР представлена на рис.2.

21_U

Рис. 2. Залежність середнього діаметра часток олійної суспензії кверцетину

від режиму диспергування:

1 – дискова мішалка з частотою обертання 5000 об/хв;

2 – дискова мішалка з частотою обертання 8000 об/хв;

3 – турбінна мішалка з частотою обертання 5000 об/хв.

Одержані дані свідчать про те, що подрібнення часток кверцетину на турбінній мішалці при частоті 5000 об/хв відбувається в перші 15 хвилин у всіх досліджуваних зразках за винятком суспензії з 0,01% спену-65 (30 хвилин). При гомогенізації в реакторі з дисковою мішалкою зі швидкістю 5000 об/хв для досягнення необхідної дисперсності потрібно в 2 рази більше часу. Підвищення частоти обертання до 8000 об/хв призводить до помітного скорочення тривалості обробки і зменшення середнього діаметра часток, однак супроводжується різким розігріванням суміші до 70-90°С вже в перші 5-10 хвилин гомогенізації.

З метою обґрунтування технологічного режиму УЗ - гомогенізації вивчався вплив частоти, потужності і тривалості озвучування на ступінь дисперсності одержаних суспензій.

Результати експериментів показали, що ультразвукову обробку найбільш раціонально проводити при питомій потужності 3 Вт/см2 на частоті 22 або 45 кГц протягом 5 хвилин, а як стабілізатори використовувати 0,1% спену-65, 5% МГД, 2,5-5 % дистеарату сахарози (Crodesta F10). При цьому розмір часток одержаних суспензій знаходився в межах 1 – 4 мкм (рис. 3).

Ris3_U

Рис. 3. Вплив складу ПАР, тривалості і потужності озвучування

на дисперсність олійної суспензії кверцетину:

1 – частота ультразвуку 22 кГц; 2 – 45 кГц;

а – потужність 1 Вт/см2; б – 3 Вт/см2; в – 10 Вт/см2

Для вивчення динаміки седиментації досліджувані зразки суспензій, диспергованих механічним і ультразвуковим способом, поміщали в мірні циліндри об'ємом 50 мл і через певні проміжки часу вимірювали висоту осаду або флокуляту, що утворився.

Встановлено, що максимальна стабільність суспензій, диспергованих механічним способом, досягається при додаванні до них 0,1% спену-65, 5% МГД або 5 % Crodesta F10 (рис. 4).

4_uk

Рис. 4. Динаміка седиментації олійної суспензії кверцетину,

диспергованої в реакторі з турбінною (1) та дисковою (2) мішалкою

(частота обертів 5000 об/хв, час 30 хв);

диспергованої ультразвуком на частоті 22 кГц (3) і 45 кГц (4)

(потужність 3 Вт/см2, час 5 хв).

Озвучені суспензії були значно стабільнішими. Навіть за відсутності ПАР візуально помітний осад з'являвся лише через 6 – 12 годин. При додаванні стабілізаторів утворювався дуже стійкий флокулят, що практично не відшаровувався протягом 1 доби (рис. 4).

В результаті реологічних досліджень було встановлено, що в'язкість одержаних суспензій знаходилася практично на одному рівні при вмісті спену-65 до 1,0%, МГД і Crodesta F10 – до 0,1%, потім різко зростала, що може пояснюватися міцелоутворюванням молекул ПАР, яке супроводжується ущільненням просторової структури флокуляту.

Випробування на приладі «Реотест-2» показали, що суспензії при концентраціях спену-65 до 2,5 % є ньютонівськими рідинами, в'язкість яких не залежить від швидкості течії, що сприяє рівномірному дозуванню препарату в капсули.

З метою автоматизації процедури контролю гомогенності нами був розроблений лабораторний аналізатор однорідності дисперсних систем, принцип дії якого базується на скануючій ІЧ-фотометрії. Для оцінки достовірності і відтворюваності даного приладу через певні проміжки часу проводилося кількісне визначення кверцетину в наважках, відібраних з різних висот циліндра зі зразком суспензії.

Одержані результати показали, що в суспензії без стабілізаторів вже через 1 годину спостерігається значна нерівномірність розподілу часток твердої фази. У зразках з 0,1% спену-65, диспергованих механічним способом, відсотковий вміст кверцетину протягом 3 годин був приблизно однаковим у всьому об'ємі дисперсійного середовища, потім спостерігалося ущільнення флокуляту. При озвучуванні суспензія характеризувалася повною однорідністю складу приблизно протягом 1 доби (рис.5).

5_u

А Б В

Рис. 5. Інтенсивність потоку ІЧ-світла,

що пройшло через шар суспензії, на різній висоті кювети:

А – суспензія без ПАР; Б – диспергована механічно, з 0,1% спену;

В –диспергована ультразвуком, з 0,1% спену.

**Розробка складу і технології препарату «Силіцетин» в капсулах**

Для капсулювання використовувалася суспензія кверцетину, що містила 0,1% спену-65, диспергована протягом 5 хвилин ультразвуком з частотою 22 кГц і потужністю 3 Вт/см2.

Герметизацію капсул проводили різними способами: термозварюванням шва короткочасним нагріванням до 80-120°С; нанесенням 10% розчину желатину у вигляді смуги на область з'єднання тіла капсули з кришкою; мікронапиленням на вказану область клеючих розчинників (в кількості 0,05 мл на 1 капсулу): спирту різної міцності, води і водного ацетону. Сушку здійснювали струменем повітря різної температури до повного випаровування розчинника.

Було встановлено, що найкращими показниками характеризувалися капсули, запаяні шляхом мікронапилення 40-60% спирту або 20% водного ацетону. Враховуючи високу вогненебезпечність і токсичність останнього, в подальшому для герметизації капсул «Силіцетин» використовувався 60% етанол (табл. 3).

Таблиця 3.

Зовнішні характеристики і ступінь герметичності капсул «Силіцетин»,

запаяних різними методами

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Склад клеючого  розчину | Режим  сушки  (зварювання) | | | Кількість герметичних капсул | Характер  шва | | Зовнішній  вид капсул |
| Мікронапилення розчинників | | | | | | | |
| Вода | | 50°С, 5 хв | | 95% | Розм'якшення | | Незначні деформації |
| 20% етанол | | 50°С, 5 хв | | 95% | Розм'якшення | | Поверхня капсул рівна, гладка, без дефектів |
| 40% етанол | | 40°С, 5 хв | | 97% | Еластичний | |
| 60% етанол | | 20°С, 5 хв | | 99% | Еластичний | |
| 80% етанол | | 20°С, 5 хв | | 91% | Крихкий | |
| 96% етанол | | 20°С, 2 хв | | 72% | Дуже крихкий | | Зморщення |
| Ацетон | | 20°С, 2 хв | | 0% | Розм'якшення | | Сильні деформації |
| 20% вод.ацетон | | 50°С, 5 хв | | 98% | | Еластичний | Задовільний |
| 50% вод.ацетон | | 20°С, 5 хв | | 92% | | Розм'якшення | Потьоки барвника |
| Нанесення желатинової стрічки | | | | | | | |
| 10% желатин | | | 50°С, 5 хв | 85% | | Рівний | Задовільний |
| 10% желатин  2 шари | | | 50°С,10 хв | 100% | | Значно  потовщений | Неестетичний товарний вигляд |
| Термозварювання | | | | | | | |
| - | | | 80°С, 20 с | 100% | | Крихкий | Задовільний |
| - | | | 100°С,10 с | 100% | | Дуже крихкий | Незнач.деформації |
| - | | | 120°С, 5 с | 95% | | Дуже крихкий | Незнач.деформації |

На підставі проведених досліджень нами була розроблена технологічна схема промислового виробництва препарату «Силіцетин» (рис. 6).

TehnSh_U

Рис. 6. Технологічна схема виробництва препарату «Силіцетин».

Оцінка якості різних серій капсул «Силіцетин», закладених на зберігання, проводилася за такими показниками: зовнішній вигляд, однорідність маси, розпадання, розчинення, герметичність, тотожність, кількісний вміст кверцетину, однорідність дозування діючої речовини та мікробіологічна чистота.

Результати експериментів показали, що впродовж 18 місяців періоду спостереження капсули «Силіцетин» в контурних коміркових упаковках при зберіганні їх в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°С відповідали всім вимогам, закладеним в проект АНД (табл. 4).

Таблиця 4.

Показники якості капсул «Силіцетин» в процесі зберігання

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Допустимі норми | Термін зберігання, міс. | | | |
| 0 | 6 | 12 | 18 |
| Середня маса капсул, г | 0,3062 –  0,3558 г | 0,3305 | 0,3302 | 0,3287 | 0,3324 |
| Однорідність маси | ± 7,5 % | 6,27 | 6,1 | 6,92 | 5,79 |
| Розпадання, хв | 30 хв | 11,2±0,4 | 10,3±0,3 | 11,4±0,3 | 10,7±0,2 |
| Розчинення, % | 75 – 115% | 80,4±0,6 | 79,3±0,4 | 78,7±0,9 | 78,1±0,7 |
| Герметичність | +\* | + | + | + | + |
| Тотожність:   * на кверцетин * ж/к склад олії | пляма на ТШХ  ГРХ | +  + | +  + | +  + | +  + |
| Кількісний  вміст кверцетину, г | 0,02775 –0,03225 г | 0,0291 | 0,0293 | 0,0290 | 0,0287 |
| Відхилення в дозуванні  діючої речовини, % | ± 15 % | 5,2 | 5,9 | 5,0 | 6,4 |
| Кислотне число олії | Не більше 6,0 | 4,37±  0,08 | 4,26±  0,13 | 4,49±  0,11 | 4,78±  0,15 |
| Перекисне число олії | Не більше 10,0 | 2,20±  0,11 | 2,29±  0,09 | 2,54±  0,07 | 2,78±  0,15 |
| Мікробіологічна  контамінація:  - бактерій, КУО/г  - грибів, КУО/г  - Enterobacteriaceae | Не більше 103  Не більше 102  Не припуск. | 50  30  відсутні | 60  40  відсутні | 60  30  відсутні | 80  40  відсутні |

\* - відповідає вимогам.

# ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично і експериментально обґрунтована склад і технологія виділення жирної олії з плодів розторопші та створено комплексний гепатопротекторний засіб «Силіцетин» у формі твердих желатинових капсул, заповнених олійною суспензією кверцетину, що дозволяє розв'язати проблему комплексної переробки плодів розторопші.
2. Досліджено вплив різних факторів на процес екстракції плодів розторопші зрідженими хладонами. Показано, що найбільший вплив на ефективність процесу роблять подрібненість сировини та швидкість подачі екстрагента.
3. Проведено вивчення якісних і кількісних характеристик олії розторопші, одержаної екстракцією зрідженими газами. Було показано, що дана технологія дозволяє зберігати основні групи БАР в нативному стані та одержувати продукт, мікробіологічна чистота якого на 2 порядки вища, а перекисне число в 9 разів нижче в порівнянні з пресованою олією.
4. Вивчені різні способи диспергування суспензії кверцетину в олії розторопші. Встановлено, що найраціональнішої є гомогенізація в реакторі з турбінною мішалкою зі швидкістю 5000 об/хв протягом 15 хв, або ультразвуком потужністю 3 Вт/см2 на частоті 22 кГц протягом 5 хвилин.
5. Дослідження з вибору стабілізатора показали, що застосування 0,1 % спену-65 як ПАР забезпечує необхідну седиментаційну стійкість і реологічні характеристики суспензії.
6. Запропоновані методика і прилад, засновані на скануючій ІЧ-фотометрії. Проведені експерименти характеризувалися відтворюваністю і достовірністю результатів.
7. Експериментально обґрунтований спосіб герметизації твердих желатинових капсул шляхом мікронапилення 60% етанолу на область шва з подальшою сушкою холодним повітрям, внаслідок чого забезпечувалася герметичність 99% капсул.
8. Проведено фармакологічні випробування препарату «Силіцетин», які свідчать про його більш високу гепатопротекторну та противиразкову активність в порівнянні з існуючими фітопрепаратами на основі розторопші.
9. В результаті проведених досліджень розроблені проекти АНД і тимчасового технологічного регламенту на промислове виробництво капсул «Силіцетин».
10. З використанням фармакоекономічних підходів розрахована проектна собівартість та ціна препарату «Силіцетин». Показано, що вартість капсул забезпечує рентабельність виробництва та конкурентоспроможність на вітчизняному й зарубіжному ринках.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ПУБЛІКАЦІЯХ**

1. Бодрі Хамам Саліх, Дем’яненко В.Г., Дем’яненко Д.В. Розробка складу та технології капсульованої суспензії на основі олії розторопші // Вісник фармації.- 2004.- Т. 39, № 3.- С. 41-44. (Особистий внесок – експериментальна частина, статистична обробка результатів, оформлення статті).
2. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Зинченко А.А., Демьяненко Д.В. Разработка методик контроля качества препарата «Силицетин» // Фармаком.- 2004.- №2. – С. 43-48. (Особистий внесок – експериментальна частина, статистична обробка результатів, оформлення статті).
3. Деримедведь Л.В., Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Демьяненко Д.В. Изучение влияния препарата «Силицетин» на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита // Фармаком.- 2004.- № 3. – С. 45-48. (Особистий внесок – обговорення результатів, статистична обробка експериментальних даних, оформлення статті).
4. Пат. 63301A України, МКВ А61К35/78. Гепатопротекторний лікарський засіб „Силіцетин” (Варіанти) / В.Г. Дем’яненко (Україна), Бодрі Хамам Саліх (Судан), Л.В. Деримедвідь, С.М. Дрововоз, В.С. Кисличенко, Д.В.Дем’яненко (Україна); Національний фармацевтичний університет.- Заявл. 31.03.03; Опубл. 15.01.04, Промислова власність №1.- 4 с.
5. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Демьяненко Д.В. Применение ИК-анализатора для оценки качества суспензий // Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Наука і освіта – 2004». Том 52. Хімія та хімічні технології.- Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004.- С. 60-62.
6. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих. Изучение возможности заполнения твердых желатиновых капсул маслом расторопши // Тез. доп. ІIІ Міжнародної науково-практичної конференції «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія», м. Харків, 21-23 травня 2003 р.- Х.: Вид-во НФаУ, 2003.- С. 100.
7. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих. Изучение седиментационной устойчивости суспензии масла расторопши пятнистой // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Україна наукова – 2003». Том 14. Хімія та хімічні технології.- Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2003.- С. 9-10.

**Хамам Саліх Бадрі Хамам.**  Розробка складу та технології препарату на основі олії розторопші плямистої. – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи. - Національний фармацевтичний університет, Харків, 2005.

Робота присвячена розробці складу та технології нового гепатопротекторного фітопрепарату на основі олії розторопші плямистої у формі твердих желатинових капсул під умовною назвою „Силіцетин”.

В роботі вивчено процес екстракції плодів розторопші зрідженими газами (хладонами). Розроблено технологію виділення жирної олії з даної сировини. Проведено дослідження основних показників якості одержаної олії у порівнянні з продуктом заводського виробництва.

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію суспензії кверцетину в олії розторопші, досліджено її седиментаційну стійкість та реологічні характеристики, розроблено методики якісного та кількісного аналізу суспензії.

Вперше розроблено склад і технологію комплексного гепатопротекторного засобу „Силіцетин” у формі герметизованих твердих желатинових капсул, заповнених олійною суспензією кверцетину. Даний препарат захищений патентом України №63301 А. Фармакологічна активність „Силіцетину” у 1,3-1,4 рази вища, ніж в існуючих фітопрепаратах на основі розторопші.

**Ключові слова:** технологія, „Силіцетин” (Sіlycetinum), суспензія, капсули, допоміжні речовини, екстракція, хладони, розторопша плямиста (Silybum marianum).

**Хамам Салих Бадри Хамам.**  Разработка состава и технологии препарата на основе масла расторопши пятнистой. – Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела. - Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2005.

Работа посвящена разработке состава и технологии нового гепатопротекторного фитопрепарата на основе масла расторопши пятнистой в форме твердых желатиновых капсул под условным названием „Силицетин”.

В работе изучен процесс экстракции плодов расторопши сжиженными газами (хладонами). Установлено, что максимальный выход масла достигается при экстрагировании сырья, измельченного до размеров 1,4 мм, хладоном – 22 в течение 30 минут с переменной скоростью подачи экстрагента. Разработанная технология позволяет решить проблему комплексной переработки плодов расторопши.

Проведены исследования основных показателей качества полученного масла в сравнении с продуктом заводского производства. Установлено, что основные группы БАВ сохраняются в нативном состоянии, микробиологическая чистота экстракционного масла на 2 порядка выше, а перекисное число в 9 раз ниже по сравнению с прессованным маслом.

Разработаны состав и технология суспензии кверцетина на основе масла расторопши, полученного экстракцией сжиженными газами.

Теоретически и экспериментально обоснован выбор стабилизатора. Установлено, что применение 0,1 % спена-65 в качестве ПАВ обеспечивает необходимую дисперсность, вязкость и седиментационную устойчивость суспензии.

Изучены различные способы диспергирования суспензии кверцетина в масле расторопши: механический при различных скоростях вращения турбинной и дисковой мешалок и с применением ультразвука в диапазоне частот 22–45 кГц и мощностей 1–10 Вт/см2. Установлено, что наиболее рациональной является гомогенизация в реакторе с турбинной мешалкой со скоростью 5000 об/мин в течение 15 мин, либо ультразвуком мощностью 3 Вт/см2 на частоте 22 кГц, длительностью 5 минут.

Исследованы седиментационная стойкость и реологические характеристики суспензий, полученных разными способами, разработаны методики их качественного и количественного анализа.

Впервые в Украине для объективного контроля гомогенности фармацевтических суспензий предложены методика и прибор, основанные на сканирующей инфракрасной фотометрии. Воспроизводимость и достоверность результатов подтверждены данными количественного определения дисперсной фазы (кверцетина) в образцах, взятых на различной высоте столба суспензии в экспериментальной кювете.

Впервые разработаны состав и технология комплексного гепатопротекторного средства „Силицетин” в форме герметизированных твердых желатиновых капсул, заполненных масляной суспензией кверцетина.

Одна капсула № 2 содержит 0,3 г масла расторопши, полученного экстракцией сжиженными газами, 0,03 г кверцетина и 0,0003 г спена-65 в качестве стабилизатора. Данный препарат защищен патентом Украины №63301 А.

Герметизация полученных капсул осуществлялась несколькими способами: термосвариванием, нанесением желатиновой ленты и микронапылением склеивающих агентов на шов. Показано, что наибольший процент герметичности обеспечивается путем микронапыления 60% этанола на область шва с последующей сушкой холодным воздухом.

Качество полученных капсул оценивалось по таким показателям: внешний вид, однородность массы, распадаемость, растворение, герметичность, подлинность, количественное содержание кверцетина, однородность дозировки действующего вещества и микробиологическая чистота. Качественные и количественные характеристики препарата оставались стабильными на протяжении 1,5 лет наблюдения.

Фармакологические исследования препарата „Силицетин” показали, что его гепатозащитная и противоязвенная активность в 1,3-1,4 раза выше, чем в существующих фитопрепаратах на основе расторопши.

На основании проведенных исследований разработаны проекты аналитической нормативной документации и временного технологического регламента на капсулы „Силицетин”.

Результаты работы внедрены в учебный процесс Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Национального фармацевтического университета.

**Ключевые слова:** технология, „Силицетин” (Sіlycetinum), суспензия, капсулы, вспомогательные вещества, экстракция, хладоны, расторопша пятнистая (Silybum marianum).

**Hamam Salih Badri Hamam.** Development for Composition and Technology of a Drug on the Basis of Milk Thistle Oil. - The manuscript. The thesis is submitted for the Candidate Degree in Pharmacy on speciality 15.00.01 – Drug Technology and Pharmacy Organization. – The National Pharmaceutical University, Kharkov, 2005.

The thesis is devoted to development of composition and technology for new hepatoprotective phytomedicine on the basis of Milk Thistle oil in the dosage form of liquid filled hard gelatinous capsules under conventional trade name "Silycetin".

In the work process of condensed gas (Freon) extraction of Milk Thistle seeds has been investigated. The manufacturing technology for fat oil from the given crude drug has been developed. Research for the main quality parameters of the oil obtained in comparison with Milk Thistle oil traditionally produced have been carried out.

The composition and technology of quercetin suspension in thistle oil have been theoretically and experimentally proved, its sedimentation stability and rheological characteristics have been investigated, and techniques for quality control of the suspension have been developed.

For the first time the composition and technology for the complex hepatoprotective phytodrug "Silycetin" in the dosage form of sealed solid gelatinous capsules filled with quercetine suspension in Milk thistle oil have been developed. This drug is coverered by the Ukraine patent №63301 A. Pharmacological activity of "Silycetin" is 1,3-1,4 times stronger than of existing phytodrugs based on Milk Thistle (Silybum marianum).

**Key words:** technology, "Silycetin" (Sіlycetinum), suspension, liquid filled capsules, pharmaceutical aids, extraction, freons, Milk Thistle (Silybum marianum).

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